

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

DISSERTATION

**Einfluss einer Beta-Blocker-Therapie auf den
perioperativen Opioidverbrauch**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luisa Margarete Rothe
aus Ilmenau

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhalt

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 | Abbildungsverzeichnis | 7 |
| 3 | Tabellenverzeichnis | 8 |
| 4 | Kurzzusammenfassung | 9 |
| 5 | Abstract | 11 |
| 6 | Einleitung | 13 |
| 6.1 | Operationen und Kardiovaskuläre Erkrankungen im demographischen Wandel | 13 |
| 6.2 | Beta-Blocker-Therapie | 15 |
| 6.3 | Opioide im perioperativen Kontext | 18 |
| 6.4 | Das kardiale Opioidsystem | 21 |
| 6.5 | Die Cross-Talk-Hypothese | 23 |
| 6.6 | Einfluss von Beta-Blockern auf das perioperative Schmerzverhalten | 24 |
| 7 | Fragestellung | 26 |
| 8 | Methoden | 27 |
| 8.1 | Studiendesign | 27 |
| 8.2 | Studienpopulation | 28 |
| 8.3 | Studienablauf | 29 |
| 8.4 | Datenerhebung | 30 |
| 8.4.1 | Basischarakteristika | 30 |
| 8.4.2 | Perioperative Daten inklusive Aufwachraum (AWR) | 31 |
| 8.4.3 | Postoperative Daten | 32 |
| 8.5 | Berechnung von Äquivalenzdosen | 33 |
| 8.6 | Statistik | 35 |
| 9 | Ergebnisse | 36 |
| 9.1 | Studienpopulation | 36 |
| 9.2 | Demographische und morphometrische Daten | 37 |
| 9.3 | Perioperative Phase | 40 |
| 9.4 | Einfluss der Beta-Blockade auf den perioperativen Opioidverbrauch | 44 |
| 9.5 | Multiple Regression mit Confounder-Adjustierung | 45 |
| 9.6 | Morphin-Index logarithmiert (Regressionskoeffizient exponenziert) | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 10 Diskussion | 54 |
| 10.1 Perioperativer Opioidverbrauch bei Patient*innen mit und ohne chronischer Beta-Blocker-Therapie..... | 54 |
| 10.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen | 60 |
| 10.3 Perioperative Komplikationen..... | 60 |
| 10.4 Einflussfaktoren auf die perioperative Morphinäquivalenzdosis und mögliche Erklärungsansätze..... | 64 |
| 10.4.1 Alter | 64 |
| 10.4.2 Geschlecht..... | 66 |
| 10.4.3 Art der Operation..... | 69 |
| 10.4.4 Anästhesiedauer | 70 |
| 10.5 Limitationen der Studie..... | 70 |
| 10.6 Fazit und mögliche Bedeutung für die Anästhesiologie und Intensivmedizin und Überlegungen zur Zukunft | 71 |
| 11 Literaturverzeichnis | 72 |
| 12 Anhang..... | 88 |
| 12.1 Delir-Scores..... | 88 |
| 12.2 Schmerz-Scores..... | 90 |
| 13 Eidesstattliche Versicherung..... | 92 |
| 14 Lebenslauf | 93 |
| 15 Danksagung..... | 94 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|--|
| ACE- Inhibitoren | <i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren</i> |
| ACC/AHA | <i>American College of Cardiology/American Heart Association</i> |
| ASA | <i>American Society of Anaesthesiologists' physical status</i> |
| AT-1-Rezeptorblocker | Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten |
| AUDIT | <i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i> |
| AV-Knoten | Atrioventrikularknoten |
| AWR | Aufwachraum |
| BioCog | <i>Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> |
| BPS/BPS-NI | <i>Behavioural Pain Scale/Behavioural Pain Scale - Non Intubated</i> |
| cAMP | Cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CAM (-ICU) | <i>Confusion Assessment Method (for the Intensive Care Unit)</i> |
| CANTAB | <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i> |
| CCM | Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte |
| COPD | <i>Chronic Obstructive Pulmonal Disease</i> |
| CPOT | <i>Critical-Care Observation Tool</i> |
| CVK | Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum |
| d | Tag |
| d.h. | das heißt |
| DOR | δ -Opioid-Rezeptor |
| DSM-V | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder</i> |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| GPCR | <i>G-Protein Coupled Receptor</i> |
| h | Stunde |
| HWZ | Halbwertszeit |
| ICD-10 | <i>10th revision of the International Statistical Classification of Diseases</i> |
| ICU | <i>Intensive Care Unit</i> |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> |
| kg | Kilogramm |

| | |
|----------------|--|
| KI | Konfidenzintervall |
| KOR | κ-Opioid-Rezeptor |
| mg | Milligramm |
| min | Minuten |
| MMSE | <i>Mini Mental State Examination</i> |
| mgI. | möglich |
| MOR | μ-Opioid-Rezeptor |
| mRNA | <i>messenger Ribonucleic Acid</i> |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| μg | Mikrogramm |
| n | Anzahl |
| NRS | <i>Numeric Rating Scale</i> |
| NSTEMI | Nicht-ST-Hebungs-Infarkt |
| Nu-DESC | <i>Nursing Delirium Detection Score</i> |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OP | Operation |
| OR | Opioid-Rezeptoren |
| OSAS | obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| p | Signifikanzwert |
| PACU | <i>Postanesthesia Care Unit</i> |
| pAVK | peripher Arterielle Verschlusskrankheit |
| PCIA | <i>Patient Controlled Intravenous Anesthesia</i> |
| periop. | Perioperative |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| POCD | postoperative kognitive Dysfunktion |
| POD | postoperatives Delir |
| r | Korrelationskoeffizient r |
| R ² | Bestimmtheitsmaß |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron System |
| RASS | <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i> |
| rBNP-45 | <i>(rat) Brain Natriuretic Peptide 45</i> |

| | |
|-------|---|
| RCRI | <i>Revised Cardiac Risk Index</i> |
| RCT | <i>Randomised Controlled Trial</i> |
| s. | siehe |
| SE | Standardfehler |
| s.o. | siehe oben |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Science</i> |
| STEMI | ST-Hebungs-Infarkt |
| s.u. | siehe unten |
| TEP | Totalendoprothese |
| TIA | Transitorische Ischämische Attacke |
| TIVA | Total Intravenöse Anästhesie |
| u.a. | unter anderem |
| UMC | <i>University Medical Center Utrecht</i> |
| vs. | Versus |
| WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| z.B. | zum Beispiel |

2 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Anzahl der Operationen in Deutschland 2005 vs. 2018 in den Altersgruppen über 45 Jahre | 14 |
| Abbildung 2: klinischer Ablauf/Visitenplan der BioCog-Studie | 30 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm Studienpopulation..... | 37 |
| Abbildung 4: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index und Dosisäquivalenz der Beta-Blocker..... | 45 |
| Abbildung 5: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index und Alter..... | 47 |
| Abbildung 6: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index und Geschlecht | 48 |
| Abbildung 7: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index und Dauermedikation mit Beta-Blockern..... | 49 |
| Abbildung 8: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index und Anästhesiedauer | 49 |
| Abbildung 9: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index und Art der Operation..... | 50 |
| Abbildung 10: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index logarithmiert und Geschlecht..... | 52 |
| Abbildung 11: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index logarithmiert und Anästhesiedauer..... | 53 |

3 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Die zehn häufigsten Todesursachen (gruppiert nach ICD-10) im Jahr 2015 in Deutschland | 14 |
| Tabelle 2: Fentanyl und Remifentanyl als intraoperativ applizierte Opioide | 20 |
| Tabelle 3: Morphin und Piritramid | 21 |
| Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie | 28 |
| Tabelle 5: Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation | 32 |
| Tabelle 6: Opioide mit entsprechender therapeutischer Potenz | 34 |
| Tabelle 7: Betablocker mit entsprechender täglicher Zieldosis | 34 |
| Tabelle 8: Demographische und morphometrische Daten | 38 |
| Tabelle 9: Vorerkrankungen | 39 |
| Tabelle 10: Perioperative Daten | 41 |
| Tabelle 11: Daten Aufwachraum | 42 |
| Tabelle 12: Postoperative Daten | 43 |
| Tabelle 13: multiple Regressionsanalyse für Morphin-Index | 46 |
| Tabelle 14: Multiple Regressionsanalyse, Morphin-Index logarithmiert | 51 |

4 Kurzzusammenfassung

Einleitung: In unserer demographisch zunehmend alternden Gesellschaft sind weiterhin kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. Beta-Blocker spielen hier eine zentrale Rolle in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Im perioperativen Kontext erhalten Patient*innen darüber hinaus Opiode als tragende Säule der Analgesie. Zuletzt mehrten sich Hinweise, dass eine kurzzeitige, intravenöse Beta-Blocker-Therapie den perioperativen Opioid-Bedarf günstig beeinflussen könnte. Physiologisch wird hier ein potentieller Cross-talk zwischen G-Protein-gekoppelten Beta-Adreno- und Opioidrezeptoren angenommen, wie er bereits in experimentellen Studien gezeigt werden konnte. Ob jedoch auch eine chronische Beta-Blocker-Therapie einen Einfluss auf den perioperativen Opioidbedarf haben könnte, ist bislang nicht untersucht.

Methoden: Die im Rahmen der prospektiven Observationsstudie namens BioCog erhobenen Daten wurden *post hoc* bezüglich der Fragestellung ausgewertet. Ältere Patient*innen (≥ 65 Jahre), die sich einer elektiven Operation unterzogen, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Weitere Voraussetzungen waren eine totalintravenöse Allgemeinanästhesie sowie die Erfassung eines Anästhesieprotokolls mittels COPRA 6[®]. Anhand dieser Kohorte wurden zwei Gruppen gebildet: mit und ohne chronische Beta-Blocker-Therapie. Zur Berechnung der kumulativen perioperativen Opioidmenge wurden die verabreichten Opiode in ihre jeweiligen Morphinäquivalenzdosen umgerechnet. Die Äquivalenzdosen der Beta-Blocker entsprechen dem Prozentwert der Maximaldosis des jeweiligen Beta-Blocker-Typs. Anhand des Morphin-Index (gewichtsbereinigte Morphinäquivalenzdosis) erfolgte die multiple Regressionsanalyse zur Ermittlung unabhängiger Prädiktoren.

Ergebnisse: Insgesamt wurden in die BioCog-Studie 747 Patient*innen in Berlin eingeschlossen, von 439 ausgewerteten Anästhesieprotokollen in COPRA 6[®] wurden Fälle mit Anästhesiezeiten unter 60 Minuten sowie balancierte Allgemeinanästhesien und regionale Anästhesieverfahren ausgeschlossen. Von 106 eingeschlossenen Patient*innen bestand bei 37 eine Dauermedikation mit Beta-Blockern. Patient*innen mit Beta-Blocker-Therapie hatten präoperativ signifikant häufiger einen arteriellen Hypertonus (94,6%), ein chronisches Nierenversagen (27%) und eine Hyperlipoproteinämie (51,4%). Patient*innen mit und ohne Beta-Blockade unterschieden sich nicht bezüglich der kumulativen perioperativen

Morphinäquivalenzdosis (230,9 vs. 214,8mg). Die lineare Regressionsanalyse ergab keinen Zusammenhang zwischen den Äquivalenzdosen von Opioiden und Beta-Blockern mit einem Regressionsäquivalent für Beta-Blocker mit $B = 0,01$ (95% Konfidenzintervall = -0,12; 0,14; $p = 0,878$). Als prädiktive Faktoren für einen erhöhten Morphin-Index erwiesen sich ein höheres Alter, männliches Geschlecht, längere Anästhesiedauer und Operationen des Körperstamms.

Schlussfolgerung: Patient*innen mit einer Beta-Blocker-Therapie präsentierten die hierfür indizierten Erkrankungen. Eine chronische Beta-Blockade hatte keinen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch. Der weitere perioperative Verlauf ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Translation der bisherigen Ergebnisse einer intravenösen Beta-Blocker-Therapie zur Reduktion des perioperativen Opioidbedarfs konnte somit nicht erfolgen.

5 Abstract

Introduction: In our demographically increasingly aging society, cardiovascular diseases continue to be the most common cause of death. Beta-blockers play a central role in the treatment of cardiovascular diseases. In the perioperative context, patients also receive opioids as a mainstay of analgesia. Recently, there is increasing evidence that short-term intravenous beta-blocker therapy may favorably influence perioperative opioid requirements. Physiologically, a potential cross-talk between G-protein-coupled beta-adrenergic and opioid receptors is assumed here. This has already been shown in experimental studies. However, whether chronic beta-blocker therapy could also have an influence on perioperative opioid requirements has not yet been investigated.

Methods: Data collected in the prospective observational study *BioCog* were analyzed post hoc. Elderly patients (≥ 65 years) undergoing elective surgery were included in the analysis. Additional requirements were total intravenous general anesthesia and recording of an anesthesia protocol using COPRA 6[®]. Based on this cohort, two groups were formed: with and without chronic beta-blocker therapy. To calculate the cumulative perioperative opioid amount, the administered opioids were converted to their respective morphine equivalent doses. Beta blocker equivalent doses correspond to the percentage of the maximum dose of each beta-blocker type. Multiple regression analysis was performed using the morphine-index to identify independent predictors.

Results: A total of 747 patients were included in the BioCog study in Berlin; of 439 evaluated anesthesia protocols in COPRA 6[®], cases with a duration of anesthesia under 60 minutes as well as balanced general anesthesia and regional anesthesia procedures were excluded. Of 106 patients included, 37 were on continuous beta-blocker medication. Patients with beta-blocker therapy were preoperatively significantly more likely to have arterial hypertension (94.6%), chronic renal failure (27%), and hyperlipoproteinemia (51.4%). Patients with and without beta-blockade did not differ in terms of cumulative perioperative morphine equivalent dose (230.9 vs. 214.8mg). Linear regression analysis revealed no association between opioid and beta-blocker equivalent doses with a regression equivalent for beta-blockers of $B = 0.01$ (95% confidence interval = -0.12; 0.14; $p = 0.878$). Predictive factors for increased morphine-index were older age, male sex, longer duration of anesthesia and surgery of the trunk.

Conclusion: Patients on beta-blocker therapy presented the indicated diseases. Chronic beta-blockade had no effect on perioperative opioid consumption. Perioperative comparison showed no differences between the two groups. Thus, a translation of the previous results of intravenous beta-blocker therapy to reduce perioperative opioid requirements could not be made.

6 Einleitung

6.1 Operationen und Kardiovaskuläre Erkrankungen im demographischen Wandel

Die Medizin trägt dazu bei, dass die Menschen zunehmend älter werden. Insbesondere dank optimierter Langzeittherapien chronisch kranker Patient*innen überleben diese immer länger. Zu den häufigsten chronischen Krankheiten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, sie sind ebenfalls die häufigste Todesursache in Deutschland und Europa (1). Im Jahr 2016 waren 37,2% aller Sterbefälle darauf zurückzuführen, gefolgt von Krebserkrankungen mit 25,3% (2). Laut Statistischem Bundesamt werden vier der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen zugeordnet. Hierbei steht an erster Stelle die koronare Herzkrankheit (chronische ischämische Herzkrankheit und Herzinfarkt), gefolgt von der Herzinsuffizienz und der hypertensiven Herzkrankheit (s. Tabelle 1) (3). Auch die weltweiten Todesfälle aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nahmen zwischen 1990 und 2013 um 41% zu, aufgrund des Bevölkerungswachstums, der Bevölkerungsalterung und epidemiologischer Krankheitsveränderungen (4, 5). Nach Prognosen des statistischen Bundesamtes wird die Zahl der 65 Jährigen und Älteren in Deutschland zwischen 2008 und 2030 um mehr als 30% steigen (6).

Durch die ebenfalls kontinuierliche Verbesserung der Operationstechniken, der Anästhesie sowie intensivmedizinischer Möglichkeiten werden zudem zunehmend Patient*innen in immer höherem Alter operiert (s. Abbildung 1). Neben einer generellen Erhöhung der Anzahl durchgeführter Operationen lagen in 2018 die meisten Operationen nicht mehr nur im Altersbereich der 65-70-jährigen, sondern auch im Bereich der 80 bis 85-jährigen (Abbildung 1) (7). In Folge des demografischen Wandels ist mit einer weiteren Zunahme der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen zu rechnen. Durch eine verbesserte Langzeitprognose aufgrund der stetigen Weiterentwicklung kardiovaskulärer Therapieoptionen ist ebenso von einer weiteren Progredienz der Operationen in der älteren Population auszugehen. Es gibt chirurgische und konservative Therapieverfahren. In der medikamentösen Therapie kommen vor allem die Medikamentengruppen der ACE-Inhibitoren bzw. AT-1-Rezeptorblocker, Calciumantagonisten, Diuretika und Herzglykoside zur Anwendung.

Neben den genannten, spielen Beta-Blocker eine zentrale Rolle in der Therapie des arteriellen Hypertonus sowie in der Behandlung von Herzerkrankungen, wie der Herzinsuffizienz und der Koronaren Herzkrankheit (8-10).

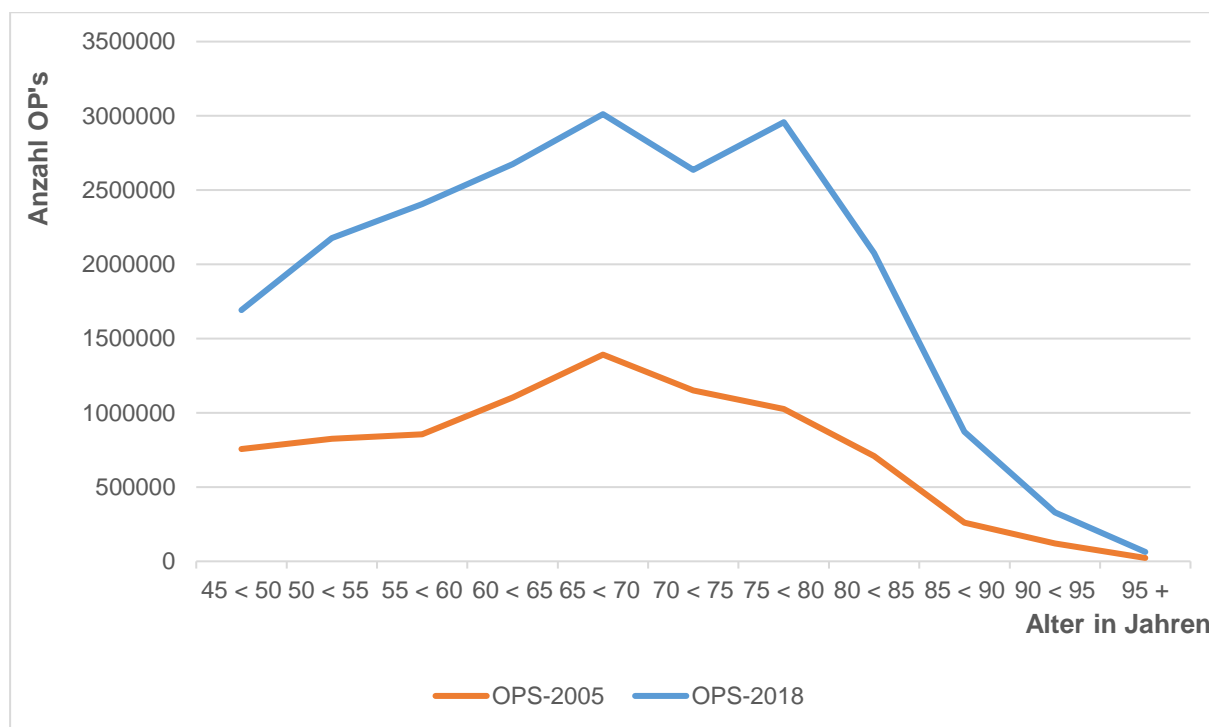


Abbildung 1: Anzahl der Operationen in Deutschland 2005 vs. 2018 in den Altersgruppen über 45 Jahre (7)

Tabelle 1: Die zehn häufigsten Todesursachen (gruppiert nach ICD-10) im Jahr 2015 in Deutschland (3)

| Position | ICD-10 | Todesursache | Sterbefälle | |
|----------|--------|--|-------------|-------------|
| | | | Anzahl | Anteil in % |
| 1 | I25 | Chronische Ischämische Herzkrankheit | 76013 | 8,2 |
| 2 | I21 | Akuter Myokardinfarkt | 49210 | 5,3 |
| 3 | I50 | Herzinsuffizienz | 47414 | 5,1 |
| 4 | C34 | Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge | 45224 | 4,9 |
| 5 | F03 | Nicht näher bezeichnete Demenz | 31939 | 3,5 |

| | | | | |
|----|-----|---|-------|-----|
| 6 | J44 | Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit | 31073 | 3,4 |
| 7 | I11 | Hypertensive Herzkrankheit | 25365 | 2,7 |
| 8 | J18 | Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet | 19368 | 2,1 |
| 9 | C50 | Bösartige Neubildung der Brustdrüse | 18295 | 2,0 |
| 10 | R99 | Sonstige ungenau oder nicht näher bezeichnete Todesursachen | 15546 | 1,7 |

Daten vom statistischen Bundesamt (3). ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (10.Revision). Kardiovaskuläre Erkrankungen sind grau hinterlegt

6.2 Beta-Blocker-Therapie

Im Rahmen vieler kardiovaskulärer Grunderkrankungen ist eine Beta-Blockade ein wichtiger Therapieansatz. Beta-Blocker sind kompetitive Antagonisten an Beta-Adrenozeptoren und hemmen somit die Sympathikusaktivität. Das adrenerge System (Sympathikus) ist eines der wichtigsten hormonellen Regulationsinstrumente des Körpers, sich schnell und effizient auf physische und psychische Belastungen einzustellen. Eine Überfunktion dieses Systems scheint jedoch einer der Pathomechanismen bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie sowie anderer kardiovaskulärer Erkrankungen zu sein (11). Zu den Mediatoren des Sympathikus zählen Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin. Deren spezifische Wirkungen im Körper werden über Adrenozeptoren vermittelt. Adrenozeptoren sind membranständige G-Protein-gekoppelte Oberflächenrezeptoren (GPCR). Aufgrund ihrer Molekularbiologie und Wirkungsweise werden sie in Alpha- und Beta-Adrenozeptoren unterteilt. Eine Stimulierung der Alpha-Rezeptoren hat keinen nennenswerten Effekt auf die myokardiale Funktion, sie vermitteln vorwiegend vaskuläre und metabolische Katecholamineffekte. Beta-Rezeptoren sind überwiegend für kardiale, aber auch für vaskuläre und bronchiale Effekte verantwortlich (12). Die Beta-1-Rezeptoren befinden sich insbesondere am Herzen in hoher Dichte, aber auch in der Niere und im Fettgewebe (13). Sie dienen unter physiologischen Bedingungen der Leistungsanpassung. Eine Stimulierung dieser Rezeptoren am Herzen steigert die Kontraktilität (positive Inotropie), die Herzfrequenz (Chronotropie),

Relaxationsfähigkeit (Lusitropie) und verringert die Überleitungszeit am Herzen (Dromotropie). Die Beta-2-Rezeptoren kommen vor allem in der glatten Muskulatur der Blutgefäße, der Bronchien, des Uterus und des Darmes vor. Eine Beta-2-Stimulierung führt zu Vaso- und Bronchodilatation und vermehrter Glycogenolyse in Skelettmuskulatur und Leber (14, 15).

Beta-Blocker ähneln in ihrer molekularen Struktur den Katecholaminen, speziell dem Isoprenalin. Im Gegensatz zu diesen aktivierenden, neuroendokrinen Transmittern löst eine Rezeptorbindung des Beta-Blockers keine katecholaminerge Wirkung aus. Solange die Bindungsstelle des Beta-Adrenozeptors nicht wieder freigegeben wird, können körpereigene Katecholamine nicht binden. In der Pharmakologie werden solche Arzneimittel als kompetitive Antagonisten bezeichnet, da sie mit dem biologischen Rezeptorliganden um die Bindungsstelle konkurrieren. Somit wirken Beta-Blocker negativ chrono-, dromo-, ino- und lusitrop, wodurch Herzarbeit und Herzfrequenz sinken (16, 17). Durch die Beta-Blockade verringert sich u.a. das Herzminutenvolumen (Schlagvolumen x Herzfrequenz pro Minute). Durch Inhibierung renaler Beta-1-Rezeptoren wird die Reninausschüttung vermindert, infolgedessen nimmt die renale Perfusion ab und es kommt zu einer reduzierten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Der Blutdruck-senkende Effekt von Beta-Blockern ist noch nicht ganz abschließend geklärt. Neben der kardialen Wirkung wird auch die verminderte Aktivität des RAAS als bedeutsam angesehen (18).

Ein wichtiger pharmakodynamischer Unterschied zwischen den einzelnen Beta-Blockern liegt in ihrer Selektivität für den Beta-1- und Beta-2-Rezeptortyp. Aufgrund des überwiegenden Vorkommens der Beta-1-Rezeptoren am Herzen werden sie auch als kardioselektiv bezeichnet. Vorteil der Beta-1-selektiven Antagonisten ist, dass sie in entsprechend (niedriger) Dosis die vasodilatierenden, bronchodilatierenden und Glykogenolyse-vermittelnden Beta-Rezeptoren aussparen. Als Konsequenz werden die wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen, wie Vasokonstriktion mit Störung der peripheren Durchblutung, Bronchokonstriktion und Hypoglykämien vermindert. Letztere sind vor allem bei Insulin- oder Sulfonylharnstoff-behandelten Diabetikern gefährlich, da die durch Hypoglykämie bedingte Sympathikusaktivierung durch Beta-Blocker unterdrückt wird. Es kommt zu einer Maskierung von Hypoglykämie-Warnsymptomen, wie Tachykardie, Schwitzen und Tremor. Daher sind sie bei einem Diabetes Mellitus mit großer Vorsicht einzusetzen. Bei chronisch obstruktiven

Lungenerkrankungen, wie dem Asthma Bronchiale und der COPD, sollte ebenfalls eine intensive Risiko-Nutzen-Abwägung vor einer Beta-Blocker-Therapie stattfinden, da sie insbesondere bei Asthmapatienten zu lebensbedrohlichen Bronchokonstriktionen führen können. Selektive Beta-Blocker zeigen somit in üblichen Dosierungen weniger Nebenwirkungen als nicht-selektive Beta-Blocker (16).

Beta-Blocker werden in den Leitlinien zur Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion bei klinisch stabilen symptomatischen Patient*innen (NYHA II-IV) empfohlen (9). Studien konnten eine Senkung der Gesamtmortalität für Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz zeigen, die bereits ACE-Hemmer und Diuretika erhielten. Zudem war die herzinsuffizienzbedingte Mortalität, die Inzidenz des plötzlichen Herztodes und die Anzahl der Hospitalisierungen reduziert (19-22). Ein weiteres Einsatzgebiet der Beta-Blocker stellt die Therapie der tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen dar. Beispielsweise beim Vorhofflimmern nutzt man neben den frequenzsenkenden Eigenschaften, die herabgesetzte Erregungsleitungsgeschwindigkeit am AV-Knoten und dadurch verlangsamte Überleitung der Erregung von den Vorhöfen auf die Kammern. Mit Hilfe der verminderten Herzfrequenz, sowie Myokardkontraktilität, werden der Energie- und Sauerstoffverbrauch des Myokards vermindert und die Diastolendauer verlängert. Eine verlängerte Diastole kann die Koronarperfusion verbessern. Etwaige Effekte nutzt man u.a. bei der Intervallbehandlung der Angina Pectoris oder Herzinsuffizienztherapie s.o. (20, 22-24). Außerdem sind sie bei koronarer Herzkrankheit und Postinfarktpatienten prognostisch günstig und dienen der Reinfarktprophylaxe (25). Gegenstand aktueller Diskussionen ist eine „antifibrillatorische Wirkung“, die vermutlich durch den antiischämischen Effekt bedingt ist (26).

Beta-Blocker haben demnach eine herausragende Stellung in der Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund ihrer wirksamen Senkung des Sympathikotonus finden sie zusätzlich Anwendung in der Therapie von: Phäochromozytom (nach vorheriger Gabe eines Alpha-Blockers), Portale Hypertension mit Prophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung, Hyperthyreose, Tremor, Angstzuständen, Migräneprophylaxe, Weitwinkelglaukom, hyperkinetisches Herzsyndrom (26).

6.3 Opiode im perioperativen Kontext

Ziele der Allgemeinanästhesie bestehen unter anderem darin, das Bewusstsein und die Schmerzempfindung der Patient*innen auszuschalten, um chirurgische Eingriffe zu ermöglichen. Zu den zentralen Aufgaben der Anästhesist*innen gehört neben der Sicherung der Vitalfunktionen, die Therapie akuter perioperativer Schmerzen. Hierfür zählen Opiode zu den potentesten und am meisten eingesetzten Substanzen in der Anästhesie und postoperativen Schmerztherapie (27).

Opiode bewirken einen analgetischen Effekt durch Aktivierung der Opioid-Rezeptoren (OR). Bislang wurden drei Opioidrezeptoren charakterisiert μ - (MOR), δ - (DOR) und κ - Opioid-Rezeptoren (KOR), die im zentralen und peripheren Nervengewebe in verschiedener Dichte exprimiert werden. Opioidrezeptoren sind auf Zellmembranen an inhibitorische G-Proteine gekoppelt. Ihre Aktivierung führt zu einer Hemmung der Adenylatcyclase mit konsekutiver Reduzierung des intrazellulären Botenstoffes cAMP. In der Folge werden Phosphorylierungsvorgänge inhibiert, Kalium-Kanäle öffnen sich und spannungsabhängige Kalzium-Kanäle schließen sich. Durch Änderung der Ionenströme, sinkt die Erregbarkeit von Neuronen wie auch die Transmitterfreisetzung aus Nervenendigungen. Zusammenfassend unterbrechen Opiode die durch schmerzhafte Reize ausgelösten elektrischen Signale (28, 29).

Die im Rahmen der Narkose eingesetzten Opiode binden vornehmlich am μ -Rezeptor, in geringerem Maße auch am κ -Rezeptor. Die ausgeprägte spinale und supraspinale Analgesie erfolgt nach Erregung der μ_1 -Rezeptoren, gleichzeitig kommt es jedoch zu atemdepressiven Effekten, durch Aktivierung der μ_2 -Rezeptoren. Die κ -Rezeptoren haben neben der spinalen Analgesie auch eine sedierende Wirkung, aufgrund ihrer hohen Rezeptordichte im Kortex (30, 31).

Folgende Vorteile bietet der Einsatz von Opioiden in der Anästhesie:

- Ausgeprägte analgetische Wirkung
- Geringe hämodynamische Beeinflussung, keine Arrhythmogenität
- Wohlbefinden, Euphorie
- Erleichterung der kontrollierten Beatmung
- Bessere Toleranz des Endotrachealtubus
- Kaum Leber- und Nierentoxizität

- Postoperative Analgesie (außer bei Remifentanyl)
- Antagonisierbarkeit (z.B. mit Naloxon)

Opioide haben folgende Nachteile bzw. unerwünschte Nebenwirkungen:

- Unzureichende Reflexdämpfung
- Keine Amnesie
- Erhöhter Muskeltonus bis hin zur Muskelrigidität (v.a. Thoraxmuskulatur)
- Verlängerte Aufwachphase (außer bei Remifentanyl)
- Postoperative Atemdepression
- Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)
- Obstipationen

Im klinischen Alltag eingesetzte Opiode sind, Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Fentanyl und Remifentanyl untersucht, weshalb deren pharmakologische Eigenschaften in Tabelle 2 gegenübergestellt werden.

Wiederholt wird ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen Delirs (POD) und der Einnahme von Opioiden beschrieben (32, 33). Opiode haben bekanntermaßen psychoaktive und dämpfende Wirkung auf die kortikale Funktion und bewirken eine verminderte kognitive Leistung, welche für das Delirium charakteristisch ist. Es wird angenommen, dass das Opioid-induzierte Delirium das Ergebnis einer Unteraktivität des cholinergen Systems ist (34). Radtke et al. verdeutlichten, dass die Menge und die Art des intraoperativen Opioids entscheidende Faktoren in der Entwicklung eines POD darstellen (35). So zeigte sich der Einsatz von Fentanyl gegenüber Remifentanyl als unabhängiger Prädiktor für POD (35, 36).

Tabelle 2: Fentanyl und Remifentanyl als intraoperativ applizierte Opiode (26, 30, 37)

| | Fentanyl | Remifentanyl |
|---|--|--|
| Analgetische Potenz (Morphin = 1) | ca. 100-fach | Ca. 200-fach |
| Max. Wirkungseintritt (min) | 5-8 | 1,5-2 |
| Minimale Wirkdauer (min) | 20-30 | 10 |
| Kontextsensitive Halbwertszeit* nach 4h Dauerinfusion (min) | > 200 | 3-4 |
| Pharmakokinetik | Stark lipophil, durchdringt rasch Blut-Hirn-Schranke | Weniger stark lipophil, rasches Gleichgewicht zwischen Blut und ZNS |
| Metabolisierung | > 90% hepatisch | Inaktivierung durch unspezifische Plasma-Esterasen im Blut, hohe Gesamtclearance (unbeeinflusst von Alter, Körpergewicht, Geschlecht) |
| Vorteil | Rasche Anflutung im ZNS; gute Analgesie bis in postoperative Phase; Leitsubstanz der Opioid-Analgetika in der Anästhesie | Sehr kurze Wirkdauer; keine Kumulation; kein Überhang nach Narkose (geringe kontextsensitive Halbwertszeit); Dosisanpassung bei Leber-/Niereninsuffizienz nicht erforderlich |
| Nachteil | Schlecht steuerbar; kontextsensitive Halbwertszeit steigt mit zunehmender Infusionsdauer an (Bolusgabe), akkumuliert im Fettgewebe; postoperative Atemdepression mgl. Serotonin-Syndrom (bei serotoninerger Vormedikation) | Keine postoperative Analgesie; teuer Fraglich: akute Toleranzentwicklung mit erhöhtem Opioidbedarf; postoperative Hyperalgesie |

*kontextsensitive Halbwertszeit: Halbwertszeit eines Medikamentes in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer

Zur Ausleitung der Narkose und postoperativen Analgesie im Aufwachraum (AWR) wurden in dieser Arbeit Morphin und Piritramid eingesetzt, weshalb auch deren pharmakologische Eigenschaften in Tabelle 3 dargestellt sind.

Tabelle 3: Morphin und Piritramid (modifiziert nach (26, 30, 37))

| | Morphin | Piritramid |
|--------------------------------------|--|---|
| Analgetische Potenz (Morphin = 1) | 1 | Ca. 0,7 |
| Max. Wirkungseintritt (min) | 15 | 10-15 |
| Wirkdauer | 2-4 h | 6-8 h |
| Pharmakokinetik | Gute Resorption, aber geringe Bio-Verfügbarkeit, da ausgeprägte hepatische Metabolisierung, hoher „First-Pass-Effekt“ | Hohe Lipophilie, höhere Kontextsensitive HWZ |
| Metabolisierung | Hepatisch, renale Elimination der Metabolite | Fast vollständig hepatisch |
| Vorteil | Goldstandard in Opioidtherapie und Referenzopioide; langsame Anflutung im ZNS; viele Applikationsformen | Patienten kontrollierte Analgesie (PCIA); geringer emetisch, geringere Euphorie, vermindertes Suchtpotential, geringe kreislaufdepressive Effekte |
| Nachteil | Obstipation und Übelkeit regelhaft; Histaminfreisetzung -> Kontraindikation bei Asthma Bronchiale; Kumulationsgefahr bei Dauertherapie und/oder Niereninsuffizienz | |

Neben ihrem analgetischen Effekt haben Opiode auch eine zentral vermittelte Wirkung auf das kardiovaskuläre System. Sie induzieren Hypotension und Bradykardie, gesteuert durch das dorsale vagale System (38). Zudem konnte gezeigt werden, dass OR nicht nur im zentralen und peripheren Nervensystem vorkommen, sondern auch auf anderen Organen exprimiert werden.

6.4 Das kardiale Opioidsystem

In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass OR nicht nur im zentralen und peripheren Nervensystem vorkommen, sondern auch auf anderen Organen exprimiert werden. Regulatorische Funktionen lokaler Opioidsysteme konnten unter anderem in der

Lunge (39), im Darm (40) und insbesondere im Herzen (41, 42) nachgewiesen werden. Bisherige Studien konnten die Existenz kardialer OR im atrialen und ventrikulären Myokard verschiedener Säugetiere nachweisen. Interessanterweise fanden die überwiegende Mehrzahl an Rezeptorbindungsstudien κ - und δ -OR am Herzen, bei Abwesenheit von μ -Rezeptoren (43-47). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gelang die Darstellung von Opioidrezeptoren in menschlichen Ventrikeln und unterstützt die bisher angenommene Expression kardialer OR (48). Kardiomyozyten sind in der Lage endogene Opioidpeptide zu synthetisieren, speichern und zu sezernieren (49). Sie produzieren in hohen Mengen die Peptidvorstufen Proenkephalin, Prodynorhin und Proopiomelanocortin, deren Produkte mit den jeweiligen δ -, κ - und μ -OR interagieren.

Es gibt auf der einen Seite zahlreiche Informationen über protektive Wirkungen des kardialen Opioidsystems. So scheinen manche Herzerkrankungen die myokardiale Synthese und Expression von OR und Opioidpeptiden zu modifizieren. Im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung beschreiben einige Forschungsarbeiten eine kardioprotektive Rolle der peripheren δ - und κ -OR hinsichtlich der Infarktausdehnung und kardialen Fibrosierung (50, 51). Weitere Komplikationen nach ischämischen Ereignissen, wie Arrhythmien, kontraktile Dysfunktion, Entzündung und Apoptose werden gleichfalls durch das kardiale Opioidsystem reduziert (42, 52). Auf der anderen Seite mehren sich Informationen über depressive Wirkungen des kardialen Opioidsystems. So zeigten u.a. Ventura et al. den direkten Einfluss der Opioiden am Herzen mit der Reduktion der Kontraktionsfähigkeit von Kardiomyozyten der Ratte nach Agonismus am δ -OR (44). In einer weiteren experimentellen Studie von Dehe et al. zeigten sich erste Hinweise auf eine kardiodepressive Wirkung des intrinsischen kardialen Opioidsystems bei chronischer Volumenüberlastung. Einem Teil der Ratten wurde kontinuierlich der Opioidrezeptor-Antagonist Naltrexon verabreicht. Diese OR-Blockade führte zu einer verbesserten linksventrikulären Funktion und zu einer Senkung des rBNP-45 und Angiotensin-2-Plasmaspiegels. Parallel dazu führte Naltrexon zu einer Herabregulierung der OR-mRNA und zu einem erhöhten intrinsischen Spiegel endogener Opioid-Peptide. Die Übertragung auf andere experimentelle Modelle wie beispielsweise beim Myokardinfarkt oder einer Drucküberlastung bleibt jedoch abzuwarten (53).

Überdies scheint auch das adrenerge und opioiderge System miteinander zu

interagieren. So mehren sich Hinweise, dass es einen *Cross-talk* zwischen den adrenergen und opioidergen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gibt.

6.5 Die Cross-Talk-Hypothese

In bisherigen Forschungsarbeiten konnte am Tiermodell die Ko-Expression der Beta-Adreno- und Opioidrezeptoren am Sarkolemma von Kardiomyozyten nachgewiesen werden (43, 54, 55). Sie gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und sind an funktionell gegensätzliche G-Proteine gekoppelt. Diese werden unterteilt in stimulatorische Gs- und inhibitorische Gi-Proteine, abhängig davon, ob sie das membranständige Effektormolekül, die Adenylat-Cyclase, stimulieren bzw. inhibieren und hierüber den intrazellulären Spiegel des sekundären Botenstoffes cAMP beeinflussen. Eine weitere Gruppe der Gq-Familie wirkt über die Stimulation des membranständigen Effektormoleküls Phospholipase C (56, 57). Nach sympathischer Stimulierung, wie z. B. unter ischämischem Stress, werden Opioidpeptide und Katecholamine gleichzeitig von kardialen Nervenendigungen ausgeschüttet (*Corelease*) (54). Unterstützend konnte die Kolokalisation von OR und sympathischen Nervenfasern besonders in den intrakardialen Ganglien im Bereich der Vorhöfe dargestellt werden (46, 58).

Pepe et al. konnten darstellen, dass stimulierte OR in isolierten Kardiomyozyten der Ratte, eine verminderte Antwort auf beta-adrenerge Stimulation zeigten. Der inhibitorische „*Cross-talk*“ scheint zwischen dem δ -Opioid- und Beta-1-Adrenozeptor im Sinne einer Abschwächung der myokardialen Antwort auf Stress (verminderte positiv inotrope Effekte) stattzufinden. In isolierten Rattenherzen war ein ausgeprägter anti-adrenerger Effekt des δ -Rezeptor-Agonisten Leu-enkephalin durch seine postsynaptische Wirkung auf den Beta-1-Adrenozeptor zu beobachten. Dieser Mechanismus scheint durch ein, die Adenylcyclase inhibierendes, Pertussis-Toxin-sensitives Gi-Protein vermittelt zu sein. Die anti-adrenergen Wirkungen konnten durch den Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon umgekehrt und durch eine Pertussis-Toxin-Behandlung verhindert werden (59-61).

Der *Cross-talk* zwischen κ -Opioidrezeptoren und Beta-Adrenozeptoren wurde ebenfalls beschrieben. Die Effekte von Noradrenalin sowohl auf die Kontraktion-, als auch auf den Kalziumstrom, gemessen in Ventrikelfibrozyten der Ratte, wurden

dosisabhängig durch den κ -Agonisten U50, 488H abgeschwächt. Dies bedeutet, dass eine κ -Rezeptor-Stimulation inhibitorische Wirkungen auf den beta-adrenergen Rezeptor im Herzen hervorruft. U50,488H hemmte auch die stimulierenden Wirkungen des Beta-Adrenozeptor-Agonisten Isoprenalin bezüglich des Kalziumtransienten und cAMP-Akkumulation in ventrikulären Myozyten. Bemerkenswert ist, dass bei ischämischen Rattenherzen der inhibitorische Effekt aktivierter κ -OR auf den beta-adrenergen Signalweg deutlich ausgeprägter ist. Die Sympathikushemmung durch Opioidpeptide reduziert die Arbeitsleistung und somit den Sauerstoff-Verbrauch, welches sich in Situationen mit Sauerstoffmangel kardioprotektiv auswirkt. So konnte z.B. die Inzidenz von Arrhythmien verringert werden (62).

Schultz et al konnten bereits 1996 zeigen, dass eine intravenöse Gabe von Morphin die Auswirkungen einer Ischämie am Rattenherz reduzieren konnte („ischämische Präkonditionierung“) (63). In diesem Kontext ist es nennenswert, dass der μ -Agonist Morphin auch an KOR und DOR wirkt (64, 65). Daher ist anzunehmen, dass auch auf Ebene der Opioidrezeptoren ein *Cross-talk* stattfindet und Morphin trotz Abwesenheit von MOR auf Kardiomyozyten kardioprotektiv wirkt (66-70).

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Stimulation von δ - und κ -OR nicht nur kardioprotektive Wirkungen gegen ischämische und Hypoxie-induzierte Schädigungen im Tiermodell vermittelt, sie moduliert ebenfalls die Herzaktion und begrenzt die positiv inotropen und chronotropen Effekte der Katecholamine. Der *Cross-talk* zwischen den beiden funktional entgegengesetzten GPCR-Familien könnte wichtige physiologische und pathologische Relevanz in der Herzalterung, Herzinsuffizienz und kardialer Reaktion auf ischämischen Stress haben. Die genauen Mechanismen und differentiellen Wechselwirkungen dieser beiden GPCR-Systeme bleiben weiterhin schwer fassbar. Hier fehlt die klinische Translation, dass eine Studie nunmehr auch klinisch eine Interaktion nachweisen konnte.

6.6 Einfluss von Beta-Blockern auf das perioperative Schmerzverhalten

In der jüngsten Vergangenheit mehrten sich die Hinweise, dass die perioperative Gabe des ultrakurzwirksamen, intravenösen und nebenwirkungsarmen Beta-Blockers Esmolol, zu einem reduzierten Opioidverbrauch im möglichen Sinne dieses *Cross-talks* führen kann (71, 72). So zeigten mehrere Metaanalysen, bei welchen nach einer

Initialdosis, Esmolol kontinuierlich als Infusion perioperativ verabreicht wurde, einen reduzierten perioperativen Opioidverbrauch (71-73). Dieser beta-adrenerge Rezeptorantagonist vermindert die sympathische Erregung, die perioperativ durch Schmerzen und Übelkeit/Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV) getriggert wird. Watts et al. und Thiruvekatarajan et al. sahen darüber hinaus, dass perioperatives Esmolol als Zusatztherapie ebenfalls die postoperative Schmerzintensität und postoperative Übelkeit/Erbrechen reduzieren konnte (72, 73). Hingegen ist das Wissen um den Einfluss einer chronischen Beta-Blocker-Therapie auf den perioperativen Opioidverbrauch aktuell spärlich.

7 Fragestellung

In der letzten Dekade sind Beta-Blocker vielfacher Gegenstand der Forschung gewesen. Dennoch fehlen Daten zur Übertragung des *Cross-talk*-Modells auf den klinischen Kontext. Über die *Cross-talk*-Hypothese am Herzen hinaus, stellt sich die Frage, ob es eine systemische Wechselwirkung zwischen Beta-Blockern und einer Opioid-Schmerztherapie gibt.

Hiernach ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragen/Zielstellungen:

- 1) Beeinflusst eine chronische Beta-Blockade den perioperativen Opioidverbrauch? Zentraler Punkt dieser Arbeit ist es zu ermitteln, ob Patient*innen mit einer dauerhaften Beta-Blocker-Therapie einen niedrigeren Bedarf perioperativer Opioiden haben. In diesem Zusammenhang wird auch der Einfluss der Höhe der Beta-Blockade auf die kumulative Opioidmenge analysiert.
- 2) Des Weiteren werden Nebenwirkungen sowohl der Beta-Blockade, als auch einer Opioidtherapie betrachtet. So werden neben den intraoperativen Parametern, ebenfalls die unmittelbaren postoperativen Auswirkungen im Aufwachraum (AWR) bis zur ersten postoperativen Woche analysiert.
- 3) Eine weitere Zielstellung dieser Arbeit ist die Analyse prädiktiver Faktoren für den perioperativen Opioidverbrauch gemessen am Morphin-Index.

8 Methoden

8.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine post hoc Sekundäranalyse basierend auf der Studie mit dem Titel *Biomarker Development for postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BioCog)*. Das BioCog-Projekt (www.biocog.eu) wurde durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU gefördert und hatte das Ziel Biomarker zur Risiko-Einschätzung und Vorhersage des Auftretens von postoperativem Delirium (POD) und postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) zu entwickeln. Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden prospektiv erhoben, die Fragestellung wurde in Bezug auf die BioCog-Studie *post hoc* entwickelt. Bei der BioCog-Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie. 1200 Patient*innen (800 in Berlin und 400 in Utrecht) im Alter zwischen 65 und 80 Jahren, die sich einer größeren geplanten Operation unterziehen mussten. Alle Patient*innen gaben Ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission (Ethikkommissionsnummer: EA2/092/14) der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde unter clinicaltrials.gov (ClinGov-Nr.: NCT02265263) registriert. Die Datenerhebung für die gesamte BioCog-Studie erfolgte zwischen Oktober 2014 bis Juni 2019 in der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité - Universitätsmedizin Berlin und der Klinik für Intensivmedizin der *University Medical Center Utrecht (UMC)* in den Niederlanden.

8.2 Studienpopulation

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patient*innen mit einem Alter \geq 65 Jahre europäischer Abstammung (Kaukasier)¹ • geplanter Eingriff mit voraussichtlicher OP-Dauer \geq 60 Minuten • Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung • Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung | <ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental-State-Test (MMSE) \leq 23 Punkte • Patient*innen mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, schwere Hör- und/oder Sehstörungen, die die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert² • Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes • Personen ohne festen Wohnsitz oder andere Umstände, die die telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Nachuntersuchung gefährden • Fehlende Einwilligung, dass die pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen dieser Studie gespeichert und weitergegeben werden dürfen • Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung |
| <p>¹ - Im Rahmen der BioCog-Studie wurden auch genetische Untersuchungen durchgeführt, aus Gründen der Homogenität nur Patient*innen mit europäischen Vorfahren untersucht</p> <p>² - Ein weiteres primäres Endziel der BioCog-Studie stellt die Untersuchung von POCD dar, wofür die eingeschlossenen Patient*innen in der Lage sein mussten, an neuropsychologischen Testungen anhand der Testbatterie „Cambridge Neuropsychological Test Automated Test Battery“ (CANTAB[®]) teilzunehmen. Diese Testung betreffen die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten nicht.</p> | |

Um der Fragestellung nachzugehen, ob eine Langzeittherapie mit Beta-Blockern Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch hat, wurden die Patient*innen nach den folgenden Merkmalen ausgewählt:

- geplanter Eingriff mit einer Anästhesiedauer \geq 60 Minuten
- vollständig vorhandenes Anästhesie-Protokoll im Patientendatenmanagementsystem COPRA 6[®]
- totalintravenöse Allgemeinanästhesie auf Basis von Fentanyl und Remifentanyl
- Operationen **ohne** Einsatz regionaler Anästhesieverfahren
- Art des chirurgischen Eingriffs:
 - allgemeinchirurgisch
 - thoraxchirurgisch
 - orthopädisch / unfallchirurgisch
 - gynäkologisch / urologisch
 - hals- / nasen- / ohrenchirurgisch
 - neurochirurgisch
 - dermatologisch

Es wurden ausschließlich Teilnehmer*innen des BioCog-Projektes aus Berlin (CCM und CVK) in diese Auswertung einbezogen.

8.3 Studienablauf

Für eine bessere Übersichtlichkeit dieser Arbeit, beschränken sich die Ausführungen zum Studienablauf auf die Erhebung der klinischen Daten der Teilnehmer*innen aus Berlin (CCM und CVK) bis zum Entlassungszeitpunkt. Für detailliertere Informationen zum Studienprotokoll wird auf die Publikation von G. Winterer et. al. 2018 verwiesen: *Personalized Risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project (74)*.

In der anästhesiologischen Prämedikationsambulanz wurden die Patient*innen mindestens einen Tag vor dem elektiven chirurgischen Eingriff gescreent. Alle in Frage kommenden Patient*innen wurden über den wissenschaftlichen Hintergrund und Nutzen, sowie über das geplante Procedere informiert. Nach Klärung aller bestehenden Fragen und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. 8.2),

erfolgte in Rücksprache mit dem/der Studienärzt*in die schriftliche Einverständniserklärung. In einer präoperativen Visite wurden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Anhand von Fragebögen wurden Informationen zu Vorerkrankungen, bestehender Dauermedikation sowie zur allgemeinen Lebensqualität ergänzt. Ab dem Tag der Operation führte ein geschultes Team bestehend aus Ärzt*innen, Doktorand*innen und Praktikant*innen zweimal täglich eine klinische Visite durch. In der klinischen Visite wurden neben dem Delirscreening mittels Delirscores (s. 12.1 Delirscores) die Vitalparameter sowie die postoperativen Schmerzen und möglichen Komplikationen erfasst. Zum Entlassungstermin erfolgte die erneute Untersuchung und Befragung der Studienteilnehmer*innen.

Eine Patientendatenbank wurde auf der Grundlage von Fragebögen, Patientenbriefen, Voruntersuchungen und OP-Protokollen erstellt, welche mit Hilfe der medizinischen Datenbanken SAP® und COPRA 6® vervollständigt wurden. Alle Daten wurden anhand der Datenbank der BioCog-Studie überprüft und plausibilisiert.

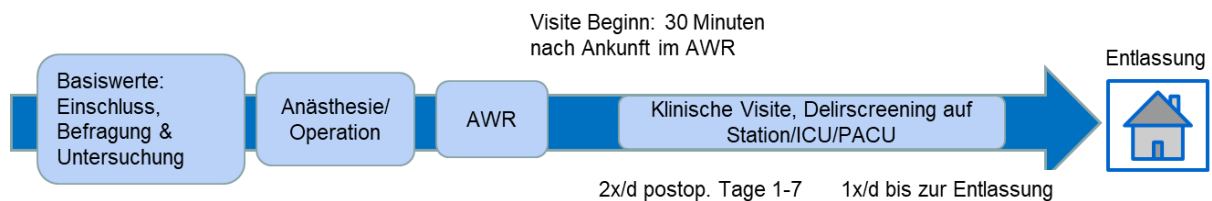


Abbildung 2: klinischer Ablauf/Visitenplan der BioCog-Studie, d - Tag

8.4 Datenerhebung

8.4.1 Basischarakteristika

Aus den Protokollen und Fragebögen der präoperativen Visite sowie der Patientenakte stammen folgende Daten:

- Alter, Geschlecht
- Körpergewicht, Body Mass Index (BMI)
- American Society of Anaesthesiologists Physical Status (ASA PS)
- Art der Operation (intracranial, thorakal/abdominal/pelvin oder peripher)
- Alkohol- und Nikotinkonsum

Zur Identifikation eines kritischen Alkoholkonsums wurde der von der WHO entwickelte *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) angewandt (75, 76). Eine Punktzahl von ≥ 8 Punkten bei Männern bzw. ≥ 5 Punkten bei Frauen weist auf einen problematischen Konsum oder eine Abhängigkeit hin (77). Zusätzlich wurde mit Hilfe des Patientenmanagementsystem SAP® ein genaues Profil der Vorerkrankungen und einer bestehenden Dauermedikation generiert. Als Dauermedikation bzw. chronische Beta-Blocker-Therapie galt, wenn Patient*innen diese im Rahmen ihrer Hausmedikation angeben.

8.4.2 Perioperative Daten inklusive Aufwachraum (AWR)

Die perioperativen Daten entstammen den Anästhesieprotokollen der Software COPRA 6®:

- Anästhesiezeit
- Perioperativ verabreichte Medikamente:
 - Opiode
 - Katecholamine
 - Antihypertensiva
 - Atropin
 - Blutprodukte

Jegliche perioperativ eingesetzten Medikamente wurden parenteral (intravenös) verabreicht. Die Applikation der Medikamente erfolgt entweder als Bolusgabe (z.B. Fentanyl) oder durch spezielle Perfusorsysteme. So wurde beispielsweise das vielfach eingesetzte Opioid Remifentanyl perfusorgesteuert pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) appliziert. Mit Hilfe der Software COPRA 6® konnte so die exakte kumulative perioperative Opioidmenge errechnet werden (s. Punkt 8.5).

Zu den hämodynamisch wirksamen Medikamenten zählten die Katecholamine Noradrenalin (Vasopressor) und Dobutamin (Inotropikum) sowie die Wirkstoffkombination Theodrenalin-Cafedrin (Akrinor®). Zudem kamen auch antihypertensive Medikamente zum Einsatz wie der kurzwirksame alpha1-Adrenozeptor-Antagonist Urapidil und Glycerolnitrat. Als Blutprodukte wurden Derivate des blutbildenden Systems zusammengefasst, so wurden perioperativ Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate sowie Plasmabestandteile verabreicht.

Die Daten im AWR entstammten ebenfalls den Anästhesieprotokollen der Software COPRA 6®:

- AWR-Zeit
- Postoperative Nausea and Vomiting (PONV)
- Inzidenz nicht tolerierbarer Schmerzen
- (erneute) Opioidgabe
- Verlegung auf ICU/PACU (*Intensive Care Unit / Postanesthesia Care Unit*)

Mittels Aufwachraumprotokoll konnten unmittelbare postoperative Nebenwirkungen / Komplikationen wie beispielsweise PONV oder nicht-tolerable Schmerzen detektiert werden. Verlegungen auf ICU/PACU fanden geplant nach großen risikoreichen Operationen oder ungeplant bei perioperativ unerwarteten Komplikationen statt.

8.4.3 Postoperative Daten

Der weitere Krankenhausaufenthalt, sowie die Verweildauer im Krankenhaus oder auf Intensivstation leiteten sich vom postoperativen Verlaufsbogen der Station ab:

- Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts
- Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation (s. Tabelle 5)

Tabelle 5: Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (78, 79)

| | |
|----------|--|
| Grad I | Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolytlösungen, Physiotherapie |
| Grad II | Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten |
| Grad III | Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention |
| Grad IV | Lebensbedrohliche Komplikation die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht |
| Grad V | Tod der Patientin / des Patienten |

Die Erfassung von Komplikationen erfolgte anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation (CDC), welche ein standardisiertes System zur Registrierung chirurgischer Komplikationen darstellt (78-82). Zur simplifizierten Darstellung wurden Komplikationen in 1.) keine Komplikation 2.) Komplikation (Tod ausgenommen) und 3.) Tod unterteilt. Der Zeitrahmen belief sich vom Aufwachraum bis zur Entlassung bzw. Tod der Patient*innen. Als Datenquellen dienten Patientenbriefe, SAP® und COPRA 6®. Nach diesem Überblick wurden einzelne, im Kontext der Fragestellung dieser Arbeit, wichtige Komplikationen gesondert aufgelistet wie zum Beispiel die Inzidenz eines POD, neuer Rhythmusstörungen oder ischämischer Komplikationen. Zu den Rhythmusstörungen zählte ein postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern. Zu den ischämischen postoperativen Komplikationen zählte ein STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*), ein NSTEMI (*Non-ST-elevation myocardial infarction*) sowie ein thrombembolisches Geschehen aufgrund einer neu aufgetretenen Rhythmusstörung.

Untersuchungen im Zusammenhang mit Opioiden verlangen stets eine Untersuchung der postoperativen Schmerzen. Diese wurden anhand des NRS (*Numeric Rating Scale*), BPS (*Behavioural Pain Scale*) (83), BPS-NI (*BPS non intubated*) (84) oder CPOT (*Critical-Care Pain Observation Tool*) (85) ermittelt. Für eine vereinfachte und einheitliche Darstellung der postoperativen Schmerzen wurden diverse Schmerz-Scores im Rahmen der BioCog-Studie zu einem Score zusammengefügt. Jener beschreibt ausschließlich welche Patient*innen bis zum 7. postoperativen Tag unkontrollierbare Schmerzen erlebt hatten und welche nicht. Patient*innen erlebten unkontrollierten Schmerz nach einem operativen Eingriff, wenn der NRS > 4 oder BPS/BPS NI > 5 oder CPOT > 2 in einer der postoperativen Visiten war (s. 12.2 Schmerz-Scores).

8.5 Berechnung von Äquivalenzdosen

Für die Berechnung kumulativer Gesamtdosen sowohl für Opioide, als auch für Beta-Blocker, bedarf es einer Äquivalenzdosis.

Opioide, die aus den Anästhesieprotokollen ermittelt wurden, waren: Fentanyl, Remifentanyl, Morphin und Piritramid. Die perioperativ verabreichten Opioide wurden in ihre jeweilige Morphinäquivalenzdosis entsprechend ihrer therapeutischen Potenz umgerechnet (s. Tabelle 6). Beispielsweise entspricht 1mg Fentanyl einem

Morphinäquivalent von 100mg. Somit konnte der perioperative Opioidverbrauch für jede/jeden Patient*in zu einer kumulativen Gesamtdosis (kumulative Morphinäquivalenzdosis) addiert und partiell vergleichbar gemacht werden. Folgende Äquivalenzdosen wurden zur Umrechnung angewandt (16):

Tabelle 6: Opiode mit entsprechender therapeutischer Potenz (modifiziert nach Aktories, K. 2017 (16))

| Opioid | Therapeutische Potenz |
|---------------|------------------------------|
| Remifentanyl | 200 |
| Fentanyl | 100 |
| Morphin | 1 |
| Piritramid | 0,7 |

Perioperativ werden Opiode meist gewichtsadaptiert dosiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde daher zusätzlich der Morphin-Index ermittelt, welcher sich aus der kumulativen perioperativen Morphinmenge geteilt durch den BMI ergibt.

Um die verschiedenen Beta-Blocker untereinander vergleichen zu können, wurde der Wert der erreichten Zieldosis in Prozent berechnet (s. Tabelle 7). Zieldosis und Äquivalenzdosis gehen aus den ESC (*European Society of Cardiology*) - Leitlinien für Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Herzinsuffizienz hervor (9). Das bedeutet, dass zum Beispiel eine tägliche Dosis von 10mg Bisoprolol oder 200mg Metoprolol beide eine Äquivalenzdosis von 100% haben, während 5mg Bisoprolol und 100mg Metoprolol pro Tag mit einer 50%igen Äquivalenzdosis definiert wurden.

Tabelle 7: Betablocker mit entsprechender täglicher Zieldosis (9)

| Beta-Blocker | Zieldosis pro Tag (in mg) = 100% |
|---------------------|---|
| Bisoprolol | 10 |
| Metoprolol | 200 |
| Nebivolol | 10 |
| Atenolol | 100 |
| Carvedilol | 50 |

8.6 Statistik

Sämtliche Analysen der vorliegenden Arbeit sind explorativer Natur und gelten nicht als konfirmatorischer Ansatz. Die Ergebnisse bedürfen daher keiner Alpha-Adjustierung. Die angegebenen p-Werte sollen lediglich der Orientierung dienen. Das Signifikanzniveau wurde für $\alpha=0,05$ bestimmt. Alle Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms *IBM Statistics SPSS 25* (*IBM – International Business Machines Corporation, Armonk, USA*) erfasst. Die Analysen und Grafiken wurden sowohl mit SPSS, als auch mit Excel erstellt.

Alle binären und kategorialen Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen wurden als Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) aufgeführt. Normalverteilung wurde mit Hilfe von Histogrammen und dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Die Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgte bei stetigen nicht-normalverteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test, bei kategorialen nicht-normalverteilten Variablen mittels Pearson Chi-Quadrat-Test.

Anhand einer einfachen linearen Regressionsanalyse wurde überprüft, ob eine Beta-Blockade bzw., ob die Dosis einer Beta-Blocker-Therapie einen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch hat. In einer multiplen Regressionsanalyse wurden Risikofaktoren zur Prädiktion eines erhöhten oder erniedrigten Morphin-Index ermittelt. Anschließend wurde durch Regressieren des Morphin-Index eine Normalverteilung der verwendeten Daten erzielt, wodurch sich die Confounder-Adjustierung weiter präzisieren ließ. Die einzelnen signifikanten Prädiktoren wurden anschließend anhand von einer bivariaten Regressionsanalyse und gruppierten Boxplots graphisch dargestellt.

Es erfolgte eine Beratung und Überprüfung der statistischen Analysen durch Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

9 Ergebnisse

9.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden bei der BioCog-Studie 1054 Patient*innen rekrutiert. In die vorliegende Auswertung wurden nur die Teilnehmer*innen in Berlin eingeschlossen.

In den Anästhesieambulanzen wurden in beiden Zentren der Charité 5294 Patient*innen als mögliche Studienteilnehmer*innen identifiziert. In Berlin wurden 747 Patient*innen konsekutiv in die Studie eingeschlossen. 61 Patient*innen widersprachen der Studienteilnahme während ihres Klinikaufenthaltes und wurden als Drop Out gelistet. 247 Patient*innen wurden ausgeschlossen, da hier das Anästhesieprotokoll mit COPRA 5[®] erfasst wurde. Bei dieser älteren Version des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) ist unter anderem eine genaue Berechnung der Perfusor-gesteuerten Opioidgabe, wie es bei Remifentanyl der Fall ist, nicht möglich. Von den 439 ausgewerteten Anästhesieprotokollen wurden Fälle mit sehr kurzen Operationen, bei welchen die Anästhesiezeit unter 60 Minuten blieb, ausgeschlossen. Ebenso ausgeschlossen wurden Patient*innen, die eine balancierte Narkose bekamen und / oder bei denen man regionale Anästhesieverfahren einsetzte.

Letztendlich wurden 106 Patient*innen in die statistische Auswertung einbezogen. Von diesem Patientenkollektiv erhielten 37 Patient*innen eine Langzeittherapie mit Beta-Blockern (s. Abb. 3).

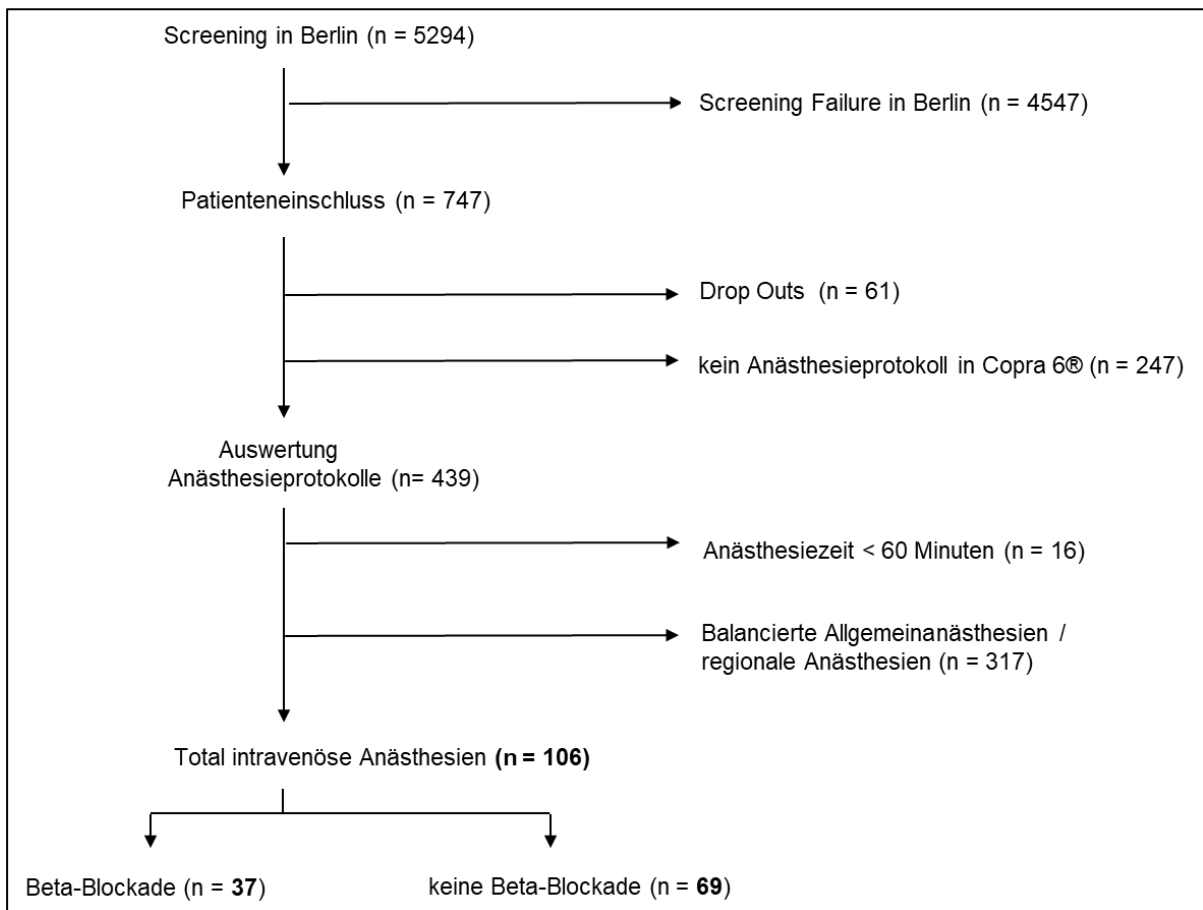


Abbildung 3: Flussdiagramm Studienpopulation

9.2 Demographische und morphometrische Daten

Die univariate Analyse der Basischarakteristika (s. Tabelle 8) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Alters, des Geschlechts, der ASA-Klassifikation, des Körpergewichts, sowie des BMI. Insgesamt wurden mehr Frauen als Männer (Frauen : Männer = 62 : 44) in die Auswertung einbezogen, jedoch gab es keinen Unterschied im Hinblick auf das Geschlechterverhältnis zwischen den Subgruppen ($p = 0,882$). Der Median des BMI lag in beiden Gruppen knapp im Bereich des Übergewichtes ($p = 0,923$) mit einem BMI $> 25\text{kg/m}^2$. Ebenso bei der Art der Operationen unterschieden sich die Subgruppen nicht signifikant ($p > 0,5$). Für eine übersichtlichere Darstellung wurden die durchgeführten Operationen lediglich nach der Lokalisation unterteilt.

Tabelle 8: **Demographische und morphometrische Daten:** n Fallzahl; **ASA-PS** American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, **BMI** Body Mass Index; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern; absolute Häufigkeiten und Prozentangaben in runden Klammern). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

¹Mann-Whitney-U-Test; ²Chi-Quadrat-Test nach Pearson

| | n | Beta-Blocker (n = 37) | kein Beta-Blocker (n = 69) | p - Wert |
|-------------------------------|-----|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Alter (Jahre) | 106 | 73 [69,5 – 77,0] | 72 [68,0 – 76,0] | 0,393 ¹ |
| Geschlecht: | 106 | | | 0,882 ² |
| weiblich | | 22 (59,5%) | 40 (58,0%) | |
| männlich | | 15 (40,5%) | 29 (42%) | |
| Körpergewicht (kg) | 106 | 72 [66 - 80] | 78 [67 - 84] | 0,251 ¹ |
| Körpergröße (in cm) | 106 | 165 [160 – 170] | 169 [160 – 177] | 0,245 ¹ |
| BMI (kg/m²) | 106 | 26,1 [24,1 – 27,6] | 25,9 [23,8 – 28,6] | 0,923 ¹ |
| ASA-PS: | 106 | | | 0,228 ² |
| ASA I - II | | 22 (59,5%) | 49 (71%) | |
| ASA III - IV | | 15 (40,5%) | 20 (29,0%) | |
| Art der Operation: | 106 | | | 0,787 ² |
| intracranial | | 2 (5,4%) | 3 (4,3%) | |
| thorakal/abdominal/pelvin | | 10 (27,0%) | 15 (21,7%) | |
| peripher | | 25 (67,6%) | 51 (73,9%) | |

In Tabelle 9 ist eine Auswahl der Vorerkrankungen des Patient*innen-Kollektivs dargestellt. Patient*innen mit einer Langzeittherapie mit Beta-Blockern präsentierten sich signifikant häufiger mit einem arteriellen Hypertonus ($p < 0,001$). Ebenso gibt es einen signifikanten Unterschied dieser Gruppe hinsichtlich eines chronischen Nierenversagens ($p = 0,012$) und einer Hyperlipoproteinämie ($p = 0,002$). Indessen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich anderer kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise der koronaren Herzkrankheit, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder dem Vorhofflimmern. Ebenfalls nicht statistisch signifikant erwies sich die Verteilung von Atemwegserkrankungen wie der COPD oder Asthma, sowie der insulinabhängige- und unabhängige Diabetes Mellitus. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gaben 7 Patient*innen der Beta-Blocker-Gruppe an aktive Raucher zu sein, 6 Patient*innen der Gruppe ohne Beta-Blocker. Die überwiegende Mehrzahl der Patient*innen beider Gruppen gab an, Alkohol nicht in schädlichem Maße zu konsumieren.

Tabelle 9: **Vorerkrankungen**: n Fallzahl; **pAVK** peripher Arterielle Verschlusskrankheit, **TIA** Transitorische Ischämische Attacke; **COPD** Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Absolute Häufigkeiten und Prozentangaben in Klammern.

¹Mann-Whitney-U-Test; ²Chi-Quadrat-Test nach Pearson

| | n | Beta-Blocker (n = 37) | kein Beta-Blocker (n = 69) | p - Wert |
|-------------------------------|-----|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Arterieller Hypertonus | 103 | 35 (94,6%) (n = 37) | 40 (60,6%) (n = 66) | < 0,001² |
| Koronare Herzkrankheit | 102 | 8 (22,2%) (n = 36) | 7 (10,6%) (n = 66) | 0,113 ² |
| pAVK | 106 | 4 (10,8%) | 2 (2,9%) | 0,093 ² |
| Apoplex/TIA | 101 | 0 | 3 (4,7%) | 0,181 ² |
| Vorhofflimmern | 106 | 7 (18,9%) | 5 (7,2%) | 0,071 ² |

| | | | | |
|---------------------------------------|-----|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Chronisches Nierenversagen | 106 | 10 (27,0%) | 6 (8,7%) | 0,012² |
| COPD/Asthma | 106 | 6 (16,2%) | 5 (7,2%) | 0,149 ² |
| Diabetes Mellitus | 103 | 11 (29,7%) (n = 37) | 14 (21,2%) (n = 66) | 0,333 ² |
| Hyperlipoproteinämie | 106 | 19 (51,4%) | 15 (21,7%) | 0,002² |
| Raucher | 103 | 7 (20%) (n = 35) | 6 (8,8%) (n = 68) | 0,106 ² |
| Packungsjahre | 87 | 0 [0 - 7,5] (n = 27) | 0 [0 - 11,9] (n = 60) | 0,698 ¹ |
| AUDIT | 96 | n = 34 | n = 62 | |
| kein schädlicher Alkoholkonsum | 91 | 31 (91,2%) | 60 (96,8%) | 0,238 ² |
| schädlicher Alkoholkonsum | 5 | 3 (8,8%) | 2 (3,2%) | |

9.3 Perioperative Phase

Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der perioperativen Daten ($p > 0.05$) (s. Tabelle 10 und 11). Patient*innen mit einer Beta-Blocker-Therapie erhielten nicht signifikant mehr Opioiden in der kumulativen Gesamtdosis während Ihrer elektiven Operation. Ebenso waren die Anästhesiezeiten im Median ähnlich verteilt. Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der verabreichten Blutprodukte sowie der Gabe hämodynamisch wirksamer Medikamente, wie Katecholamine, Antihypertensiva und Atropin.

Tabelle 10: **Perioperative Daten:** n Fallzahl; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern; absolute Häufigkeiten und Prozentangaben in runden Klammern. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

¹Mann-Whitney-U-Test; ²Chi-Quadrat-Test nach Pearson

| | n | Beta-Blocker (n = 37) | kein Beta-Blocker (n = 69) | p - Wert |
|---|-----|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Kumulative perioperative Morphinäquivalenzdosis (mg) | 106 | 230,9 [50,0 – 446,5] | 214,8 [44,3 – 431,5] | 0,910 ¹ |
| Anästhesiezeit (min) | 106 | 136 [91 - 231] | 124 [89 - 207] | 0,480 ¹ |
| Periop. Katecholamingabe | 106 | 33 (89,2%) | 56 (81,2%) | 0,283 ² |
| Periop. Antihypertensiva | 106 | 7 (18,9%) | 8 (11,6%) | 0,302 ² |
| Atropin | 106 | 5 (13,5%) | 9 (13,0%) | 0,946 ² |
| Blutprodukte | 106 | 2 (5,4%) | 2 (2,9%) | 0,519 ² |

In der unmittelbaren postoperativen Phase, im Aufwachraum (s. Tabelle 11) waren zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Gleiches zeigte sich hinsichtlich der Verteilung nicht tolerierbarer Schmerzen und einer analgetischen Therapie mittels Opioiden. Postoperative Übelkeit und Erbrechen, als typische Nebenwirkung von Opioiden, waren nicht erkennbar verschieden zwischen beiden Gruppen ($p = 0,351$). Ebenfalls zeigten sich hinsichtlich der Aufwachraumperiode und der Anzahl derer Patient*innen, welche postoperativ auf der Intensiv- oder Überwachungsstation behandelt werden mussten, keine Unterschiede.

Tabelle 11: **Daten Aufwachraum:** n Fallzahl; **PONV** Postoperative Nausea and Vomiting; **ICU** Intensive Care Unit, **PACU** Postanesthesia Care Unit; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern; absolute Häufigkeiten und Prozentangaben in runden Klammern. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

¹Mann-Whitney-U-Test; ² Chi-Quadrat-Test nach Pearson

³AWR-Zeit (min) n = 91; ohne Patient*innen, die direkt auf PACU oder ICU kamen

| | n | Beta-Blocker (n = 37) | kein Beta-Blocker (n = 69) | p - Wert |
|---|-----|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Inzidenz von PONV | 106 | 8 (21,6%) | 10 (14,5%) | 0,351 ² |
| Inzidenz nicht tolerierbarer Schmerzen | 106 | 15 (40,5%) | 24 (34,8%) | 0,558 ² |
| Opioidgabe | 106 | 21 (56,8%) | 31 (44,9%) | 0,246 ² |
| Kumulative Morphinäquivalenzdosis (mg) AWR | 106 | 2,1 [0 – 7,35] | 0 [0 - 7] | 0,371 ¹ |
| AWR-Zeit (min)³ | 91 | 150 [96 - 207] | 116,5 [84 – 169,25] | 0,342 ¹ |
| Verlegung auf ICU/PACU | 106 | 10 (27%) | 16 (23,2%) | 0,661 ² |

Für die Mehrzahl der Patient*innen erfolgte nach einer kurzen Überwachungsphase im Aufwachraum die weitere stationäre Behandlung auf der Normalstation. 15 Patient*innen der untersuchten Subgruppen wurden direkt postoperativ auf die ICU oder PACU verlegt, bei 11 Patient*innen erfolgte die Verlegung auf die ICU oder PACU nach kurzer Aufwachraumphase. Für eine vereinfachte Darstellung der postoperativen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation wird in Tabelle 12 lediglich aufgelistet, ob eine Komplikation vorlag, jedoch nicht in welchem Ausmaß (Grad I-V). Hierbei ist die Inzidenz von Komplikationen zwischen den beiden Subgruppen ähnlich

verteilt (51,4% vs. 53,6%). Anschließend erfolgt die Analyse der auf die Fragestellung bezogenen spezifischen postoperativen Komplikationen. Bezüglich des Auftretens eines POD lassen sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede feststellen ($p = 0,727$). Ebenfalls hatten Patient*innen der Beta-Blocker-Gruppe nicht signifikant weniger nicht tolerierbare Schmerzen. Die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen, wie beispielsweise ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder ein akutes Infarktgeschehen (NSTEMI oder STEMI), ist sehr gering und differiert nicht zwischen den Gruppen. Mit einem Median von sechs Tagen in beiden Subgruppen war die Krankenhausverweildauer nahezu gleich verteilt ($p = 0,828$) (s. Tabelle 12).

Tabelle 12: **Postoperative Daten**: n Fallzahl; **ICU** Intensive Care Unit, **PACU** Postanesthesia Care Unit; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern; absolute Häufigkeiten und Prozentangaben in runden Klammern. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

¹Mann-Whitney-U-Test; ²Chi-Quadrat-Test nach Pearson

| | n | Beta-Blocker (n = 37) | Kein Beta-Blocker (n = 69) | p - Wert |
|--|-----|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Inzidenz von Komplikationen | 106 | 19 (51,4%) | 37 (53,6%) | 0,823 ² |
| Inzidenz von POD | 106 | 8 (21,6%) | 17 (24,6%) | 0,727 ² |
| Inzidenz nicht tolerierbare Schmerzen | 104 | 14 (37,8%) (n = 37) | 21 (31,3%) (n = 67) | 0,502 ² |
| Inzidenz neuer Rhythmusstörungen | 106 | 2 (5,4%) | 2 (2,9%) | 0,519 ² |
| Inzidenz ischämischer Komplikationen | 106 | 2 (5,4%) | 1 (1,4%) | 0,242 ² |
| Wundinfektionen | 106 | 2 (5,4%) | 2 (2,9%) | 0,519 ² |

| | | | | |
|---|-----|-------------|-------------|--------------------|
| Wiederaufnahme im Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen | 106 | 6 (16,2%) | 6 (8,7%) | 0,244 ² |
| Krankenhausverweildauer (Tage) | 106 | 6 [3,5 - 9] | 6 [3,5 - 9] | 0,828 ¹ |
| Verweildauer ICU/PACU (Tage) | 106 | 0 [0 – 0,1] | 0 | 0,608 ¹ |

9.4 Einfluss der Beta-Blockade auf den perioperativen Opioidverbrauch

In der graphischen Darstellung anhand eines Streudiagramms (s. Abbildung 4) lässt sich kein Zusammenhang einer steigenden Morphinäquivalenzdosis bei steigenden Beta-Blocker-Dosen erkennen. Die Anstiegssteilheit der Anpassungslinie ist vernachlässigbar. Mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Beta-Blockade und dem perioperativen Opioidverbrauch besteht. Als abhängige Variable fungiert der Morphin-Index (kumulative Morphinmenge in mg pro BMI). Die unabhängige Variable stellt die Dosis-Äquivalenz der Beta-Blockade in Prozent dar. Der Regressionskoeffizient liegt bei 0,010, dieser ist mit einem p-Wert von 0,878 nicht signifikant. Das Ergebnis ist mit 0,00 für R² nicht relevant.

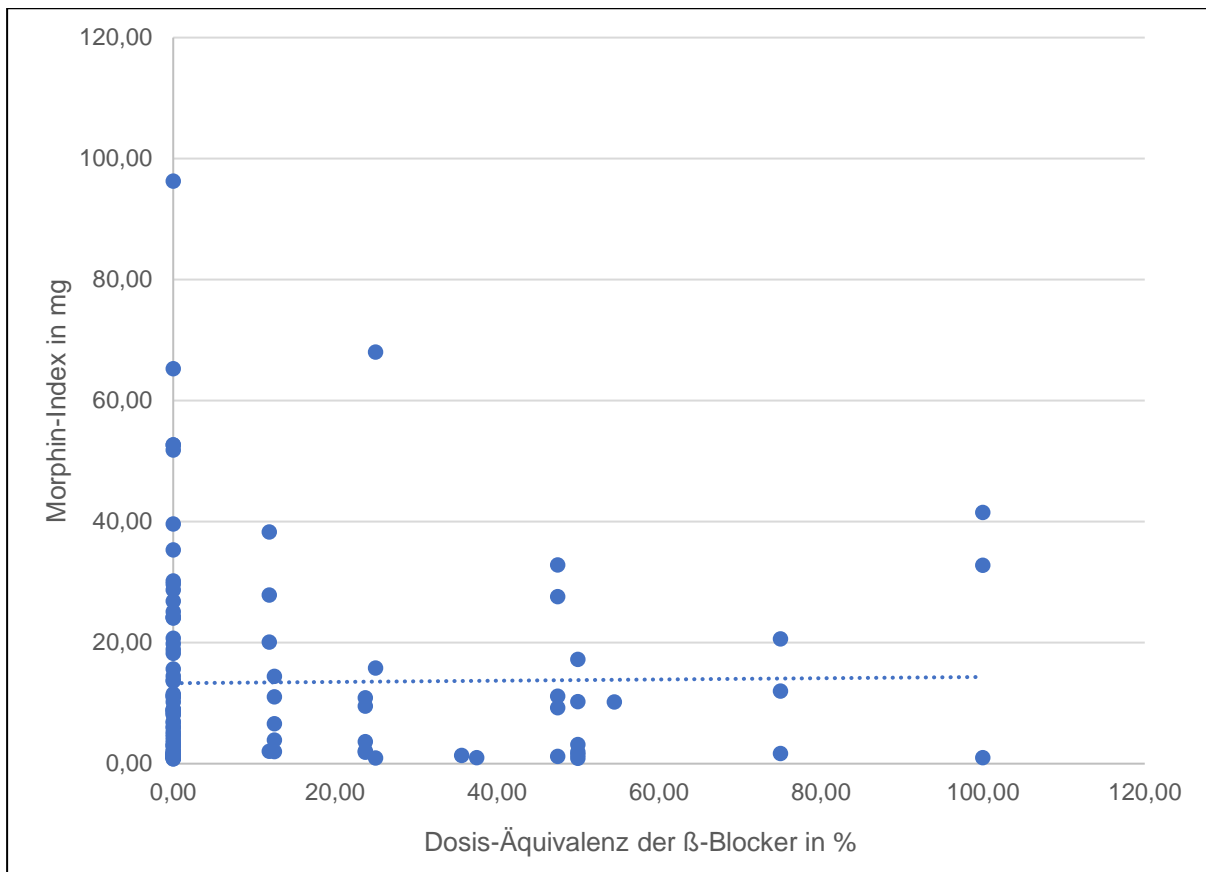


Abbildung 4: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index (mg/BMI) und Dosisäquivalenz der Beta-Blocker (%) für $n = 106$; B Regressionsäquivalent für Beta-Blockade [95-%-KI] = 0,010 [-0,12; 0,14]

9.5 Multiple Regression mit Confounder-Adjustierung

Anhand der multiplen Regression wurden unabhängige Prädiktoren zur Vorhersage der Ausprägung des Kriteriums Morphin-Index (abhängige Variable) ermittelt. Hierbei wird verdeutlicht, dass kein Hinweis einer Beeinflussung des Morphin-Index durch eine chronische Beta-Blockade besteht ($p = 0,653$). Als signifikante Koeffizienten erwiesen sich die Variablen Alter, Geschlecht, Anästhesiedauer und die Art der Operation. Wie hoch deren Einfluss auf die Konstante Morphin-Index ist, zeigt sich anhand des Regressionskoeffizienten. Pro Jahr, welches die Patient*innen älter sind, steigt ihr Morphin-Index um 0,547mg/BMI (s. Abbildung 5). Das weibliche Geschlecht bedeutet demnach eine Reduzierung des Morphin-Index um 9,104mg/BMI (s. Abbildung 6).

Zur weiteren Confounder-Adjustierung wurde auch die Anästhesiedauer in das Modell miteinbezogen. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Morphingabe und Dauer der Anästhesie. Schlussendlich zeigt sich auch die Art der Operation als

relevanter Faktor für den Morphin-Index (s. Tabelle 13). Intracraniale Operationen und Eingriffe des Körperstamms (thorakal, abdominal, pelvin) ergaben einen höheren Morphin-Index als periphere Eingriffe (s. Abbildung 9). Das korrigierte R² beträgt 0,533, demnach werden 53,3% der Varianz durch dieses Modell erklärt. Die Anova-Tabelle zeigt insgesamt eine Signifikanz für die Einflussvariablen mit p = 0,000.

Tabelle 13: **multiple Regressionsanalyse für Morphin-Index**

B Regressionskoeffizient; **95%-KI** Konfidenzintervall für Regressionskoeffizienten, **SE** Standardfehler

| | B [95%-KI] | SE | p-Wert |
|--|------------------------|-----------|---------------|
| Alter (Jahre) | 0,547 [0,09; 1,00] | 0,229 | 0,019 |
| Geschlecht (weiblich) | -9,104 [-13,73; -4,48] | 2,333 | 0,000 |
| Dauermedikation mit Beta-Blockern (nein/ja) | -1,052 [-5,68; 3,57] | 2,331 | 0,653 |
| Anästhesiedauer | 0,090 [0,07; 0,11] | 0,010 | 0,000 |
| Art der Operation | 5,086 [0,77; 9,40] | 2,175 | 0,021 |

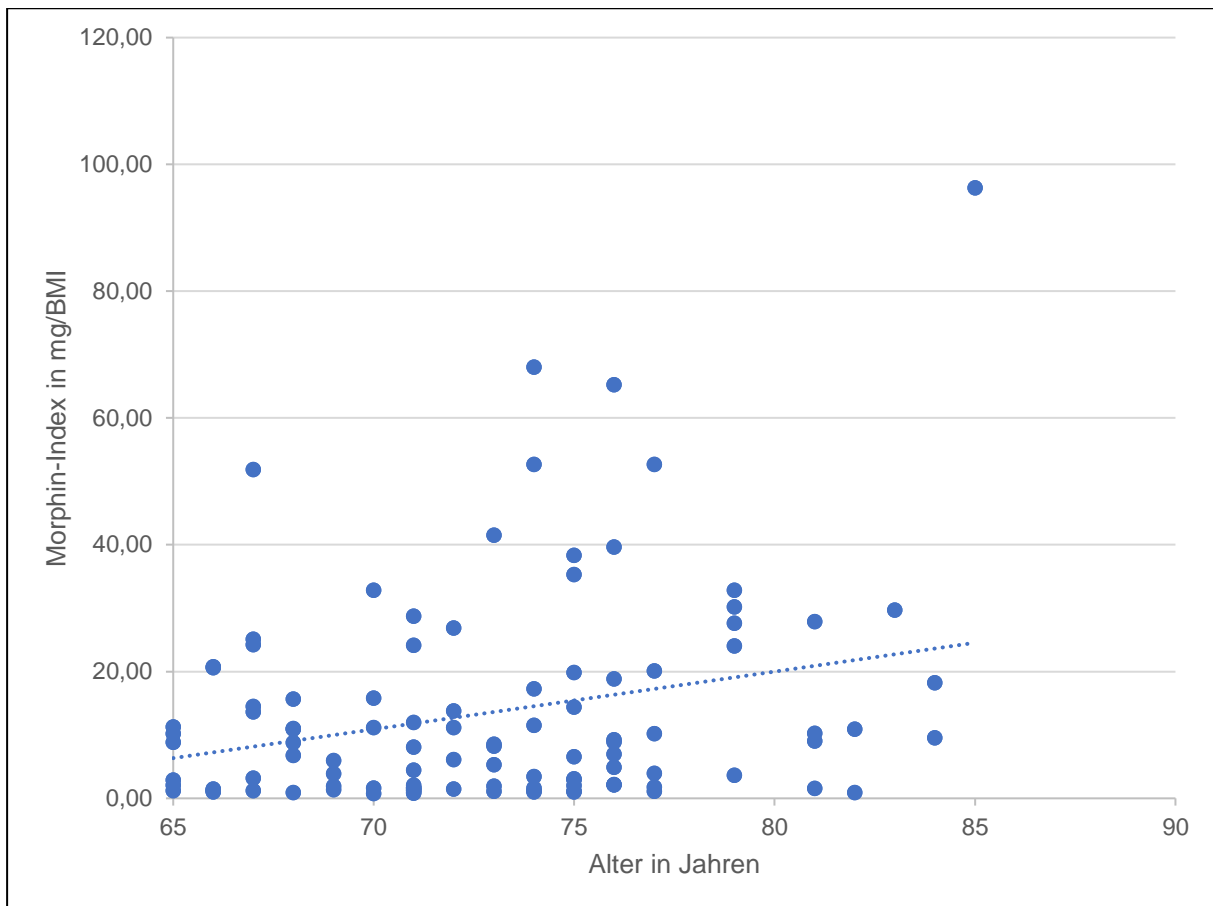


Abbildung 5: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index (mg/BMI) und Alter (Jahre) für $n = 106$; R^2 Linear = 0,072; B [95%-KI] = 0,91 [0,47; 1,35]; $p = 0,00$

Es besteht ein schwacher einfach linearer Zusammenhang zwischen Morphin-Index und dem Alter. Mit dem R^2 von 0,072, dem Bestimmtheitsmaß, lassen sich lediglich 7,2 % der Varianz der unabhängigen Variable von der abhängigen Variable erklären.

Abbildung 6 zeigt einen deutlichen Unterschied der Mediane des Morphin-Index zwischen Männern und Frauen. Der Median des Morphin-Index lag bei Frauen ($n = 62$) bei 2,56mg/BMI im Vergleich zu Männern ($n = 44$) lag er bei 12,91mg/BMI. Wie schon in der linearen Regression verdeutlicht, bewirkt eine Beta-Blocker Therapie keine signifikante Zunahme des Morphin-Index und scheidet als potenzieller Einflussfaktor aus (s. Abb. 7).

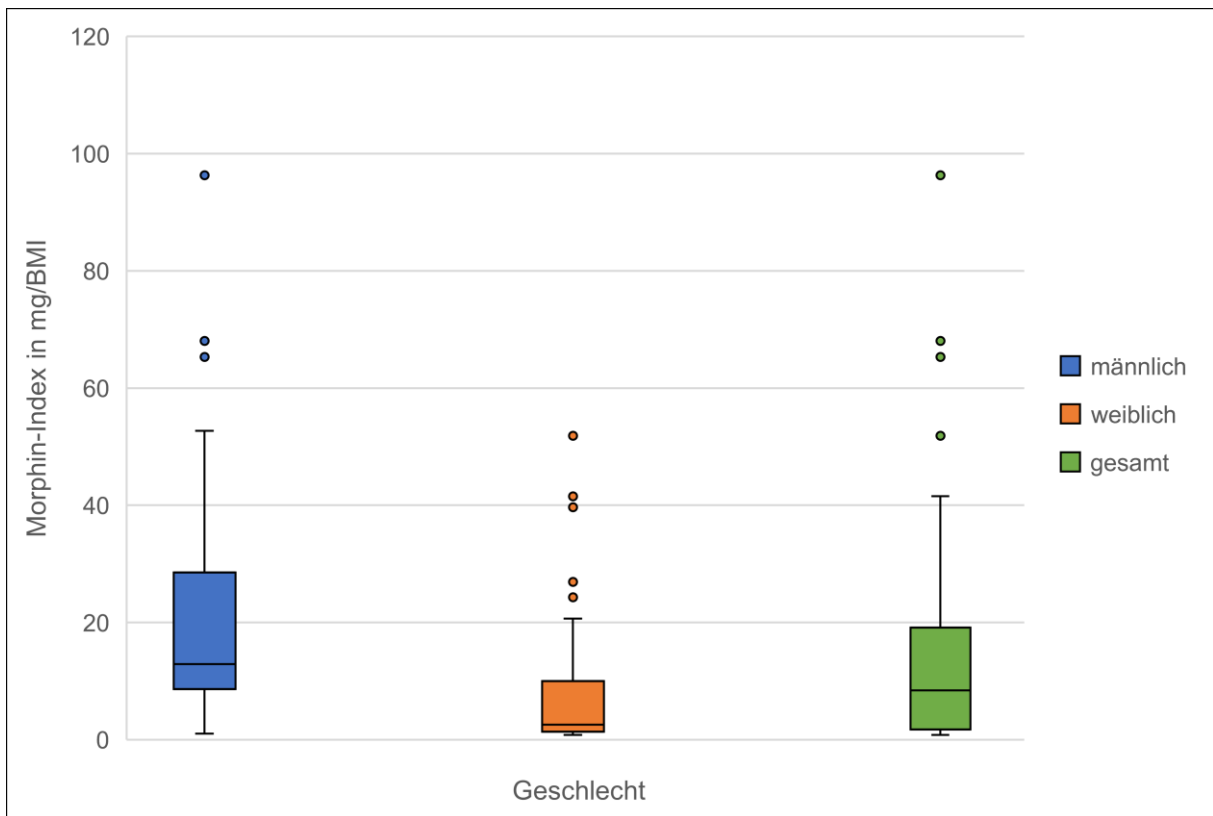


Abbildung 6: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index (mg/BMI) und Geschlecht (m/w/g) für $n = 106$; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern: männlich = 12,91 [8,63-28,54]; weiblich = 2,56 [1,32-10,45]; gesamt = 8,41 [1,75-19,13]

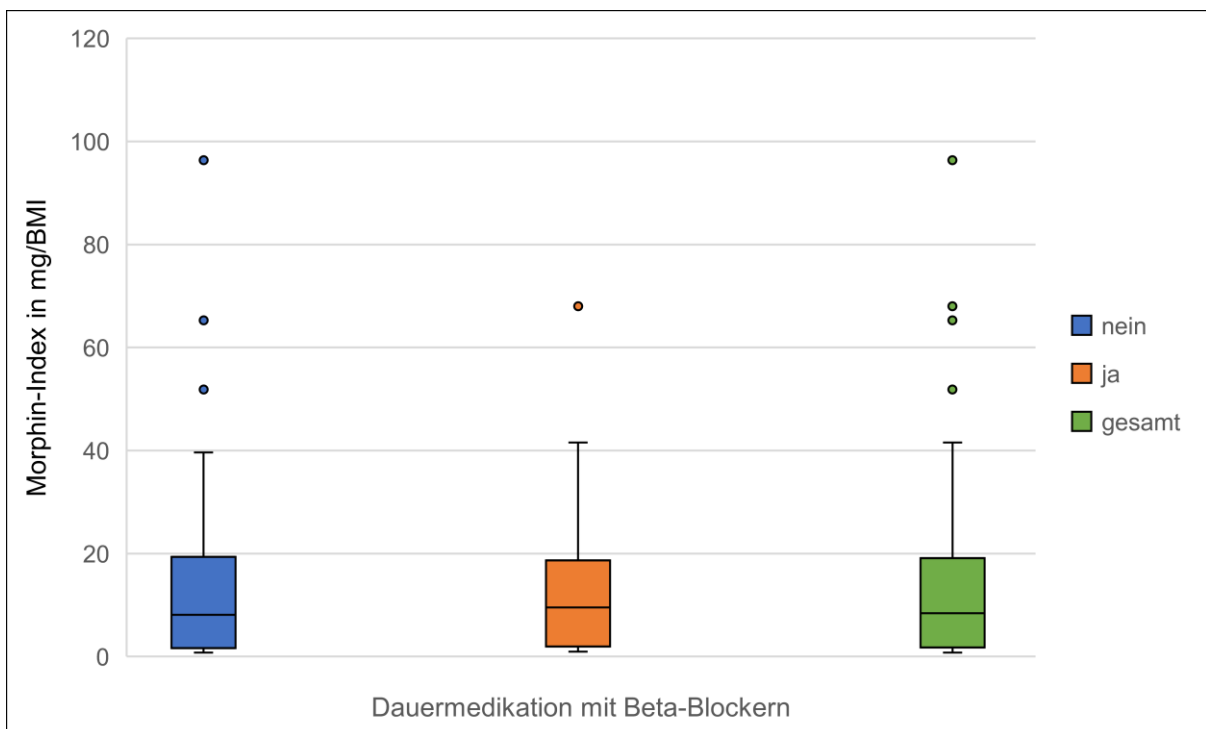


Abbildung 7: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index (mg/BMI) und Dauermedikation mit Beta-Blockern (nein/ja/gesamt) für n = 106; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern: nein = 8,09 [1,63-19,38]; ja = 9,56 [1,95-18,7]; gesamt = 8,41 [1,75-19,13]

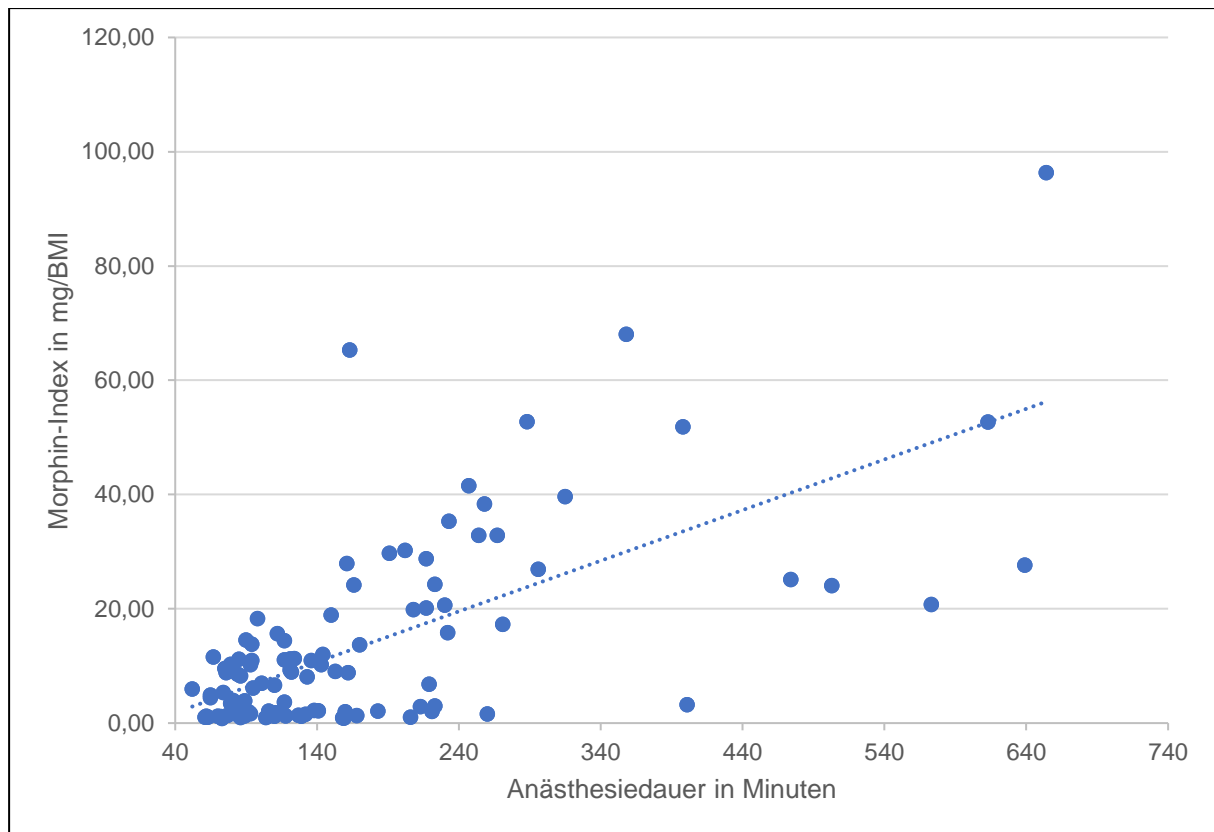


Abbildung 8: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index (mg/BMI) und Anästhesiedauer (min) für n = 106; R^2 Linear = 0,443; B [95%-KI] = 0,089 [0,075; 0,102]; p = 0,00

Einen deutlichen Zusammenhang weisen der Morphin-Index und die Anästhesiedauer auf. Ein großer Teil der Patient*innen erhielt perioperativ Remifentanyl. Es handelt sich um eine kontinuierliche Perfusor-gesteuerte perioperative Analgesie und somit um einen stetigen Anstieg der kumulativen applizierten Opioidmenge bei zunehmender Anästhesiezeit (s. Abbildung 8).

Wie in Abbildung 9 verdeutlicht, scheinen intracraniale Eingriffe mit einem erhöhten Morphin-Index einher zu gehen mit p = 0,025.

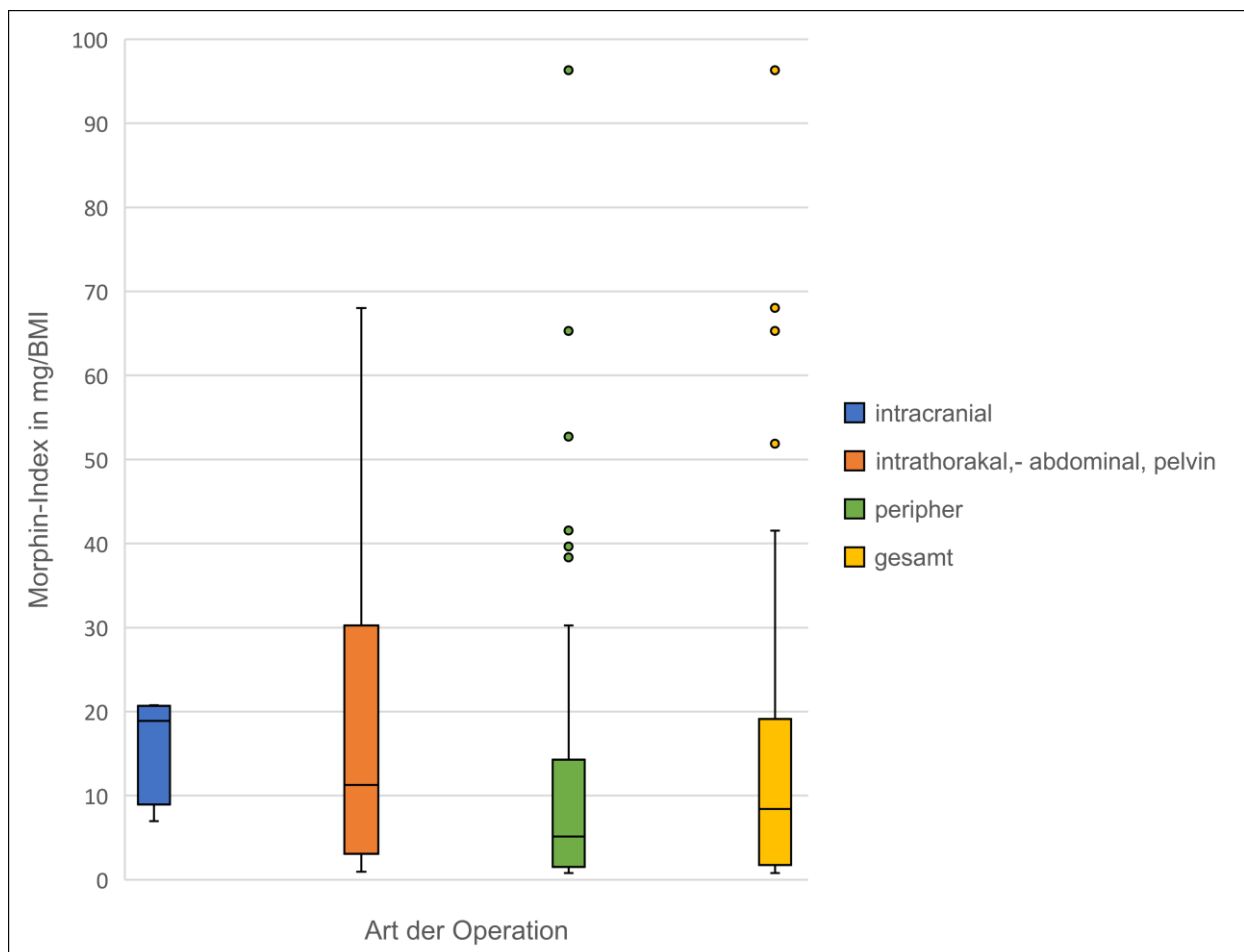


Abbildung 9: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index (mg/BMI) und Art der Operation (intracranial oder intrathorakal,-abdominal/pelvin oder peripher und gesamt) für $n = 106$; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern: intracranial = 18,88 [8,95-20,70]; intrathorakal,-abdominal, pelvin = 11,29 [3,09-30,24]; peripher = 5,12 [1,51-14,27]; gesamt = 8,41 [1,75-19,13]

9.6 Morphin-Index logarithmiert (Regressionskoeffizient exponenziert)

Zur Angleichung der Varianzen der Daten wurde der Morphin-Index logarithmiert, wodurch sich eine Normalverteilung dieser Variable ergibt. Die zuvor signifikanten Variablen Alter und Art der Operation entfallen in diesem Modell. Lediglich das Geschlecht der Patient*innen und die Anästhesiedauer bleiben als signifikante Einflussgrößen auf den Morphin-Index bestehen ($p = 0,00$). Der Faktor weibliches Geschlecht geht mit einer Verminderung des Morphin-Index einher (s. Abbildung 10), eine längere Anästhesiedauer bewirkt erhöhte kumulative Morphinmengen (s. Abbildung 11, Tabelle 14).

Tabelle 14: **Multiple Regressionsanalyse, Morphin-Index logarithmiert**

B Regressionskoeffizient; **95%-KI** Konfidenzintervall für Regressionskoeffizienten; **SE** Standardfehler

| | B [95%-KI] | SE | p-Wert |
|--|-----------------------|-----------|---------------|
| Alter (Jahre) | 1,033 [-0,99; 1,07] | 0,009 | 0,115 |
| Geschlecht (weiblich) | -0,373 [-0,25; -0,56] | 0,088 | 0,000 |
| Dauermedikation mit Beta-Blockern (nein/ja) | -0,979 [-0,66; 1,46] | 0,088 | 0,911 |
| Anästhesiedauer | 1,005 [1,00; 1,01] | 0,000 | 0,000 |
| Art der Operation | 1,072 [-0,74; 1,55] | 0,082 | 0,745 |

Einfluss auf perioperative kumulative Morphindosis; $R^2 = 0,455$; Korrigiertes $R^2 = 0,422$

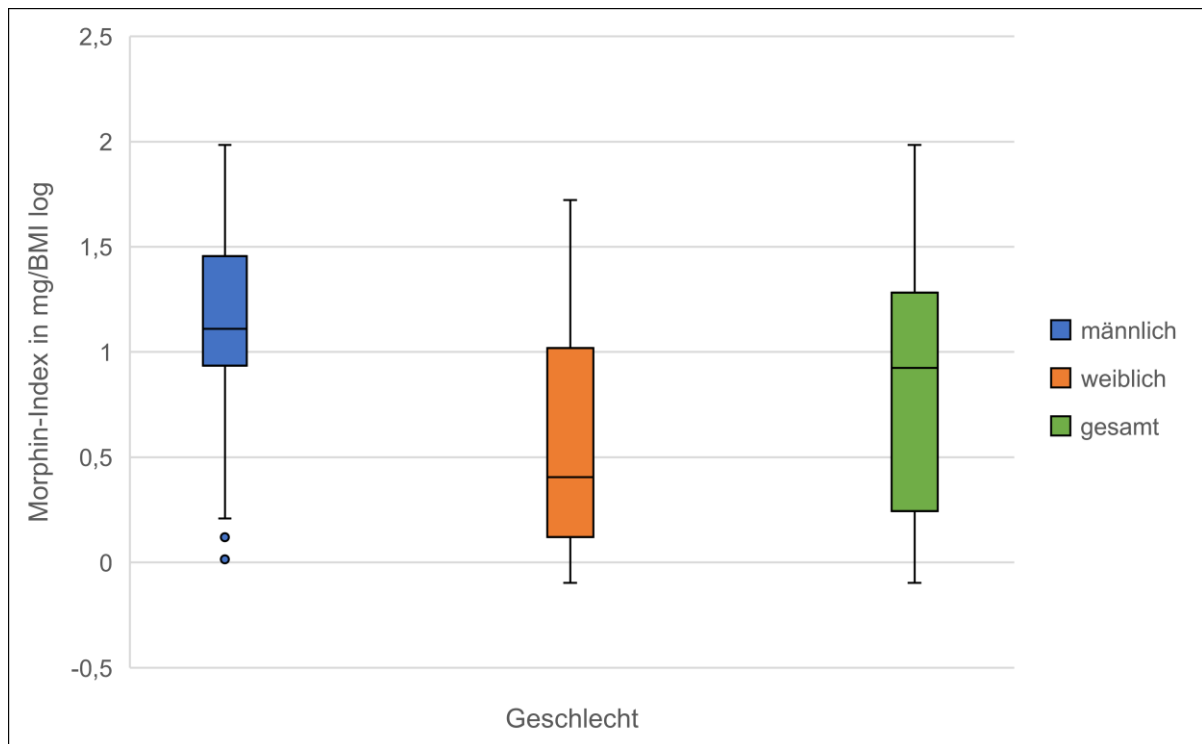


Abbildung 10: Gruppiertes Boxplot von Morphin-Index logarithmiert (mg/BMI) und Geschlecht (m/ w/g) für $n = 106$; Mediane mit Interquartilswerten in eckigen Klammern: männlich = 1,11 [0,94-1,46]; weiblich = 0,40 [0,12-1,02]; gesamt = 0,92 [0,24-1,28]

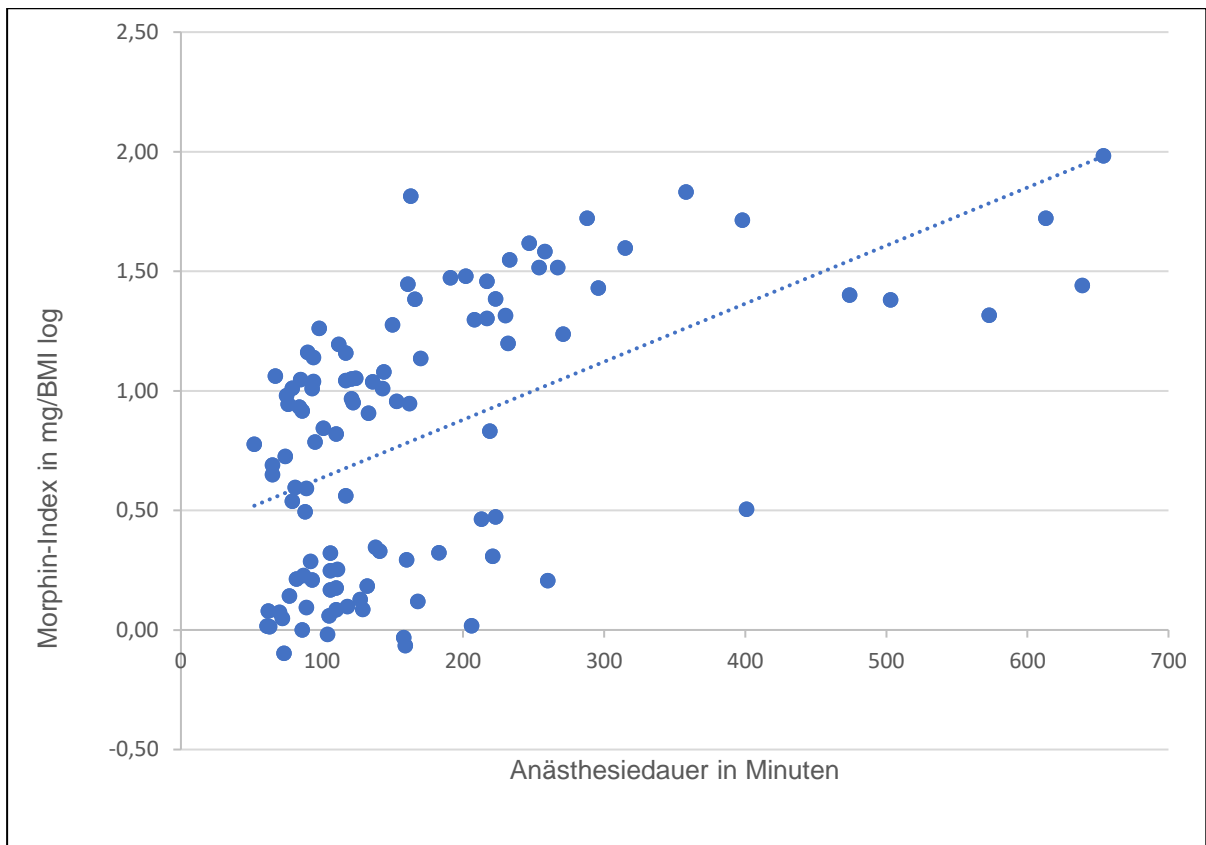


Abbildung 11: Bivariate Regressionsanalyse von Morphin-Index logarithmiert (mg/BMI) und Anästhesiedauer (min) für $n = 106$; R^2 Linear = 0,293; B [95%-KI] = 0,002 [0,002; 0,003]; $p = 0,00$

10 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Fragestellung, ob eine chronische Beta-Blocker-Therapie einen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch hat. Zusätzlich wurde analysiert, ob Patient*innen mit und ohne Beta-Blocker-Therapie unterschiedliche Nebenwirkungen bzw. Anästhesie-bezogene Komplikationen perioperativ präsentierten. Weiterhin wurden prädiktive Faktoren für den Morphin-Index eruiert.

Die vorliegende Studie zeigt im Wesentlichen folgende Ergebnisse:

Eine chronische Beta-Blocker-Therapie hat keinen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch. Vorherige Ergebnisse experimenteller Studien bezüglich des *Cross-talk*-Modells konnten hier nicht in den klinischen Kontext translatiert werden. Ob die *Cross-talk*-Hypothese dennoch klinisch einen Einfluss haben könnte, ist hiermit nicht abschließend zu klären. Als prädiktive Faktoren für den abhängigen Wert des Morphin-Index zeigten sich das Alter, Geschlecht, die Anästhesiedauer und die Art der Operation. Als Faktor sind die Anästhesiedauer und weibliches Geschlecht besonders hervorzuheben. Patient*innen mit Beta-Blockern hatten perioperativ keine Auffälligkeiten wie beispielsweise einen erhöhten Katecholaminbedarf. Weiterhin ist erwähnenswert, dass die Inzidenz von PONV, nicht tolerierbarer Schmerzen oder kardiovaskulärer Komplikationen bei Patient*innen mit bestehender Beta-Blocker-Therapie nicht erhöht waren. Patient*innen mit einer chronischen Beta-Blocker-Therapie leiden signifikant häufiger an einem arteriellen Hypertonus, einer chronischen Niereninsuffizienz und einer Hypercholestrinämie. Es bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der morphometrischen und demographischen Daten. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie gewährten eine gute Qualität und Vergleichbarkeit des Patient*innen-Kollektivs (s. Tabellen 8 & 9).

10.1 Perioperativer Opioidverbrauch bei Patient*innen mit und ohne chronischer Beta-Blocker-Therapie

Besonderes Augenmerk in Bezug auf die Fragestellung verdient die kumulative Morphinäquivalenzdosis, welche nahezu bei beiden Gruppen gleich ist. Somit kann die aufgestellte Hypothese eines verminderten perioperativen Opioidverbrauchs bei

Patient*innen mit chronischer Beta-Blocker-Therapie anhand dieser Studie nicht bestätigt werden. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kim et al. mit ihrer Untersuchung, ob eine chronische präoperative Beta-Blocker-Einnahme einen Effekt auf den perioperativen Opioidverbrauch bei 315 Patient*innen, die sich einer laparoskopischen Appendektomie unterziehen mussten, hat (86). Sie stellten keine Unterschiede zwischen den Patient*innen mit und ohne bestehender Beta-Blocker-Therapie sowie in der Inzidenz von PONV fest.

In Kontrast dazu zeigten Starr et al. in einer großen retrospektiven Kohortenstudie amerikanischer Veteranen, die sich der Implantation einer Knie-TEP (Knie-TEP) unterzogen, dass eine chronische Beta-Blocker-Therapie mit einer geringeren Verschreibung von postoperativen Opioiden innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation einhergeht (87). Außerdem waren selektive als auch nicht selektive Beta-Blocker mit einer reduzierten postoperativen Morphinäquivalenzdosis assoziiert. Im Gegensatz zu der vorliegenden perioperativen Untersuchung bezog sich die Morphinäquivalenzdosis bei Starr et al. ausschließlich auf den postoperativen Zeitraum bis zum ersten postoperativen Tag. Eine chronische Beta-Blocker-Therapie wurde hierbei angenommen, wenn Patient*innen 90 Tage vor der Operation oder während des stationären Aufenthalts und/oder innerhalb der ersten 90 Tage postoperativ Beta-Blocker verschrieben bekamen. Die Patient*innen-kohorte bestand zu 93,8% aus Männern. Aufgrund der unterschiedlichen Betrachtung der Beta-Blocker-Therapie sowie der postoperativen Morphinäquivalenzdosis sind die Ergebnisse mit der vorliegenden Dissertation nur partiell vergleichbar.

Zuletzt mehrten sich Hinweise, dass die akute perioperative Beta-Blocker-Therapie mittels Esmolol den perioperativen Opioidverbrauch reduzieren kann. Esmolol wurde hierbei primär zur Reduktion hämodynamischer Reaktionen auf chirurgische Stimulation verwendet (71, 72, 88-91). So zeigten Chia et al. In einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) bei Frauen die sich einer Hysterektomie unterzogen, dass die Konzentration von intraoperativ verwendetem Isofluran und Fentanyl in der Esmolol Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe waren (91). Der Morphinverbrauch in den ersten drei postoperativen Tagen war ebenfalls vermindert. Eine weitere Studie von Celebi et al. demonstriert einen reduzierten intra- und postoperativen Analgetikaverbrauch bei intravenöser Esmololapplikation (88). Morais et al. verdeutlichten 2020 in ihrer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten

Studie zur analgetischen Wirkung von intraoperativem Esmolol bei laparoskopischer Gastroplastik eine reduzierte intraoperative Remifentanilmenge (90). Die postoperative Schmerzintensität und Morphin-Gebrauch waren in der Esmolol-Gruppe signifikant geringer. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Esmolol eingesetzt werden könnte, um eine opioidsparende Wirkung während der Operation und eine qualitativ bessere Erholung von der Anästhesie zu erreichen. Eine Meta-Regressionsanalyse weist darauf hin, dass es eine lineare Beziehung zwischen der Esmolol-Infusionsdosisrate und dem Fentanyl-sparenden Effekt gibt (72). Eine prospektive Studie von De Oliveira et al. konnte hingegen keine Unterschiede im postoperativen Schmerz oder Morphinbedarf nach Hysteroskopie bei Verwendung von Esmolol und im Vergleich zum Placebo feststellen (92). Diese Forschungsarbeit unterschied sich zu den vorher genannten dahingehend, dass sich nur sehr junge (zwischen 31-50 Jahren) und gesunde Frauen einer sehr kurzen ambulanten Hysteroskopie unterzogen.

Um der Frage nachzugehen, weshalb die vorliegende Arbeit keinen opioidsparenden Effekt einer chronischen Beta-Blockade nachweisen konnte, fallen diverse methodische Unterschiede zwischen dieser und den oben genannten Forschungsarbeiten auf. Der wohl wichtigste Unterschied ist das Studiensetting einer chronischen versus akuten Beta-Blockade, außerdem war die Studienpopulation in dieser Untersuchung wesentlich älter und „kränker“. In der BioCog-Studie wurden ältere Patient*innen ab 65 Jahren eingeschlossen mit einem ASA-Status zwischen I und IV. Im Gegensatz dazu wurden in den RCTs insgesamt jüngere und gesündere Patient*innen betrachtet (z.B. bei Celebi et al. 18-65 Jahre, ASA I-II). So wurden Patient*innen weder mit pulmonalen, renalen, hepatischen, noch kardio-vaskulären Vorerkrankungen und einer Dauermedikation mit Beta-Blockern eingeschlossen (88, 90-92). Bezüglich Untersuchungen zur Beta-Blockade spielen kardiovaskuläre Vorerkrankungen und das Alter eine wichtige Rolle. Wie bereits einleitend erwähnt, ist die Aktivierung adrenerger Rezeptoren durch Katecholamine der wichtigste Regulationsmechanismus der kardiovaskulären Leistung. Die Reaktivität beta-adrenerger Rezeptoren nimmt im Alter ab. Dieser Mechanismus wird “Beta-Adrenozeptor-Desensibilisierung” genannt. White et al. und Xiao et al. konnten sowohl am Herzen alternder Tiere als auch bei älteren Menschen eine Reduktion der beta-adrenergen Rezeptordichte von Plasmamembranen aufzeigen (93, 94). Die zu Grunde liegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Auf molekularer Ebene

scheint es hierbei zur Phosphorylierung von Rezeptorstrukturen zu kommen, die durch einen Agonisten-Rezeptor-Bindungszustand verstärkt wird. Dies führt zu einer Verringerung der Rezeptordichte und induziert deren Internalisierung. Dieser Prozess ist auch bei der Herzinsuffizienz gut beschrieben (95). Mit zunehmendem Alter wird eine postsynaptische "Beta-Adrenozeptor-Desensibilisierung" beobachtet. Sie führt zu einer verminderten autonomen Modulation des kardialen Systems insbesondere bei körperlicher Belastung (96). Epidemiologische Studien konnten eine hohe Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz bei älteren Menschen zeigen (97, 98). Auch hierbei mehrten sich Informationen, dass Veränderungen des beta-adrenergen Systems mit der Pathogenese der Herzinsuffizienz korrelieren (99). Die Runterregulation des beta-adrenergen Systems im Alter und die hiermit einhergehende reduzierte autonome Modulation könnte möglicherweise im perioperativen Kontext zu einer verminderten sympathischen Reaktion auf Schmerzreize führen. Kommt zudem durch eine Beta-Blocker-Therapie eine chronische Beeinflussung des Sympathikus hinzu, wird dieser Effekt bei Älteren weiter verstärkt. Sympathische Reaktionen auf chirurgische Reize, wie eine Erhöhung des Blutdrucks oder der Herzfrequenz, sind jedoch perioperativ für Anästhesist*innen wichtige Zeichen einer insuffizienten Analgesie. Bislang gibt es kein effektives intraoperatives Analgesie-Monitoring für Anästhesist*innen. Aus diesem Grund werden Opioide nach wie vor häufig nach klinischen Kriterien gegeben. Des Weiteren ist es wichtig an dieser Stelle zu betonen, dass in den o.g. Studien, Esmolol akut zur sympathischen Blockade verabreicht wurde. Werden nun Herzfrequenz und Blutdruck durch Esmololgabe gesenkt, liegt ein verminderter Opioidgebrauch nahe. Der Nachweis einer eigenen analgetischen Wirkung von Esmolol ergibt sich daraus jedoch nicht.

Der weiterhin größte Unterschied besteht darin, dass sich die vorliegende Untersuchung auf Patient*innen mit einer chronischen Beta-Blocker-Therapie bezieht. Hierbei gelten folgende pharmakologische Überlegungen bezüglich einer akuten Infusions- gegenüber einer chronischen Therapie: bei einer oralen bzw. enteralen Verabreichung müssen Pharmaka zunächst aus dem Gastrointestinaltrakt in den Blutkreislauf resorbiert werden. Geschwindigkeit und Ausmaß der enteralen Resorption werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Beispielsweise durch die Substanzeigenschaften der Pharmaka wie die Hydro- und Lipophilität, Molekülmasse oder physiologische Merkmale wie der Oberfläche, Durchblutung, pH-Verhältnisse oder der Passagezeit im Magen-Darm-Trakt. Im konkreten Beispiel

gelangt Metoprolol nach der Resorption im Darm über die Pfortader zur Leber. Hier wird es metabolisiert, sodass ein großer Anteil des Metoprolols bereits durch die erste Passage (*first pass*) durch die Leber aus dem Blut eliminiert wird (hepatischer *first-pass*-Effekt). Aufgrund der präsystemischen Metabolisierung gelangt nur ein Bruchteil der oral zugeführten Dosis in den systemischen Kreislauf (100, 101).

Bei einer intra-venösen Injektion gelangt ein Medikament direkt ins Blutplasma und die gesamte Menge des Pharmakons steht dem Organismus unmittelbar zur Verfügung. Es kann mitunter innerhalb von Sekunden nach Injektion eine Wirkung entfalten. Esmolol hat einen Wirkungseintritt innerhalb von 2 Minuten und eine sehr kurze Eliminationshalbwertszeit von nur 9 Minuten. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist nahezu linear (102). Im Vergleich zum intravenösen und oralen Metoprolol hat es weitere Vorteile: seine Metabolisierung ist unabhängig vom hepatischen Cytochrom-P-450 System und wird sehr schnell von Esterasen der Erythrozyten und des Plasmas übernommen. Diese Esterasen haben kaum relevante genetische Variationen und können nicht gesättigt werden. Die übrigen Metaboliten haben so gut wie keine beta-blockierende Restaktivität. Somit unterliegt die Esmolol-Metabolisierung kaum relevanten Einflussgrößen wie einem Leberversagen oder dem Alter der Patient*innen (103). Pharmakokinetisch sind Esmolol und andere orale Beta-Blocker schwer vergleichbar. Zudem besteht das Ziel einer chronischen Therapie in einer dauerhaften Beta-Blockade, wobei sich dieser Effekt natürlich auch perioperativ fortsetzt. Vielmehr sogar ist auf die perioperative Fortführung der Beta-Blocker-Therapie zu achten, da es ansonsten zu ausgeprägten Rebound-Phänomenen kommen kann (104, 105). Demnach lassen Studien, welche den perioperativen Opioidverbrauch unter Einsatz von Esmolol untersuchten, kaum eine Translation auf eine chronische Beta-Blocker-Therapie zu.

Schließlich sind die Mechanismen der analgetischen Wirkung von beta-adrenergen Antagonisten noch nicht geklärt, es wurden jedoch mehrere mögliche Mechanismen vorgeschlagen. Es ist bekannt, dass unter normalen physiologischen Bedingungen Nozizeptoren nicht auf eine sympathische Stimulation reagieren. Unter entzündlichen Bedingungen, wie z. B. in der frühen postoperativen Phase, sensibilisieren Katecholamine die Nozizeptoren und können auch neurogene Entzündungsreaktionen modulieren, die für die primäre und sekundäre Hyperalgesie von Bedeutung sind (106). Darüber hinaus ist das autonome Nervensystem ein Teil des absteigenden

Schmerzmodulations-systems, und beta-adrenerge Antagonisten blockieren wahrscheinlich die erregenden Effekte von Noradrenalin auf die Schmerzsignalisierung sowohl in der Peripherie als auch im zentralen Nervensystem (107). Außerdem modulieren beta-adrenerge Antagonisten die zentrale adrenerge Aktivität und es wird angenommen, dass sie die nozizeptive Neurotransmission über Kalium- und Kalziumkanäle (wie Opioide auch) im zentralen Nervensystem modulieren (91, 108, 109). Ein Forscherteam um Davidson et al. erzeugte ein Schmerzereignis bei Ratten durch eine Formalininjektion. Sie konnten zeigen, dass die Ratten in Abwesenheit einer Narkose durch Esmololgabe mit Analgesie und einer verminderten kardialen Reaktion auf den Schmerzreiz reagierten (110). Beta-Blocker können ebenfalls durch Modifikation der Pharmakokinetik von Analgetika wirken. Beta-adrenerge Antagonisten senken den hepatischen Blutfluss durch Verringerung des Herzzeitvolumens, wodurch der Metabolismus von Arzneimitteln mit einem großen hepatischen Extraktionsverhältnis verringert wird. Infolgedessen kann die Exposition gegenüber Analgetika zunehmen, während die Clearance sinkt (111, 112).

Trotz der experimentellen und klinischen Daten, die sich auf eine mögliche antinozizeptive Wirkung beziehen, ist die derzeitige Beweislage für eine inhärente analgetische Eigenschaft von Esmolol sehr schwach und die Evidenz für den Einsatz von Beta-Blockern zur perioperativen Analgesie bleibt fraglich (113). Es fehlt weiterhin an qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien, die den Effekt von perioperativen Beta-Blockern auf postoperative Schmerzen untersuchen. In nahezu allen Studien zum analgetischen Effekt einer perioperativen Esmololgabe wurden Patient*innen mit einer chronischen Beta-Blocker-Therapie ausgeschlossen oder es fehlten Angaben zum Umgang mit ihnen (88-92).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung veranschaulichen, dass die Dosis der chronischen Beta-Blocker-Therapie keinen Einfluss auf die perioperative Morphinäquivalenzdosis hat. Zusammenfassend bleibt die Studienlage und das Wissen um einen chronischen Einfluss einer Beta-Blocker-Therapie auf den perioperativen Opioidverbrauch weiterhin sehr limitiert.

10.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Die vorliegenden Ergebnisse stimmen damit mit denen von Kim et al. überein (86). Während viele Studien die Wirkung von intraoperativen Beta-Blockern auf den Opioidverbrauch und PONV untersucht haben, hat neben der Studie von Kim et al. und dieser Analyse keine weitere Studie bisher die Wirkung einer chronischen Beta-Blockade untersucht. Postoperative Schmerzen und PONV sind die häufigsten postoperativen Komplikationen und können zu verlängerten Krankenhausaufenthalten führen (114). Mehrere Studien postulieren mit dem perioperativen Gebrauch von intravenösem Esmolol neben der Reduktion von Opioiden auch ein vermindertes Auftreten von Opioid-Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Lee und Lee zeigten in einer RCT, dass nach laparoskopischer Appendektomie die Patient*innen der Esmolol-Gruppe signifikant weniger an PONV und postoperativem Schmerz litten und weniger anitemetische sowie analgetische Medikation benötigten (115). Ozturk et al. berichteten, dass bei der laparoskopischen Cholezystektomie der gemeinsame Einsatz von Esmolol und Alfentanil PONV reduziert (89). Eine weitere Meta-Analyse zeigte einen Zusammenhang zwischen perioperativem Esmolol-Einsatz und reduzierter PONV, jedoch waren auch hier unterschiedliche methodische Qualitäten und Heterogenität zwischen den Studien eine wesentliche Einschränkung (73). Die Heterogenität betraf beispielsweise den Umgang mit einer prophylaktischen Gabe perioperativer Antiemetika.

10.3 Perioperative Komplikationen

In der hier vorliegenden Untersuchung unterschieden sich Patient*innen mit und ohne chronischer Beta-Blocker-Therapie nicht in ihren perioperativen Komplikationen nach elektiven Prozeduren. Trotz großer Fortschritte im perioperativen Management nicht-kardiochirurgischer Patient*innen, bleiben kardiovaskuläre Komplikationen der Hauptgrund für die perioperative Morbidität und Mortalität. Die Inzidenz eines Myokardinfarktes liegt zwischen 1-5% bei nicht selektierten Patient*innen, die sich einer nicht-herzchirurgischen Operation unterziehen (105).

Der häufigste Grund für eine chronische Beta-Blocker-Therapie der untersuchten Kohorte war ein präoperativer arterieller Hypertonus. Bei diesen Patient*innen kann es

im Vergleich zu normotensiven Patient*innen vermehrt zu einer Hypotonie als Reaktionen auf Narkotika kommen. Narkotika bewirken eine arterielle und venöse Vasodilatation (116). Der verminderte periphere Widerstand führt zu einem vergrößerten intravasalen Volumen. In der Folge ist der Rückstrom zum Herzen und schließlich der Blutdruck herabgesetzt. Zwei pathophysiologische Mechanismen werden für dieses Phänomen diskutiert: Bei hypertensiven Patient*innen ist durch eine allgemeine Gefäßkonstriktion der Intravasalraum reduziert, und es besteht ein relativer Volumenmangel. Das Missverhältnis zwischen Volumen und Gefäßraum wird durch die Vasodilatation deutlich. Eine lange bestehende Hypertonie führt außerdem zu einer konzentrischen Hypertrophie und einer verminderten Compliance des linken Ventrikels. Die Abnahme der Compliance führt zu einer erschwerten Füllung des linken Ventrikels (diastolische Dysfunktion). Jede kleinere Verminderung des Füllungsdrucks bewirkt somit eine starke Abnahme der Auswurf Funktion des Herzens (116, 117). In der vorliegenden Arbeit konnten keine Unterschiede im perioperativen Einsatz von Antihypertensiva und Katecholaminen festgestellt werden. Ein Grund hierfür könnte die relativ kleine Gruppengröße der Patient*innen mit einer chronischen Beta-Blocker-Therapie sein. Hingegen konnten Kertai et al. in einer großen retrospektiven Studie zeigen, dass das perioperative Absetzen von Beta-Blockern mit einem geringeren Vasopressorenbedarf und kürzerer Verweildauer auf der Postanästhesie-Station (PACU) einhergeht (118). In dieser retrospektiven Studie setzte sich die untersuchte Kohorte aus 62 926 Fällen zusammen, die bei elektiven Operationen Beta-Blocker prä- und perioperativ (bis 48h nach OP) bekamen. Bei 3829 Patient*innen wurde eine chronische Beta-Blocker-Therapie perioperativ unterbrochen. Jedoch hatte diese Gruppe ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in den ersten 48 Stunden postoperativ.

Mit Hinblick auf die kardiovaskulären Komplikationen gab es in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls keine Differenzen zwischen beiden Gruppen. Die meisten Komplikationen ereigneten sich bei Patient*innen auf der Intensivstation. Die hochspezialisierte intensivmedizinische Überwachung, die leitliniengerechte therapeutische Einstellung mittels Beta-Blockern und die rasche erweiterte kardiale Unterstützung wirkten sich präventiv auf die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse bei Älteren aus (9, 10, 25, 104, 105, 119). Obwohl Beta-Blocker einen nachgewiesenen Nutzen bei der Behandlung von Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt haben, bleibt ihr Einsatz im perioperativen Kontext umstritten (105). Zu einem

ähnlichen Ergebnis kamen auch Ahl et al (120). Bei dieser Kohortenstudie wurden anhand des prospektiven schwedischen Darmkrebsregisters Erwachsene identifiziert, die sich zwischen 2011 und 2016 einer notfallmäßigen Darmkrebsoperation unterzogen. Die Verschreibungsdaten für die präoperative Beta-Blocker-Therapie entstammen dem nationalen Arzneimittelregister. Die Alters- und Geschlechterverteilung sowie der ASA-Status waren ähnlich zum vorliegenden Patient*innen-Kollektiv. Größere Komplikationen wurden anhand der Klassifikation von Clavien - Dindo ≥ 3 bestimmt. Den größten Anteil postoperativer Komplikationen bildeten mit 28,5% kardiovaskuläre Ereignisse. Patient*innen mit und ohne Beta-Blockade präsentierten keine Unterschiede im Auftreten von Komplikationen. In der 1-Jahres-Mortalitätsrate war eine Beta-Blocker-Therapie mit einer 34%-igen Risikoreduktion assoziiert (Hazard Ratio = 0,66; 95% KI 0,53-0,82; $p < 0,001$). Im Falle einer schwerwiegenden kardiovaskulären postoperativen Komplikation reduzierte die Beta-Blocker-Exposition das Mortalitätsrisiko im ersten postoperativen Jahr signifikant um 67%. Die ACC/AHA-Leitlinien 2014 geben eine Klasse-I-Empfehlung zur perioperativen Fortführung von Beta-Blockern bei Patient*innen, die bereits chronische Beta-Blocker erhalten, mit dem Hinweis, dass das Absetzen der chronischen Beta-Blockade schädlich sein kann. Tachykardie, Hypertonie und ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf können Folgen eines plötzlichen Absetzens sein (105). Epidemiologische Studien konnten ebenfalls negative Auswirkungen eines perioperativen Absetzens einer Beta-Blocker-Therapie feststellen. So beschrieben u.a. London und Wallace et al. in großen retrospektiven Auswertungen eine reduzierte Mortalität 30 Tage und ein Jahr postoperativ bei Kontinuität der chronischen Beta-Blockade (118, 121, 122). Kwon et al. verdeutlichten ebenfalls, dass eine perioperative Unterbrechung einer chronischen Beta-Blocker-Therapie bei kolorektalen und bariatrischen Eingriffen zu erhöhten Inzidenzen kardialer Komplikationen führt (123). Die multizentrische doppelblinde RCT *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II)* untersuchte die Wirksamkeit von Bisoprolol bei Patient*innen mit einer chronischen Herzinsuffizienz (19). Die CIBIS II-Studie wurde nach der zweiten Zwischenanalyse vorzeitig abgebrochen, weil Bisoprolol einen signifikanten Mortalitätsvorteil zeigte. Während der Beobachtungszeit dieser Studie unterzogen sich 165 Patient*innen einem chirurgischen Eingriff (124). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe führte eine Beta-Blockade nicht zu einer verminderten Morbidität und Mortalität peri- und postoperativ. Ein wichtiger Unterschied dieser Analyse besteht darin, dass kardiochirurgische und

nicht-kardiochirurgische Operationen (*high-risk* und *low-risk* Prozeduren) nicht separat voneinander betrachtet wurden.

Auf der anderen Seite weisen Ergebnisse aktueller Studien ebenfalls auf mögliche unerwünschte Wirkungen der perioperativen Fortführung einer chronischen Beta-Blocker-Therapie hin. In einer großen dänischen Kohortenstudie mit 14 644 Patient*innen von Jørgensen et al. waren Beta-Blocker bei Patient*innen mit niedrigem kardialen Risiko und unkomplizierter Hypertonie mit einer erhöhten Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen und einer erhöhten Gesamtmortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach OP assoziiert (125). Eine kürzlich veröffentlichte britische Kohortenstudie, die 84 633 ältere Patient*innen ab 65 Jahre umfasste, analysierte die Mortalität nach nicht-kardialen elektiven Eingriffen. Die Forscher um Venkatesan et al. belegten, dass die Fortsetzung der chronischen Einnahme von Beta-Blockern mit einem erhöhten Risiko für die 30-Tage-Mortalität bei Patient*innen mit erhöhtem präoperativem systolischem Blutdruck (>140mmHg) verbunden ist (126). Patient*innen mit vorbestehender Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt wurden nicht in die statistische Analyse miteinbezogen. Eine Hypothese der Forscher war, dass Patient*innen mit Bluthochdruck anfällig für Schwankungen des perioperativen Blutdrucks sind, da sie eine erhöhte vaskuläre Steifigkeit oder eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) haben. Hinzu kommen höhere Blutdruckgrenzwerte für die Autoregulation der Organe. Die Forscher begründen ihre Hypothese damit, dass gut eingestellte Hypertoniker ein geringes kardiales Risiko haben, so dass sie eventuell auf Populationsebene nicht von den kardioprotektiven Effekten der Beta-Blocker profitieren. Sie räumen ein, in der Bewertung dieser Hypothese noch am Anfang zu stehen. Dennoch rücken sie eine genauere Risiko-Nutzen-Bewertung der Beta-Blocker bei Hypertonikern in den Fokus (126). Während also die perioperative Weitergabe von chronischen Beta-Blockern bei Patient*innen mit entsprechender Indikation (ischämische Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz) empfohlen wird, gibt es Hinweise aus aktuellen Studien, dass die automatische Fortführung der chronischen Beta-Blocker-Therapie insbesondere bei Patient*innen mit geringem kardialen Risiko (z. B. nur Hypertonie) und bei Operationen, bei denen große perioperative hämodynamische Veränderungen oder Flüssigkeitsverschiebungen zu erwarten sind, einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden sollte. Es besteht ein klarer Bedarf für große randomisierte Studien

zur Evaluation für welche Operationen und für welches Patient*innen-Profil eine perioperativ fortgeführte Beta-Blockade einen sicheren Vorteil bringt.

10.4 Einflussfaktoren auf die perioperative Morphinäquivalenzdosis und mögliche Erklärungsansätze

Einer der sekundären Outcome-Parameter dieser Arbeit war es, prädiktive Faktoren für einen erhöhten perioperativen Opioidverbrauch ausfindig zu machen.

10.4.1 Alter

Obgleich einer geringen Effektstärke zeigte sich sowohl in der multiplen als auch in der linearen Regression ein erhöhter Morphin-Index bei steigendem Alter der Patient*innen. In der Recherche zum perioperativen Opioidverbrauch bei Älteren fehlt es an aktuellen vergleichbaren Untersuchungen. Nach aktuellem Kenntnisstand gibt es keine weitere Studie, die ebenfalls perioperativ einen erhöhten Opioidbedarf mit steigendem Alter feststellte. Aus pharmakologischer Sicht sollten diverse biologische Veränderungen im Alter beachtet werden. Insbesondere die steigende Tendenz älterer Patient*innen, die sich operativen Eingriffen und somit auch einer Anästhesie unterziehen, birgt für Anästhesist*innen besondere Herausforderungen. Höheres Alter bedeutet einen erheblichen Umbau der Körpergewebe sowie veränderte Durchblutung und Einschränkung ihrer funktionellen Reserve. Ein großer Anteil metabolisch aktiven Gewebes wird im Alter in Fett umgewandelt. So erhöht sich der Fettanteil am Körpergewicht bei Männern im Durchschnitt von 18% auf 36 %, bei Frauen ist sogar eine Zunahme von 33% auf 48% nachgewiesen. Dies verändert die Verteilungsvolumina lipophiler und hydrophiler Medikamente (127). Neben der verminderten Muskelmasse ist auch das intrazelluläre Wasser von 42% auf 33% reduziert, der Extrazellularraum bleibt unverändert (128, 129). Eine weitere grundlegende Veränderung ist die Abnahme des Herzzeitvolumens um bis zu 40%. Die Verteilung erfolgt zu Gunsten von Herz und Gehirn und zu Lasten von Nieren und Leber (130). Die Nieren verlieren pro Lebensjahrzehnt ca. 10 % ihrer parenchymalen Dicke, begleitet von einer 10%-igen Abnahme des renalen Blutflusses pro Jahrzehnt. All dies trägt zu einer 30-50%-igen Abnahme der Kreatinin-Clearance zwischen einem Alter von 20 und 90 Jahren bei (131). Auch die Lebermasse nimmt während der typischen menschlichen Lebensspanne um 20-40% ab, mit einer gleichzeitigen

Abnahme des hepatischen Blutflusses (132). Eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion bei älteren Patient*innen beeinflusst den Stoffwechsel und die Ausscheidung vieler verschiedener Anästhetika, Muskelrelaxanzien und Analgetika. In der prospektiven Studie von Bentley et al. wurden die pharmakokinetischen Unterschiede von perioperativ intravenös appliziertem Fentanyl zwischen 4 älteren (> 60 Jahre) und 5 jüngeren (< 50 Jahre) Patient*innen untersucht. Bei älteren Patient*innen wurde eine signifikant niedrigere Clearance festgestellt (265 versus 991 ml/min, $p < 0,005$). Dies spiegelte sich in der verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren Patient*innen wieder (945 versus 265 Minuten, $p < 0,005$) sowie signifikant höheren Serum-Wirkstoffkonzentrationen bei den Älteren (133).

Es gibt keine Hinweise, dass die Reaktivität von Opioidrezeptoren im Alter abnimmt. So konnten beispielsweise klinische Untersuchungen von Lemmens et al. keine Unterschiede in der Pharmakodynamik von Alfentanil zwischen jungen und alten Patient*innen nachweisen (134, 135). Im Gegensatz hierzu zeigten Scott und Stanski eine um bis zu 50% reduzierte Dosis für Fentanyl und Alfentanil für eine EEG-äquivalente Sedierung (136). Sie leiteten hieraus eine zunehmende Sensitivität des alternden Gehirns auf Opioide ab, da sie keine Unterschiede in der Clearance der Medikamente feststellen konnten. Gründe für eine veränderte Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Narkotika im Alter konnten in dieser Studie nicht ermittelt werden. So waren in einer weiteren Studie bei zunehmender Nozizeption, wie z.B. beim Hautschnitt, unter Alfentanil kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Pharmakodynamik nachweisbar (137).

Ein wesentlicher Grund für eine Wirkungsverstärkung der Opioide könnte sein, dass im Alter ein größerer Anteil des Herzminutenvolumens dem Gehirn und Herzen zugeführt wird und daher an den Neuronen höhere Wirkstoffkonzentrationen vorliegen. Zudem ist mehr Zeit notwendig zur Redistribution der Opioide aus peripheren Körperkompartimenten in das Blutkompartiment. Hieraus resultieren anhaltende erhöhte Blutplasmaspiegel, die zu einer Wirkungsverlängerung führen können (130). Der Wirkungsverlängerung der Opioide kann z.B. durch den Einsatz von Remifentanil entgegengewirkt werden. Remifentanil wird durch Gewebe- und Blutesterasen sehr schnell abgebaut, was zu einer sehr kurzen Wirkdauer führt (wenige Minuten). Diese Esterasen nehmen im Alter ab, jedoch hat die verminderte Remifentanil-Clearance

wenig klinische Bedeutung angesichts des schnellen Metabolismus dieses Medikamentes. Das Verteilungsvolumen ist bei älteren Menschen um ca. 20% reduziert, was zu höheren Spitzenkonzentrationen führen kann (138).

Diese Ausführungen geben nur einen kleinen Überblick über den Einfluss des Alters in der Metabolisierung perioperativer Anästhetika/Medikamente. Neben den physiologischen Beeinträchtigungen spielen außerdem Arzneimittelinteraktionen in einem zunehmend älter und kränker werdenden Patient*innenkollektiv eine immer wichtigere Rolle. Ohne Frage ist Vorsicht in der Verabreichung potenter Opiode geboten (127). Von den teilweise widersprüchlichen Daten der Wirkung von Opioiden im Alter lässt sich jedoch nicht zwingend eine Dosisreduktion für Opiode ableiten. Vielmehr weisen Morrison et al. sogar auf den schädlichen Einfluss einer nicht ausreichenden Analgesie bei älteren Patient*innen hin (139). Ältere Patient*innen, die sich einer Operation bei Hüftfraktur unterzogen und weniger als 10mg Morphin pro 24 Stunden erhielten, entwickelten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein postoperatives Delir (POD) (139). Zudem war das Auftreten einer Episode mit starken Schmerzen ein weiterer unabhängiger Prädiktor für ein POD. Bezüglich der Nebenwirkungen und einer Toleranzentwicklung von Opioiden im betagten Alter existieren ebenso widersprüchliche Informationen (140, 141). Obgleich der Stand der Wissenschaft zum Thema perioperativer Opiode und Alter noch keineswegs zufriedenstellend ist, gilt der Ratschlag *“start slow, go slow”*, also einer vorsichtigen Titrierung der Opiode. Warum ältere Patient*innen unserem Studiensetting mehr Opiode erhielten bleibt fraglich. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei älteren Patient*innen häufiger Remifentanil zur Steuerung der TIVA verwendet wurde aufgrund seiner wie oben genannten vorteilhaften Effekte. Da Remifentanil mit einem geschätzten Morphinäquivalent von 200 umgerechnet wurde, hebt dies die Morphinäquivalenzdosis stark an. Problematisch ist hierbei, dass die Mengenäquivalenten Dosen in der tatsächlichen Wirkung extrem unterschiedlich sind (siehe 7.5 Limitationen). Die Reproduzierbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse bleibt daher abzuwarten.

10.4.2 Geschlecht

Den hier getätigten Berechnungen zufolge scheint das Geschlecht einen Einfluss auf den perioperativen Opioidverbrauch zu haben. Demnach ist das weibliche Geschlecht ein negativer Prädiktor für den Opioidverbrauch, d.h. das weibliche Geschlecht ist mit

einem geringeren Opioidbedarf assoziiert. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie von Soffin et al. wurden Bevölkerungsdaten aus Forschungsdatenbanken von *IBM® MarketScan®* herangezogen, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen der bei Entlassung verschriebenen postoperativen Opioidmenge festzustellen (142). In multivariablen Analysen erhielten Männer, die sich einer Hüft-/Knie-TEP-OP unterzogen, eine höhere Gesamtdosis an Opioiden zum Entlassungszeitpunkt (142). In einer weiteren aktuellen Studie von Erlenwein et al. wurde die Effektivität der postoperativen Schmerztherapie nach Hüft-TEP-Operation anhand eines festen Algorithmus kurzwirksamer Opioiden mit der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie (PCIA) verglichen. Die geschlechtergetrennte Analyse ergab, dass Frauen, die mit PCIA behandelt wurden, weniger Opioiden erhielten und/oder benötigten als Männer. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen Frauen und Männern, die die gleiche analgetische Bedarfsmedikation erhielten (Algorithmus zur oralen Opioid-Bedarfsmedikation oder PCIA) (143). Bezüglich Schmerzempfinden und Analgesie gibt es inzwischen bedeutende Hinweise auf Geschlechterunterschiede. Diese Unterschiede implizieren, dass gonadale Steroidhormone wie Estradiol und Testosteron eine modulierende Wirkung innehaben. So können gonadale Steroidhormone die Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik von Opioiden beeinflussen. Testosteron und Östradiol verändern die Opioidabsorption und -verteilung (144) sowie den Metabolismus von Opioiden zu aktiven und inaktiven Metaboliten (144, 145). Östrogene können sogar die Wirkung von endogenen und exogenen Opioiden abschwächen, indem sie direkt an Opioidrezeptoren binden (146). Wie groß der Einfluss von Geschlechtshormonen sein kann, verdeutlicht z.B. die schwangerschaftsinduzierte Analgesie, die von Alan Gintzler und Kollegen sehr detailliert untersucht wurde. Bei diesem Phänomen steigen die Schmerzschwellen während der späten Schwangerschaft und abrupt kurz vor der Geburt an (147). Dieses Phänomen kann durch systemische Verabreichung von Östrogen und Progesteron ausgelöst werden und scheint spinale κ - und δ -Opioidrezeptoren (148) und absteigende noradrenerge Bahnen, die an spinalen α_2 -adrenergen Rezeptoren enden, zu involvieren (149).

Ergebnisse anderer Arbeiten hingegen deuten darauf hin, dass nicht Männer, sondern Frauen einen höheren Opioidverbrauch haben. Aubrun et al. untersuchten in einer großen prospektiven klinischen Studie die Schmerzintensität und den

Morphinverbrauch in der unmittelbaren postoperativen Phase in der PACU. Frauen hatten stärkere postoperative Schmerzen und benötigten eine höhere Morphindosis (11%) als Männer. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied verschwand bei älteren Patient*innen (≥ 75 Jahre) (150). Ebenso sahen Zheng et al. einen signifikant höheren postoperativen Morphinverbrauch bei Frauen nach orthopädischen Operationen, jedoch lediglich in der Gruppe der älteren Frauen. Sie zeigten, dass präoperative chronische Schmerzen und das Alter wichtige Confounder für geschlechtsspezifische Differenzen beim stärksten postoperativen Schmerz sind (151). In Kontrast dazu stellten zwei Studien keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Opioidverbrauch bei kolorektalen Operationen fest (152, 153). Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Schmerzen im Allgemeinen sind in der Literatur gut beschrieben (154, 155). Für postoperative Schmerzen ist die Situation jedoch noch nicht eindeutig und noch umstrittener ist der Einfluss des Geschlechts auf den perioperativen Opioidverbrauch. Obwohl Morphin bei Frauen wirksamer zu sein scheint (156), zeigten klinische Studien, die Geschlechtsunterschiede im perioperativen Morphinverbrauch untersuchten, widersprüchliche Ergebnisse (150, 157). Auch wenn die Ergebnisse nicht komplett konsistent sind, lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Prävalenz der häufigsten Schmerzformen bei Frauen höher sind als bei Männern und Frauen nach invasiven Eingriffen von stärkeren Schmerzen berichten als Männer. Zudem zeigen Frauen im Vergleich zu Männern eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den meisten Formen experimentell induzierter Schmerzen (mit Ausnahme von ischämischen Schmerzen) (154).

Abschließend bleibt zu diskutieren, ob man Schmerz und Opioidverbrauch gleichsetzen darf. Schmerz ist ein multimodales Empfinden, welches außer biologischen auch psychosoziale Mechanismen umfasst (158). So können neben den gonadotropen Hormonen und dem endogenen Schmerzmodulationssystem auch Geschlechterrollen und kognitive/affektive Faktoren die Schmerzwahrnehmung bei Frauen und Männern beeinflussen. Obwohl die Forschung in Bezug auf Geschlecht und Schmerz weiter zugenommen und neue Erkenntnisse hervorgebracht hat, gab es bislang nur begrenzte klinische Auswirkungen dieses neuen Wissens. Keine der hier angeführten Studien ist methodisch vergleichbar mit unseren Analysen. Große prospektive Studien mit spezifischen Subgruppenanalysen sind nötig. Einige wissenschaftliche Arbeiten geben Anzeichen, dass sich beispielsweise

viszeralchirurgische und orthopädische Operationen im perioperativen Opioidverbrauch und Schmerzerleben unterscheiden.

10.4.3 Art der Operation

Auch die Lokalisation des chirurgischen Eingriffs erwies sich als ein positiver Prädiktor für die perioperative Morphinäquivalenzdosis. Bei der Betrachtung der Morphinäquivalenzdosen zwischen den hier unterteilten Operationen in Abbildung 9 fällt auf, dass abdominelle Eingriffe im Vergleich zu peripheren Eingriffen einen höheren Opioidverbrauch hatten. Bei genauerer Prüfung zeigt sich jedoch, dass die Verteilung von abdominellen- zu peripheren Operationen von 25:76 sehr ungleich in dieser Kohorte ist und die Aussagekraft mindert. Außerdem ist von längeren OP-Zeiten und somit längeren Anästhesiezeiten bei abdominalchirurgischen Eingriffen auszugehen, was zu einem erhöhten Opioidverbrauch führt. Zu einem anderen Ergebnis kamen Ekstein et al. (159). In ihrer klinischen Observationsstudie wurden allgemeinchirurgische mit orthopädischen Eingriffen verglichen. Die intraoperative Fentanylgabe war in beiden Gruppen annähernd gleich. Hingegen hatten Patient*innen nach orthopädischen Eingriffen einen signifikant höheren Opioidverbrauch und präsentierten sich mit höheren postoperativen Schmerz-Scores. (159). In der vorliegenden Studie wurde jedoch nicht untersucht, ob Patient*innen im Aufwachraum je nach OP-Art höhere Schmerzen hatten und mehr Opiode erhielten. Weiterhin bleibt fraglich, ob der Opioidverbrauch ein geeignetes Mittel zur Messung von Schmerzen ist. Außerdem geht beinahe jeder chirurgische Eingriff mit spezifischen Schmerzen einher und die Einteilung abdominal versus peripher scheint zu banal. So sind beispielsweise Schmerzen nach einer Kniearthroskopie hauptsächlich Schnittschmerzen von den Portstellen und entzündliche Schmerzen von intraartikulären Strukturen. Die Ätiologie der postoperativen Schmerzen nach einem Pneumoperitoneum bei laparoskopischen Prozeduren ist komplexer. Neben den Bauchwandschmerzen umfassen sie auch eine durch Dehnung verursachte Neuropraxie der Phrenikusnerven, Schmerzen durch das Insufflatgas, das Volumen des Restgases und ein saures intraperitoneales Milieu während der Operation, das durch das Kohlendioxid-Pneumoperitoneum entsteht.

10.4.4 Anästhesiedauer

Wie bereits erwähnt bedingen längere Operationszeiten auch längere Anästhesiezeiten. Opioide sind eine Säule der Allgemeinanästhesie und dienen der perioperativen Analgesie, diese werden zum Teil perfusorgesteuert, kontinuierlich verabreicht. Demnach ist ein starker Zusammenhang zwischen der Anästhesiedauer und dem perioperativen Opioidverbrauch anzunehmen (s. Abbildung 11).

10.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Dissertation unterliegt folgenden Limitationen:

Die Studie ist durch den Post-hoc-Charakter in ihrer Analyse/Aussagekraft begrenzt. Zunächst gab es keine Poweranalyse der optimalen Stichprobengröße bezüglich der Fragestellung. Zudem kann auch nicht sichergestellt werden, wie lange eine chronische Beta-Blocker-Therapie bereits präoperativ bestand. Als chronische Therapie zählt, wenn Patient*innen Beta-Blocker im Rahmen ihrer Hausmedikation oder Dauermedikation angeben. Somit ist eine gewisse Ungenauigkeit in Bezug auf die biochemischen Prozesse der Rezeptor-Hochregulation bzw. des *Cross-talks* zwischen kardialen opioidergen und adrenergen Systems möglich. Aufgrund der Größe der Gruppen war es nicht möglich die verschiedenen Beta-Blocker-Typen zu bewerten bzw. die Interaktionen zwischen anderen kardiovaskulären Medikamenten mit der Beta-Blocker-Therapie zu untersuchen. Die wohl größte Limitation besteht in der Zusammenfassung der perioperativ verabreichten Opioide zu einer Morphinäquivalenzdosis. Die pharmakokinetischen Unterschiede der Opioide v.a. von Fentanyl und Remifentanyl lassen keinen exakten Vergleich zu. Die Berechnung der Morphinäquivalenzdosis ist zwar in wissenschaftlichen Arbeiten verbreitet, jedoch ist sie kalkuliert bzw. modelliert und entspricht nicht einer eventuell tatsächlich vorhandenen Äquivalenz. Es gibt einen Bedarf an größeren Studien, die eine weitere Subgruppen-Unterteilung in die einzelnen perioperativ verwendeten Opioide zulassen. Hierdurch können heterogene Effekte in der Berechnung der Morphinäquivalenzdosis vermindert werden. Die zu Grunde liegende Studie und ihre Einschlusskriterien lassen diese weitere Subgruppen-Unterteilung jedoch nicht zu. Für eine geschlechterdifferenzierte Analyse sind die Subgruppen ebenfalls zu klein. Ein weiteres Defizit spiegelt sich in der großen Heterogenität der eingeschlossenen

Operationsarten wider. Es gab keine Anpassung für unterschiedliche Risikoniveaus der ausgewerteten Operationen (Verwendung validierter chirurgischer Risikoskalen). Wie bereits erwähnt führen verschiedene Operationsverfahren zu unterschiedlichen Schmerzqualitäten und je nach Operationsart und Dauer passen Anästhesisten die Narkose an. Im konkreten Fall ist in der Auswertung der vorliegenden Daten beispielsweise aufgefallen, dass bei kürzeren orthopädischen Eingriffen sehr häufig nur Fentanyl als Opioid verwendet wurde, hingegen erfolgte bei längeren Eingriffen (z.B. abdominelle oder gefäßchirurgische Eingriffe) oftmals intraoperativ die Umstellung auf das Perfusor-gesteuerte Remifentanyl.

10.6 Fazit und mögliche Bedeutung für die Anästhesiologie und Intensivmedizin und Überlegungen zur Zukunft

Diese Arbeit ist eine der ersten, die den Einfluss einer chronischen Beta-Blockade auf den perioperativen Opioidverbrauch beleuchtet. Beta-Blocker sind aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken, umso dringlicher besteht eine Notwendigkeit randomisiert kontrollierter Studien oder größer angelegter prospektiver klinischer Studien. Mit Spannung sind die Ergebnisse einer noch nicht publizierten israelischen Studie abzuwarten, welche ebenfalls den Einfluss einer chronischen Beta-Blocker Therapie auf den Analgetikaverbrauch perioperativ bei Patient*innen, die sich einer Hüft- oder Knie-TEP unterziehen, erforscht (160). Die vorliegende Untersuchung zeigt zudem auf, wo sich noch Wissenslücken und weitere interessante Forschungsgebiete in Zukunft ergeben, wie beispielsweise der Einfluss von Alter und Geschlecht in nahezu allen anästhesiologischen Bereichen. Es wurde die Wichtigkeit einer sorgfältigen Überprüfung der Fortführung einer bestehenden präoperativen Beta-Blocker-Therapie, sowie des perioperativen Einsatzes von Beta-Blockern verdeutlicht. Vor elektiven Operationen sollte eine kardiologische Überprüfung mit genügend zeitlichem Abstand präoperativ erfolgen, um beispielsweise Beta-Blocker ausschleichen zu können oder bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko aufzutreten zu können. In der Zukunft wird das individuelle Patient*innen-Risikoprofil sowie ein genaueres Operationsrisikoprofil das postoperative Outcome mehr und mehr verbessern.

11 Literaturverzeichnis

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
2. Statistisches Bundesamt. Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen. Anzahl der Gestorbenen 2016. (zitiert am 25.05.2019) URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle-2016.html>2016.
3. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2015. (zitiert am 25.05.2019) URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html2017.
4. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein D, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.

6. Statistisches Bundesamt. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung in Bund und Ländern. Heft 1: Statistisches Bundesamt; 2011 (zitiert am 24.05.2019). URL: https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00012505/5871101119004.pdf

7. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG). (zitiert am 04.04.2020) URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1585993852255&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23141-0102&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#astructure>: www-genesis.destatis.de; 2018

8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*. 2019;77(2):71-159.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.

10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.

11. Böhm M, Borst UE, Schmieder RE, Wehling M. Therapiehandbuch Carvedilol: Pharmakologie - Hypertensiologie - klinische Kardiologie - klinische Praxis. Wehling M, editor. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. S. 1-27

12. Chruscinski A, Brede ME, Meinel L, Lohse MJ, Kobilka BK, Hein L. Differential distribution of beta-adrenergic receptor subtypes in blood vessels of knockout mice lacking beta(1)- or beta(2)-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol*. 2001;60(5):955-62.

13. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*. 1967;214(5088):597-8.
14. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 1994;46(2):121-36.
15. Wang J, Gareri C, Rockman HA. G-Protein-Coupled Receptors in Heart Disease. *Circ Res*. 2018;123(6):716-35.
16. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Starke K, editor. Deutschland, München: Elsevier; 2017. S. 156-160
17. Mutschler E, Geisslinher G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013. S 322-323
18. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD007451.
19. Committees CIIa. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
20. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.
21. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*. 2003;289(6):712-8.
22. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
23. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.

24. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):784-94.
25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
26. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2018. Karow: Karow, T.; 2017. S. 85-91
27. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH. Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology.* 1984;61(6):731-55.
28. Larsen R, Annecke T, Fink T. Anästhesie. München: Elsevier; 2018. S. 67-84
29. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1363-81.
30. Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C. Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. S. 144-146
31. Raynor K, Kong H, Mestek A, Bye LS, Tian M, Liu J, Yu L, Reisine T. Characterization of the cloned human mu opioid receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;272(1):423-8.
32. Weinstein SM, Poultsides L, Baaklini LR, Mörwald EE, Cozowicz C, Saleh JN, Arrington MB, Poeran J, Zubizarreta N, Memtsoudis SG. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth.* 2018;120(5):999-1008.
33. Pavone KJ, Jablonski J, Cacchione PZ, Polomano RC, Compton P. Evaluating Pain, Opioids, and Delirium in Critically Ill Older Adults. *Clin Nurs Res.* 2020;1054773820973123.
34. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res.* 2008;65(3):229-38.
35. 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.
36. Guenther U, Riedel L, Radtke FM. Patients prone for postoperative delirium: preoperative assessment, perioperative prophylaxis, postoperative treatment. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):384-90.
37. Zöllner C, Schäfer M. Opiode in der Anästhesie. *Der Anästhesist.* 2008;57(7):729-42. S. 729-742
38. Feldman PD, Parveen N, Sezen S. Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res.* 1996;709(2):331-36.
39. Krajnik M, Schäfer M, Sobański P, Kowalewski J, Bloch-Bogusławska E, Zylicz Z, Mousa SA. Local pulmonary opioid network in patients with lung cancer: a putative modulator of respiratory function. *Pharmacol Rep.* 2010;62(1):139-49.
40. Verma-Gandhu M, Verdu EF, Cohen-Lyons D, Collins SM. Lymphocyte-mediated regulation of beta-endorphin in the myenteric plexus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(1):G344-8.
41. van den Brink OW, Delbridge LM, Rosenfeldt FL, Penny D, Esmore DS, Quick D, Kaye DM, Pepe S. Endogenous cardiac opioids: enkephalins in adaptation and protection of the heart. *Heart Lung Circ.* 2003;12(3):178-87.
42. Headrick JP, Pepe S, Peart JN. Non-analgesic effects of opioids: cardiovascular effects of opioids and their receptor systems. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6090-100.
43. Ventura C, Bastagli L, Bernardi P, Caldarera CM, Guarnieri C. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol. *Biochim Biophys Acta.* 1989;987(1):69-74.
44. Ventura C, Spurgeon H, Lakatta EG, Guarnieri C, Capogrossi MC. Kappa and delta opioid receptor stimulation affects cardiac myocyte function and Ca²⁺ release from an intracellular pool in myocytes and neurons. *Circ Res.* 1992;70(1):66-81.
45. Deo SH, Barlow MA, Gonzalez L, Yoshishige D, Caffrey JL. Cholinergic location of delta-opioid receptors in canine atria and SA node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H829-38.
46. Mousa SA, Shaqura M, Schäper J, Huang W, Treskatsch S, Habazettl H, Abdul-Khaliq H, Schäfer M. Identification of mu- and kappa-opioid receptors as potential targets to regulate parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons within rat intracardiac ganglia. *J Comp Neurol.* 2010;518(18):3836-47.
47. Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;218(3):877-81.

48. Villemagne PS, Dannals RF, Ravert HT, Frost JJ. PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(10):1385-8.
49. Barron BA, Jones CE, Caffrey JL. Pericardial repair depresses canine cardiac catecholamines and met-enkephalin. *Regul Pept*. 1995;59(3):313-20.
50. Schultz JE, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther*. 2001;89(2):123-37.
51. Wang GY, Wu S, Pei JM, Yu XC, Wong TM. Kappa- but not delta-opioid receptors mediate effects of ischemic preconditioning on both infarct and arrhythmia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):H384-91.
52. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. *Br J Pharmacol*. 2015;172(8):2026-50.
53. Dehe L, Shaqura M, Nordine M, Habazetl H, von Kwiatkowski P, Schluchter H, Shakibaei M, Mousa SA, Schäfer M, Treskatsch S. Chronic Naltrexone Therapy Is Associated with Improved Cardiac Function in Volume Overloaded Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021.
54. Holaday JW. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1983;23:541-94.
55. Tang J, Yang HY, Costa E. Distribution of met5-enkephalin-Arg6-Phe7 (MEAP) in various tissues of rats and guinea pigs. *Life Sci*. 1982;31(20-21):2303-6.
56. Alousi AA, Jasper JR, Insel PA, Motulsky HJ. Stoichiometry of receptor-Gs-adenylate cyclase interactions. *FASEB J*. 1991;5(9):2300-3.
57. Pradhan AA, Smith ML, Kieffer BL, Evans CJ. Ligand-directed signalling within the opioid receptor family. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):960-9.
58. Mousa SA, Shaqura M, Schäper J, Treskatsch S, Habazetl H, Schäfer M, Abdul-Khaliq H. Developmental expression of δ -opioid receptors during maturation of the parasympathetic, sympathetic, and sensory innervations of the neonatal heart: early targets for opioid regulation of autonomic control. *J Comp Neurol*. 2011;519(5):957-71.
59. Pepe S, Xiao RP, Hohl C, Altschuld R, Lakatta EG. 'Cross talk' between opioid peptide and adrenergic receptor signaling in isolated rat heart. *Circulation*. 1997;95(8):2122-9.
60. Xiao RP, Pepe S, Spurgeon HA, Capogrossi MC, Lakatta EG. Opioid peptide receptor stimulation reverses beta-adrenergic effects in rat heart cells. *Am J Physiol*. 1997;272(2 Pt 2):H797-805.

61. Wong TM, Shan J. Modulation of sympathetic actions on the heart by opioid receptor stimulation. *J Biomed Sci.* 2001;8(4):299-306.
62. Yu XC, Wang HX, Pei JM, Wong TM. Anti-arrhythmic effect of kappa-opioid receptor stimulation in the perfused rat heart: involvement of a cAMP-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(10):1809-19.
63. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res.* 1996;78(6):1100-4.
64. Paterson SJ, Robson LE, Kosterlitz HW. Classification of opioid receptors. *Br Med Bull.* 1983;39(1):31-6.
65. Ela C, Barg J, Vogel Z, Hasin Y, Eilam Y. Distinct components of morphine effects on cardiac myocytes are mediated by the kappa and delta opioid receptors. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(2):711-20.
66. Sheldon RJ, Nunan L, Porreca F. Differential modulation by [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin and dynorphin A-(1-17) of the inhibitory bladder motility effects of selected mu agonists in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989;249(2):462-9.
67. Qi JN, Mosberg HI, Porreca F. Modulation of the potency and efficacy of mu-mediated antinociception by delta agonists in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;254(2):683-9.
68. Schoffelmeer AN, Yao YH, Gioannini TL, Hiller JM, Ofri D, Roques BP, Simon EJ. Cross-linking of human [125I]beta-endorphin to opioid receptors in rat striatal membranes: biochemical evidence for the existence of a mu/delta opioid receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;253(1):419-26.
69. Traynor JR, Elliott J. delta-Opioid receptor subtypes and cross-talk with mu-receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(3):84-6.
70. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1997;29(8):2187-95.
71. Gelineau AM, King MR, Ladha KS, Burns SM, Houle T, Anderson TA. Intraoperative Esmolol as an Adjunct for Perioperative Opioid and Postoperative Pain Reduction: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1035-49.
72. Watts R, Thiruvankatarajan V, Calvert M, Newcombe G, van Wijk RM. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(1):28-39.

73. Thiruvengkatarajan V, Watts R, Calvert M, Newcombe G, Van Wijk RM. The effect of esmolol compared to opioids on postoperative nausea and vomiting, postanesthesia care unit discharge time, and analgesia in noncardiac surgery: A meta-analysis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(2):172-80.
74. Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, Feinkohl I, Fletcher P, Gallinat J, Hadzidiakos D, Haynes JD, Heppner F, Hetzer S, Hendrikse J, Ittermann B, Kant IMJ, Kraft A, Krannich A, Krause R, Kühn S, Lachmann G, van Montfort SJT, Müller A, Nürnberg P, Ofosu K, Pietsch M, Pischon T, Preller J, Renzulli E, Scheurer K, Schneider R, Slooter AJC, Spies C, Stamatakis E, Volk HD, Weber S, Wolf A, Yürek F, Zacharias N, BioCog consortium. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry*. 2018;50:34-9.
75. Lundin A, Hallgren M, Balliu N, Forsell Y. The use of alcohol use disorders identification test (AUDIT) in detecting alcohol use disorder and risk drinking in the general population: validation of AUDIT using schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(1):158-65.
76. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
77. Aalto M, Alho H, Halme JT, Seppä K. AUDIT and its abbreviated versions in detecting heavy and binge drinking in a general population survey. *Drug Alcohol Depend*. 2009;103(1-2):25-9.
78. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-26.
79. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
80. Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Yamashiki N, Kishi Y, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Systematic grading of surgical complications in live liver donors according to Clavien's system. *Transpl Int*. 2006;19(12):982-7.
81. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2006;244(6):931-7; discussion 7-9.
82. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Lee B, Truss MC, Schwaibold H, Burchardt M, Jonas U, Liatsikos EN. Categorisation of complications of endoscopic extraperitoneal and laparoscopic transperitoneal radical prostatectomy. *World J Urol*. 2006;24(1):88-93.

83. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-63.
84. Chanques G, Payen JF, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, Cissé M, Lefrant JY, Jaber S. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med*. 2009;35(12):2060-7.
85. Gélinas C, Ross M, Boitor M, Desjardins S, Vaillant F, Michaud C. Nurses' evaluations of the CPOT use at 12-month post-implementation in the intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2014;19(6):272-80.
86. Kim J, Chow AL, Fitzgerald BM, Powell LC. Effect of Chronic Preoperative Beta-blocker Use on Perioperative Opioid Requirements in Patients Undergoing Laparoscopic Appendectomy. 2018.
87. Starr JB, Backonja M, Rozet I. Beta-blocker Use is Associated with a Reduction in Opioid Use 30 Days After Total Knee Arthroplasty. *Pain Physician*. 2019;22(5):E395-E406.
88. Celebi N, Cizmeci EA, Canbay O. [Intraoperative esmolol infusion reduces postoperative analgesic consumption and anaesthetic use during septorhinoplasty: a randomized trial]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2014;64(5):343-9.
89. Ozturk T, Kaya H, Aran G, Aksun M, Savaci S. Postoperative beneficial effects of esmolol in treated hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2008;100(2):211-4.
90. Morais VBD, Sakata RK, Huang APS, Ferraro LHDC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the analgesic effect of intraoperative esmolol for laparoscopic gastroplasty. *Acta Cir Bras*. 2020;35(4):e202000408.
91. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of beta-blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2004;93(6):799-805.
92. De Oliveira GS, Kendall MC, McCarthy RJ. Esmolol does not improve quality of postsurgical recovery after ambulatory hysteroscopy: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12647.
93. White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation*. 1994;90(3):1225-38.
94. Xiao RP, Tomhave ED, Wang DJ, Ji X, Boluyt MO, Cheng H, Lakatta EG, Koch WJ. Age-associated reductions in cardiac beta1- and beta2-adrenergic responses

without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1273-82.

95. Rengo G, Perrone-Filardi P, Femminella GD, Liccardo D, Zincarelli C, de Lucia C, Pagano G, Marsico F, Lympelopoulos A, Leosco D. Targeting the β -adrenergic receptor system through G-protein-coupled receptor kinase 2: a new paradigm for therapy and prognostic evaluation in heart failure: from bench to bedside. *Circ Heart Fail.* 2012;5(3):385-91.

96. Scarpace PJ, Shu Y, Tümer N. Influence of exercise training on myocardial beta-adrenergic signal transduction: differential regulation with age. *J Appl Physiol* (1985). 1994;77(2):737-41.

97. Corbi G, Acanfora D, Iannuzzi GL, Longobardi G, Cacciatore F, Furgi G, Filippelli A, Rengo G, Leosco D, Ferrara N. Hypermagnesemia predicts mortality in elderly with congestive heart disease: relationship with laxative and antacid use. *Rejuvenation Res.* 2008;11(1):129-38.

98. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynte NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220.

99. Ferrara N, Davia K, Abete P, Rengo F, Harding SE. Alterations in beta-adrenoceptor mechanisms in the aging heart. Relationship with heart failure. *Aging (Milano).* 1997;9(6):391-403.

100. Doherty MM, Pang KS. First-pass effect: significance of the intestine for absorption and metabolism. *Drug Chem Toxicol.* 1997;20(4):329-44.

101. Yoon IS, Choi MK, Kim JS, Shim CK, Chung SJ, Kim DD. Pharmacokinetics and first-pass elimination of metoprolol in rats: contribution of intestinal first-pass extraction to low bioavailability of metoprolol. *Xenobiotica.* 2011;41(3):243-51.

102. Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Stampfli H, Davis CS, Lai CM. Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(4):427-34.

103. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):190-202.

104. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski

P, Zaza A, ESC Scientific Document Groupet. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.

105. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN, American College of Cardiology, American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137.

106. Jørum E, Ørstavik K, Schmidt R, Namer B, Carr RW, Kvarstein G, Hilliges M, Handwerker H, Torebjörk E, Schmelz M. Catecholamine-induced excitation of nociceptors in sympathetically maintained pain. *Pain*. 2007;127(3):296-301.

107. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1-3):2-7.

108. Hagelüken A, Grünbaum L, Nürnberg B, Harhammer R, Schunack W, Seifert R. Lipophilic beta-adrenoceptor antagonists and local anesthetics are effective direct activators of G-proteins. *Biochem Pharmacol*. 1994;47(10):1789-95.

109. Yasui Y, Masaki E, Kato F. Esmolol modulates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. *BMC Anesthesiol*. 2011;11:15.

110. Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth*. 2001;48(1):59-64.

111. Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK, Niemann CU. Beta-adrenergic blockade affects initial drug distribution due to decreased cardiac output and altered blood flow distribution. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;311(2):617-24.

112. Wood AJ, Feely J. Pharmacokinetic drug interactions with propranolol. *Clin Pharmacokinet*. 1983;8(3):253-62.

113. Kim YH. The antinociceptive effect of esmolol. *Korean J Anesthesiol*. 2010;59(3):141-3.

114. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Postoperative nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*. 2012;1(2):94-102

115. Lee SJ, Lee JN. The effect of perioperative esmolol infusion on the postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic appendectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59(3):179-84.
116. Akata T. General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. *Anesthesiology.* 2007;106(2):365-91.
117. Barker SJ, Gamel DM, Tremper KK. Cardiovascular effects of anesthesia and operation. *Crit Care Clin.* 1987;3(2):251-68
118. Kertai MD, Cooter M, Pollard RJ, Buhman W, Aronson S, Mathew JP, Stafford-Smith M. Is Compliance With Surgical Care Improvement Project Cardiac (SCIP-Card-2) Measures for Perioperative β -Blockers Associated With Reduced Incidence of Mortality and Cardiovascular-Related Critical Quality Indicators After Noncardiac Surgery? *Anesth Analg.* 2018;126(6):1829-38.
119. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18(11):1609-78.
120. Ahl R, Matthiessen P, Cao Y, Sjolín G, Ljungqvist O, Mohseni S. The Relationship Between Severe Complications, Beta-Blocker Therapy and Long-Term Survival Following Emergency Surgery for Colon Cancer. *World J Surg.* 2019;43(10):2527-35.
121. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA.* 2013;309(16):1704-13.
122. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology.* 2010;113(4):794-805.
123. Kwon S, Thompson R, Florence M, Maier R, McIntyre L, Rogers T, Farrohi E, Whiteford M, Flum DR, Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP) Collaborative. β -blocker continuation after noncardiac surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Arch Surg.* 2012;147(5):467-73.
124. Böhm M, Maack C, Wehrlen-Grandjean M, Erdmann E. Effect of bisoprolol on perioperative complications in chronic heart failure after surgery (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)). *Z Kardiol.* 2003;92(8):668-76.

125. Jørgensen ME, Hlatky MA, Køber L, Sanders RD, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Jensen PF, Andersson C. β -Blocker-Associated Risks in Patients With Uncomplicated Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1923-31.
126. Venkatesan S, Jørgensen ME, Manning HJ, Andersson C, Mozid AM, Coburn M, Moonesinghe SR, Foex P, Mythen M, Grocott MPW, Hardman JG, Myles PR, Sanders RD. Preoperative chronic beta-blocker prescription in elderly patients as a risk factor for postoperative mortality stratified by preoperative blood pressure: a cohort study. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):118-25.
127. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(4 Suppl 2):32S-9S.
128. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med.* 1982;306(18):1081-8.
129. Rivera R, Antognini JF. Perioperative drug therapy in elderly patients. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1176-81.
130. BENDER AD. THE EFFECT OF INCREASING AGE ON THE DISTRIBUTION OF PERIPHERAL BLOOD FLOW IN MAN. *J Am Geriatr Soc.* 1965;13:192-8.
131. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):314-27.
132. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40(8-9):650-9.
133. Bentley JB, Borel JD, Nenad RE, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 1982;61(12):968-71.
134. Lemmens HJ, Bovill JG, Hennis PJ, Burm AG. Age has no effect on the pharmacodynamics of alfentanil. *Anesth Analg.* 1988;67(10):956-60.
135. Lemmens HJ, Burm AG, Hennis PJ, Gladines MP, Bovill JG. Influence of age on the pharmacokinetics of alfentanil. Gender dependence. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(5):416-22.
136. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240(1):159-66.
137. Ausems ME, Stanski DR, Hug CC. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. *Br J Anaesth.* 1985;57(12):1217-25.

138. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
139. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Strauss E, Siu AL. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(1):76-81.
140. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2002;96(1):17-23.
141. Lavand'Homme P, De Kock M. Practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;13(1):9-16.
142. Soffin EM, Wilson LA, Liu J, Poeran J, Memtsoudis SG. Association between sex and perioperative opioid prescribing for total joint arthroplasty: a retrospective population-based study. *Br J Anaesth*. 2021.
143. Erlenwein J, Emons MI, Petzke F, Quintel M, Staboulidou I, Przemeczek M. The effectiveness of an oral opioid rescue medication algorithm for postoperative pain management compared to PCIA : A cohort analysis. *Anaesthesist*. 2020;69(9):639-48.
144. Baker L, Ratka A. Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine antinociception in rats. *Pain*. 2002;95(1-2):65-74.
145. South SM, Wright AW, Lau M, Mather LE, Smith MT. Sex-related differences in antinociception and tolerance development following chronic intravenous infusion of morphine in the rat: modulatory role of testosterone via morphine clearance. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(1):446-57.
146. Schwarz S, Pohl P. Steroids and opioid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;48(4):391-402.
147. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science*. 1980;210(4466):193-5.
148. Dawson-Basoa M, Gintzler AR. Gestational and ovarian sex steroid antinociception: synergy between spinal kappa and delta opioid systems. *Brain Res*. 1998;794(1):61-7.
149. Liu NJ, Gintzler AR. Gestational and ovarian sex steroid antinociception: relevance of uterine afferent and spinal alpha(2)-noradrenergic activity. *Pain*. 1999;83(2):359-68.
150. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005;103(1):156-60.

151. Zheng H, Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Van Aken H, Zahn P, Pogatzki-Zahn E. Age and preoperative pain are major confounders for sex differences in postoperative pain outcome: A prospective database analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178659.
152. Hrebinko KA, Myers SP, Tsang WL, Doney L, Lazar S, Teng C, Subramaniam K, Holder-Murray J. Sex Comparisons in Opioid Use and Pain After Colorectal Surgery Using Enhanced Recovery Protocols. *J Surg Res*. 2020;253:105-14.
153. Cavallaro PM, Fields AC, Bleday R, Kaafarani H, Yao Y, Sequist TD, Ahmed KF, Rubin M, Ricciardi R, Bordeianou LG. A multi-center analysis of cumulative inpatient opioid use in colorectal surgery patients. *Am J Surg*. 2020;220(5):1160-6.
154. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009;10(5):447-85.
155. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004;8(5):397-411.
156. Niesters M, Dahan A, Kest B, Zacny J, Stijnen T, Aarts L, Sarton E. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*. 2010;151(1):61-8.
157. Cepeda MS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1464-8
158. Roditi D, Robinson ME. The role of psychological interventions in the management of patients with chronic pain. *Psychol Res Behav Manag*. 2011;4:41-9.
159. Ekstein MP, Weinbroum AA. Immediate postoperative pain in orthopedic patients is more intense and requires more analgesia than in post-laparotomy patients. *Pain Med*. 2011;12(2):308-13.
160. Matot I. The Effect of Ongoing Beta-blockers Administration on Perioperative Analgesic Requirements in the Immediate Perioperative Period.
161. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-75.
162. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
163. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated

patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA. 2001;286(21):2703-10.

12 Anhang

12.1 Delir-Scores

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V); 5th ed. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association. Für die Diagnose eines Delirs müssen alle 5 Kriterien erfüllt sein.

| | |
|-------------|---|
| Kriterium A | Eine Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins (Orientierung) |
| Kriterium B | Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes, stellt eine Veränderung des ursprünglichen Zustandes dar und der Schweregrad fluktuiert meist im Tagesverlauf |
| Kriterium C | Eine zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (z.B. Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung) |
| Kriterium D | Die Störung können nicht besser durch eine andere neurokognitive Störung erklärt werden + treten nicht im Kontext eines Komas auf (RASS < -3) |
| Kriterium E | Es gibt Hinweise darauf, dass die Störung die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Entzuges ist oder Folge der Exposition gegenüber einem Toxin oder multiple Ätiologien aufweist (z.B. OP) |

Nursing Delirium Detection Screening Scale (Nu-DESC) modifiziert nach Gaudreau (161)

| Symptome | Bewertung | | |
|--|-----------|------|---|
| 1. Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenen Personen. | 0 | 1 | 2 |
| 2. Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter. | 0 | 1 | 2 |
| 3. Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen. | 0 | 1 | 2 |
| 4. Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge , Verzerrung optischer Eindrücke. | 0 | 1 | 2 |
| 5. Verlangsamte Ansprechbarkeit , wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerungen, z.B. wenn der/die Patient/in angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar. | 0 | 1 | 2 |
| Summe | | | |
| Delir? POSITIV, wenn ≥ 2 Punkte | Ja | Nein | |

Confusion Assessment Method (for the Intensive Care Unit) (CAM/CAM-ICU) modifiziert nach Inouye und Ely et. al (162, 163), der CAM-ICU erlaubt das Delirscreening bei intubierten Patient*innen, die sich nicht verbal äußern können

| |
|--|
| <p>1. Akuter Beginn/Fluktuierender Verlauf:</p> <p>A: Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?</p> <p>ODER</p> <p>B: Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24h (veränderter RASS, GCS oder DDS)?</p> |
| <p>2. Unaufmerksamkeit: (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)</p> <p>A: Vorlesen einer Buchstabenreihe; der Patient soll bei „A“ die Hand drücken: <i>ANANASBAUM</i></p> <p>ODER</p> <p>B: Zeigen von 5 Bildern (je 3 sek.), dann zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen</p> |
| <p>3. Unorganisiertes Denken: (positiv bei > 2 Fehlern von 5)</p> <p>A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Schwimmt ein Stein auf Wasser?</i> • <i>Schwimmen Fische im See?</i> • <i>Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo?</i> • <i>Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?</i> <p>UND</p> <p>B: <i>Halten Sie x Finger hoch... Nun dasselbe mit der anderen Hand. (Zahl nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)</i></p> |
| <p>4. Veränderte Bewusstseinslage</p> <p>(Positiv wenn RASS nicht = 0)</p> |
| <p>Gesamturteil: wenn 1+2 UND entweder 3 oder 4 positiv ist, hat der Patient/die Patientin ein Delir</p> |

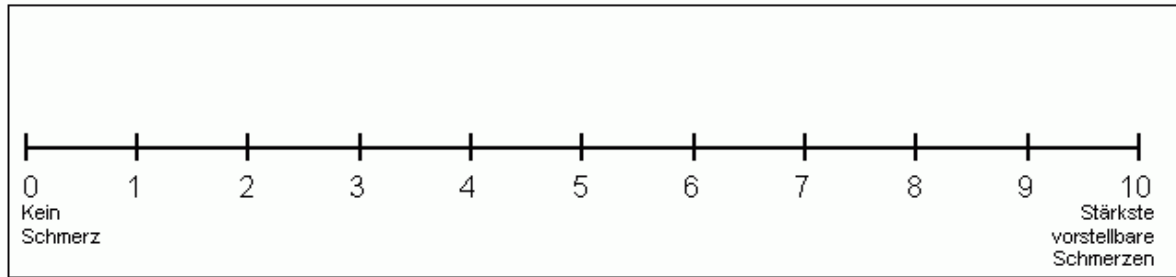
Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), findet Verwendung im CAM/CAM-ICU

| | |
|----------------|----|
| Wehrhaft | +4 |
| Sehr agitiert | +3 |
| Agitiert | +2 |
| Unruhig | +1 |
| wach und ruhig | 0 |

| | |
|-----------------|----|
| schläfrig | -1 |
| leicht sediert | -2 |
| moderat sediert | -3 |
| tief sediert | -4 |
| nicht erweckbar | -5 |

12.2 Schmerz-Scores

Numerous Rating Scale (NRS)



Behavioural Pain Scale (BPS) modifiziert nach Payen et al. (83)

| Item | Beschreibung | Punkte |
|------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Gesichtsausdruck | Entspannt | 1 |
| | Teilweise angespannt | 2 |
| | Stark angespannt | 3 |
| | Grimassieren | 4 |
| Obere Extremität | Keine Bewegung | 1 |
| | Teilweise Bewegung | 2 |
| | Anziehen mit Bewegung der Finger | 3 |
| | Ständiges Anziehen | 4 |
| Adaptation an Beatmungsgerät | Beatmung wird gut toleriert | 1 |
| | Seltenes Husten | 2 |
| | Kämpfen mit dem Beatmungsgerät | 3 |
| | Kontrollierte Beatmung nicht möglich | 4 |

Behavioural Pain Scale – non intubated (BPS-NI) modifiziert nach Chanques et al. (84)

| Item | Beschreibung | Punkte |
|-------------------|---|--------|
| Gesichtsausdruck | Entspannt | 1 |
| | Teilweise angespannt | 2 |
| | Stark angespannt | 3 |
| | Grimassieren | 4 |
| Obere Extremität | Keine Bewegung | 1 |
| | Teilweise Bewegung | 2 |
| | Anziehen mit Bewegung der Finger | 3 |
| | Ständiges Anziehen | 4 |
| verbaler Ausdruck | Keine verbale Äußerung von Schmerzen | 1 |
| | Seltenes Jammern/Stöhnen | 2 |
| | Häufiges Jammern/Stöhnen | 3 |
| | Weinen, inkl. verbaler Schmerzäußerungen/Luftanhalten | 4 |

Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) modifiziert nach Gélinas et al. (85)

| Indikator | Beschreibung | Punkte |
|--|--|--|
| Gesichtsausdruck | Keine Muskelanspannung zu beobachten | Entspannt, neutral: 0 |
|  | Stirnrunzeln, Senkung der Augenbrauen, Anspannung im Augenbereich und Kontraktion der Wangenmuskeln | Angespannt: 1 |
| | Alle oben genannten Bewegungen und Augen fest zugekniffen | Grimassierend: 2 |
| Körperbewegungen | Bewegt sich nicht im Geringsten (bedeutet nicht unbedingt Schmerzfreiheit) | Keine Bewegungen: 0 |
| | Langsame, vorsichtige Bewegungen, berührt oder reibt die schmerzhafte Seite, versucht durch Bewegungen auf sich aufmerksam zu machen | Schutzverhalten: 1 |
| | Zieht am Tubus, versucht sich aufzusetzen, bewegt die Extremitäten/schlägt um sich, befolgt keine Anweisungen, schlägt nach dem Personal, versucht aus dem Bett zu steigen | Unruhe: 2 |
| Muskelanspannung Evaluation durch passive Flexion und Extension der oberen Extremität | Kein Widerstand gegen passive Bewegungen | Entspannt: 0 |
| | Widerstand gegen passive Bewegungen | Angespannt, steif: 1 |
| | Starker Widerstand gegen passive Bewegungen, nicht möglich sie auszuführen | Sehr angespannt/steif: 2 |
| Anpassung an das Beatmungsgerät (intubierte Patienten) | Keine Alarmer, problemlose Beatmung | Toleriert Beatmung oder Bewegung: 0 |
| | Alarmer die spontan aufhören | Hustet, aber toleriert Beatmung: 1 |
| | Asynchron: Beatmung blockiert, presst gegen die Beatmung, häufiges Auftreten von Alarmen | Kämpft mit dem Beatmungsgerät: 2 |
| oder | | |
| Verbale Äußerung (extubierte Patienten) | Spricht mit normaler Stimmlage und Tonfall oder ohne Geräusche | Spricht mit normaler Stimmlage und Tonfall oder ohne Geräusch: 0 |
| | Seufzt, Stöhnt | Seufzt, Stöhnt: 1 |
| | Schreit, Schluchzt | Schreit, Schluchzt: 2 |
| Gesamtsumme: | Addiere jede Kategorie (0-8 Punkte) | |

13 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luisa Margarete Rothe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer Beta-Blocker-Therapie auf den perioperativen Opioidverbrauch“ / “Influence of Beta-Blocker Therapy on perioperative opioid consumption“ 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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 Luisa Rothe

14 Lebenslauf

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

15 Danksagung

Während der Erarbeitung dieser Promotionsschrift habe ich viel Unterstützung durch zahlreiche Menschen erhalten, denen ich herzlichst danken möchte.

Zunächst gilt mein Dank allen aufopferungsvollen Patientinnen und Patienten der BioCog-Studie, die mit großer Geduld an unseren Untersuchungen und Befragungen teilgenommen haben.

Der größte Dank gilt meinem Erstbetreuer Univ. Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch, der meine Arbeit stets mit viel Ideenreichtum, Energie und Motivation bereichert hat. Unsere konstruktive Zusammenarbeit hat mich stets angespornt und mir Freude bereitet.

Ich danke Dr. med. Ralf Felix Trauzeddel und Martin Ertmer für die Unterstützung meiner Arbeit.

Zudem danke ich Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité für seinen Überblick im Daten-Dschungel und seine kompetente Beratung und Hilfestellung in statistischen Analysen.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz für das Monitoring der Studie und die Durchsicht meiner Arbeit danken.

Besonderer Dank gilt dem ganzen BioCog-Team, das die Durchführung dieser Studie ermöglicht hat. Insbesondere bei Annika Alon, Anna-Leah Hüter und Saya Speidel möchte ich mich für die gegenseitige Hilfe und Zusammenarbeit bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meinen lieben Eltern, Grit und Thomas Rothe, die in jeder Hinsicht das Fundament für meine freie Entwicklung gelegt haben. Dabei stehen sie mir stets liebevoll zur Seite und sind für mich in allen Lebenslagen ein wichtiger Anker. Ebenso möchte ich mich bei meiner Schwester Teresa, meinem Schwager Maximilian und Anna bedanken, die mich stets motivierend und mit verständnisvollen Worten während der Fertigstellung meiner Arbeit unterstützt haben.