

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

DISSERTATION

**Risikofaktoren für postoperativ pathologisch erhöhte  
Cortisolwerte bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter  
von 60 Jahren nach großen kardiochirurgischen oder  
abdominalchirurgischen Eingriffen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antonia Astrath

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract – Deutsch .....</b>	<b>8</b>
<b>Abstract – English .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>12</b>
1.1 Cortisol.....	12
1.2 Cortisol im perioperativen Verlauf .....	13
1.3 Perioperatives Cortisol im Zusammenhang mit Delir .....	14
1.4 Dexmedetomidin .....	14
1.5 Einfluss von Dexmedetomidin auf Cortisolsekretion .....	15
1.6 Einfluss von Betablockern auf Cortisolsekretion .....	16
1.7 Body Mass Index und Cortisol .....	16
1.8 Zielsetzung dieser Arbeit.....	17
<b>2. Methoden.....</b>	<b>18</b>
2.1 Allgemeine Studienbeschreibung.....	18
2.1.1 Studienziel.....	18
2.2 Studiendesign .....	18
2.3 Probandenrekrutierung .....	19
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.5 Gruppeneinteilung.....	20
2.6 Prüfmedikation .....	21
2.7 Untersuchungszeitpunkte.....	21
2.7.1 Visitenbezeichnungen .....	21
2.7.2 Datenerhebung.....	22
2.8 Flussdiagramm Patienteneinschluss.....	23
2.9 Messung und Durchführung.....	25
2.9.1 Body Mass Index.....	25
2.9.2 Cortisolmessung.....	25
2.9.3 Delirscreening .....	26
2.10 Statistische Analyse .....	27
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1 Beschreibung der Basischarakteristika der Studienpopulation .....	30
3.2 Basischarakteristika der Patienten mit ausgewerteten Cortisolmessungen .....	31

3.3 Postoperativ pathologisch erhöhtes Cortisol .....	32
3.4 Einfluss von Dexmedetomidin .....	33
3.5 Einfluss von Cortisol auf die Delirinzidenz .....	35
3.6 Einfluss des OP-Gebiets .....	36
3.7 Logistische Regressionsanalyse .....	37
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>40</b>
4.1 Zusammenfassung.....	40
4.2 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse.....	40
4.2.1 Einfluss von Dexmedetomidin auf die Cortisolsekretion .....	40
4.2.2 Einfluss des postoperativen Delirs auf die Cortisolsekretion .....	42
4.2.3 Einfluss des Alters auf die Cortisolsekretion.....	43
4.2.4 Einfluss des OP-Gebiets auf die Cortisolsekretion .....	43
4.2.5 Einfluss der Einnahme von Betablockern auf die Cortisolsekretion.....	44
4.2.6 Einfluss des Body Mass Index auf die Cortisolsekretion .....	45
4.2.7 Einfluss des Geschlechts auf die Cortisolsekretion .....	45
4.2.8 Einflussfaktoren auf das postoperative Delir .....	46
4.3 Limitationen.....	47
4.3.1 Studiendesign.....	47
4.3.2 Limitation der Methodik .....	47
4.4 Schlussfolgerung .....	49
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>57</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>59</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. I	Zeitstrahl der Cortisolmessungen .....	23
Abb. II	Flussdiagramm Patienteneinschluss .....	24
Abb. III	CAM-Screening (53).....	27
Abb. IV	Einteilung der ausgewerteten Cortisolmessungen .....	31
Abb. V	Erhöhte Cortisolspiegel im Vergleich Dex/Placebo.....	34
Abb. VI	Cortisollevel und Delirinzidenz am ersten postoperativen Tag (V2.1) .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tab. I	Visitenbezeichnungen .....	22
Tab. II	BMI-Klassifikation (40) .....	25
Tab. III	Basischarakteristika Studienpopulation.....	30
Tab. IV	Basischarakteristika der Cortisolgruppen .....	32
Tab. V	Cortisol am ersten postoperativen Tag (V2.1).....	33
Tab. VI	Cortisollevel und Delirinzidenz .....	35
Tab. VII	Cortisollevel der Patienten beider OP-Gebiete .....	37
Tab. VIII	Multivariate logistische Regression: Odds Ratio in Bezug auf pathologisch erhöhtes Cortisol am ersten postoperativen Tag .....	38
Tab. IX	Multivariate logistische Regression: Odds Ratio in Bezug auf postoperatives Delir .....	39

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung(en)
ABW	Adjusted Body Weight
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMG	deutsches Arzneimittelgesetz
AV-Block	atrioventrikulärer Block
$\beta$ -HCG	beta-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CABG	coronary artery bypass grafting
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCM	Campus Charité Mitte
Child	Child-Pugh-Klassifikation
CLIA	Chemilumineszenz Immuno-Assay
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CVK	Campus Charité Virchow Klinikum
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay
et al.	(et alii) „und andere“
EUDRA-CT-No.	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Number
EK	Ethik-Kommission
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HVL	Hypophysenvorderlappen
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta
ITS	Intensivstation
IQR	Inter Quartile Range
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
MELD	Model of End Stage Liver Disease
/min	pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMSE	Mini-Mental State Examination
OP	Operation
OR	odds ratio
POD	Postoperative day
präOP	präoperativer Tag
PPPD	Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
Tab.	Tabelle(n)
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
TSST	Trier Social Stress Test
$\mu$ g/dl	Mikrogramm pro Deziliter
$\mu$ g/kg	Mikrogramm pro Kilogramm
$\mu$ g/kg/h	Mikrogramm pro Kilogramm pro Stunde

u.a.  
V

unter anderem  
Visitenzeitpunkt

## **Abstract – Deutsch**

**Einleitung:** Eine große Operation stellt eine erhebliche Stresssituation für unsere Patientinnen und Patienten dar, die sich in einer pathologisch erhöhten Cortisolsekretion zeigen kann. Die Störung der Cortisolsekretion und die andauernde pathologische Cortisolerhöhung nach einer Operation haben zahlreiche Auswirkungen auf unseren Organismus. Neben Stoffwechselstörungen kann eine Dysregulation der Cortisolsekretion auch kognitive Defizite verursachen. In dieser Arbeit wurden verschiedene Faktoren untersucht, die ein Risiko für postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte bei älteren Patientinnen und Patienten nach großen kardiochirurgischen oder abdominalchirurgischen Eingriffen darstellen könnten, was somit weiteren Einfluss auf die postoperativen Komplikationen haben könnte. Hierbei wird auch der Einfluss einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die Cortisolsekretion dargestellt. Eine weitere große Komplikation einer langen Operation ist das postoperative Delir. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen Delirs und postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolwerte wurde in dieser Arbeit ebenfalls untersucht.

**Methodik:** Diese Arbeit ist eine Sekundäranalyse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen, klinischen „NEUPRODEX-Studie: Neuroprotektion durch Dexmedetomidin bei Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen“. Es wurden 60 Patientinnen und Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen im Alter von  $\geq 60$  Jahren untersucht. Die Patientinnen und Patienten der Verumgruppe erhielten Dexmedetomidin und die der Placebogruppe isotonische Kochsalzlösung. Cortisol wurde sowohl im Serum als auch im Speichel zu definierten Zeitpunkten vor und nach der Operation gemessen. Ein Delirscreening erfolgte mittels CAM bzw. CAM-ICU. Die untersuchten Faktoren stellen Routineparameter wie bspw. Alter, Geschlecht oder BMI dar, von denen eine klinische Einflussnahme auf die perioperative Cortisolsekretion denkbar sind. Es fand keine Ausbalancierung der Gruppen bzgl. weiterer Faktoren wie Vorerkrankungen, Komplikation oder andere statt.

**Ergebnis:** Von 47 Patientinnen und Patienten, die am ersten postoperativen Tag eine auswertbare Cortisolmessung erhalten haben, wiesen 31 (66%) Patientinnen und Patienten pathologisch erhöhte Cortisolwerte auf. Hiervon entwickelten im Studienverlauf 14 Patientinnen und Patienten ein postoperatives Delir. Von insgesamt 16 Patientinnen und Patienten mit postoperativem Delir zeigten 14 Patientinnen und Patienten

pathologisch erhöhte Cortisolwerte am ersten postoperativen Tag ( $p=0,025$ ). Von 31 Patientinnen und Patienten waren 13 (42%) der Dexmedetomidin Gruppe und 18 (58%) Patientinnen und Patienten der Placebo Gruppe zugeteilt. 12 (52%) der 31 Patientinnen und Patienten zeigten bereits präoperativ erhöhte Cortisolmessungen. 19 (61%) von 31 Patientinnen und Patienten mit postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten erhielten Betablocker in ihrer Dauermedikation (OR 7,105; KI 0,625 – 80,723). 21 (68%) von 31 Patientinnen und Patienten mit postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten erhielten eine abdominalchirurgische Operation ( $p=0,141$ ). Die Alters- und Geschlechterverteilung ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

**Schlussfolgerung:** Ein pathologisch erhöhtes Cortisollevel am ersten postoperativen Tag geht signifikant häufiger mit einem postoperativen Delir einher. Risikofaktoren für die pathologische postoperative Erhöhung der Cortisolsekretion lassen sich in dieser Arbeit mit den untersuchten Faktoren nicht hinreichend identifizieren. Ein Trend zeigt, dass die Anwendung von Betablockern in der Dauermedikation ein Risiko für pathologisch erhöhte Cortisolsekretion darstellen könnte, ohne signifikante Ergebnisse in dieser Arbeit zu präsentieren. Es bleibt also Gegenstand der weiteren Forschung Risikofaktoren für das Vorkommen postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolsekretion zu identifizieren und Möglichkeiten zu finden das postoperative Stresslevel zu reduzieren, um seine zahlreichen Auswirkungen zu verhindern.

## **Abstract – English**

**Introduction:** A major operation represents a considerable stressful situation for our patients, which can manifest itself in a pathologically increased cortisol secretion. The disruption of cortisol secretion and the ongoing increase in pathological cortisol even after a surgery have numerous effects on our organism. In addition to metabolic disorders, dysregulation of cortisol secretion can also cause cognitive deficits.

The aim of this work is to investigate various factors that could pose a risk for postoperative pathologically elevated cortisol levels in elderly patients after major cardiosurgical or abdominal surgery procedures, which could thus have a further influence on postoperative complications. The influence of perioperative administration of dexmedetomidine on cortisol secretion is also shown. Another major complication of a long operation is the postoperative delirium. A possible association between the occurrence of postoperative delirium and postoperative pathologically elevated cortisol levels was also investigated in this work.

**Method:** 60 patients aged  $\geq 60$  years who participated in the randomised, controlled, double-blind, two-armed, clinical trial "NEURODEX: neuroprotection by dexmedetomidine in patients with cardiac or abdominal surgery" were investigated. The patients of the verum group received dexmedetomidine and these of the placebo group isotonic saline. Cortisol was measured in both serum and saliva at defined times before and after surgery and was then chemically evaluated. Delirium screening was carried out using CAM or CAM-ICU. The factors investigated represent routine parameters such as age, gender or BMI, of which a clinical influence on perioperative cortisol secretion is conceivable. There was no balancing of the groups with regard to other factors such as pre-existing conditions, complication or others.

**Results:** Out of 47 patients who received an evaluable cortisol measurement on the first postoperative day, 31 (66%) have shown pathologically increased cortisol levels. Of these patients, 14 patients developed a postoperative delirium. 14 out of a total of 16 patients with postoperative delirium showed pathologically elevated cortisol levels on the first postoperative day ( $p=0.025$ ). Of 31 patients, 13 (42%) were assigned to the dexmedetomidine group and 18 (58%) to the placebo group. 12 (52%) of the 31 patients already showed preoperatively increased cortisol measurements. 19 (61%) out of 31 patients with postoperative pathologically increased cortisol levels received beta blockers in their continuous medication (OR 7,105; KI 0,625 – 80,723). 21 (68%) out of 31 patients

with postoperative pathologically increased cortisol levels underwent abdominal surgery ( $p=0,141$ ). There was also no significant difference in age and gender distribution.

**Conclusion:** Pathologically elevated cortisol levels on the first day of postoperative surgery are significantly more likely to be associated with postoperative delirium. Risk factors for the pathological postoperative increase in cortisol secretion cannot be sufficiently identified in this work with the investigated factors. A trend shows that the use of beta-blockers in long-term medication could pose a risk of pathologically increased cortisol secretion without presenting significant results in this work. It therefore remains the subject of further research to identify risk factors for the occurrence of postoperative pathologically increased cortisol secretion and to find ways to reduce postoperative stress levels in order to prevent its numerous effects.

## **1. Einleitung**

Stress als biologischer Prozess verursacht Veränderungen im menschlichen Körper, um hohe Ansprüche im Alltag zu bewältigen (1). Diese Veränderungen können sowohl zu körperlichen als auch psychischen Gesundheitsproblemen führen (2).

Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation unterziehen, haben in der Regel erheblichen körperlichen und psychischen Stress (3). Als Reaktion auf diesen Stress kommt es zu einer vermehrten Sekretion von körpereigenem Cortisol (4). Cortisol, das man sowohl im Speichel als auch im Blut messen kann, hat sich daher in vielen Studien als Marker für Stress bewährt.

### **1.1 Cortisol**

Cortisol ist ein Steroidhormon, das in der Nebennierenrinde gebildet wird. Seine Ausschüttung wird über die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) reguliert. Rezeptoren im Hypothalamus registrieren die Menge des freien Cortisols und senden bei Bedarf das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) an den Hypophysenvorderlappen (HVL), der durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) die Rinde der Nebenniere aktiviert, wo das Cortisol produziert wird. Hier herrscht das Prinzip der negativen Rückkopplung, sodass bei hohem Cortisollevel die Ausschüttung von CRH gestoppt und somit am Ende der Kaskade die Produktion von Cortisol unterbunden wird (5).

Cortisol hat zahlreiche physiologische Aufgaben im Körperstoffwechsel. Es wirkt zum einen anabol auf die Gluconeogenese und fördert die Glykogensynthese. Zum anderen zählt es zu den katabolen Hormonen und führt bei erhöhter Ausschüttung zur Lipolyse und Proteolyse (6).

Die physiologische basale Cortisolsekretion erfolgt in einem zirkadianen Rhythmus mit sekretorischen Episoden. Am Morgen, während der Aufwachphase, sind Frequenz und Amplitude am höchsten. Dieser Rhythmus ist sehr stabil, kann aber von körperlicher und psychischer Belastung stark beeinflusst werden (7).

Cortisol sorgt dafür, Energie zur Bewältigung dieser Belastungssituationen bereit zu stellen und auch Reserven für folgende, sich anschließende Stresssituationen zu schaffen (6).

## 1.2 Cortisol im perioperativen Verlauf

Stress führt zu einer vom sympathischen Nervensystem ausgehenden Aktivierung der HHN-Achse. So wird der zirkadiane Rhythmus der Cortisolsekretion bei schweren oder akuten Belastungen, wie zum Beispiel einer Operation, gestört (7). Es kommt intraoperativ zu einer systemischen Inflammation, bei der Zytokine, wie IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und andere, ausgeschüttet werden. Diese können zu einer Cortisolerhöhung über die HHN-Achse führen (4). Es kann zu einem deutlichen perioperativen Anstieg des Cortisols mit gegebenenfalls lang andauernder pathologischer Erhöhung kommen (7). Insbesondere bei älteren Personen ist die natürliche Gegen- bzw. Herabregulation (negative Rückkopplung und integrales Feedback) der stressinduzierten Aktivität der HHN-Achse erschwert, was auf einen degenerativen Nervenzellverlust im Hypothalamus und Hippocampus zurückzuführen sein könnte (8, 9). Eine lang andauernde pathologische Cortisolerhöhung kann zu Störungen des Immunsystems, zu Stoffwechselstörungen und Denkstörungen führen (10). Diese Fehlregulation der stressinduzierten, pathologisch erhöhten Cortisolsekretion scheint ebenfalls mit einer kognitiven Dysfunktion einherzugehen (10, 11).

Das Ausmaß einer Operation kann einen erheblichen Einfluss auf die Cortisolsekretion haben. In einem systematischen Review zeigten Prete *et al.*, dass der Grad der Invasivität einer Operation die Cortisolsekretion signifikant beeinflusste. Es fand eine Auswertung von 71 Studien, bei denen perioperatives Cortisol gemessen wurde statt. Die chirurgischen Eingriffe wurden nach den Johns Hopkins Kriterien klassifiziert, die drei Invasivitätsgrade definieren: minimal-invasiv (Grad I), moderat invasiv (Grad II) und hochinvasiv (Grad III). Im Ergebnis zeigten Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation Grad I unterzogen, keinen intraoperativen Cortisol-Peak und zeigten sogar niedrigere intraoperative Cortisolmessungen im Vergleich zum Ausgangswert. Im Vergleich zu veröffentlichten Daten über gesunde, ungestresste Erwachsene (12, 13) ist die mittlere Cortisolproduktion in den ersten 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff Grad I jedoch ungefähr doppelt so hoch. Auf der anderen Seite hatten Patientinnen und Patienten, die sich einer Operation Grad II und III unterzogen, innerhalb der ersten 24 Stunden eine 1,9-fache bzw. 1,7-fache Cortisolproduktion als Patienten mit einer Operation Grad I und eine 4- und 3,5-fach höhere Cortisolproduktion als gesunde, unbelastete Personen (14).

### 1.3 Perioperatives Cortisol im Zusammenhang mit Delir

Das postoperative Delir ist die häufigste klinisch manifeste Form der akuten zerebralen Dysfunktion nach chirurgischen Eingriffen und ist mit einem verschlechterten Behandlungsergebnis für die betroffenen Patientinnen und Patienten assoziiert (15-18). Unter anderem kann ein Delir zu einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer und erhöhter Mortalität führen (19, 20). Systemische Reaktionen wie Inflammation, Infektion, Stress, Verletzungen und Operationen, die miteinander interagieren, können ein Delir verursachen (21). Vor allem für ältere Menschen ab 65 Jahren ist das Risiko für das Auftreten eines postoperativen Delirs erhöht (22). Es ist bekannt, dass pathologisch erhöhte perioperative Cortisolwerte mit der Pathophysiologie eines postoperativen Delirs assoziiert sind und die Plasmacortisolspiegel bei Patientinnen und Patienten mit postoperativem Delir signifikant erhöht sind (23-25). So konnten Mu *et al.* 2010 in einer prospektiven Kohortenstudie mit einem Patientenkollektiv von 243 Erwachsenen, die eine Koronararterien-Bypass (CABG) Operation erhielten, zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit direkt postoperativ pathologisch erhöhten Serumcortisolwerten signifikant häufiger ein postoperatives Delir auftritt ( $p < 0.001$ ) (23).

### 1.4 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin, als ein hochspezifischer und selektiver Alpha-2-Adrenozeptoragonist, reduziert den Sympathikotonus und wirkt als sehr potentes Sedativum (zugelassen für leichte Sedierungstiefen) (26).

Es ist ein in der Europäischen Union seit September 2011 zugelassenes Arzneimittel und wird unter dem Handelsnamen *Dexdor*® vertrieben (27). Es findet Anwendung zur Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patientinnen und Patienten (21).

Zusätzlich findet Dexmedetomidin Anwendung als Adjuvanz bei Allgemeinnarkosen.

Blaudzun *et al.* zeigten in einer Meta-Analyse aus 30 randomisiert kontrollierten Studien und 1.792 untersuchten Patienten, dass während der Narkose angewandte Adrenorezeptoragonisten wie bspw. Dexmedetomidin den postoperativen Opioidkonsum, die Schmerzintensität und die postoperative Übelkeit verringern, ohne die Erholungszeiten zu verlängern (28).

Auch eine Off-Label Wirkung bei Kindern ist im Rahmen verschiedener Studien bereits untersucht worden (29). Shukry *et al.* präsentierten in einer randomisierten kontrollierten klinischen Arzneimittelstudie an einem Patientenkollektiv von 50 Kindern im Alter zwischen eins und zehn Jahren die Senkung der Delirinzidenz bei Kindern unter der perioperativen Gabe von Dexmedetomidin (30). Bei Kindern und Jugendlichen konnte ebenfalls eine Propofol sparende Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Dexmedetomidin erzielt werden (31).

### **1.5 Einfluss von Dexmedetomidin auf Cortisolsekretion**

Maze *et al.* untersuchten in-vitro an isolierten Nebennierenzellen von Ratten und in separaten in-vivo Kohorten an Hunden die Wirkung von Dexmedetomidin auf die adrenocorticotrophe Hormon stimulierte Freisetzung von Cortisol. Sie konnten in ihrer Tierstudie bereits einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Dexmedetomidin und der Senkung der Cortisolsekretion darstellen (32). Auch auf zellulärer Ebene wiesen Gu *et al.* eine inhibierende, allerdings dosisabhängige Wirkung von Dexmedetomidin auf die HHN-Achse nach (33).

Eine Senkung der Cortisolsekretion unter der Gabe von Dexmedetomidin ist in den letzten Jahren bereits mehrfach untersucht worden (34-39). Bakr. *et al.* konnten bspw. die postoperative Cortisolsekretion mit Dexmedetomidin als Adjuvanz bei Verwendung eines Regionalanästhesieverfahrens signifikant senken ( $p < 0.05$ ). In der randomisiert, doppelt verblindeten klinischen Studie wurden 60 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, die sich einer radikalen Mastektomie unterzogen, untersucht. Sie erhielten präoperativ einen Nervus Pectoralis Blockade zur perioperativen Analgesie. Eine Gruppe erhielt für dieses Regionalverfahren 30ml 0,25% Bupivacain pur und die andere 30ml 0,25% Bupivacain plus 1µg/kg Dexmedetomidin. Der Serumcortisolspiegel wurde zu Studienbeginn, eine Stunde und 24 Stunden nach der Operation gemessen. Der mittlere Serumcortisolspiegel war zu beiden postoperativen Zeitpunkten in der Dexmedetomidin-Gruppe deutlich niedriger (38).

## 1.6 Einfluss von Betablockern auf Cortisolsekretion

Beta-Rezeptorblocker sind Medikamente, die eine kompetitive Hemmung der Beta-Adrenozeptoren in unserem Körper bewirken. Sie werden hauptsächlich zur Therapie der Koronaren Herzkrankheit und von tachykarden Herzrhythmusstörungen angewandt (40). Ein Zusammenhang zwischen der Cortisolsekretion und der Einnahme von Betablockern ist noch nicht hinreichend untersucht worden.

Die Blockade der Beta-Adrenozeptoren könnte zu einer verbesserten ACTH Freisetzung mit resultierenden erhöhten Cortisolspiegeln führen (41). Brown *et al.* äußern die Theorie, dass die erhöhten Cortisolspiegel nach Beta-Blockade auch ein Resultat der verminderten Clearance von Cortisol seien, da es bei der Beta-Adrenozeptor-Blockade zu einer Blutflussreduzierung durch die Leber komme (42).

## 1.7 Body Mass Index und Cortisol

Der Body Mass Index (BMI) ist ein gängiges Maß für die Einschätzung des Gewichts einer Patientin oder eines Patienten bezogen auf dessen Körpergröße. Ein erhöhter BMI ist mit Übergewicht assoziiert (43).

Chronischer Stress und somit anhaltend erhöhte Cortisollevel gehen mit einem Übergewicht einher (44). In einer Metaanalyse konnten Nyberg *et al.* in 13 Studien mit über 160.000 Arbeitnehmern einen Zusammenhang zwischen der Arbeitsbelastung (chronischer Stress) und einem erhöhten BMI darstellen (45). In vielen klinischen Studien wurde bereits in der Vergangenheit erforscht, dass ein Cortisol-Überschuss zu anabolen Wirkungen in Bezug auf die Ansammlung von Fett in Adipozyten und Gewichtszunahme in Tiermodellen führt (46).

Eine erhöhte Cortisolsekretion durch kurzfristig stressbedingte HHN-Achsenregulation bei übergewichtigen Patienten ist jedoch kontrovers diskutiert. Ceccato *et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass es bei übergewichtigen Probanden nach Gabe von Dexamethason zu einer normalen Regulation der HHN-Achsen und des peripheren Cortisolstoffwechsels kam (47).

## **1.8 Zielsetzung dieser Arbeit**

Der physiologische sympathoadrenerg ausgelöste Anstieg des Cortisolspiegels im Rahmen einer akuten Stresssituation, wie einer großen Operation, ist wichtig für die Bereitstellung von Energie, um diese zu bewältigen. Die physiologische Gegenregulation im Sinne der negativen Rückkopplung und somit das Einpendeln der Hormone auf ihr Ausgangsniveau ist für den Körper notwendig, um wieder neue Energiereserven zu generieren und für die nächste Stresssituation bereitzustellen (5).

Im Rahmen dieser Arbeit wird das Auftreten einer pathologisch erhöhten postoperativen Cortisolsekretion untersucht. Zum einen sollen Risikofaktoren hierfür identifiziert und ein Einfluss von Dexmedetomidin auf die Cortisolsekretion geprüft werden, zum anderen soll ein möglicher Zusammenhang pathologisch erhöhter Cortisolwerte mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs untersucht werden. Dazu werden Daten einer randomisiert-kontrollierten Studie (NEUPRODEX) sekundär ausgewertet. Die Cortisolmessungen erfolgten als sekundärer Endpunkt der klinischen Prüfung. Hinzu kommen weitere Routineparameter, von denen eine klinische Einflussnahme auf das perioperative Cortisol denkbar sind. Hieraus könnte sich die Möglichkeit ergeben die zahlreichen Komplikationen dieser Cortisoldysregulation positiv zu beeinflussen.

## **2. Methoden**

Diese Dissertation behandelt einen sekundären Endpunkt der prospektiven „Arzneimittel-Studie: Neuroprotektion durch Dexmedetomidin bei Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen“

### **2.1 Allgemeine Studienbeschreibung**

Mit der NEUPRODEX-Studie wurde die Neuroprotektion von Dexmedetomidin bei älteren Patientinnen und Patienten ab dem 60. Lebensjahr mit kardio- oder großen abdominalchirurgischen Eingriffen überprüft. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen dieser NEUPRODEX-Studie erhoben und in einer Sekundäranalyse ausgewertet.

In der vorliegenden Arbeit wird der Verlauf der perioperativen Cortisolsekretion dargestellt und verschiedene Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf eine pathologisch erhöhte Cortisolsekretion haben könnten. Zusätzlich wird untersucht, ob postoperativ erhöhte Cortisolwerte einen Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs haben könnten.

#### **2.1.1 Studienziel**

Die NEUPRODEX-Studie untersuchte primär die postoperative Delirinzidenz gemessen mit der Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) bzw. der Confusion Assessment Method (48) bis zum fünften postoperativen Tag.

Die vorliegende Dissertation konzentriert sich im Besonderen auf die sekundäre Beurteilung der Cortisolsekretion als Stressmarker im perioperativen Verlauf.

### **2.2 Studiendesign**

Die Daten dieser Arbeit wurden auf Grundlage der „NEUPRODEX-Studie: Neuroprotektion durch Dexmedetomidin bei Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen“ (EUDRA-CT-No.: 2013-000823-15), die an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde, erhoben. Die Datensammlung erfolgte nach Zustimmung der Ethik-Kommission des Landes Berlin des Landesamts für Gesundheit und Soziales (13/0491-EK11) und des Bundesinstituts für Arzneimittel und

Medizinprodukte (4039307). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige, klinische Studie der Phase IV nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG). Die anhand dieses Studiendesigns entstandenen Stichproben wurden in der hier vorliegenden Arbeit analysiert. Es handelt sich somit um eine sekundäre Auswertung.

### **2.3 Probandenrekrutierung**

Die Rekrutierung der Probandinnen und Probanden für die NEUPRODEX-Studie fand am Campus Charité Virchow Klinikum (CVK) und am Campus Charité Mitte (CCM) statt. Der Patienteneinschluss erfolgte von Juli 2014 bis Juli 2018. Anhand des elektiven Operationsplans beider Kliniken wurden geeignete Patientinnen und Patienten, die eine große kardiochirurgische oder abdominalchirurgische Operation erhalten sollten, in der Anästhesieambulanz oder auf den chirurgischen Stationen über die NEUPRODEX-Studie informiert und auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Rekrutierte Patientinnen und Patienten konnten nach vorangegangener mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Einwilligung zur Auswertung und Speicherung pseudonymisierter Krankheitsdaten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung.

### **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Studie wurden sechzigjährige und ältere Patientinnen und Patienten, die eine große abdominalchirurgische oder kardiochirurgische Operation erhielten und für die eine Aufklärung und Einwilligung (gemäß AMG § 40 Abs. 1 Nr. 3b) vorlagen, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren der Abteilung Kardiovaskuläre Chirurgie am CCM oder der Allgemein- und Viszeralchirurgie am CVK der Charité - Universitätsmedizin Berlin zugeordnet.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache, schwere Hör- oder Sehbehinderung, Analphabetismus, die fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung, Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder

behördliche Anordnung (laut AMG §40 Abs.1 Nr. 4), Patienten ohne festen Wohnsitz oder Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit für die dreimonatige Nachuntersuchung gefährdeten, Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem deutschen AMG zum Zeitpunkt des Einschlusses und während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung, Mitarbeitende der Charité - Universitätsmedizin am CVK oder CCM, eine bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltsstoffe, eine manifeste kognitive Beeinträchtigung definiert als "Minimal mental status examination (MMSE)" < 24, Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese, intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss, psychiatrische Erkrankungen, Abhängigkeitsanamnese (Alkohol- oder Drogenabusus), akute Intoxikation, bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (Nachweis von  $\beta$ -HCG im Urin, nur bei anurischen Patientinnen Bestimmung von  $\beta$ -HCG im Serum), sowie Stillzeit, hämodynamisches Versagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem arteriellen Blutdruck <55mmHg trotz Vasopressoren und optimierter Vorlast), AV-Blockierung II oder III Grades (ohne Schrittmacher), schwere Bradykardie (Herzfrequenz <50/min präoperativ, dauerhaft), Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation, präoperatives akutes zerebrovaskuläres Ereignis mit neurologischen Residuen und Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score > 17).

## **2.5 Gruppeneinteilung**

Die Einteilung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach Operationslokalisation. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder eine kardiochirurgische Operation oder eine abdominalchirurgische Operation.

Bei den Operationen handelte es sich um elektive Hochrisikoeingriffe. Die kardiochirurgischen Patienten erhielten in den meisten Fällen eine Koronararterien-Bypass-Operation (CABG). Die großen abdominalchirurgischen Eingriffe umfassten in den meisten Fällen Pylorus erhaltende Pankreaskopfresektionen (PPPD).

Die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden pseudonymisiert, randomisiert und in die Studienarme der zwei Interventionsgruppen aufgeteilt. Diese Einteilung erfolgte durch die Apotheke, welche auch die Zubereitung der Prüfmedikation durchführte.

## **2.6 Prüfmedikation**

Je nach Randomisierung in einen der beiden Studienarme bekamen die Patientinnen und Patienten doppelt-verblindet entweder das Verum [Dexmedetomidin (Dexdor®)] oder Placebo [Natriumchloridlösung (Isotonische Kochsalzlösung)] verabreicht.

Die Dosierung des Prüfpräparats (Verum oder Placebo) erfolgte nach dem adjustierten Idealgewicht (ABW) des Studienpatienten. Das Prüfpräparat wurde als Dauerinfusion mit einer Laufrate von 0,7µg/kgABW/h verabreicht. 10 Minuten nach erfolgreicher Anästhesieeinleitung vor Beginn der Operation wurde mit der Infusion begonnen. Die Laufrate der Infusion wurde 30 Minuten vor dem erwarteten Operationsende auf 0,4µg/kgABW/h reduziert. Nach der Extubation wurde sie bis zum Erreichen eines RASS von 0/-1 alle 20 Minuten um die Hälfte reduziert. Bei einer Übersedierung konnte das Prüfpräparat für 30 Minuten pausiert werden oder gegebenenfalls bei Agitation (RASS >0) auch wieder schrittweise bis auf eine maximale Laufrate von 1,4µg/kgABW/h gesteigert werden. Die Gabe des Prüfpräparats wurde auf eine Laufzeit von maximal 48 Stunden begrenzt.

## **2.7 Untersuchungszeitpunkte**

### **2.7.1 Visitenbezeichnungen**

Die Studiendaten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Die Patientendaten wurden zunächst zum Studieneinschluss einen Tag vor der Operation oder, wenn es möglich war, am Tag der Operation vor deren Beginn erfasst [V0 = präoperativ (präOP)]. Im postoperativen Verlauf fand die Datenerhebung fünf Tage lang zweimal täglich, jeweils morgens und abends, statt [V2 = postoperativer Tag (POD) 0-5]. Eine Abschlussuntersuchung fand zur Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus aber frühestens 7 und spätestens 21 Tage postoperativ statt (V3 = Entlassung POD 14 +/- 7 Tage). Die Datenerhebung bei Wiedervorstellung erfolgte nach 3 Monaten (V4 = Follow-Up) (siehe Tab. I, S. 22).

**Tab. I Visitenbezeichnungen**

<b>Visitenbezeichnung</b>	<b>Tag</b>	<b>Anzahl der täglichen Visiten</b>
V0/präOP	Tag des Einschlusses	1
V2.0	postoperativer Tag 0	2 (a+b)
V2.1	postoperativer Tag 1	2 (a+b)
V2.2	postoperativer Tag 2	2 (a+b)
V2.3	postoperativer Tag 3	2 (a+b)
V2.4	postoperativer Tag 4	2 (a+b)
V2.5	postoperativer Tag 5	2 (a+b)
V3	Entlassung (postoperativer Tag 14 +/- 7 Tage)	1
V4	Follow Up nach 3 Monaten	1

a: morgens, b: abends

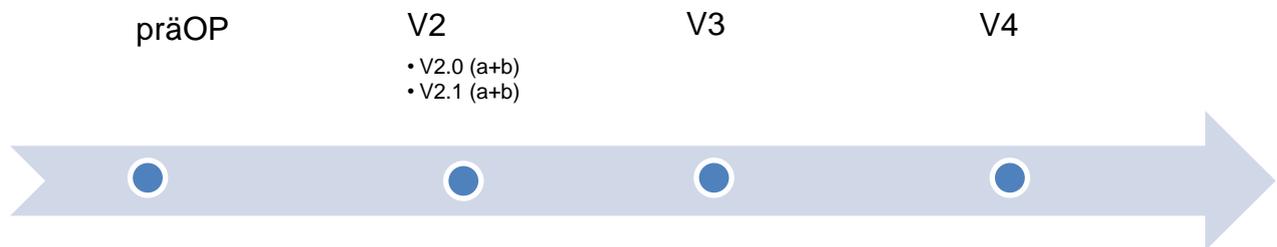
### **2.7.2 Datenerhebung**

Die Datenerfassung für die NEURODEX-Studie erfolgte vom Studienpersonal (Promotionsstudierende, Prüfärztinnen und Prüfärzte) zunächst schriftlich auf Prüfbögen (CRFs) und wurde nach eingehender Kontrolle des klinischen Monitorings in eine digitale Datenbank transferiert. Die Übertragung der Daten in die Datenbank wurde von zwei Prüfärzten unabhängig überwacht und anschließend plausibilisiert.

Zur Bestimmung des Cortisolspiegels wurde den Patientinnen und Patienten präoperativ (präOP) und bis zum ersten postoperativen Tag zweimal täglich, jeweils morgens und abends (V2.0a, V2.0b, V2.1a, V2.1b) eine Speichel- oder Serumprobe entnommen.

Sowohl präoperativ zum Einschluss als auch direkt postoperativ [fünf Tage lang (V2.0-V2.5) zweimal täglich] erhielten die Patientinnen und Patienten eine Visite mit körperlicher Untersuchung, Aufzeichnung der Vitalparameter und einem Delirscreening mittels CAM oder CAM-ICU. Zur Entlassung (V3) und nach 90 Tagen (V4) fand eine Folgeuntersuchung mit erneuter Speichelprobeentnahme, Delirscreening und Krankenverlaufsdokumentation statt.

Für diese Arbeit wurden folgende Messzeitpunkte für die Cortisolmessungen ausgewertet:

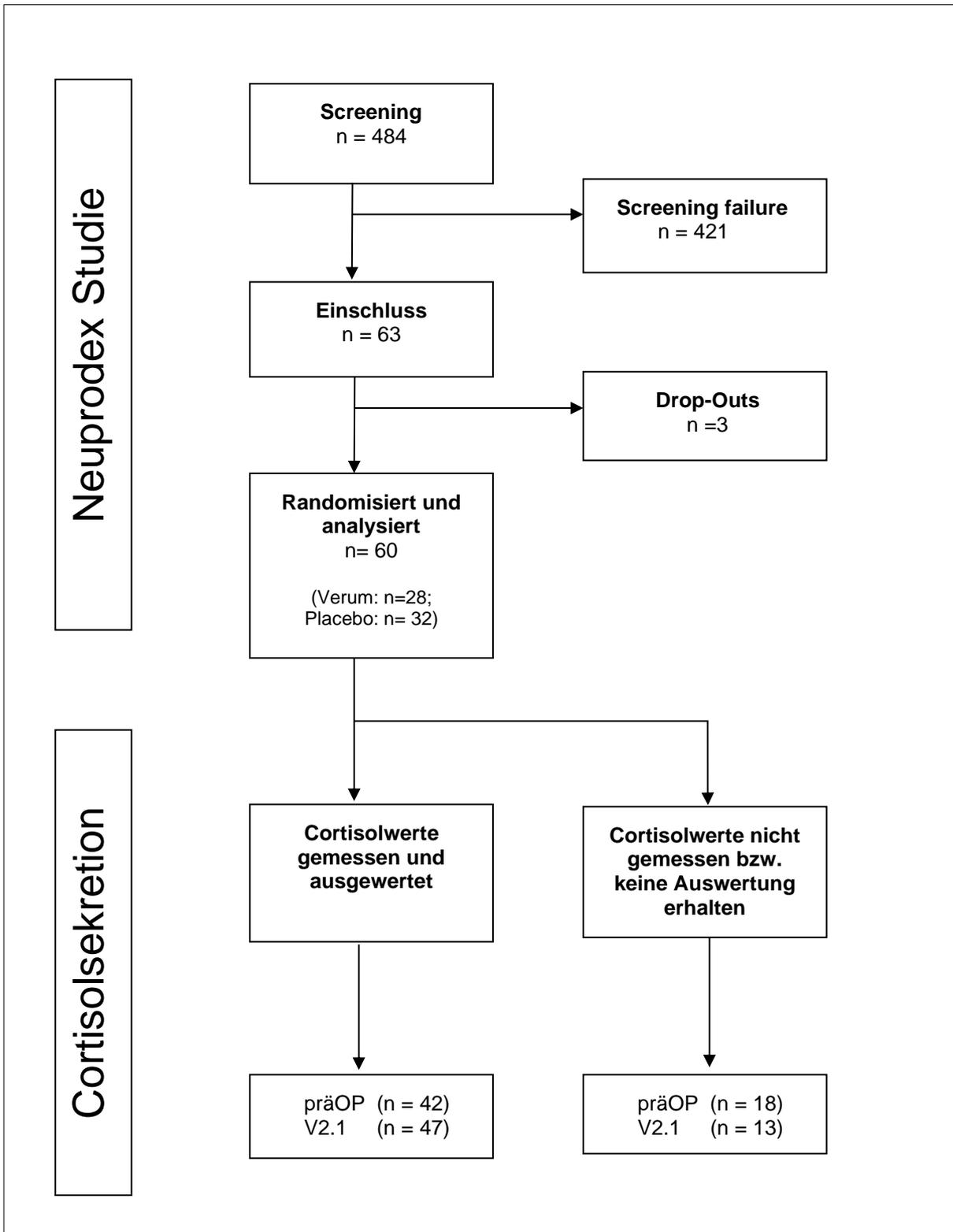


**Abb. I Zeitstrahl der Cortisolmessungen**

## **2.8 Flussdiagramm Patienteneinschluss**

Von 484 gescreenten Patientinnen und Patienten konnten 63 in die NEUPRODEX-Studie eingeschlossen werden. Die restlichen 421 Patientinnen und Patienten waren Screening Failures auf Grund bspw. fehlender Einschlusskriterien oder Ablehnung einer Studienteilnahme, was den größten Anteil der nicht-eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ausmachte. Es gab drei Drop-Outs. Somit wurden die Daten für insgesamt 60 Patientinnen und Patienten erhoben und analysiert. Davon erhielten 32 Patientinnen und Patienten Placebo und 28 Patienten das Verum als Intervention.

Für die vorliegende Fragestellung wurden die Werte und Daten der Patientinnen und Patienten analysiert, die am ersten postoperativen Tag eine auswertbare Cortisolmessung erhalten haben. Dabei handelt es sich insgesamt um 47 der 63 Patientinnen und Patienten. Die fehlenden Werte der restlichen Fallzahl wurden entweder nicht erhoben oder konnten auf Grund von zu wenig Material nicht ausgewertet werden (siehe Abb. II, S. 24).



**Abb. II Flussdiagramm Patienteneinschluss**

präOP: präoperativ, V: Visitenzeitpunkt, V2.1: erster postoperativer Tag

## 2.9 Messung und Durchführung

### 2.9.1 Body Mass Index

Der BMI wurde für alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer mit folgender

Formel errechnet: 
$$\frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in } m^2 \text{)}}.$$

In Tabelle II wird die Klassifikation des BMI von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) dargestellt.

Tab. II BMI-Klassifikation (40)

BMI	Gewichtsbezeichnung
< 18.5	Untergewicht
18.5–24.9	Normalgewicht
25.0–29.9	Präadipositas
30.0–34.9	Adipositas I°
35.0–39.9	Adipositas II°
> 40	Adipositas III°

### 2.9.2 Cortisolmessung

Die Messung des Cortisols kann durch mehrere Methoden erfolgen. Nur ein geringer Teil des in der Nebennierenrinde produzierten Cortisols ist ungebunden und zirkuliert frei im Blut (49). Ungebundenes Cortisol gelangt durch passive Diffusion in die Zellen. Dieser Umstand macht es möglich, das freie, ungebundene Cortisol in verschiedenen Körperflüssigkeiten zu messen (50). Die Standard-Diagnostik erfolgt über die Bestimmung des Cortisols im Serum. Eine gute Alternative hierzu bietet die Messung des Speichelcortisols, da es die Veränderungen im ungebundenen Serumcortisol zuverlässig widerspiegelt (51). Der Vorteil der Speichelmessung liegt in der nicht invasiven Entnahme mittels eines Speichelröhrchens. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 30 Sekunden auf einem Wattestück kauen, es satt mit Speichel benetzen und in das Probenröhrchen zurückführen. Einige Proben konnten nicht analysiert werden, weshalb im Verlauf der Studie ebenfalls Serumproben entnommen wurden. Diese wurden mittels venöser oder arterieller Blutentnahme mit Einmalpunktion oder aus einem liegenden Kathetersystem unter Einhaltung der Hygienevorschriften entnommen. Die entnommenen Speichel- und Serumproben wurden ins Labor Berlin gesandt, wo mit Hilfe eines Chemilumineszenz Immuno-Assay (CLIA) für die Speichelproben oder eines Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) für die Serumprobe eine Auswertung stattfand. Die Daten wurden anschließend dokumentiert und pseudonymisiert. Es wurde

bei jeder Messung die Uhrzeit dokumentiert, sodass auch die zirkadiane Rhythmik der Cortisolsekretion bei der Auswertung mit den Referenzwerten herangezogen werden konnte. Folgende Referenzwerte vom Labor Berlin wurden zur Datenauswertung herangezogen (52, 53):

Cortisol im Speichel in µg/dl:

Morgens (06 – 10Uhr)	0,19- 1,46
Mittags (10 – 16Uhr)	0,08- 0,57
Abends (16 – 21Uhr)	0,07- 0,44

Cortisol im Serum in nmol/l:

Morgens (06 – 10Uhr)	bis 388
Mittags (10 – 16Uhr)	bis 388
Abends (16 – 21Uhr)	bis 237

### **2.9.3 Delirscreening**

Innerhalb von fünf Tagen nach der Operation wurde die Inzidenz eines postoperativen Delirs dokumentiert. Ein subsyndromales Delir wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt. Entsprechend dem primären Endziel der NEUPRODEX-Studie lag ein postoperatives Delir vor, wenn das Screening mittels CAM bzw. CAM-ICU an einem der postoperativen Tage 1-5 erfüllt war. Bei der CAM bzw. CAM-ICU handelt es sich um ein leicht anwendbares Instrument zur Delirdiagnostik. Es wird ein Fragebogen zur Beurteilung von Bewusstsein, Aufmerksamkeit und Denkfähigkeit ausgefüllt. Bei einer akuten Veränderung oder einem fluktuierenden Verlauf des Zustandes des Patienten, einer Störung der Aufmerksamkeit und einer Bewusstseins- oder Denkstörung, ist der Test positiv und die Diagnose eines Delirs gestellt (siehe Abb. III, S. 27).

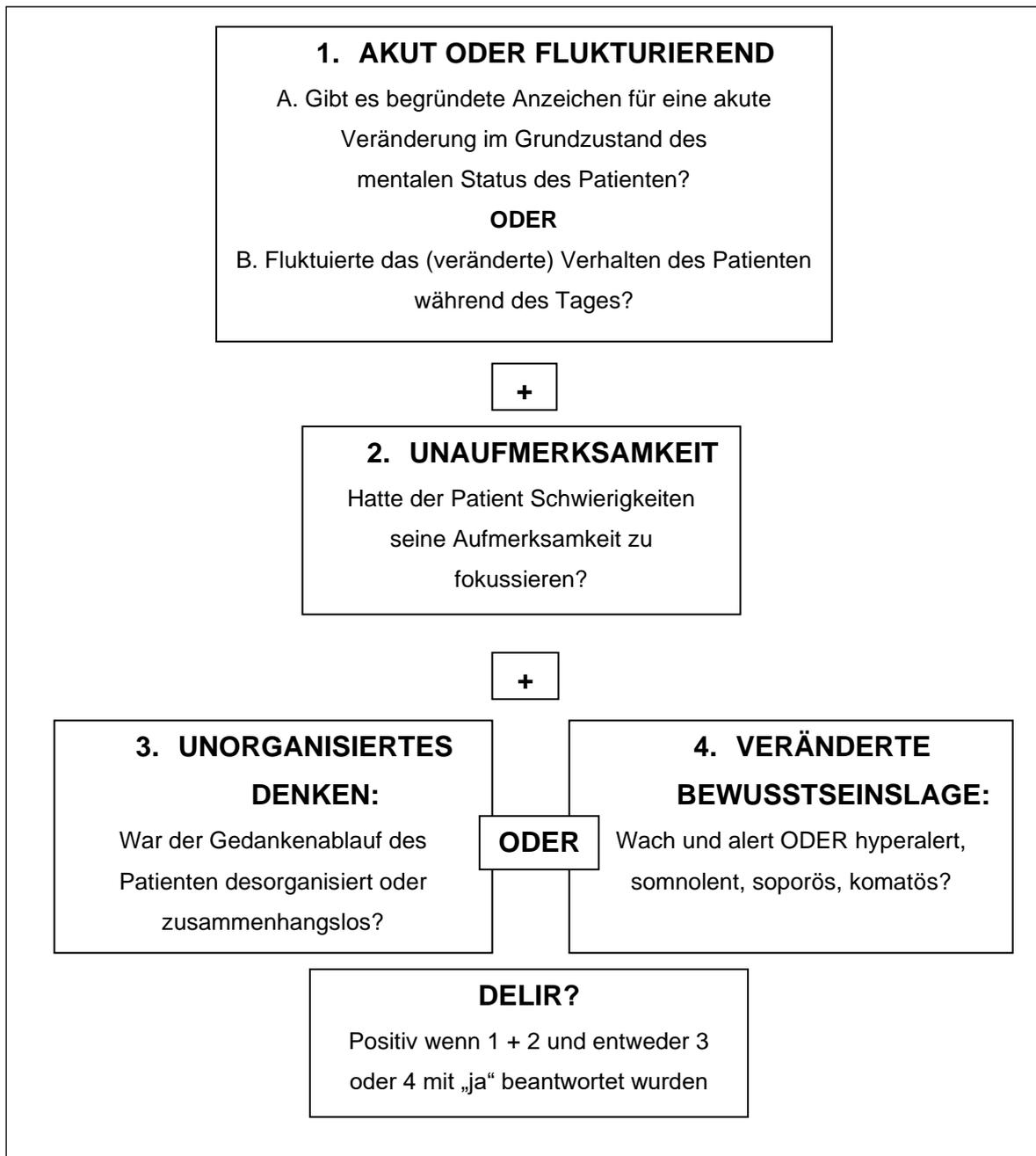


Abb. III CAM-Screening (53)

## 2.10 Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Sekundäranalyse der NEUPRODEX-Studie.

Auf Grund der zwei verschiedenen Messmethoden wurden zur übersichtlicheren Auswertung folgende Einteilungen vorgenommen:

- Cortisol gemessen und pathologisch erhöht (Serum/Speichel)
- Cortisol gemessen und normal oder erniedrigt (Serum/Speichel)
- Cortisol nicht gemessen oder keine Auswertung erhalten

Die Werte wurden jeweils in den angegebenen Referenzwerten für Serum oder für Speichel unter Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik (siehe 2.8.1) ausgewertet und danach in die oben angegebenen Gruppen eingeteilt.

Die im Folgenden beschriebenen statistischen Vorgehensweisen sind Teil sekundärer Analysen, da die Datensatzauswertung der Hauptstudie als primäre Auswertung angesehen wird. Alle p-Werte sind im Rahmen der sekundären Untersuchung zu interpretieren, ohne dass Rückschlüsse auf die Ergebnisse der primären Analyse gezogen werden sollten.

Für alle für diese Arbeit relevanten Faktoren fand eine explorative Datenanalyse durch eine deskriptive Auswertung statt. Hierfür wurden statistische Kennzahlen wie Mittelwert und Standardabweichung (metrische und normal verteilte Variablen) oder Mediane und interquartile Differenzen (kategorische und nicht normal verteilte Variablen) ausgerechnet. Die Normalverteilung wurde anhand der Schiefe (-1, +1) überprüft. Für qualitative Merkmale wurden Häufigkeiten in absoluten Zahlen (n) und relative Häufigkeiten in Prozent (%) angegeben.

Gruppenvergleiche von kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Ein Vergleich der stetigen und normal verteilten Variablen erfolgte mittels T-Test. Die nicht normal verteilten Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (Krankenhausverweildauer) verglichen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die einen pathologisch erhöhten Cortisolwert aufwiesen, wurde für jeden Messzeitpunkt ermittelt. Dieser Anteil wurde für die jeweilige Randomisierungsgruppe Dexmedetomidin oder Placebo in einem Balkendiagramm zum Vergleich dargestellt (siehe Abb. V, S. 34). Eine Auswertung dieser Ergebnisse fand mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson statt.

Es fand eine Ermittlung der Delirinzidenz der Patientinnen und Patienten mit pathologisch erhöhten Cortisolwerten zu den verschiedenen Messzeitpunkten statt. Mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson wurden die p-Werte errechnet und in einer Tabelle dargestellt (siehe Tab. VI, S. 35). Vom Zeitpunkt V2.1 (erster postoperativer Tag) wurde ein

Balkendiagramm erstellt, in dem die Delirinzidenzen mit pathologisch erhöhten im Vergleich zu normal/erniedrigten Cortisolwerten dargestellt sind (siehe Abb. VI, S. 36).

Um Unterschiede zwischen den verschiedenen OP-Gebieten zu untersuchen, wurde der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit pathologisch erhöhten Cortisolwerten zu den verschiedenen Messzeitpunkten bei den beiden verschiedenen OP-Gebieten Abdomen (abdominalchirurgische OP) und Cor (kardiochirurgische OP) verglichen und p-Werte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

Zur Identifikation der Risikofaktoren für postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte zum Zeitpunkt V2.1 (erster postoperativer Tag) bzw. für das Auftreten eines postoperativen Delirs wurden multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt, in der die unabhängigen Variablen Einnahme von Betablockern, OP-Gebiet, Randomisierungsgruppe, Alter, Geschlecht, BMI sowie präoperativ erhöhte Cortisolwerte eingingen. Die Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten wurden in den Tabellen VIII (S. 38) und IX dargestellt (S. 39).

Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert von  $\leq 0,05$  angesehen. Diese p-Werte wurden mittels Kursiv- und Fettschrift markiert. Die für alle Zielgrößen ermittelten p-Werte sind explorativ, weshalb keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde.

Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Software Version 25 für Microsoft mit Unterstützung von Frau Anne Pohrt vom Institut für Biometrie und klinischer Epidemiologie (iBikE). Tabellen und Diagramme wurden mit Hilfe der Microsoft Office Programme Excel und Word Version 2008 selbstständig erstellt und bearbeitet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Basischarakteristika der Studienpopulation

Von 42 Patientinnen und Patienten, die präoperativ eine auswertbare Cortisolmessung erhalten haben, waren 30 (71,4%) Probanden männlich. Das Alter der Probandinnen und Probanden lag im Mittel bei 71 Jahren. Die Gruppenteilung ergab eine Verteilung mit 24 (57,1%) Probandinnen und Probanden in der Placebo-Gruppe und 18 (42,9%) Probandinnen und Probanden in der Dexmedetomidin-Gruppe. Wie in Tabelle III (S. 30) dargestellt, wies die Mehrheit der Probandinnen und Probanden (69,0%) kein Delir im Studienverlauf auf und unterzog sich einem abdominalchirurgischen Eingriff (81%). Der durchschnittliche BMI der Probandinnen und Probanden lag bei 27,6 kg/m<sup>2</sup> (SD ±4,90). Eine Ausbalancierung der unabhängigen Variablen in den verschiedenen Gruppen bzgl. Vorerkrankungen, Komplikationen oder andere fand nicht statt.

Tab. III Basischarakteristika Studienpopulation

Parameter	Cortisol gemessen und ausgewertet (n =42)
<b>Alter</b> (Jahre) Mittelwert ± Std.-Abweichung	70,6 ± 6,98
<b>Geschlecht</b> männlich weiblich	30 (71%) 12 (29%)
<b>Randomisierungsgruppe</b> Placebo Dex	24 (57%) 18 (43%)
<b>CAM/CAM-ICU</b> Delir kein Delir	13 (31%) 29 (69%)
<b>Krankenhausverweildauer</b> (Median) in Tagen postoperativ gesamt	11 [5,75;22] 16 [10,25; 24,50]
<b>Cortisol Auswertung (präOP)</b> normal/erniedrigt erhöht	26 (62%) 16 (38%)
<b>OP-Gebiet</b> Abdomen Cor	34 (81%) 8 (19%)
<b>Body mass index [kg/m<sup>2</sup>]</b> Mittelwert ± Std.-Abweichung	27,6 ± 4,90

[IQR] Interquartils Bereich der Perzentile 25; 75

### 3.2 Basischarakteristika der Patienten mit ausgewerteten Cortisolmessungen

Zunächst wurden die auswertbaren Ergebnisse der Patientinnen und Patienten zur besseren Übersicht in die beiden Gruppen pathologisch erhöhtes Cortisol und normwertiges Cortisol zu den Messzeitpunkten präoperativ (präOP) und erster Tag postoperativ (V2.1) unterteilt, was in der Abb. IV (S. 31) dargestellt wird.

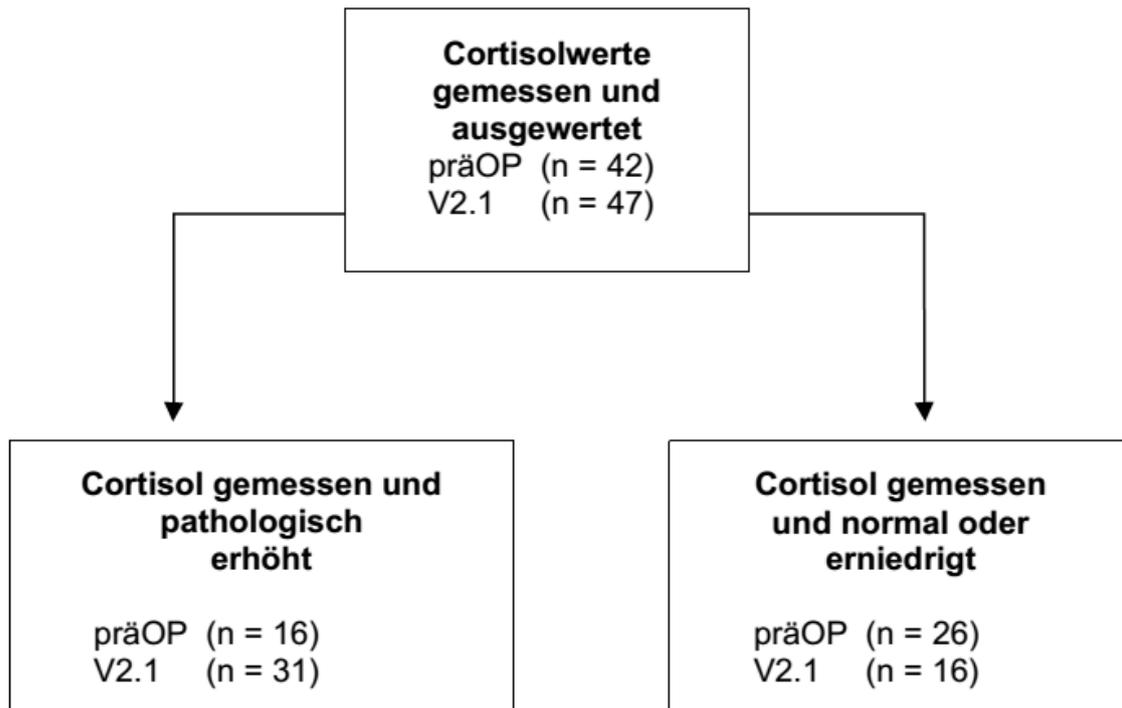


Abb IV Einteilung der ausgewerteten Cortisolmessungen

Bei der Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach präoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten und präoperativ normalen bzw. erniedrigten Cortisolwerten ergaben sich keine deutlichen Unterschiede. Es ist ein Trend zu beobachten, dass bei den Patientinnen und Patienten, die präoperativ keine erhöhten Cortisolwerte aufwiesen, im postoperativen Verlauf weniger Delir nachgewiesen werden konnte (77%) im Vergleich zu dem Anteil der Patienten, die präoperativ erhöhte Cortisolspiegel aufwiesen und ein Delir im Verlauf entwickelten (56%). Im kardiochirurgischen Patientenkollektiv hatten die Patientinnen und Patienten präoperativ signifikant häufiger pathologisch erhöhte Cortisolwerte als im Kollektiv der abdominalchirurgischen Eingriffe ( $p=0,017$ ).

Tab. IV Basischarakteristika der Cortisolgruppen

Parameter (n=42)	PräOP Cortisolmessung normal/erniedrigt (n = 26)	PräOP Cortisolmessung pathologisch erhöht (n = 16)	p-Wert
<b>Alter</b> (Jahre) Mittelwert ± Std.-Abweichung	69,88 ± 7,29	71,75 ± 6,51	0,407 <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> männlich weiblich	18 (69%) 8 (31%)	12 (75%) 4 (25%)	0,162 <sup>b</sup>
<b>Randomisierungsgruppe</b> Placebo Dex	14 (54%) 12 (46%)	10 (63%) 6 (37%)	0,303 <sup>b</sup>
<b>CAM/CAM-ICU</b> Delir kein Delir	6 (23%) 20 (77%)	7 (44%) 9 (56%)	1,981 <sup>b</sup>
<b>Krankenhausverweildauer</b> (Median) in Tagen postoperativ gesamt	10,00 [5;25,75] 16,50 [8;29,25]	13,50 [8;20,75] 16,00 [11;22]	0,866 <sup>c</sup> 0,775 <sup>c</sup>
<b>OP-Gebiet</b> Abdomen Cor	24 (92%) 2 (8%)	10 (62%) 6 (38%)	<b>0,017<sup>b</sup></b>
<b>Body mass index [kg/m<sup>2</sup>]</b> Mittelwert ± Std.-Abweichung	27,2 ± 5,45	28,3 ± 3,91	0,509 <sup>a</sup>

a: T-Test, b: Chi-Quadrat-Test nach Pearson c: Mann-Whitney-U-Test  
[IQR] Interquartils Bereich der Perzentile 25; 75

### 3.3 Postoperativ pathologisch erhöhtes Cortisol

Von 47 Patientinnen und Patienten, die am ersten postoperativen Tag (V2.1) eine auswertbare Cortisolmessung erhalten haben, wiesen 31 (66%) Patientinnen und Patienten pathologisch erhöhte Cortisolwerte auf. Diese Patientinnen und Patienten wiesen im Vergleich ein nicht relevant höheres Durchschnittsalter mit 71 Jahren, sowie einen niedrigeren BMI von 27,1 kg/m<sup>2</sup> (SD±4,69) auf.

Tab. V Cortisol am ersten postoperativen Tag (V2.1)

Parameter (n=47)	Zeitpunkt V2.1: Cortisolmessung normal/erniedrigt (n =16)	Zeitpunkt V2.1: Cortisolmessung erhöht (n = 31)	p-Wert
<b>Alter</b> (Jahre) Mittelwert ± Std.-Abweichung	68,19± 6,31	71,19± 6,74	0,146 <sup>a</sup>
<b>Geschlecht</b> männlich weiblich	11 (69%) 5 (31%)	21 (68%) 10 (32%)	0,944 <sup>b</sup>
<b>PräOP Cortisol (n=37)</b> normal/erniedrigt erhöht	11 (79%) 3 (21%)	11 (48%) 12 (52%)	0,065 <sup>b</sup>
<b>OP-Gebiet</b> Abdomen Cor	14 (88%) 2 (12%)	21 (68%) 10 (32%)	0,141 <sup>b</sup>
<b>Randomisierungsgruppe</b> Placebo Dex	7 (44%) 9 (56%)	18 (58%) 13 (42%)	0,351 <sup>b</sup>
<b>Body mass index [kg/m<sup>2</sup>]</b> Mittelwert ± Std.-Abweichung	29,03 ± 5,79	27,1 ± 4,69	0,230 <sup>a</sup>
<b>β-Blocker</b> nein ja	9 (56%) 7 (44%)	12 (39%) 19 (61%)	0,252 <sup>b</sup>

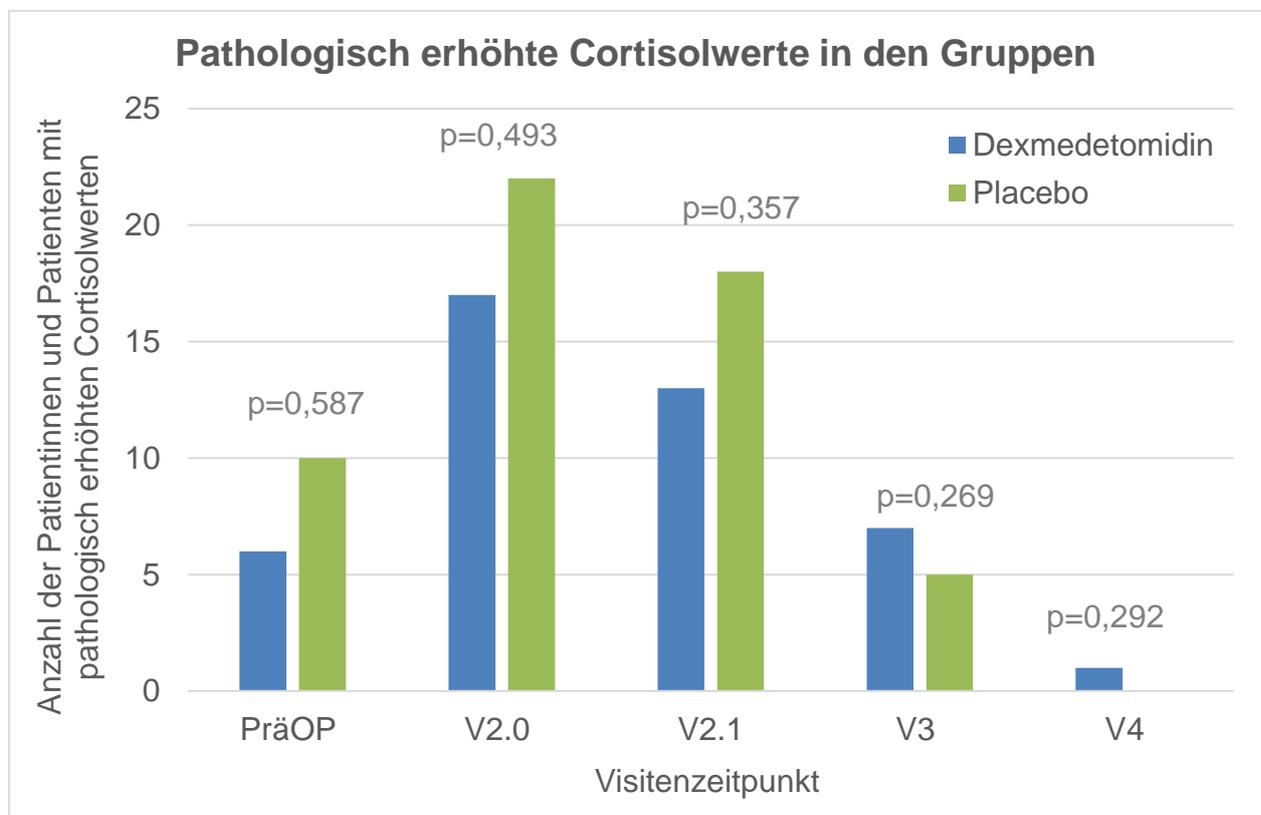
a: T-Test, b: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

### 3.4 Einfluss von Dexmedetomidin

In der Abbildung V (S. 34) wird dargestellt, wie sich die Gabe von Dexmedetomidin im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf das Vorkommen postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolsekretion auswirkt.

Zu keinem Zeitpunkt können hier signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Von 31 Probandinnen und Probanden waren 13 (42%) der Dexmedetomidin Gruppe und 18 (58%) Probandinnen und Probanden der Placebo Gruppe zugeteilt. 12 (52%) der 31 Patientinnen und Patienten zeigten bereits präoperativ erhöhte Cortisolmessungen. Es gibt einen Trend, dass die Gabe von Dexmedetomidin das Risiko postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolsekretion senkt. Die Probandinnen und Probanden in der Placebo-Gruppe zeigten häufiger erhöhte Cortisolspiegel im direkten postoperativen Verlauf. Von 39 Probandinnen und Probanden, bei denen direkt nach der Operation (V2.0) pathologische Cortisolwerte gemessen wurden, waren 22 (56,4%) der Probandinnen und Probanden der Placebo-Gruppe und 17 (43,6%) Probandinnen und Probanden der Dexmedetomidin-Gruppe zugeordnet. Am ersten

postoperativen Tag (V2.1) befinden sich 18 von 31 (58%) Probandinnen und Probanden mit pathologisch erhöhter Cortisolsekretion in der Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Entlassung (V3) kommt es zu einer Umkehr und 7 von 12 (58%) der Probandinnen und Probanden mit erhöhten Cortisolwerten sind der Dexmedetomidin-Gruppe zugeteilt. Zu diesem Zeitpunkt war die Intervention bereits beendet. Insgesamt normalisieren sich die Cortisolwerte bis zum Follow-Up, und es wiesen lediglich insgesamt noch einer von 18 Probandinnen und Probanden (5%) eine pathologisch höhere Cortisolsekretion 3 Monate nach der Operation auf. Dieser Proband erhielt Dexmedetomidin.



#### Abb. V Erhöhte Cortisolspiegel im Vergleich Dex/Placebo

Dargestellt wird die Anzahl der Probandinnen und Probanden, die einen erhöhten Cortisolwert zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufweisen. Der Anteil unterteilt sich in die jeweilige Gruppe Dexmedetomidin/Placebo.

präOP: präoperativ, V: Visitenzeitpunkt, V2.0: Tag der Operation, V2.1: erster postoperativer Tag, V3: Tag der Entlassung, V4: Follow-Up nach 3 Monaten

Die p Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

### 3.5 Einfluss von Cortisol auf die Delirinzidenz

Unabhängig von der Gruppenverteilung kann man in der Tabelle VI (S. 35) sehen, dass bei 9 von 39 (23,1%) der Probandinnen und Probanden, die direkt postoperativ (V2.0) pathologisch erhöhte Cortisolwerte aufwiesen ein Delir im Verlauf diagnostiziert wurde. Am ersten postoperativen Tag (V2.1) wiesen Probandinnen und Probanden, die im Verlauf der Studie ein Delir entwickelt haben, signifikant häufiger [14 von 16 (87,5%)] pathologisch erhöhte Cortisolwerte auf ( $p=0,025$ ).

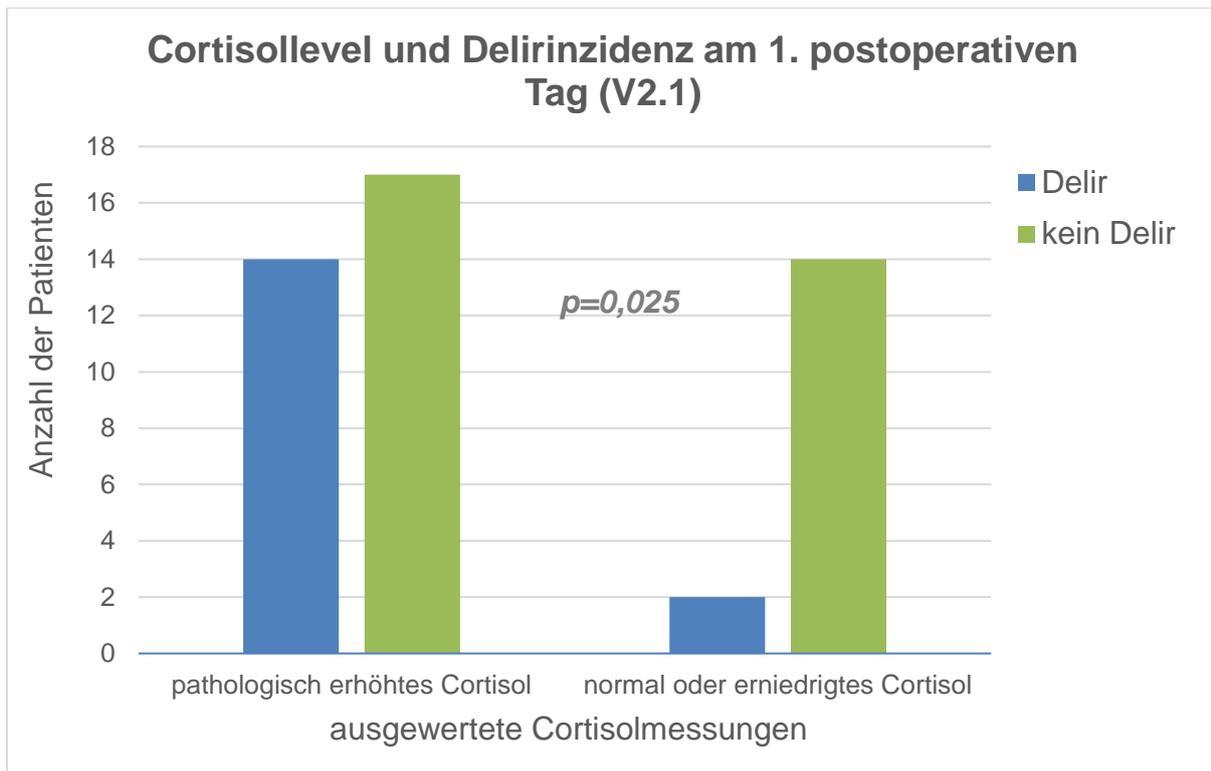
Tab. VI Cortisollevel und Delirinzidenz

Cortisol gemessen und erhöht zu den folgenden Zeitpunkten	Delirinzidenz		
	Delir	Kein Delir	p-Wert <sup>a</sup>
präOP (n=16)	7 (53,8%) von 13	9 (31,0%) von 29	0,159 <sup>a</sup>
V2.0 (n=39)	9 (81,8%) von 11	30 (90,9%) von 33	0,411 <sup>a</sup>
V2.1 (n=31)	14 (87,5%) von 16	17 (54,8%) von 31	<b>0,025<sup>a</sup></b>
V3 (n=12)	3 (27,3%) von 11	9 (40,9%) von 22	0,443 <sup>a</sup>
V4 (n=1)	1 (14,3%) von 7	0 (0%) von 12	0,179 <sup>a</sup>

Die Tabelle zeigt, wie viele der Patienten, die ein Delir im Verlauf hatten, ebenfalls erhöhte Cortisolwerte zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten aufwiesen.

a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson

präOP: präoperativ, V: Visitenzeitpunkt, V2.0: Tag der Operation, V2.1: erster postoperativer Tag, V3: Tag der Entlassung, V4: Follow-Up nach 3 Monaten



**Abb. VICortisollevel und Delirinzidenz am ersten postoperativen Tag (V2.1)**

Das Balkendiagramm zeigt die Delirinzidenz am ersten postoperativen Tag (V2.1) in den beiden Gruppen Cortisol pathologisch erhöht und Cortisol normal oder erniedrigt. Der p-Wert wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

### 3.6 Einfluss des OP-Gebiets

Der Vergleich der beiden OP-Gebiete [abdominalchirurgische OP (Abdomen) mit kardiochirurgischer OP (Cor)] ergibt präoperativ signifikant häufiger pathologisch erhöhte Cortisolwerte bei den kardiochirurgischen Patientinnen und Patienten ( $p=0,017$ ). Bei 6 von 8 Patientinnen und Patienten, die in eine kardiochirurgische Operation erhalten sollten, wurden präoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte gemessen. In der Tabelle VII (S. 37) sind die pathologisch erhöhten Cortisolwerte zu den verschiedenen Visitenzeitpunkten dargestellt. Alle 8 Patientinnen und Patienten mit kardiochirurgischer Operation (100%) reagierten mit direkt postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolsekretion. In der Gruppe der abdominalchirurgischen Operationen wurden bei 31 von 36 (86,1%) Patientinnen und Patienten direkt postoperativ höhere Cortisolwerte gemessen. Im gesamten postoperativen Verlauf ergeben sich demnach keine weiteren signifikanten Unterschiede beim Vergleich der OP-Lokalisationen.

**Tab. VII Cortisollevel der Patienten beider OP-Gebiete**

Cortisol gemessen und erhöht zu den folgenden Zeitpunkten	OP-Gebiet		
	Abdomen	Cor	p-Wert <sup>a</sup>
<b>präOP</b> (n=16)	10 (29,4%) von 34	6 (75%) von 8	<b>0,017<sup>a</sup></b>
<b>V2.0</b> (n=39)	31 (86,1%) von 36	8 (100%) von 8	0,263 <sup>a</sup>
<b>V2.1</b> (n=31)	21 (60%) von 35	10 (83,3%) von 12	0,141 <sup>a</sup>
<b>V3</b> (n=12)	9 (40,9%) von 22	3 (27,3%) von 11	0,443 <sup>a</sup>
<b>V4</b> (n=1)	0 (0%) von 12	1 (14,3%) von 7	0,179 <sup>a</sup>

Die Tabelle vergleicht wie viele der Patienten erhöhte Cortisolwerte zu den verschiedenen Visitenzeitpunkten in den jeweiligen OP-Gebieten aufwiesen. a: Chi-Quadrat-Test nach Pearson  
 präOP: präoperativ, V: Visitenzeitpunkt, V2.0: Tag der Operation, V2.1: erster postoperativer Tag, V3: Tag der Entlassung, V4: Follow-Up nach 3 Monaten

### 3.7 Logistische Regressionsanalyse

In der Annahme, dass bestimmte Faktoren, wie bspw. die Einnahme von Betablockern, einen Einfluss auf das Vorkommen von postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten haben, kann man diese konstanten Faktoren mit einer logistischen Regression analysieren.

In der Tabelle VIII (S. 38) sind die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme von Betablockern als Dauermedikation, präoperativ bereits erhöhte Cortisolwerte, OP-Lokalisation und die adjuvante Therapie mit Dexmedetomidin oder Placebo in Bezug zu dem pathologisch erhöhten Cortisol am ersten postoperativen Tag (V2.1) dargestellt.

Eine statistisch signifikante Auswirkung dieser Faktoren auf die Cortisolwerte zeigte sich nicht.

Allerdings zeigen einige der untersuchten Faktoren hohe Odds Ratio Werte, sodass diese Faktoren möglicherweise klinisch relevante Einflussfaktoren sein könnten. Die Einnahme von Betablockern als Dauermedikation (OR 7,105; KI 0,625 – 80,723) und bereits

präoperativ erhöhte Cortisolwerte (OR 4,693; KI 0,740 – 29,748) scheinen im Vergleich zu den anderen Faktoren, wie bspw. der BMI (OR 0,884; KI 0,715 – 1,093) oder das OP-Gebiet (OR 0,462; KI 0,038 – 5,569) einen größeren Einfluss auf die postoperativ erhöhte Cortisolsekretion zu nehmen. In der Modelzzusammenfassung erhält man für diese logistische Regression ein Nagelkerke-R<sup>2</sup> von 0,335. Somit stellen die Variablen im Modell 34% der Varianz des Outputs dar. Dies spricht trotz der geringen Eventzahl für eine mittlere Erklärungsgüte.

**Tab. VIII Multivariate logistische Regression: Odds Ratio in Bezug auf pathologisch erhöhtes Cortisol am ersten postoperativen Tag**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Confidence Interval</b>	<b>p-value</b>
erhöhter Cortisolwerte präOP	4,693	0,740 – 29,748	0,101
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	2,704	0,289 – 25,269	0,383
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	0,884	0,715 – 1,093	0,255
Alter [Jahre]	1,132	0,959 – 1,337	0,143
Randomisierungsgruppe nach Entblindung (Dexdor vs. Placebo)	0,341	0,606 – 1,953	0,227
OP-Gebiet (Cor vs. Abdomen)	0,462	0,038 – 5,569	0,543
β-Blocker in Medikation	7,105	0,625 – 80,723	0,114

Dargestellt wird das Odds Ratio verschiedener Faktoren in Bezug auf pathologisch erhöhtes Cortisol am ersten postoperativen Tag (V2.1)

In der folgenden Tabelle IX (S. 39) sind die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, Einnahme von β-Blockern als Dauermedikation, präoperativ bereits erhöhte Cortisolwerte, OP-Lokalisation und die adjuvante Therapie mit Dexmedetomidin oder Placebo in Bezug zu dem Vorkommen eines postoperativen Delirs während des gesamten Untersuchungszeitraumes dargestellt.

Hier zeigt sich keine statistische Relevanz der untersuchten Faktoren auf das Auftreten eines postoperativen Delirs. Die Einnahme von Betablockern als Dauermedikation (OR 8,449; KI 0,693 – 102,980) weist im Vergleich zur Randomisierungsgruppe (OR 0,171;

KI 0,02 – 1,439) einen deutlich höheren OR auf. Es ergibt sich die Annahme, dass die Einnahme von Betablockern als Dauermedikation auch hier einen (nicht signifikanten) Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs haben könnte.

**Tab. IX Multivariate logistische Regression: Odds Ratio in Bezug auf postoperatives Delir**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Confidence Interval</b>	<b>p-value</b>
erhöhter Cortisolwerte präOP	1,186	0,173 – 8,148	0,862
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	2,052	0,257 – 16,402	0,498
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	0,935	0,735 – 1,190	0,586
Alter [Jahre]	1,204	0,983 – 1,475	0,072
Randomisierungsgruppe nach Entblindung (Dexdor vs. Placebo)	0,174	0,021 – 1,439	0,105
OP-Gebiet (Cor vs. Abdomen)	2,060	0,188 – 22,575	0,554
β-Blocker als Dauermedikation	8,449	0,693 – 102,980	0,094

Dargestellt wird das Odds Ratio verschiedener Faktoren in Bezug auf das Vorkommen eines postoperativen Delirs

In der Modelzzusammenfassung erhält man für diese logistische Regression ein Nagelkerke-R<sup>2</sup> von 0,457. Somit stellen die Variablen im Modell 46% der Varianz des Outputs dar, was ebenfalls einer mittleren Erklärungsgüte entspricht.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob sich Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten oder ein Einfluss von Dexmedetomidin, sowie ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs bei älteren Patientinnen und Patienten nach großen kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen feststellen lassen. Es wurden 60 Probandinnen und Probanden im Alter von  $\geq 60$  Jahren, welche an der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen, klinischen „NEURODEX-Studie: Neuroprotektion durch Dexmedetomidin bei Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen“ teilnahmen, untersucht. Die Daten von 47 Probandinnen und Probanden konnten am ersten postoperativen Tag ausgewertet werden.

Die Fallzahl wurde für die Primäranalyse der NEURODEX-Studie geplant. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Sekundärauswertungen vorgenommen wurde, haben alle Ergebnisse nur einen explorativen Charakter. Das Signifikanzniveau liegt unabhängig von der Fallzahl bei 0.05. Bei der recht kleinen Stichprobe wären daher nur für sehr große Effekte signifikante Ergebnisse zu erwarten.

Die Eingangsüberlegung, Risikofaktoren für postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte identifizieren zu können, gelingt mit den vorliegenden Daten nicht.

Der Zusammenhang zwischen dem Messen pathologisch erhöhter Cortisolwerte und dem Auftreten eines postoperativen Delirs kann in dieser Arbeit für den ersten postoperativen Tag dargestellt werden.

### **4.2 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse**

Die untersuchten Faktoren und die Variablen der multiplen logistischen Regression wurden klinisch auf Grund der Annahme einer Einflussnahme gewählt.

#### **4.2.1 Einfluss von Dexmedetomidin auf die Cortisolsekretion**

In der vorliegenden Studie wiesen am ersten postoperativen Tag 18 der 25 (72%) Probandinnen und Probanden der Placebo-Gruppe eine erhöhte Cortisolsekretion auf. In der Dexmedetomidin-Gruppe konnte bei 13 von 22 (59%) Patientinnen und Patienten am ersten postoperativen Tag erhöhtes Cortisol gemessen werden. Dieses Ergebnis hat keine statistische Relevanz, stellt aber mit 13% Unterschied durchaus einen Trend dar,

dass Dexmedetomidin einen senkenden Einfluss auf die postoperative Cortisolsekretion haben könnte.

In den vergangenen Jahren konnte diese Hypothese in verschiedensten Studien untermauert werden. So zeigte sich bspw. in der Metaanalyse von Wang *et al.* bei der Auswertung von 23 Studien mit einem gemischten Patientenkollektiv von 1.481 Patientinnen und Patienten eine signifikant niedrigere Cortisolkonzentration am ersten postoperativen Tag bei den Probanden der Dexmedetomidin Gruppen im Vergleich zu den Probanden der Placebo Gruppen (34).

Lee *et al.* wiesen in ihrer Studie von 2018 eine Stunde postoperativ signifikant höhere Serumcortisolwerte in den Dexmedetomidin-Gruppen als in der Placebo-Gruppe nach. Nach 24 Stunden konnten jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede der Vergleichsgruppen mehr festgestellt werden. Diese Studie bildete im Unterschied zur NEUPRODEX-Studie drei Vergleichsgruppen (D1, D2, S). Gruppe D1 erhielt ein Dexmedetomidin-Bolus von 1 µg/kg, gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,2 – 0,7 µg/kg/h während der gesamten Operation. Die Gruppe D2 erhielt nur einen Bolus von 1 µg/kg für 15min vor erwartetem OP-Ende, und die Kontrollgruppe S erhielt für 15min vor dem geplanten OP-Ende ein Kochsalzbolus. Es wurden die Daten für insgesamt 354 Patienten, die eine nicht kardiochirurgische, laparoskopische Operation erhielten, ausgewertet (54).

In einer weiteren Studie von Bekker *et al.* aus dem Jahr 2013 ist zu sehen, dass der Serumcortisolspiegel unter der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin im Vergleich zur Kontrollgruppe in der postoperativen Periode im Aufwachraum deutlich niedriger war (55). Die Zeitpunkte der Cortisolentnahme lassen sich mit denen aus der Neuprodex-Studie vergleichen. Es wurde präoperativ, direkt postoperativ im Aufwachraum und einen Tag postoperativ das Serumcortisol gemessen. Auch hier wird eine Normalisierung der Werte im Verlauf berichtet. Nach dem ersten postoperativen Tag sind in der Arbeit von Bekker *et al.*, wie auch in der vorliegenden Arbeit, keine weiteren Unterschiede der beiden Gruppen zu verzeichnen. Dies könnte dadurch begründet sein, dass ab diesem Zeitpunkt die Gabe von Dexmedetomidin in beiden Fällen bereits beendet wurde und diese somit keinen Einfluss mehr auf die Cortisolsekretion hatte.

#### **4.2.2 Einfluss des postoperativen Delirs auf die Cortisolsekretion**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein postoperativ pathologisch erhöhtes Cortisol am ersten postoperativen Tag signifikant häufiger mit einem postoperativen Delir einherzugehen scheint ( $p=0,025$ ).

Diese Erkenntnis deckt sich mit der Arbeit von Plaschke *et al.*, die bei der Untersuchung von 114 Patienten bei 32 Patienten mit einem postoperativen Delir signifikant häufiger direkt postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolspiegel feststellen konnten. Die Messung der Serumcortisolwerte erfolgte unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation bei ausschließlich erwachsenen kardiochirurgischen Patientinnen und Patienten (25).

Schon 1985 zeigten McIntosh *et al.*, dass das Auftreten eines Delirs mit einem signifikanten und ungewöhnlich verlängerten postoperativen Anstieg der zirkulierenden Konzentration von Cortisol und einer totalen Störung der normalen zirkadianen Rhythmik des Serumcortisols verbunden war (56). Hier wurde ein kleines chirurgisches Patientenkollektiv von 7 Patientinnen und Patienten untersucht. Es wurde das Serumcortisol in einem vierstündigen Rhythmus gemessen und ausgewertet. Die Diagnose eines Delirs wurde gestellt, wenn eine akute Veränderung des psychischen Zustands der Patientinnen und Patienten vorlag. Diese Veränderung machte sich durch die Desorientierung in Zeit und Ort, die Veränderung des Bewusstseinsniveaus und der kognitiven Beeinträchtigung bemerkbar. Einen Einfluss der Operationsdauer auf das Auftreten postoperativ pathologisch erhöhter Cortisolwerte konnte in dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

Die Pathophysiologie des postoperativen Delirs ist sehr komplex. Der oben genannte Effekt erklärt sich aus dem Einfluss des Cortisols und der Dysregulation der HPA Achse auf die Regulation der Gentranskription, der zellulären Signalgebung, der Modulation der synaptischen Struktur und der Übertragung und Gliafunktion bis hin zum Verhalten (57). Das perioperativ pathologisch erhöhte Cortisol und das Vorkommen eines postoperativen Delirs bedingen sich gegenseitig.

#### **4.2.3 Einfluss des Alters auf die Cortisolsekretion**

Heinz Walter Krohne beschreibt in seinem Buch „*Stress und Stressbewältigung bei Operationen*“ eine Theorie, nach welcher bspw. eine operationsbedingte stressinduzierte Cortisolserhöhung auf den Verlust von Nervenzellen im Hypothalamus und Hippocampus bei älteren Patienten zurückzuführen sein könnte. Die Ausschüttung des Corticotropin-Releasinghormons (CRH) im Hypothalamus steuert die Aktivität der Hypophyse, die ihrerseits das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) freisetzt, welches in der Nebennierenrinde u. a. die Freisetzung von Cortisol bewirkt. Das Cortisol reguliert die Aktivität der HHN-Achse, indem es u.a. an Rezeptoren des Hippocampus bindet und eine negative Rückkopplung initiiert. Ein Verlust an Nervenzellen könnte nun eine erschwerte Regulierung verursachen und somit zu weiterhin hohen Cortisolwerten führen (58).

Diesen Effekt kann die vorliegende Arbeit nicht eindeutig belegen. Es wurden ausschließlich ältere Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren untersucht. Der Altersunterschied älterer Patientinnen und Patienten von 60 Jahren aufwärts hat in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerte gezeigt. Für zukünftige Arbeiten könnte es also Interessant sein sowohl Patienten ab 60 Jahren, als auch deutlich jüngere Patienten zu untersuchen.

#### **4.2.4 Einfluss des OP-Gebiets auf die Cortisolsekretion**

In der bereits oben erwähnten Metaanalyse von Wang *et al.* konnte ebenfalls eine Abhängigkeit der geringeren Cortisolsekretion unter Dexmedetomidin-Gabe von der OP-Lokalisation gezeigt werden. So hatten die Patientinnen und Patienten der Dexmedetomidin-Gruppe bei kardiochirurgischen Eingriffen signifikant niedrigere Cortisolwerte am ersten postoperativen Tag, als Patientinnen und Patienten, die sich einer abdominalchirurgischen Operation unterzogen. (34)

Dieser Zusammenhang zwischen sowohl der Cortisolsekretion unter Dexmedetomidin-Gabe als auch der OP-Lokalisation ist in dieser Arbeit nicht dargestellt.

Die vorliegende Arbeit präsentiert die Zusammenhänge der OP-Lokalisation mit den gemessenen Cortisolwerten. Auffällig ist, dass die kardiochirurgischen Patientinnen und Patienten signifikant häufiger präoperativ erhöhte Cortisolwerte aufweisen ( $p=0,017$ ). Dies könnte mit einer höheren psychischen Belastung erklärt werden, da die Bypass Operationen am offenen Herzen häufig schnell nach einem akuten

Koronararterienverschluss geplant werden. Die Patienten haben wenig Zeit sich darauf vorzubereiten und sind in den meisten Fällen auch schon von einem vorangegangenen Myokardinfarkt überrascht worden. Des Weiteren geht dieser mit starken Schmerzen, Dyspnoe und körperlichen Einschränkungen der Belastbarkeit einher, was die Patienten bereits sehr belastet. Die abdominal chirurgischen Operationen fanden in den meisten Fällen geplant nach neoadjuvanter Chemotherapie statt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, wie bspw. ein Pankreaskopfkarcinom verursachen im frühen Stadium keine Schmerzen. Ein Eingriff „am offenen Herzen“ mit Herzlungenmaschine und iatrogenem Herzstillstand wird wahrscheinlich von den meisten Patientinnen und Patienten zusätzlich als sehr viel bedrohlicher wahrgenommen als eine geplante allgemein chirurgische Operation. Diese akute Angst könnte sich direkt auf die HHN-Achse auswirken.

Ein kardiovaskulärer Zusammenhang findet hier ebenfalls einen Erklärungsansatz. So gehen chronisch erhöhte Cortisolspiegel oder auch eine dauerhafte Therapie mit Glucocorticoiden häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen einher (59, 60). Die Wirkung von Glukokortikoiden auf das vaskuläre Endothel beeinflusst die Atherogenese und den Gefäßumbau nach intravaskulärer Verletzung oder Ischämie (61). So scheint es also retrospektiv ein zu erwartendes Ergebnis, dass Patientinnen und Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden auch präoperativ erhöhte Cortisolspiegel aufweisen.

#### **4.2.5 Einfluss der Einnahme von Betablockern auf die Cortisolsekretion**

Die Wirkung von Betablockern auf die HHN-Achse ist nicht vollständig geklärt. Gullestad *et al.* untersuchten hierfür in ihrer klinischen Studie die Cortisolsekretion unter Gabe von Timolol und Metropolol im Vergleich zu Placebo während sportlicher Belastung bei jungen gesunden Männern. Die Belastung unterschied sich in Dauertraining und Intervalltraining. Zwischen den beiden Trainingsarten und zwischen der Einnahme von Metropolol oder Timolol konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Gullestad *et al.* konnten jedoch zeigen, dass die Einnahme von Betablockern zu erhöhten Cortisolwerten im Vergleich zur Placebogruppe führte (41).

Grundsätzlich wurde in der NEUPRODEX-Studie nicht zwischen verschiedenen Wirkstoffen von Betablockern unterschieden, dennoch lässt sich, mutmaßlich unter dem möglichen Einfluss einer Belastungssituation durch die Operation, ein Einfluss der

Betablocker-Einnahme auf die Cortisolsekretion ableiten (OR 7,105; KI 0,625 – 80,723). Ebenfalls scheint die regelmäßige Einnahme von Betablockern das Auftreten eines postoperativen Delirs zu begünstigen (OR 8,449; KI 0,693 – 102,980), auch wenn die multiple Regression keine statistisch signifikanten Ergebnisse präsentiert.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie von Kudielka *et al.* wurde die Wirkung der Behandlung mit Propanolol auf eine stressbedingte Cortisolreaktion untersucht. Es wurden Speichelcortisolproben von 73 gesunde Probandinnen und Probanden vor und nach einer Arzneimittel- oder Placeboverabreichung gemessen. Die Probandinnen und Probanden unterzogen sich einem Trier Social Stress Test (TSST). Ein zu erwartender signifikanter Anstieg der Cortisolwerte post Exposition konnte beschrieben werden ( $p < 0,0001$ ). Die Verabreichung von Propanolol, ein nichtselektiver Betarezeptorantagonist, konnte hier jedoch nicht bestätigt werden (62).

#### **4.2.6 Einfluss des Body Mass Index auf die Cortisolsekretion**

Wie in der Einleitung (siehe 1.7) bereits dargestellt, werden Adipositas und somit erhöhte BMI Werte generell mit einem Hypercortisolismus assoziiert (44).

Bei den untersuchten Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Arbeit waren die BMI Werte durchschnittlich maximal im präadipösen Bereich ( $\leq 29$ ). Bei Unterscheidung der Patientinnen und Patienten nach postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolwerten und postoperativ normalen bzw. erniedrigten Cortisolwerten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der BMI-Werte.

Die Frage, ob Adipositas zu einer HHN-Achsen-Dysregulation führt oder umgekehrt könnte Gegenstand weiterer klinischer Forschung werden.

#### **4.2.7 Einfluss des Geschlechts auf die Cortisolsekretion**

In einer Metaanalyse von Liu *et al.* wurden Geschlechtsunterschiede im Speichel-Cortisol nach der Exposition gegenüber dem Trier Social Stress Test (TSST) dargestellt. Diese Metaanalyse basiert auf 34 Studien mit einer Gesamtstichprobengröße von 1350 Personen (640 Frauen und 710 Männer). Unter der Verwendung eines

Zufallseffektmodells präsentierten Liu *et al.* eine signifikante Heterogenität in der Speichel-Cortisol-Produktion zwischen den Geschlechtern, so dass Männer im Vergleich zu Frauen höhere Cortisolwerte auf dem Höhepunkt nach dem TSST hatten (63).

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt mehr Männer als Frauen untersucht. Es können keine signifikanten Geschlechterunterschiede in der postoperativ erhöhten Cortisolsekretion dargestellt werden. 21 von 32 (65%) Männer, sowie 10 von 15 (66%) Frauen wiesen am ersten postoperativen Tag pathologisch erhöhte Cortisolwerte auf.

#### **4.2.8 Einflussfaktoren auf das postoperative Delir**

In der multiplen logistischen Regression zeigten sich hohe ORs einzelner Faktoren, die eine klinische Relevanz darstellen könnten. Hier ist vor allem die Einnahme von Betablockern als Dauermedikation (OR 8,449; KI 0,693 – 102,980) hervorzuheben. Möglicherweise begünstigt die Einnahme von Betablockern als Dauermedikation das Auftreten eines postoperativen Delirs. Hierzu gibt es noch keine relevanten wissenschaftlichen Arbeiten. Das Pausieren eines Betablockers als Dauermedikation vor einem großen operativen Eingriff zur Prävention eines postoperativen Delirs könnte Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Forschung werden.

Viele Arbeiten zum postoperativen Delir stammen aus der Kardiochirurgie und untersuchen das Auftreten eines postoperativen Delirs bezogen auf die Operationen am offenen Herzen. Die hohe Inzidenz eines postoperativen Delirs bei diesen Operationen wird auf Grund der Mikroembolie und zerebralen Minderperfusion im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation diskutiert (64, 65). Lei *et al.* zeigten in einer doppelblinden, prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie an 249 Patientinnen und Patienten, dass eine höhere (>50%) regionale zerebrale Ausgangssauerstoffsättigung vor postoperativem Delirium schützt ( $p=0,0001$ ). Die perioperative Wiederherstellung der regionalen zerebralen Sauerstoffdesaturation führte allerdings nicht zu einem geringeren Vorkommen eines postoperativen Delirs nach einer Herzoperation (66).

In dieser Arbeit ist kein Unterschied eines Vorkommens des postoperativen Delirs auf die OP-Lokalisation Herz oder Bauch festzustellen (OR 2,060; KI 0,188 – 22,575).

Erstaunlicherweise berichten Lei *et al.* ebenfalls von einem protektiven Effekt bei höheren BMI-Werten. So haben Patientinnen und Patienten mit einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup> signifikant seltener ein postoperatives Delir erlitten (66). Dieser Effekt kann in der vorliegenden Arbeit nicht dargestellt werden.

## **4.3 Limitationen**

### **4.3.1 Studiendesign**

Randomisiert, kontrollierte Studien sind der „Goldstandard“ in der medizinischen Forschung und bilden somit zusammen mit der Doppelverblindung eine eindeutige Stärke von Studien, wie der NEUPRODEX-Studie. Die Fallzahlkalkulation wurde für die primäre Hypothese berechnet, was das Studiendesign in der vorliegenden Arbeit eher zu einem limitierenden Faktor werden lässt, da hier ausschließlich explorative, sekundäre Analysen unternommen wurden.

### **4.3.2 Limitation der Methodik**

Eine methodische Limitation dieser Arbeit ist die variierende und niedrige Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Cortisolmessung mit Auswertung erhalten haben. Viele der erhobenen Cortisolwerte konnten auf Grund von zu geringer Materialentnahme nicht ermittelt werden. Da ältere Menschen dazu neigen wenig Speichelvolumen zu bilden, konnten sie ohne Stimulation möglicherweise nicht genug Speichel für die Analyse produzieren (67). Zusätzlich mussten die Probandinnen und Probanden zu manchen Probeentnahmezeitpunkten nüchtern sein, was ebenfalls eine erschwerte Speichelproduktion, auf Grund von fehlender oraler Flüssigkeitszufuhr, bedingt. Obwohl im Verlauf der Studie zusätzlich Serumproben zur Bestimmung der Cortisolwerte entnommen wurden, konnten insgesamt nicht mehr Proben zur Auswertung des Cortisols generiert werden. Gründe dafür sind zum einen die geringe Speichelproduktion der älteren Patientinnen und Patienten, die verpassten Probeentnahmen durch das Studienpersonal und ggf. eine unsachgemäße Handhabung bei der Probeentnahme.

Des Weiteren erschwerte die Mischung der beiden Entnahmehoptionen einen direkten Wertevergleich der Cortisolwerte und ließ lediglich eine dichotome Auswertung zu. Alle Werte mussten erst in eine gemeinsame Variable umgewandelt werden, um sie dann statistisch miteinander vergleichen zu können (siehe 2.9).

Die Messung des Cortisols fand lediglich zweimal täglich zu verschiedenen Zeitpunkten an fünf Tagen statt. Der circadiane Rhythmus und die stetige Reaktion der Cortisolsekretion auf verschiedene Reize kann somit nur ungenau dargestellt werden. In einigen Studien bewährte sich eine engmaschige Messung der Werte an festen

Tageszeiten mit festen Rhythmen, wie bspw. 48Std. lang Messung im 4-Stunden-Rhythmus. Allerdings ist dies eine zusätzliche Belastung für die Patientinnen und Patienten, weshalb im Rahmen der NEUPRODEX-Studie darauf verzichtet wurde.

Eine methodische Stärke der Studie bietet die Delirdiagnostik. Bei der CAM beziehungsweise CAM-ICU handelt es sich um ein leicht anwendbares Instrument zur Delirdiagnostik mit einer hohen Validität von 95% Sensitivität und Spezifität (68, 69). Die mittlere Anwendungszeit pro Patientin oder Patient beträgt wenige Minuten (68) und ist daher ebenfalls sehr gut auf der ITS anzuwenden.

Die Delirdaten aller Probandinnen und Probanden sind vollständig und liefern eine gute Aussagekraft bzgl. der Delirinzidenz im Verlauf der NEUPRODEX-Studie.

Einige in der Studie erfasste Daten, bspw. das Auftreten von postoperativen Komplikationen wie Infektionen oder Schmerzen oder auch spezifische postoperative Behandlungsmaßnahmen, wie eine maschinelle Beatmung, wurden in dieser Arbeit nicht ausgewertet. Diese könnten jedoch im postoperativen Verlauf einen Einfluss auf die stressbedingte pathologische Cortisolsekretion gehabt haben und sind Gegenstand anderer Arbeiten und Sekundäranalysen.

Da lediglich ältere Patientinnen und Patienten für die Studie zugelassen wurden, konnte das Alter als Risikofaktor nur bedingt getestet werden. Möglicherweise spielt es eine Rolle, ob die Patientinnen und Patienten jünger oder älter als 60 sind.

In der vorliegenden Arbeit fand keine Differenzierung der Diagnosen der Patientinnen und Patienten statt. Dies limitiert die Auswertung der Ergebnisse in Hinblick auf die OP-Lokalisation. Das Auftreten einer Tumorerkrankung, die zu der abdominellen Operation führte, könnte die endokrine Stoffwechsellage beeinflussen und somit die Ergebnisse der Cortisolmessungen beeinflussen.

Da keine Ausbalancierung der Patienten bzgl. Vorerkrankungen, anderer Dauermedikation außer Betablocker, Voroperationen, etc. stattfand, ist nicht klar, ob dies auch die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflussten.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Risikofaktoren für postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte bei älteren Patientinnen und Patienten nach großen kardiochirurgischen oder abdominalchirurgischen Eingriffen konnten in dieser Arbeit nicht hinreichend identifiziert werden. Die untersuchten Faktoren Alter, Geschlecht, präoperativ erhöhtes Cortisol, OP-Lokalisation, die Gabe von Dexmedetomidin, BMI und die Einnahme von Betablockern in der Dauermedikation stellen kein signifikantes Risiko für einen postoperativ pathologisch erhöhten Cortisolspiegel dar. Es ergibt sich hieraus keine Möglichkeit die zahlreichen Komplikationen dieser postoperativen pathologischen Cortisolerhöhung durch die untersuchten Faktoren zu beeinflussen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen Delirs und der Messung postoperativer Cortisolwerte konnte für den ersten postoperativen Tag dargestellt werden, Stress und postoperatives Delir beeinflussen sich gegenseitig. Ein Trend zeigt, dass die Anwendung von Betablockern in der Dauermedikation ein Risiko für pathologisch erhöhte Cortisolsekretion darstellen könnte, ohne signifikante Ergebnisse in dieser Arbeit zu präsentieren. Es bleibt also Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Arbeiten das Auftreten pathologisch erhöhten Cortisols mit möglichen Einflussfaktoren zu untersuchen, die es möglich machen könnten das perioperative Stresslevel zu senken und seine Komplikationen zu verhindern.

## Literaturverzeichnis

1. Franzkowiak P, Franke A. Stress und Stressbewältigung: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; 2018 [updated 13.06.2018. Available from: <https://www.leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/stress-und-stressbewaeltigung/>.
2. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep.* 2015;48(4):209-16.
3. Bahrami N, Soleimani MA, Sharifnia H, Shaigan H, Sheikhi MR, Mohammad-Rezaei Z. Effects of anxiety reduction training on physiological indices and serum cortisol levels before elective surgery. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18(5):416-20.
4. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The stress response to surgery and postoperative delirium: evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness and decreased suppression of the GH/IGF-1 Axis. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2013;26(3):185-94.
5. Christen P, Jaussi R, Benoit R. Hierarchie der Hormondrüsen; Struktur, Regelkreise und Halbwertszeit der Hormone. *Biochemie und Molekularbiologie : eine Einführung in 40 Lerneinheiten* Berlin Springer 2016. p. 348-9.
6. Christen P, Jaussi R, Benoit R. Hormone der Nebenniere: Catecholamine; Cortisol und Aldosteron. *Biochemie und Molekularbiologie : eine Einführung in 40 Lerneinheiten* Berlin Springer 2016. p. 352-3.
7. Paschke R, Voigt K. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System: Mineralo- und Glucocorticoide. In: Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, editors. *Physiologie.* 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2010. p. 537-47.
8. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* 1986;7(3):284-301.
9. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(10):925-35.
10. O'Brien JT. The 'glucocorticoid cascade' hypothesis in man: Prolonged stress may cause permanent brain damage. *British Journal of Psychiatry.* 1997;170(3):199-201.
11. O'Sullivan R, Inouye SK, Meagher D. Delirium and depression: inter-relationship and clinical overlap in elderly people. *Lancet Psychiatry.* 2014;1(4):303-11.
12. Darzy KH, Shalet SM. Absence of adrenocorticotropin (ACTH) neurosecretory dysfunction but increased cortisol concentrations and production rates in ACTH-replete adult cancer survivors after cranial irradiation for nonpituitary brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5217-25.
13. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-54.
14. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):554-67.
15. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001;27(12):1892-900.

16. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2004(422):195-200.
17. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanesthesia period. *Current opinion in anaesthesiology*. 2011.
18. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
19. Shi Q, Presutti R, Selchen D, Saposnik G. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(3):645-9.
20. Sato K, Kubota K, Oda H, Taniguchi T. The impact of delirium on outcomes in acute, non-intubated cardiac patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(6):553-9.
21. Maclulich 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.
22. Kukreja D, Günther U, Popp J. Delirium in the elderly: Current problems with increasing geriatric age. *Indian J Med Res*. 2015;142(6):655-62.
23. Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Li J, Yu QJ, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(6):R238.
24. Olsson T. Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):345-9.
25. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2081-9.
26. Takroui MS, Seraj MA, Channa AB, el-Dawlatly AA, Thallage A, Riad W, et al. Dexmedetomidine in intensive care unit: a study of hemodynamic changes. *Middle East J Anaesthesiol*. 2002;16(6):587-95.
27. European Medicines Agency. Dexdor (Dexmedetomidin): Übersicht über Dexdor und Begründung für die Zulassung in der EU London2013 [updated 08.2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/dexdor-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/dexdor-epar-medicine-overview_de.pdf).
28. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha_2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1312-22.
29. Turkel SB, Hanft A. The pharmacologic management of delirium in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2014;16(4):267-74.
30. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyani U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth*. 2005;15(12):1098-104.
31. Ngwenyama NE, Anderson J, Hoernschemeyer DG, Tobias JD. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(12):1190-5.
32. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesthesia and analgesia*. 1991;73(2):204-8.

33. Gu H, Zhang M, Cai M, Liu J. Combined Use of Etomidate and Dexmedetomidine Produces an Additive Effect in Inhibiting the Secretion of Human Adrenocortical Hormones. *Med Sci Monit.* 2015;21:3528-35.
34. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):777-94.
35. Eskandr AM, Metwally AA, Ahmed AA, Elfeky EM, Eldesoky IM, Obada MA, et al. Dexmedetomidine as a part of general anaesthesia for caesarean delivery in patients with pre-eclampsia: A randomised double-blinded trial. *European journal of anaesthesiology.* 2018;35(5):372-8.
36. Zhang YS, Jin LJ, Zhou X, Liu Y, Li Y, Wen LY. Effect of dexmedetomidine on stress reactions and cellular immune function of patients in perioperative period following radical resection for rectal carcinoma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(1):139-45.
37. Shamim R, Srivastava S, Rastogi A, Kishore K, Srivastava A. Effect of Two Different Doses of Dexmedetomidine on Stress Response in Laparoscopic Pyeloplasty: A Randomized Prospective Controlled Study. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):1030-4.
38. Bakr MA, Mohamed SA, Mohamad MF, Mohamed MA, El Sherif FA, Mosad E, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Modified Pectoral Block on Postoperative Pain and Stress Response in Patient Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Pain Physician.* 2018;21(2):E87-e96.
39. Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA, Helwa MA. Cardiac and renal protective effects of dexmedetomidine in cardiac surgeries: A randomized controlled trial. *Saudi J Anaesth.* 2016;10(4):395-401.
40. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie : von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie* 2012.
41. Gullestad L, Dolva LO, Kjeldsen SE, Eide I, Kjekshus J. Effect of beta-adrenergic blockade on hormonal responses during continuous and intermittent exercise. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1989;3(1):63-71.
42. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *The New England journal of medicine.* 1983;309(23):1414-9.
43. World Health Organisation Europe. Body mass index - BMI o. J. [Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
44. Torres SJ, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition.* 2007;23(11-12):887-94.
45. Nyberg ST, Heikkilä K, Fransson EI, Alfredsson L, De Bacquer D, Bjorner JB, et al. Job strain in relation to body mass index: pooled analysis of 160 000 adults from 13 cohort studies. *J Intern Med.* 2012;272(1):65-73.
46. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:301-18.
47. Ceccato F, Lizzul L, Barbot M, Scaroni C. Pituitary-adrenal axis and peripheral cortisol metabolism in obese patients. *Endocrine.* 2020;69(2):386-92.
48. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COmpared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology.* 2009;111(5):1075-84.
49. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):161-8.

50. Miller WL. Steroidogenic enzymes. *Endocr Dev.* 2008;13:1-18.
51. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017;54(3):308-22.
52. Labor Berlin. Cortisol im Speichel o. J. [Available from: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1520>.
53. Labor Berlin. Cortisol o. J. [Available from: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1518>.
54. Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth.* 2018;47:27-32.
55. Bekker A, Haile M, Kline R, Didehvar S, Babu R, Martiniuk F, et al. The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(1):16-24.
56. McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, Grasberger R, Palter M, Aun F, et al. Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report. *Psychoneuroendocrinology.* 1985;10(3):303-13.
57. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OF, Sousa N, et al. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. *Neural Plast.* 2016;2016:6391686.
58. Krohne HW. *Stress und Stressbewältigung bei Operationen.* Berlin: Springer; 2017.
59. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):764-70.
60. Johannsson G, Ragnarsson O. Cardiovascular and metabolic impact of glucocorticoid replacement therapy. *Front Horm Res.* 2014;43:33-44.
61. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):545-59.
62. Kudielka BM, Fischer JE, Metzenthin P, Helfricht S, Preckel D, von Känel R. No effect of 5-day treatment with acetylsalicylic acid (aspirin) or the beta-blocker propranolol (Inderal) on free cortisol responses to acute psychosocial stress: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology.* 2007;56(2-3):159-66.
63. Liu JJW, Ein N, Peck K, Huang V, Pruessner JC, Vickers K. Sex differences in salivary cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test (TSST): A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;82:26-37.
64. Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, McCartney AC, Taylor KM. Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. Retinal microvascular studies in vivo with fluorescein angiography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95(4):668-76.
65. Nevin M, Colchester AC, Adams S, Pepper JR. Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in aetiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass. *Lancet.* 1987;2(8574):1493-5.
66. Lei L, Katznelson R, Fedorko L, Carroll J, Poonawala H, Machina M, et al. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia.* 2017;72(12):1456-66.
67. Clements AD. Salivary cortisol measurement in developmental research: where do we go from here? *Dev Psychobiol.* 2013;55(3):205-20.

68. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-8.
69. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of critical care.* 2010;25(1):144-51.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Astrath, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren für postoperativ pathologisch erhöhte Cortisolwerte bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 60 Jahren nach großen kardiochirurgischen oder abdominalchirurgischen Eingriffen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.“

16.09.2022

---

Datum

Unterschrift



## **Lebenslauf**

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



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Dr. Claudia Spies und Frau Dr. Anika Müller, die diese Dissertation betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke meinen Mitdoktoranden der NEUPRODEX-Studie für die große Solidarität und die stete gegenseitige Motivation. Mein ausdrücklicher Dank gilt hier Juliane Thomas für ihren Zuspruch und ihrer Hilfsbereitschaft in der Endphase.

Für die ausgiebige Beratung und die professionelle Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich Frau Anne Pohrt danken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern Liane und Detlef Schedlinski und meinem Bruder Adrian Schedlinski bedanken, die mit ihrem unermüdlichen Beistand und liebevollen Aufmunterungen maßgeblich dazu beigetragen haben, dass ich diese Dissertation abschließen konnte.

Ich danke meiner Schwiegermutter Rita Astrath für ihre aufmerksame und vielseitige Unterstützung und die köstliche Verpflegung während dem Verfassen dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kindern Theodor und Luise, die mein größter Ansporn zur Fertigstellung dieser Arbeit aber auch eine Herausforderung waren. Für ihre bedingungslose Liebe bin ich unendlich dankbar.

Meinem Ehemann Detlef danke ich besonders für sein Interesse, seine fortwährenden Anregungen und stete Unterstützung. Vor allem danke ich ihm für seine unablässige Geduld.