Die Aktivität der Cholinesterase im Blut als Marker für das Auftreten des postoperativen Delirs bei herzchirurgischen Patient:innen

Von der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

angenommene
Dissertation

von

Herrn Mirko Wolke, geb. Diering
geboren am 06.11.1991
in Bremen.

Betreuer:

PD Dr. med. Ulf Günther

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abbildungsverzeichnis III

Formelverzeichnis III

Tabellenverzeichnis IV

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung und Hintergrund 1

1.1 Delir 1

1.2 Pathophysiologie des Delirs 3

1.2.1 Neurotransmitterdysbalance und das cholinerge System 4

1.2.2 Inflammatorische Prozesse und das cholinerge System 7

1.2.3 Die Cholinesterase in der inflammatorischen Reaktion 9

1.3 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit 11

1.3.1 Hauptzielkriterium: 11

1.3.2 Nebenzielkriterien: 11

2 Material und Methoden 12

2.1 Kriterien der Patientenrekrutierung 12

2.1.1 Einschlusskriterien 13

2.1.2 Ausschlusskriterien 13

2.2 Präoperative Datenerfassung und klinische Erhebungen 13

2.2.1 Anticholinergic Drug Scale 14

2.2.2 Mini-Cog-Assessment 15

2.2.3 Blutwerte und ChE-Aktivitätsbestimmung 17

2.3 Operationsablauf ... 19
2.4 Postoperative Ablauf und Untersuchung ... 19
2.4.1 Diagnostik des Delirs: CAM-ICU und modifizierter 4AT ... 21
2.5 Kalkulation der Größe des Patientenkollektivs ... 23
2.6 Datenaufbereitung und statistische Auswertung ... 23
3 Ergebnisse ... 25
3.1 Patientenrekrutierung und -daten ... 25
3.2 Analyse der Gesamtpopulation ... 26
3.3 Subgruppenanalyse des Delirs ... 33
4 Diskussion ... 40
4.1 Die Gesamtpopulation ... 40
4.2 Das postoperative Delir ... 44
5 Limitationen ... 49
6 Zusammenfassung ... 51
7 Abstract ... 53
8 Literaturverzeichnis ... 55
9 Anhang ... 62
10 Eidesstattliche Versicherung ... 71
11 Lebenslauf ... 72
12 Liste wissenschaftlicher Publikationen ... 73
13 Danksagung ... 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielles Modell der Delirentwicklung nach Inouye (7), modifiziert von Radtke und Spies (12) 2
Abbildung 2: The system integration failure hypothesis of delirium nach Maldonado (24) 4
Abbildung 3: Das cholinerge System innerhalb des Gehirns nach Perry et al. (29) 6
Abbildung 4: Mini-Cog-Test Scoring nach Borson et al. (86) 16
Abbildung 5: Korrelation von Alter und präoperativer ChE-Aktivität 31
Abbildung 6: Korrelation von Alter und Mini-Cog-Test 32
Abbildung 7: Perioperative ChE-Veränderung sowie Subgruppenanalyse in Bezug auf das Delir nach Günther et al. (99) 35
Abbildung 8: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität bei Delir positiven Patient:innen 36
Abbildung 9: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität bei Delir negativen Patient:innen 36
Abbildung 10: ROC-Kurve - präoperativen ChE-Aktivität als Prädiktor für das Delir postoperativ 39

Formelverzeichnis

Formel 1: Reaktionsformel zur photometrischen Bestimmung der ChE-Aktivität (91) 18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Herzchirurgische Risikofaktoren für eine erhöhte operative Mortalität bei Erwachsenen nach Roques et al. (80) 14
Tabelle 2: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nach Sessler et al. (94) 20
Tabelle 3: Geschlechtsbezogene Unterschiede in Alter, BMI und logistischen EuroScore 25
Tabelle 4: Geschlechtsbezogene Korrelation zwischen Alter und BMI 26
Tabelle 5: Prä- und postoperative ChE-Aktivität in kU/l 26
Tabelle 6: Kurtosis und Schiefe der prä- und postoperativen ChE-Aktivität 27
Tabelle 7: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität nach Bravais-Pearson 28
Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho bezüglich präoperativ und postoperativ pathologisch niedriger ChE-Aktivitäten 28
Tabelle 9: Unterschiede der ChE-Aktivität im Bezug zum operativen Eingriff 29
Tabelle 10: Korrelation des perioperativen ChE-Aktivitätsabfalls im Bezug zum operativen Eingriff 29
Tabelle 11: Korrelation nach Bravais-Pearson zwischen der präoperativen ChE-Aktivität und möglichen Einflussfaktoren 31
Tabelle 12: Korrelation nach Kendall-Tau & Spearman-Rho zwischen der präoperativen ChE-Aktivität und möglichen Einflussfaktoren 31
Tabelle 13: Die präoperative ChE-Aktivität in den unterschiedlichen ADS-Kategorien 32
Tabelle 14: Korrelation nach Kendall-Tau & Spearman-Rho zwischen dem Alter der Patient:innen und der kognitiven Leistungsfähigkeit 32
Tabelle 15: Subgruppenanalyse Delir - demographische Daten, Risikofaktoren und laborchemische Parameter 34
Tabelle 16: Subgruppenanalyse Delir - Korrelation nach Bravais-Pearson der prä- und postoperativen ChE-Aktivität 35
Tabelle 17: Subgruppenanalyse Delir - Geschlecht, Vorerkrankungen und Prämedikation 37

Abkürzungsverzeichnis

4AT *4-A-Test*
Acetyl-CoA ..... *Acetyl-Coenzym A, Acetyl-Coenzym A*
AChE ..... *Acetylcholin-Acetylhydrolasen*
ADS ..... *Anticholinergic Drug Scale*
ALT ..... *Alanin-Aminotransferase*
AST ..... *Aspartat-Aminotransferase*
AUC ..... *area under the curve*
BBB ..... *Blood-Brain-Barrier*
BF ..... *basal forebrain*
BPS ..... *Behavior Pain Scale*
BuChE ..... *Butyrylcholinesterase*
CABG ..... *coronary artery bypass graft*
CAM-ICU ..... *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*
CDT ..... *Clock-Drawing-Test*
CHAT ..... *Cholinacetyltransferase*
ChE ..... *Cholinesterase*
CK ..... *Creatinkinase*
CRP ..... *C-Reaktive Protein*
DA ..... *Dopamin*
DSM ..... *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
ECMO ..... *extrakorporale Membranoxygenierung*
EEG ..... *Elektroenzephalogramm*
GGT ..... *Gamma-Glutamyltransferase*
IABP ..... *intraaortale Ballonpumpe*
ICD ..... *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*
ICDSC ..... *Intensive Care Delirium Screening Checklist*
IL ..... *Interleukin*
IQR ..... *interquartile range*
KS ..... *Kolmogorov-Smirnov-Test*
kU/l ..... *Kilounits/Liter*
LDH ..... *Laktatdehydrogenase*

log. ..... *logistische*
med ..... *Median*
mPFC ..... *mediale präfrontale Cortex*
N. ..... *Nervus*
nm ..... *Nanometer*
path ..... *pathologisch*
POD ..... *postoperative Delir*
RASS ..... *Richmond Agitation-Sedation Scale*
REM ..... *rapid eye movement*
ROC ..... *receiver operating characteristic*
SD ..... *Standardabweichung*
SIRS ..... *systemic inflammatory response syndrome*
SNS ..... *sympathische Nervensystem*
SW ..... *Shapiro-Wilk-Test*
TNFα ..... *Tumornekrosefaktor α*
ZNS ..... *zentrale Nervensystem*
α7 nAChR *α7-nikotinergen-ACh-Rezeptor*

1 Einleitung und Hintergrund

Etwa ein Drittel der Patient:innen auf einer Intensivstation entwickeln im Verlauf ein Delir (1). Dabei ist ein solches mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und geht mit einer längeren intensivmedizinischen Verweildauer einher (2, 3). Aufgrund einer fehlenden Identifikation des genauen Pathomechanismus fehlt es aktuell sowohl an laborchemischen Prädiktoren als auch an einer kausalen pharmakologischen Therapie. Das cholinerge System spielt innerhalb der Delirentwicklung eine zentrale Rolle und stellt folglich einen möglichen Ansatzpunkt für eben diese Faktoren dar. Die nachfolgende Arbeit widmet sich der Cholinesterase-Aktivität als möglicher Prädiktor für das postoperative Delir.

1.1 Delir

Bei dem Delir handelt es sich um eine akute kognitive Funktionsstörung. Gemäß den Definitionen der 10. Ausgabe des International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) sowie der 5. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental (DSM) liegen Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit sowie der Bewusstseinslage vor. Weiterhin finden sich Funktionseinschränkungen höherer kognitiver Leistungen, wie beispielsweise des Gedächtnisses sowie des formalen Denkens. Diese Symptome treten akut auf und sind im Verlauf häufig von fluktuierender Intensität (4, 5). Entsprechend der klinischen Ausprägung der Symptome und des daraus folgenden klinischen Erscheinungsbildes lässt sich eine Einteilung des Delirs vornehmen. Es wird zwischen hypoaktivem und hyperaktivem Delir sowie einer Mischform unterschieden (6). Im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung entwickelt circa ein Drittel der Patient:innen ein Delir (1). Hierbei hängt sowohl das Auftreten der klinischen Erscheinungsbilder sowie die genaue Inzidenz von unterschiedlichen Risikofaktoren ab, die sich in zwei Gruppen klassifizieren lassen. Zum einen in prädisponierende Faktoren, denen die Patient:innen bereits präklinisch ausgesetzt sind. Beispielhaft sind hier die Vorerkrankungen, aber auch das Alter der Personen zu nennen. Zum anderen liegen Faktoren vor, denen die Patient:innen während des Krankenhausaufenthaltes ausgesetzt sind. Solche präzipitierenden Faktoren umfassen beispielsweise den operativen Eingriff an sich sowie delirogene Medikamente, die im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes verabreicht werden (7-11). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Delirs ergibt sich dabei aus der Summe der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren (7).

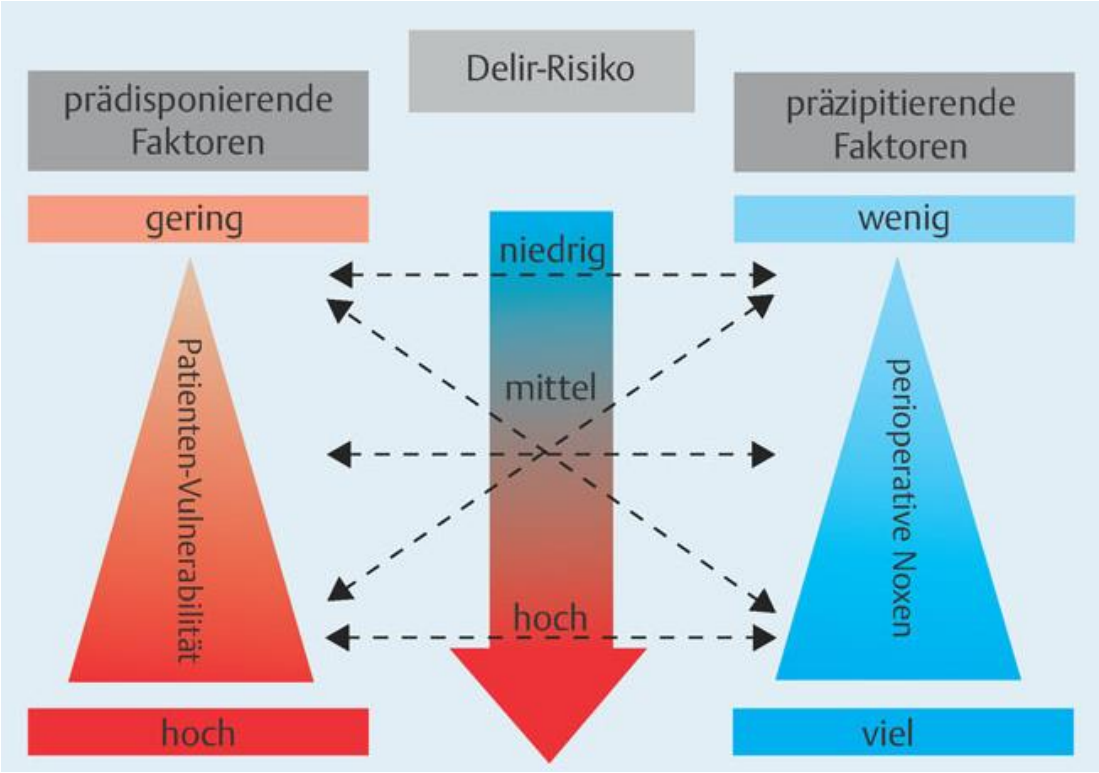


Abbildung 1: Multifaktorielles Modell der Delirentwicklung nach Inouye (7), modifiziert von Radtke und Spies (12)

Gerade die Schwere der Vorerkrankungen und der operative Eingriff spielen eine entscheidende Rolle für die postoperative Delirwahrscheinlichkeit sowie die Erscheinungsform. So liegt die Inzidenz bei kleineren elektiven Operationen im Bereich von 5%, wohingegen Eingriffe an der Aorta mit einem deutlich erhöhten Risiko von etwa 50% assoziiert sind (13). Zudem steigt der Anteil des hypoaktiven Delirs mit der Schwere der Erkrankung und der postoperativen Notwendigkeit einer Beatmung (6). Das Delir selbst ist mit einer erhöhten innerklinischen als auch Langzeitsterblichkeit assoziiert (3). Mit jedem Delirtag nimmt die Mortalität für das folgende Jahr um 10% zu (2). Zudem ist die Dauer des Delirs signifikant mit einer späteren kognitiven Einschränkung vergesellschaftet, wie beispielsweise im Bereich der Gedächtnisleistung (14). Folglich ist eine zeitgerechte Diagnostik und Therapie des Delirs wegen der erhöhten Mortalität und Morbidität der Patient:innen von besonderer Relevanz (3, 14, 15).

Aktuell findet die Diagnostik des Delirs über eine klinische Einschätzung der Patient:innen mittels spezifischer validierter Assessment-Tools statt. Zwei verbreitete Verfahren sind die „Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“ (CAM-ICU) und die „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC) (16, 17). Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sensitivität sowie Spezifität. Zwei Einflussgrößen sind insbesondere die Erfahrungen des Untersuchers sowie der Zustand der Patient:innen (16, 18). Eine objektive untersucherunabhängige Diagnostik, wie in Form eines laborchemischen Parameters, liegt zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Bei der Suche nach Laborparametern könnte die Pathophysiologie des Delirs eine entscheidende Rolle spielen.

1.2 Pathophysiologie des Delirs

Für die Steuerung höherer kognitiver Funktionen ist das Zusammenspiel unterschiedlicher Hirnregionen essenziell (19). An der Steuerung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit als Kernsymptome des Delirs sind komplexe Regelkreisläufe sowie differenzierte Hirnregionen beteiligt. Zu diesen regulierenden Gehirnregionen gehören unter anderem der Thalamus, die Formatio reticularis, das basale Vorderhirn (BF) sowie der mediale präfrontale Cortex (mPFC) (20, 21). So konnte gezeigt werden, dass strategische Läsionen in den einzelnen Regionen zu Störungen des Bewusstseins sowie der Aufmerksamkeit führen (22, 23). Darüber hinaus spielt die Interaktion dieser Gehirnareale eine zentrale Rolle in der Bewusstseins- und Aufmerksamkeitssteuerung.

Die dargestellten Grundlagen sowie weitere klinische Beobachtungen und Studien haben zur Entwicklung unterschiedlicher Hypothesen der Delirpathogenese geführt. Hierbei fanden Faktoren, wie zerebrale Alterungsprozesse, inflammatorische Reaktionen oder auch oxidativer Stress Berücksichtigung. Maldonado führte innerhalb seiner Arbeit multiple Interaktionen dieser Hypothesen miteinander auf. So ist aktuell davon auszugehen, dass sich die Pathogenese des Delirs durch die Gesamtheit der unterschiedlichen Hypothesen sowie den daraus resultierenden Veränderungen erklärt. Diese Interaktion ist in Abbildung 2: The system integration failure hypothesis of delirium nach Maldonado (24) dargestellt. Demnach nehmen insbesondere zwei Faktoren eine zentrale und übergeordnete Rolle ein. Zum einen die Störung der neuronalen Verknüpfung und zum anderen eine Dysbalance innerhalb der Neurotransmitter (24-26).

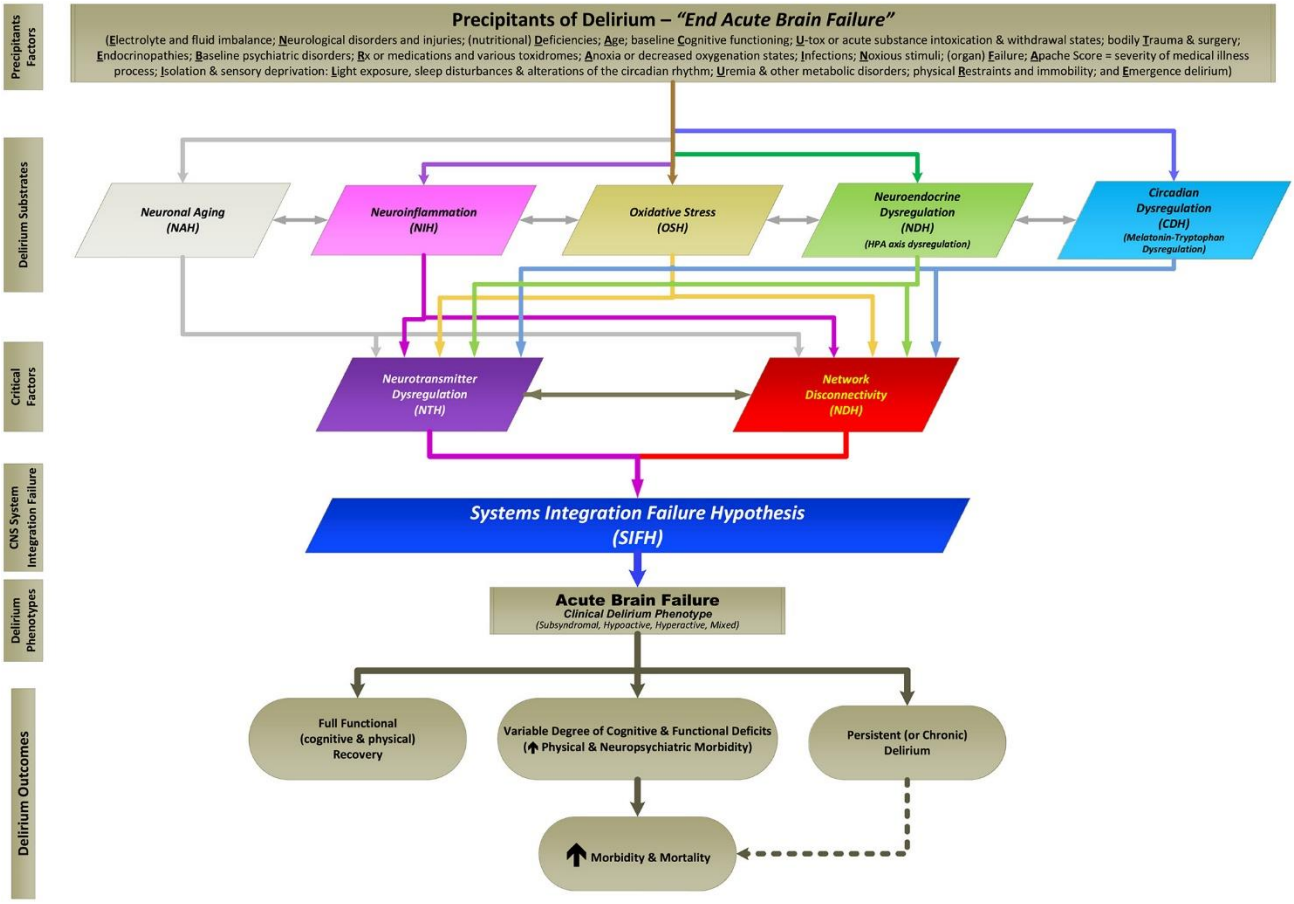


Abbildung 2: The system integration failure hypothesis of delirium nach Maldonado (24)

1.2.1 Neurotransmitterdysbalance und das cholinerge System

Neurotransmitter übernehmen die Signaltransduktion innerhalb des peripheren sowie zentralen Nervensystems. Sie dienen der Fortleitung von Reizen und somit der Kommunikation zwischen unterschiedlichen Regionen. Folglich können Information weitergeleitet und Reaktionen ausgelöst oder unterdrückt werden. Die unterschiedlichen Neurotransmittersysteme interagieren dabei miteinander und führen teilweise zu synergistischen, aber auch antagonistischen Effekten. Letztlich stellt der menschliche Organismus hierdurch eine Homöostase her, die ein bestimmtes Aktivitätsniveau hervorruft. Als Resultat wird sowohl einer Über- als auch einer Untererregung entgegengewirkt. Hierbei stehen das dopaminerge sowie cholinerge Neurotransmittersystem in einem direkten Zusammenhang zur Steuerung der Vigilanz und Aufmerksamkeit. Folglich bedingt die Homöostase dieser Neurotransmittersysteme unter anderem eine adäquate Vigilanz und Aufmerksamkeit. Anderweitig konnte gezeigt werden, dass sowohl ein Überschuss an Dopamin (DA) als auch ein ACh-Mangel zu Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsveränderungen führen (24).

Kommt es beispielsweise durch die Gabe anticholinerg wirksamer Substanzen zu Störungen innerhalb des cholinergen Systems, so ist dies direkt mit dem Auftreten von Bewusstseinsstörungen und dem Delir assoziiert.

Vergiftungen mit Skopolamin, einem kompetitiven Antagonisten am ACh-Rezeptor, können ein Delir induzieren. Eine solche Vergiftung wird durch Gabe von Cholinesterase-Inhibitoren, wie Physostigmin, therapiert (27). Physostigmin führt durch Hemmung der das ACh abbauenden Cholinesterasen zu einem Anstieg der Konzentration des ACh im synaptischen Spalt. Neben dem direkten Anticholinergikum Skopolamin sind viele weitere Substanzen bekannt, die eine Interaktion mit dem cholinergen System aufweisen und ein Delir begünstigen (28). Das cholinerge System projiziert und interagiert hierbei mit multiplen Hirnregionen. Eine schematische Darstellung der Vernetzung des cholinergen Systems findet sich in Abbildung 3: Das cholinerge System innerhalb des Gehirns nach Perry et al. (29). Im Zentrum dieser Projektionen steht das BF. Über entsprechende cholinerge Neurone innerviert es unter anderem den Thalamus, den mPFC sowie den Hippocampus. Diese Vernetzung ist in der Abbildung 3 rot dargestellt. Mithin konnte gezeigt werden, dass diese Gehirnregionen an der Regulation der Wachheit und Aufmerksamkeit beteiligt sind (20, 29, 30). So besteht ein Zusammenhang zwischen dem Aktivitätsniveau des BF und dem Wachheitszustand einer Person. Dieser Zustand lässt sich in einem Elektroenzephalogramm (EEG) darstellen. Entsprechend den unterschiedlichen Schlaf- sowie Wachheitszuständen bilden sich unterschiedliche EEG-Muster ab. Insgesamt ist mit einer Abnahme der Hirnfunktion und Zunahme der Schlaftiefe eine Reduktion der Grundfrequenz im EEG wahrzunehmen. Im Rahmen der Aufwachphase sowie während des „rapid eye movement“ (REM)-Schlafs kommt es wiederum zu einem Anstieg der Grundfrequenz. Dieser Anstieg konnte mit einer gesteigerten cholinergen Aktivität in Verbindung gebracht werden. Diese Aktivitätszunahme wird, wie oben beschrieben, insbesondere über das BF generiert und korreliert folglich mit einem erhöhten zerebralen ACh-Spiegel (31).

Neben dieser Funktion während der Aufwachreaktion ist die Generierung schnellerer EEG-Grundrhythmen, wie sie beispielsweise im Rahmen von kognitiven Aufmerksamkeitsprozessen benötigt werden, ACh-abhängig. So wurde in vitro innerhalb des Hippocampus durch die Gabe von cholinerg wirksamen Substanzen ein entsprechender Rhythmus induziert (32). Wiederum zeigten Tierstudien die Abnahme eines solchen höherfrequenten EEG-Rhythmus durch die Gabe des Anticholinergikums Biperiden. Hierbei ließen sich zusätzliche Symptome eines Delirs beobachten (33). Eine entsprechende Abnahme der EEG-Grundfrequenz mit dem vermehrten Auftreten von langsamen Grundrhythmen, zeigt sich ebenfalls bei Patient:innen, die ein Delir aufweisen (34, 35). Darüber hinaus sind Veränderungen der zerebralen ACh-Konzentrationen mit der Verrichtung von Aufmerksamkeitsübungen verbunden, wobei zwei unterschiedlich phasische Verläufe beobachtet wurden. Einerseits zeigt sich bei Mäusen eine über Minuten andauernde signifikante Zunahme der ACh-Konzentration innerhalb des mPFC sowie des motorischen Cortexes. Andererseits fand sich ein Zusammenhang zwischen kurzfristigen cholinergen Innervationen des mPFC und der Reizwahrnehmung. So werden signifikant mehr Reize wahrgenommen, wenn der mPFC für Sekunden cholinerg innerviert wird (36).

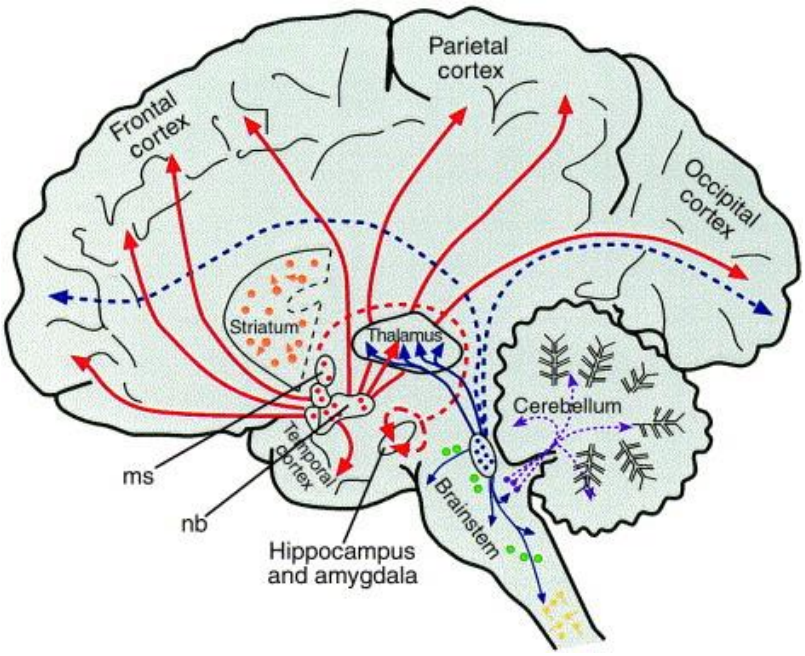


Abbildung 3: Das cholinerge System innerhalb des Gehirns nach Perry et al. (29)

1.2.2 Inflammatorische Prozesse und das cholinerge System

Neben Schädigungen innerhalb des BF mit dem hieraus resultierenden zerebralen ACh-Mangel nehmen inflammatorische Prozesse einen entscheidenden Faktor in der Delirentstehung ein (26, 37). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere das Zusammenspiel aus einer vorbestehenden Schädigung des BF und einer systemischen Inflammationsreaktion zur Ausbildung eines Delirs beiträgt (38). Diesbezüglich sind die pathophysiologischen Prozesse einer Entzündungsreaktion sowie deren Einfluss auf die zerebrale Funktion von Bedeutung.

Im Rahmen einer lokalen Inflammation, z.B. als Folge einer Gewebeschädigung im Rahmen einer Operation oder eines Traumas, werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Interleukin (IL)-1, IL-6 und dem Tumornekrosefaktor α (TNFα). Zusätzlich werden neben den freigesetzten Zytokinen, periphere Leukozyten aktiviert (39, 40). Eine sich ausbreitende lokale Entzündungsreaktion kann dabei das zentrale Nervensystem (ZNS) mit betreffen und eine Neuroinflammation hervorrufen (41). Unter normalen Bedingungen schützt die Blut-Hirn-Schranke (BBB) das ZNS vor im Blut zirkulierenden Substanzen sowie nicht aktivierten Lymphozyten. Sowohl proinflammatorische Zytokine als auch aktivierte Leukozyten sind jedoch in einem gewissen Ausmaß in der Lage, die BBB zu penetrieren und so eine Neuroinflammation voranzutreiben (42-45). Dabei interagieren sie direkt mit Zellen des Immunsystems innerhalb des ZNS. Hierdurch sind ebenfalls aktivierte Mikrogliazellen an der Generierung und Unterhaltung einer zerebralen Inflammationsreaktion beteiligt. So bilden sich im Rahmen ihrer Degranulation unter anderem freie Radikale und proinflammatorische Zytokine.

Folglich kommt es zu einer Schädigung der BBB mit dem Ergebnis einer erhöhten Permeabilität. Hiermit geht die Entwicklung eines perivaskulären Ödems sowie eine Verschlechterung der zerebralen Gewebeperfusion und -oxigenierung einher (44, 46, 47). Diese Kombination der Neuroinflammation bedingt sowohl eine Ischämie und Apoptose als auch die Störung der neuronalen sowie synaptischen Funktion. Der ischämische Zustand führt zu einer gestörten aeroben Glycolyse mit einem Mangel an Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) (48). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass proinflammatorische Zytokine innerhalb einer Neuroinfektion zu einer Abnahme der Cholinacetyltransferase-(CHAT)-Aktivität führen (49). In der Folge sind sowohl ein relevantes Substrat als auch ein Enzym der ACh-Synthese reduziert, sodass sich ein zerebraler ACh-Mangel ergibt.

Um in den entzündlichen Prozess einzugreifen, existieren unterschiedliche Regelkreisläufe, die eine Homöostase aus Inflammation und Antiinflammation herstellen. So aktivieren proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNFα unter anderem das sympathische Nervensystem (SNS) (50, 51). Folglich kommt es zu einem Noradrenalinanstieg. Vermittelt durch α_2-Rezeptoren findet unter anderem in Anwesenheit von bakteriellen Lipopolysachariden eine TNFα-Freisetzung aus Makrophagen und eine entzündungsfördernde Regulation statt (52). Neben dem adrenergen ist das cholinerge System an dem Gleichgewicht und der Vermeidung einer überschießenden Entzündungsreaktion beteiligt. Von zentraler Bedeutung ist hierbei der Nervus (N.) vagus. Er besitzt sowohl afferente als auch efferente Fasern. Über die afferenten Fasern des N. vagus gelangen sensorische Informationen in das ZNS. Hierbei ist eine Stimulation dieser Fasern durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 beschrieben. Dadurch kommt es zu einer zerebralen Stimulation, die unter anderem mit einer Glutamatfreisetzung im Hirnstamm einhergeht. Diese Aktivierung führt dabei über multiple zerebrale Verschaltungen zum Auftreten infekttypischer Verhaltensweisen (sickness behavior) sowie Körperreaktionen (53-56). Zu den Symptomen des sickness behaviors zählen unter anderem Lethargie, Appetitverlust, Depressionen und kognitive Funktionsstörungen (57).

Des Weiteren kommt es zerebral zur Aktivierung efferenter Fasern des N. vagus. Hierbei spielt der Neurotransmitter ACh eine zentrale Rolle. Neben der Funktion als Neurotransmitter der efferenten Fasern des N. vagus geht eine zerebrale ACh-Erhöhung mit der Innervation eben dieser Efferenzen einher (58). Zusätzlich verfügen periphere Makrophagen über einen α7-nikotinergen-ACh-Rezeptor (α7 nAChR) (59), wodurch eine Interaktion zwischen ACh und Makrophagen ermöglicht wird. Hierbei erfolgt die Verschaltung der zerebralen ACh-Aktivität auf die peripheren Makrophagen über multiple Strukturen. So führt die ACh-Freisetzung der vagalen Efferenzen im Bereich des Plexus coeliacus zu einer Innervation katecholaminerger Neurone mit Projektion in die Milz (60), infolgedessen Katecholamine freigesetzt werden. Lokale Lymphozyten sezernieren durch diesen Reiz bedingt ACh, das an den α7 nAChR regionaler Makrophagen bindet (61). Es konnte gezeigt werden, dass eine entsprechende Ligandenbindung mit einer verminderten Sekretion proinflammatorischer Zytokine einhergeht (59). Folglich kommt es zu einem Abfall des IL-1-, IL-6- und TNFα-Plasmaspiegels, in Verbindung mit einer Hemmung der peripheren Entzündungsreaktion (62). Umgekehrt zeigt sich im Rahmen einer supprimierten vagalen Reizung eine fehlende antiinflammatorische Reaktion mit einem deutlichen Anstieg peripherer proinflammatorischer Zytokine.

In solchen Fällen treten gehäuft fulminante septische Verläufe mit einer Schocksymptomatik sowie einer erhöhten Letalität auf (59, 62, 63). Folglich ist sowohl ein peripherer als auch ein zentraler ACh-Mangel mit der Aggravierung einer Inflammation sowie den damit einhergehenden Reaktionen, wie septischen Verläufen und kognitiven Einschränkungen, verbunden. Um einem solchen Mangel entgegen zu wirken, existieren prinzipiell zwei unterschiedliche Mechanismen. Einerseits besteht die Möglichkeit einer gesteigerten ACh-Sekretion. Andererseits ist eine verminderte Elimination denkbar. Für die Elimination des ACh sind Cholinesterasen verantwortlich (64). Hierbei ist sowohl die Gabe des Cholinesterase-Inhibitors Galantamin als auch des direkten ACh-Rezeptor-Agonisten Xanomelin zur Reduktion peripherer proinflammatorischer Zytokine bewiesen. Damit einhergehend zeigt sich tierexperimentell in beiden Fällen eine geringere Letalität (65, 66). Folglich ist die körpereigene Reduktion der Cholinesterase-Aktivität eine adäquate Methode eine antiinflammatorische Reaktion und eine ACh-Steigerung zu generieren.

1.2.3 Die Cholinesterase in der inflammatorischen Reaktion

Cholinesterasen sind an der Elimination von Cholinestern durch Hydrolysierung beteiligt. Grundsätzlich lassen sie sich entsprechend ihrer Funktion sowie ihres Vorkommens in zwei Subgruppen einteilen. Zum einen existieren die Acetylcholin-Acetylhydrolasen (AChE), die überwiegend innerhalb der grauen Substanz des ZNS, der motorischen Endplatte und auf Erythrozyten lokalisiert sind. Im Blutplasma findet sich die AChE nicht. Weiterhin ist ihre Funktion auf die Hydrolyse von Cholinestern, wie dem Acetylcholin, beschränkt.

Zum anderen verfügt der menschliche Organismus über Acylcholin-Acylhydrolasen. Wird im klinischen Alltag von der Cholinesterase (ChE) gesprochen, so sind hiermit im Normalfall die Acylcholin-Acylhydrolasen gemeint. Aufgrund ihrer Eigenschaft, neben Cholinestern weitere Stoffe, wie z.B. Benzoylcholin und Butyrylthiocholin zu hydrolysieren, entstanden synonymhaft weitere Bezeichnungen (67). So werden die Acylcholin-Acylhydrolasen auch als Pseudocholinesterasen oder Butyrylcholinesterasen (BuChE) bezeichnet (64). Sie findet sich entgegen der AChE innerhalb der weißen Substanz des ZNS und dem Blutplasma. Weiterhin ist sie ebenfalls in zahlreichen Organen, wie beispielsweise der Milz nachweisbar (67). Sowohl die AChE als auch die ChE sind dabei an der Hydrolyse des ACh im Körper beteiligt. Hierbei wird das chemisch aktive ACh in seine Edukte Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) und Cholin gespalten. Folglich kommt es im Rahmen einer Aktivitätssteigerung der unterschiedlichen Cholinesterasen zu einer Abnahme des ACh.

Die Aktivität der ChE hängt dabei von unterschiedlichen Faktoren ab (64). Steigerungen der ChE-Aktivität sind beispielsweise bei der chronischen Herzerkrankung oder auch im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus zu beobachten. Andererseits ist die Synthese der ChE maßgeblich von der Funktion der Leber abhängig. So findet sich im Rahmen von Erkrankung mit Einschränkungen der Lebersyntheseleistung eine ChE-Aktivitätsabnahme. Beispielhaft lassen sich maligne Prozesse der Leber, eine Leberzirrhose oder auch Hepatitiden aufführen (68, 69). Neben diesen eher subakuten bis chronischen Veränderungen finden sich auch Faktoren, die eine akute Veränderung der ChE-Aktivität bedingen. So senken bestimmte Medikamente und Drogen die ChE-Aktivität (8, 68). Ein Beispiel sind die direkten ChE-Inhibitoren wie Physostigmin und Rivastigmin, die teilweise in der Therapie demenzieller Erkrankungen Anwendung finden (70).

Des Weiteren ist die Veränderung der ChE-Aktivität im Rahmen von inflammatorischen Prozessen sowie unterschiedlicher Traumata Bestandteil der aktuellen Forschung. Diesbezüglich zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einem präklinisch erlittenen Trauma und der Aktivität der ChE. Hierbei korreliert die Aktivitätsreduktion sowohl mit der Schwere des Traumas als auch mit der Erhöhung des C-Reaktiven Proteins (CRP). Der Abfall der ChE-Aktivität ging dem CRP-Anstieg dabei zeitlich voraus (71). Zusätzlich zeigten Zivkovic et al., dass die Schwere einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) mit dem ChE-Aktivitätsniveau zusammenhängt. Neben dem CRP-Anstieg korrelieren der diagnostische Schweregrad der SIRS-Kriterien mit dem Aktivitätsabfall der ChE (72). Folglich könnte eine inflammatorische Reaktion anhand der ChE-Aktivität schneller diagnostiziert sowie deren Schwere leichter abgeschätzt werden. Bei den betrachteten Faktoren der Inflammation sowie der Erkrankungsschwere handelt es sich ebenfalls um potenzielle Trigger eines Delirs (26).

Zudem ist die Aktivität des cholinergen Systems, wie oben bereits beschrieben, häufig zentraler Bestandteil bei der Delirpathogenese. Aus diesem Grund ist die ChE-Aktivität Bestandteil der Forschung zum Delir. Die aktuelle Datenlage ist diesbezüglich inhomogen. So konnte innerhalb einzelner Studien ein Zusammenhang zwischen der präoperativen ChE-Aktivität mit dem Auftreten des postoperativen Delirs (POD) nachgewiesen werden (73). Weiterere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht sicher reproduzieren. So zeigt eine große multizentrische Studie bei Patient:innen unterschiedlicher operativer Disziplinen Veränderungen innerhalb der ChE-Aktivitäten, die jedoch nach der Berücksichtigung weiterer Faktoren nicht signifikant waren (74).

1.3 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser geplanten Studie war es herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der ChE-Aktivität im Blut und dem Auftreten eines postoperativen Delirs bei ausschließlich herzchirurgischen Patienten besteht. Hierfür fand die Messung der ChE-Aktivität präoperativ sowie am ersten postoperativen Tag statt. Weiterhin wurden die Patient:innen postoperativ mittels der CAM-ICU sowie einer modifizierten Form des 4-A-Tests (4AT) auf das Vorliegen eines Delirs untersucht.

1.3.1 Hauptzielkriterium:

I. Besteht bei herzchirurgischen Patient:innen eine signifikante Differenz zwischen prä- und postoperativer ChE-Aktivität?

1.3.2 Nebenzielkriterien:

I. Ist die Aktivität der ChE in dem Patientenkollektiv, die postoperativ potenziell eine reduzierte Aktivität zeigen, bereits präoperativ signifikant erniedrigt?

II. Zeigt sich innerhalb der herzchirurgischen Eingriffe ein Unterschied in Bezug auf die ChE-Aktivität?

III. Zeigt sich eine signifikante Korrelation der ChE-Aktivität mit der Inzidenz des postoperativen Delirs?

IV. Wie ist der prädiktive Wert der ChE-Aktivität für die Entwicklung eines Delirs?

2 Material und Methoden

Diese Studie ist eine rein prospektive Observationsstudie, bei der es zu keiner Intervention innerhalb der Therapienorm gekommen ist. Die ethische Überprüfung der durchgeführten Studie erfolgte durch die örtliche Ethikkommission, die keine etischen Bedenken sah und folglich die Genehmigung zur Durchführung erteilte (Universität Oldenburg, Nr. 2019-001). Zudem erfolgte die Registrierung im deutschen Register klinischer Studien (DRKS 00017144). Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten sind im Weiteren die Darstellung der einzelnen Komponenten dieser Arbeit aufgeführt. Alle an der Studie beteiligten Patient:innen wurden vorab über die Studie, deren Ablauf sowie die Ziele dieser informiert und haben schriftlich der Teilnahme zugestimmt. Der entsprechende Aufklärungsbogen sowie die Einwilligungserklärung befinden sich im Anhang.

2.1 Kriterien der Patientenrekrutierung

Im Rahmen dieser Studie sowie unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Zielkriterien, wurden Patient:innen rekrutiert, die sich einer elektiven herzchirurgischen Intervention unterzogen haben. Hierbei handelt es sich um ein relativ homogenes Patientenkollektiv in Bezug auf die Art und Invasivität des Eingriffes, ebenso wie der Vorerkrankungen. So ist bekannt, dass diese Faktoren sowohl mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Delirs als auch mit Veränderungen der ChE-Aktivität korrelieren (67, 72, 75). Unter Berücksichtigung weitere Risikofaktoren des Delirs sowie zur Exklusion möglicher Störfaktoren wurden Ein- und Ausschlusskriterien formuliert. Da neben dem Trauma auch Medikamente, wie Anästhetika, die ChE-Aktivität beeinflussen, sind lediglich herzchirurgische Interventionen in Allgemeinanästhesie inkludiert worden (8, 68). Folglich fand ein Ausschluss von Patient:innen statt, bei denen der operative Eingriff in einem regionalanästhesiologischen Verfahren erfolgte. Neben diesen Faktoren spielt der präoperative kognitive Zustand der Patient:innen eine Rolle. Erkrankungen, die mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen, gelten dabei als Risikofaktor für das Delir (11). Weiterhin sind Veränderungen innerhalb des cholinergen Systems an der Entwicklung demenzieller Erkrankungen beteiligt (76, 77). Dementsprechend wurden lediglich Patient:innen inkludiert, bei denen eine präoperative kognitive Testung möglich war. Daraufhin ergaben sich diese Ein- und Ausschlusskriterien.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Patient:innen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen
- Einwilligung in die Studie
- Lebensalter ≥ 60 Jahre
- Fähigkeit zur präoperativen Testung der kognitiven Fähigkeiten

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Unfähigkeit zur präoperativen Testung der kognitiven Fähigkeit bedingt durch Aphasie, psychiatrische Erkrankung, mangelnde Deutschkenntnisse oder ähnliches
- Notfallpatient:innen

2.2 Präoperative Datenerfassung und klinische Erhebungen

Nach der Auswahl entsprechender Patient:innen und deren Rekrutierung, erfolgte die Erhebung unterschiedlicher Untersuchungsparameter. Hierzu zählten unter anderem demographische Werte, wie das Gewicht, die Größe, das Alter sowie das Geschlecht. Weiterhin wurde die Patientenvorgeschichte mit besonderem Augenmerk auf mögliche Vorerkrankungen und einer entsprechenden Medikation erfasst. Zudem wurden die geplanten operativen Eingriffe in unterschiedliche Gruppen klassifiziert. Hierbei fanden sich „isolierte koronararterielle Bypass-Operationen (CABG)“, „isolierte nicht-CABG-Operationen“, „duale Interventionen“, „dreifach Interventionen“ sowie „Intervention an der Aorta“. Diese klassifizierten Gruppen weisen ein unterschiedliches Risikoprofil in Bezug auf das POD, das operative Risiko und das klinische Outcome auf. Zum einen ist die Wahrscheinlichkeit für ein Delir mit demographischen Werten und Vorerkrankungen der Patient:innen vergesellschaftet. Zum anderen dienen sie der Risikostratifizierung für den operativen Eingriff. Ein in der Herzchirurgie häufig verwendeter Score zur Abschätzung des operativen Risikos stellt der logistische EuroScore dar. Er inkludiert demographische Faktoren, wie das Alter und das Geschlecht der Patient:innen sowie bestimmte Vorerkrankungen. Von besonderer Relevanz ist dabei die kardiale Vorgeschichte, der Schweregrad der kardialen Vorschädigung sowie der operative Eingriff an sich. Hierbei finden sowohl die Invasivität als auch die Dringlichkeit Berücksichtigung. Alle entsprechenden Aspekte, die in den EuroScore einfließen, zeigt Tabelle 1. Innerhalb von klinischen Studien war ein Zusammenhang zwischen dem logistischen EuroScore und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines POD bei herzchirurgischen Patient:innen nachgewiesen worden (78).

Zudem korreliert er mit der Mortalität und findet in der Bewertung anderer Interventionsmöglichkeiten sowie zur Risikostratifizierung Anwendung (79, 80). Folglich wurde der logistische EuroScore präoperativ erfasst und in die weitere Analyse inkludiert.

Tabelle 1: Herzchirurgische Risikofaktoren für eine erhöhte operative Mortalität bei Erwachsenen nach Roques et al. (80)

Variable	Odds ratio	Standard error	*P* value
Age (continuous)	1.1	0.007	0.001
Female	1.4	0.128	0.001
Serum creatinine > 200	1.9	0.256	0.001
Extracardiac arteriopathy	1.9	0.376	0.001
Pulmonary disease	1.6	0.284	0.006
Neurological dysfunction	2.3	0.584	0.001
Previous cardiac surgery	2.6	0.324	0.001
Recent myocardial infarct	1.6	0.208	0.001
LVEF 30–50%	1.5	0.138	0.001
LVEF < 30%	2.5	0.340	0.001
Chronic congestive heart failure	1.5	0.179	0.001
Systolic pulmonary pressure > 60	2	0.423	0.001
Active endocarditis	2.5	0.678	0.001
Unstable angina	1.5	0.202	0.001
Urgent operation	1.6	0.173	0.001
Emergency operation	2.8	0.440	0.001
Critical preoperative state	2.2	0.319	0.001
Ventricular septal rupture	3.8	1.735	0.002
Non-coronary surgery	1.6	0.170	0.001
Thoracic aortic surgery	3.2	0.650	0.001

2.2.1 Anticholinergic Drug Scale

Wie weiter oben bereits beschrieben, ist für zahlreiche Pharmaka ein delirogenes Potential beschrieben. Dabei können direkte Anticholinergika ein Delir induzieren sowie ein solches durch die Gabe von Cholinesterase-Inhibitoren limitiert werden. Neben einer direkten anticholinergen Wirkung existieren komplexe pharmakologische Interaktionen mit dem cholinergen System. Hierbei ist sowohl ein anticholinerges als auch cholinerges Potential beschrieben, wobei Pharmaka, die ein anticholinerges Potenzial aufweisen, in der Folge ein Delir begünstigen können. Das Ausmaß der Interaktion zwischen den einzelnen Medikamenten und dem cholinergen System ist dabei unterschiedlich stark ausgeprägt. Um diesbezüglich eine Klassifikation vorzunehmen existieren multiple Scoring-Tools. Ein etabliertes Tool stellt die Anticholinergic Drug Scale (ADS) dar. Neben der einfachen Klassifikation der Pharmaka bezüglich ihrer Interaktion zum cholinergen System, berücksichtigt sie die Intensität dieser. Folglich werden die Medikamente entsprechend ihrem anticholinergen Potential in drei Kategorien eingeteilt. Eine tabellarische Darstellung der ADS findet sich unter Anhang 3.

Die Summe aller anticholinerg wirksamen Substanzen, die Patient:innen einnehmen, ergibt dabei die anticholinerge Last. In Studien zeigte sich eine Korrelation der anticholinergen Last der Patient:innen mit dem Auftreten von kognitiven Funktionsstörungen sowie dem Delir (81). Aufgrund dieser Interaktion mit dem cholinergen System, können Veränderungen innerhalb der ChE-Aktivität und ein erhöhtes Risiko für das Delir bei Patient:innen mit einer hohen anticholinergen Last vorliegen. Folglich wurde die Hausmedikation der inkludierten Patient:innen mittel der ADS auf ihr anticholinerges Potential untersucht und die Last bestimmt.

2.2.2 Mini-Cog-Assessment

Sowohl im Rahmen einer anticholinergen Medikation als auch im Zusammenhang mit demenziellen Erkrankungen zeigen sich kognitive Einschränkungen (5, 82). Diese gelten als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs (11). Zudem kommt es bei demenziellen Erkrankungen zu einem Neurotransmitterungleichgewicht. Hiervon betroffen ist vor allem das cholinerge System mit einem Abfall der cholinergen Aktivität des BF (83, 84). Folglich kommt es zu einer verminderten ACh-Konzentration innerhalb dieser Bereiche. Ein entsprechender körpereigener Mechanismus, um dem entgegenzuwirken und eine Homöostase aufrecht zu erhalten, ist die Adaptation der ChE-Aktivität. Hierbei konnten innerhalb der zerebrospinalen Flüssigkeit sowohl erniedrigte Aktivitäten für die AChE als auch die ChE nachgewiesen werden (85).

Um mögliche kognitive Einschränkungen bereits präoperativ einschätzen zu können, fand der Mini-Cog-Test Anwendung. Es handelt sich um ein einfaches und schnell anzuwendendes Screening-Tool. Im Gegensatz zu anderen Demenz-Assessment-Tools, wie dem Mini-Mental-State-Test, ist kein gesondert geschultes Personal oder Equipment von Nöten. Weiterhin ist der Mini-Cog-Test unabhängig vom Bildungsstand sowie dem Alter der Patient:innen zu erheben (86, 87). Hierbei weist er einen ähnlichen diagnostischen Wert auf wie der Mini-Mental-State-Test (88). Er besteht aus der Kombination des Clock-Drawing-Tests (CDT) und einem Merktest. Den Patient:innen werden initial drei standardisierte Begriffe genannt, die gemerkt und direkt wiederholt werden sollen. Fehlen bei der Wiederholung Worte, so dürfen die Worte bis zu zwei Mal erneut genannt werden. Es schließt sich der CDT an. Hierbei sollen die Patient:innen in einen vorgezeichneten Kreis eine analoge Uhr einzeichnen. Sowohl die Ziffern als auch die Zeiger, die zehn nach elf anzeigen sollen, sind einzuzeichnen. Danach sollen die zuvor genannten drei Worte noch einmal genannt werden.

Die Auswertung des Tests erfolgt analog den Vorgaben von Borson et al., die in der Abbildung 4: Mini-Cog-Test Scoring nach Borson et al. (86) verbildlicht ist. Den einzelnen Testbestandteilen können bestimmte Werte zugewiesen werden. Im Rahmen des CDT gilt die korrekte Positionierung der Ziffern von 1 bis 12 sowie das richtige Einzeichnen der Zeiger auf zehn nach elf als physiologisch. Folglich sind zwei Punkte zu vergeben. Liegt ein Fehler innerhalb einer der beiden oder auch in beiden Komponenten vor, gilt der CDT als pathologisch. In Bezug auf die Wortwiederholung erhalten die Patient:innen für jedes richtig erinnerte Wort einen Punkt, wodurch drei Punkte erreichbar sind. Insgesamt liegt die maximal zu erreichende Punktzahl bei 5 Punkten, wobei sich aus einem Wert von zwei oder weniger Punkten ein pathologischer Mini-Cog-Test ergibt. Dementsprechend reicht die Reproduktion aller drei Worte, um ein pathologisches Testergebnis auszuschließen. Kann wiederum kein Wort richtig genannt werden, ist der Mini-Cog-Test als pathologisch zu werten. Erhalten die Patient:innen innerhalb der Wortwiederholung ein oder zwei Punkte, ist der CDT zur Unterscheidung eines physiologischen oder pathologischen Testresultats unabdingbar. Zeigt sich hier ein normaler CDT ist der Mini-Cog-Test unauffällig. Im umgekehrten Fall wäre er als pathologisch zu werten (86). Der gesamte Test ist im Anhang unter Anhang 4: Mini-Cog-Test nach Borson et al. (86) zu finden.

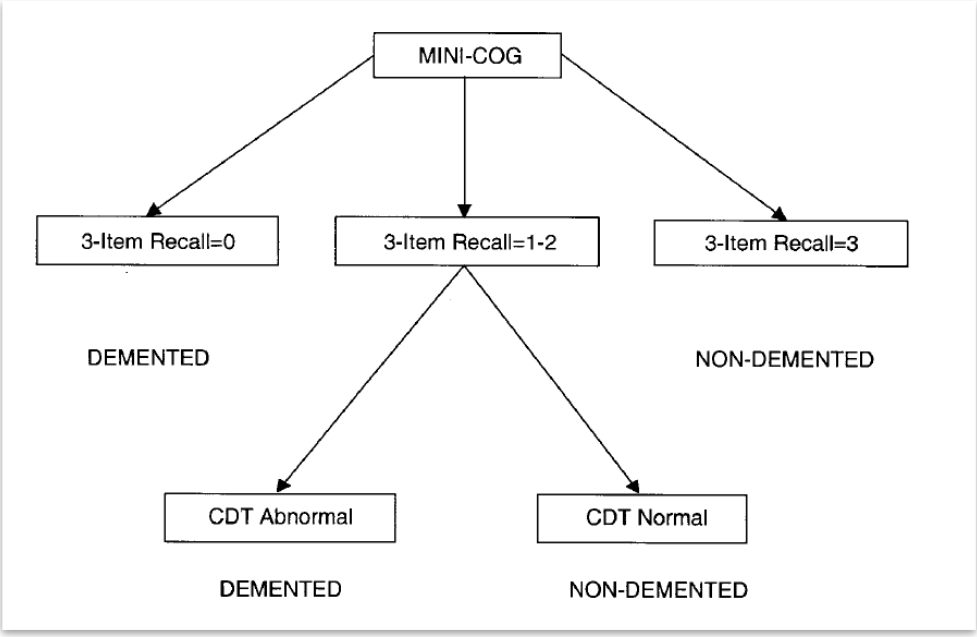


Abbildung 4: Mini-Cog-Test Scoring nach Borson et al. (86)

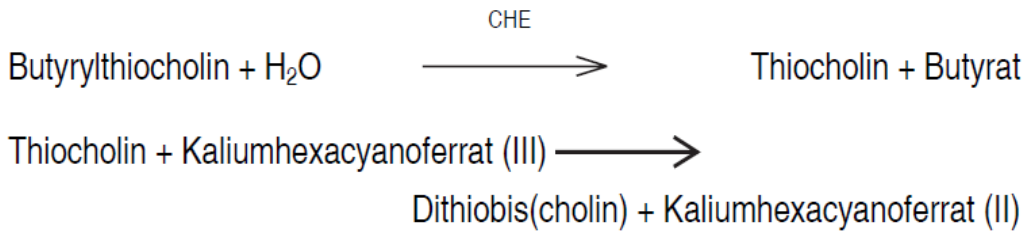
2.2.3 Blutwerte und ChE-Aktivitätsbestimmung

Patient:innen, die sich einer herzchirurgischen Intervention unterziehen, erhalten routinemäßige sowohl präoperative als auch postoperative Kontrollen multipler laborchemischer Blutwerte. Hierbei geht es zum einen um die Erfassung möglicher Erkrankungen und Organschäden sowie die Abschätzung der Operabilität. Zum anderen lassen sich Veränderungen und Komplikationen im Rahmen der Therapie detektieren. Die Blutwerte, die dabei standardmäßig erfasst wurden, betreffen folgende: Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Kreatinkinase (CK), CK-MB, Troponin-T, Laktatdehydrogenase (LDH), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Bilirubin, CRP, Leukozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit. Pathologische Werte innerhalb einiger dieser Laborparameter, wie beispielsweise dem CRP, sind dabei mit Erkrankungen und Prozessen vergesellschaftet, die ein Delir begünstigen oder auslösen können (11). Die Erhebung der laborchemischen Parameter erfolgte entsprechend der internationalen Standards sowie unter Berücksichtigung der Herstellerangaben (Roche/Hitachi, cobas C system™, Germany) durch das Universitätsinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Klinikum Oldenburg. Zudem konnten im Rahmen dieser routinemäßigen Blutabnahmen sowohl die präoperative als auch postoperative Probe für die ChE-Aktivitätsbestimmung entnommen werden. Hierfür war lediglich ein Serumröhrchen von Nöten. Folglich mussten keine weiteren Interventionen an den Patient:innen erfolgen, um die entsprechenden Blutproben zu erhalten. Die Gewinnung der postoperativen Probe fand gegen 05:00 Uhr am ersten postoperativen Tag statt.

Die Bestimmung der ChE-Aktivität erfolgte ebenfalls in dem Universitätsinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Klinikum Oldenburg. Hier wurde ein photometrisches Verfahren angewandt, bei dem emittiertes Licht das zu untersuchende Probenmaterial durchdringt und in der Folge auf eine Detektorplatte trifft. Je nachdem welches Medium durchdrungen wird, zeigen sich charakteristische Extinktionen spezieller Wellenlängen des emittierten Lichtes. Die Einheit der Wellenlängen des Lichtes ist der Nanometer (nm). Die Extinktion hängt dabei von unterschiedlichen Faktoren ab. Einerseits spielt das zu untersuchende Material eine entsprechende Rolle. Mit zunehmender Dichte und Distanz, die zu durchdringen ist, steigt die Abschwächung des emittierten Lichtes. Zudem erzeugen Farbstoffe eine Extinktion bestimmter Wellenlängen des Lichtes. Hierbei sind sowohl die Farbe des Untersuchungsmaterials als auch möglicher zugefügter Reagenzien zu berücksichtigen.

Folglich wird die Enzymaktivität photometrisch durch eine Farbänderung und eine geänderte Extinktion des Lichtes einer bestimmten Wellenlänge ermittelt. Die Bedingung, um eine solche Änderung wahrzunehmen ist das Vorliegen eines Ausgangswertes, der sogenannten Nullprobe. Bei der Detektion des Lichtes einer einzigen Wellenlänge existieren prinzipiell zwei unterschiedliche Verfahren, die eine Veränderung der Extinktion bedingen. Einerseits kann das Enzym eine Reaktion katalysieren, bei der ein Farbstoff produziert wird, der zu einer Zunahme der Extinktion führt. Andersherum lässt sich die Lichtabschwächung durch die enzymbedingte Katalyse der Elimination des entsprechenden Farbstoffs reduzieren. Folglich korreliert die Intensität der Änderung direkt mit der Aktivität des Enzyms (67, 89, 90).

Die ChE katalysiert die Hydrolyse von Butyrylthiocholinjodid in Thiocholinjodid und Butyrat. Sowohl das Edukt als auch die Produkte dieser Reaktion lassen sich nicht photometrisch detektieren. Dementsprechend wird im Rahmen einer Indikatorreaktion Kaliumhexacyanoferrat (III) hinzugefügt. Hierbei handelt es sich um ein gelbliches Reagenz. Durch das Thiocholinjodid findet eine Reduktion des dreiwertigen Kaliumhexacyanoferrats (III) zum zweiwertigen und annähernd farblosen Kaliumhexacyanoferrat (II) statt. Eine vereinfachte Reaktionsgleichung ist in der Formel 1: Reaktionsformel zur photometrischen Bestimmung der ChE-Aktivität (91) zu finden. Schlussendlich kommt es zu einer Abnahme der gelben Färbung des Reagenzes, die photometrisch messbar ist. Hierfür wird das Reagenz belichtet und eine Abnahme der Extinktion von Licht mit einer Wellenlänge von 415 nm detektiert. Die Reduktion korreliert dabei mit der Aktivität der ChE, sodass sich hieraus die ChE-Aktivität ermitteln lässt. Die Normwerte der ChE-Aktivität liegen physiologischer Weise zwischen 5,3 und 12,9 Kilounits/Liter (kU/l) (67, 91).



Formel 1: Reaktionsformel zur photometrischen Bestimmung der ChE-Aktivität (91)

2.3 Operationsablauf

Im Rahmen der Prämedikationsvisite und den Aufklärungsgesprächen wurde mit den Patient:innen das Vorgehen am Operationstag besprochen. Eine standardmäßige Prämedikation gehört dabei nicht zur klinischen Routine. Diese wurde nur bei ängstlichen Patient:innen und auf deren Wunsch durchgeführt. Hierbei fand Midazolam in einer Dosierung von 0 mg, 3,75 mg oder 7,5 mg p.o. Anwendung, je nach Einschätzung der prämedizierenden Anästhesist:innen. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte mit Propofol, Sufentanil und Rocuroniumbromid. Aufrechterhalten wurde die Anästhesie intraoperativ durch die Gabe von Propofol und Sufentanil. Die Dosierung der Medikamente sowie die Steuerung der Narkosetiefe unter Zuhilfenahme eines kontinuierlichen EEG-Monitorings (BIS™, Medtronic, Germany), oblagen den anwesenden Anästhesist:innen. Der operative Eingriff erfolgte nach sorgfältiger Planung durch die Universitätsklinik für Herzchirurgie am Klinikum Oldenburg. Hierbei konnte, wie oben bereits beschrieben, der operative Eingriff kategorisiert werden. Neben singulären Interventionen wie der CABG-Operation, den isolierten nicht-CABG-Operationen und Interventionen an der Aorta, fanden kombinierte Eingriffe (duale/dreifach Intervention) statt. Wenn ein kardiopulmonaler Bypass etabliert wurde, fand die Induktion einer milden Hypothermie mit Temperaturen zwischen 35°C und 36°C statt. Zudem erfolgte die Erfassung der Bypass-Zeit. Eine durchgeführte transösophageale Echokardiographie ermöglichte vor Beendigung der Operation die Bestätigung einer ausreichenden Blutfüllung der Herzhöhlen sowie den Ausschluss von Luft. Im Anschluss an die Operation wurden die Patient:innen sediert und intubiert auf die Intensivstation verlegt.

2.4 Postoperative Ablauf und Untersuchung

Auf der Intensivstation spielt die Zeit der Intubation eine entscheidende Rolle. Eine verlängerte Zeit bis zur Extubation ist dabei mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen assoziiert. So konnte ein Zusammenhang zwischen der Beatmungszeit und dem Auftreten von Pneumonien gezeigt werden (92). Weiterhin korreliert die Mortalität mit einer verlängerten mechanischen Beatmung und es ist eine verlängerte Gabe von Sedativa notwendig (93). Folglich hat sich nach herzchirurgischen Operationen eine frühzeitige Extubation innerhalb der ersten 6 Stunden etabliert. Dieses Ziel wurde ebenfalls bei dem Studienkollektiv verfolgt. Hierbei existierten unterschiedliche Faktoren, die eine länger Intubationszeit notwendig machten. Insbesondere der klinische Zustand sowie die hämodynamische Stabilität sind von Bedeutung.

Zur weiteren Sedierung der entsprechenden Patient:innen erfolgte die kontinuierliche Gabe von Propofol und Sufentanil. Ein entsprechendes Tool mit dem sich die Vigilanz der Patient:innen einschätzen lässt, ist die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). Hierbei handelt es sich um ein etabliertes Scoring-Tool, welches eine einfache und zuverlässige Evaluation der Vigilanz zulässt. Neben der Sedierungstiefe lässt sich die Agitiertheit klassifizieren (94). Eine entsprechende Darstellung der einzelnen Klassen findet sich in Tabelle 2: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nach Sessler et al. (94). Im Rahmen einer Sedierung wurde diese so gering wie möglich gewählt (RASS 0 bis -2). Die Steuerung der Sedierungstiefe fand entsprechend einem pflegebasierten Sedierungs-Weaning-Protokoll statt. Eine tiefere Sedierung mit einem RASS von -4 oder -5 erfolgte lediglich unter spezifischer Indikationsstellung. Eine mögliche Ursache hierfür stellte der Zustand einer ausgeprägten Agitiertheit während der Therapie mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder intraaortalen Ballonpumpe (IABP) dar. Die Schmerztherapie erfolgte während der Zeit auf der Intensivstation unter Anwendung der Behavior Pain Scale (BPS). Hierdurch konnte sowohl die Schmerztherapie bei intubierten als auch nicht-intubierten Patient:innen evaluiert und angepasst werden (95, 96). Zur Analgesie wurde intraindividuell Boli von 2 bis 5 mg Piritramid intravenös verabreicht. Bei intubierten und sedierten Patient:innen erfolgte eine entsprechende Anpassung der Sufentanildosierung. Weiterhin fand auf der Intensivstation täglich sowie nach der Verlegung auf die Normalstation am fünften postoperativen Tag ein Delirscreening statt.

Tabelle 2: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nach Sessler et al. (94)

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent. Immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s), or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient–ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
−1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (> 10 s) awakening, with eye contact, to voice
−2	Light sedation	Briefly (< 10 s) awakens with eye contact to voice
−3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
−4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
−5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

PROCEDURE

1. Observe patient
   - Is patient alert and calm? (Score 0)
   - Does patient have behavior consistent with restlessness or agitation?
   - (Score +1 to +4 using criteria listed above)
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
   - Patient has eye opening and eye contact which is sustained for > 10 sec. (Score −1)
   - Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 sec. (Score −2)
   - Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact. (Score −3)
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and/or rubbing sternum.
   - Patient has any movement to physical stimulation (Score −4)
   - Patient has no response to voice or physical stimulation (Score −5)

2.4.1 Diagnostik des Delirs: CAM-ICU und modifizierter 4AT

Zur Diagnostik des Delirs existieren unterschiedlichste Screening-Instrument. Sie differieren insbesondere in Bezug auf das zu untersuchende Patientenklientel sowie der diagnostischen Sicherheit des erhobenen Befundes. Für Patient:innen, die sich in intensivmedizinischer Behandlung befinden, empfehlen die Leitlinien die Anwendung der CAM-ICU oder der „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (1). Bei beiden Tools handelt es sich um gut validierte und etablierte Verfahren zur Detektion eines Delirs. Innerhalb dieser Studie wurde die CAM-ICU für Patient:innen auf der Intensivstation angewandt. Die CAM-ICU ist ein Messinstrument, welches vier Qualitäten während der Untersuchung der Patient:innen inkludiert. Eine entsprechende Abbildung findet sich unter Anhang 6: Flowchart CAM-ICU nach Ely et al. (16), deutsche Übersetzung von Günther et al. (114). Hierbei wird sich auf die Diagnosekriterien des Delirs bezogen und eine ausreichende Vigilanz der Patient:innen vorausgesetzt. Folglich inkludiert die CAM-ICU eine Vigilanzermittlung entsprechend der RASS. Eine ausreichende und adäquate Überprüfung auf das Vorliegen eines Delirs anhand der CAM-ICU ist lediglich bei einer Vigilanz mit einem RASS-Wert von -3 oder höher möglich (16, 94). Patient:innen, die dieses Ziel nicht erreichten, wurden für diesen Untersuchungszeitpunkt in die Gruppe „Koma“ kategorisiert. Die weiteren getesteten Kategorien inkludieren einen fluktuierenden Verlauf der Symptome sowie eine Aufmerksamkeitsstörung. Da sie als obligate Diagnosekriterien des Delirs gelten, wurden Patient:innen, die hier keine Auffälligkeiten zeigten, als „Delir negativ“ klassifiziert. Zur Testung der Aufmerksamkeit, erfolgte entsprechend dem Flowchart die Anwendung eines Vigilanz A Tests mit der Buchstabenkombination ANANASBAUM. Nach einer vorausgegangenen standardisierten Erläuterung, sollten die Patient:innen die Hand der Untersucher:innen drücken, wenn diese ein A nannten. Erfolgte dies nicht oder wurde die Hand bei einem anderen Buchstaben gedrückt, wurde dies als ein Fehler gewertet. Beim Vorliegen von drei oder mehr Fehlern lag eine Aufmerksamkeitsstörung vor. Als eine Störung des Bewusstseins galt dabei jede Abweichung der RASS von dem Wert null. Wiesen die Patient:innen eine entsprechende Bewusstseinsänderung auf, wurden sie als „Delir positiv“ kategorisiert. Andernfalls erfolgte die Prüfung des formalen Denkens analog zum Flowchart. Die hier angewandten Fragen lauteten wie folgt: „Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?“, „Gibt es Fische im Meer?“, „Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo?“, „Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?“ Weiterhin wurden den Patient:innen zwei Finger gezeigt und die Aufgabe formuliert „Halten Sie so viele Finger hoch“.

Hieran anschließend erfolgte die Anweisung „Nun dasselbe mit der anderen Hand“, ohne ein erneutes Zeigen der Finger. Lagen zwei oder mehr Fehler vor, galt die CAM-ICU unter Berücksichtigung der vorherigen Testergebnisse als pathologisch (16).

Zeigten sich die Patient:innen im Verlauf wach und verbal kommunikativ, fand zusätzlich eine modifizierte Form des 4AT Anwendung. Hierbei handelt es sich um einen einfachen und schnell anzuwendenden Test zur Diagnostik des Delirs. Des Weiteren benötigt er im Vergleich zur CAM-ICU keine spezielle Schulung des Untersuchers. Die einzelnen Komponenten des Tests gliedern sich ebenfalls an den Diagnosekriterien des Delirs an und sind in 4 Kategorien unterteilt. Entsprechend der 4 A sind dies „Alertness“, „Abbreviated Mental Test“, „Attention“ und „Acute change or fluctuating course“. Für die Wachheit (Alertness) wurden 4 Punkte im Rahmen eines pathologischen Befundes vergeben. Dieser lag vor, wenn sich eine deutlich abnormale Reaktion oder keine adäquate Wachheit binnen 10 Sekunden nach dem Wecken zeigten. Im Rahmen des Abbreviated Mental Tests (Orientierung) mussten die Patient:innen ihr Alter, Geburtsdatum, den aktuellen Standort sowie das aktuelle Jahr nennen. Ein Fehler eines der Attribute ergab einen Punkt sowie bei mehreren zwei Punkte. Zur Testung der Aufmerksamkeit (Attention) fand abweichend vom eigentlich 4AT der Vigilanz A Test analog zur CAM-ICU Anwendung. Starteten die Patient:innen richtig, begangen jedoch im Verlauf drei oder mehr Fehler, erhielten sie einen Punkt. Lag bereits zu Beginn ein Fehler vor oder die Durchführung war nicht möglich, ergaben sich hieraus 2 Punkte. Weitere 4 Punkte erhielten Patient:innen bei denen die eben beschriebenen Symptome oder andere psychische Störungen akut auftraten oder es im Verlauf zu Fluktuationen kam. Folglich ist ein Maximum von 12 und ein Minimum von 0 Punkten zu erreichen (97, 98). Eine entsprechende Darstellung des Tests findet sich unter Anhang 7: 4AT nach MacLullich et al., modifiziert von Günther, Wolke et al. (97). Ab einer Gesamtpunktzahl von lediglich vier Punkten erfolgt die Eingliederung der Patient:innen in die Kategorie „Delir positiv“. Andernfalls fand die Eingruppierung als „Delir negativ“ statt.

2.5 Kalkulation der Größe des Patientenkollektivs

Um eine entsprechende Signifikanz möglicher Ergebnisse nachweisen zu können, ist die Auswahl eines ausreichend großen Patientenkollektivs notwendig. Zur Ermittlung wurde eine Poweranalyse unter Verwendung eines Online-Tools (www.powerandsamplesize.com) durchgeführt. Hierbei wurden die entsprechenden Daten anderer Studien als Grundlage für die Berechnung herangezogen. Bezüglich der Daten von Mueller et al. ist von einer präoperative BuChE-Aktivität mit circa 3100 U/l, sowie ein Abfall nach postoperativ um circa 400 U/l auszugehen. Weiterhin wurde die Standardabweichung mit circa 600 U/l angegeben. Unter Berücksichtigung einer Power von 0,8 und einem alpha-Fehler von 0,5 ergab sich die Größe der Stichprobenkalkulation von 36. Da üblicherweise etwa ein Viertel der präoperativ untersuchten Patient:innen nicht für eine komplette postoperative Untersuchung zur Verfügung stehen, fand eine Korrektur der Stichprobengröße auf mindestens 48 statt.

2.6 Datenaufbereitung und statistische Auswertung

Im Zusammenhang mit dieser Studie wurden patientenbezogene medizinische Daten erfasst, deren Verwendung und Bearbeitung ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgte. Zur Erfassung diente ein EDV-geschütztes Datenerfassungssystem. Die Speicherung fand auf einem passwortgeschützten Server der Universitätsmedizin für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Oldenburg statt. Auf diesen hatten lediglich direkt an der Studie beteiligte Personen Zugriff. Folglich konnte ein Missbrauch der Daten durch etwaige dritte vorgebeugt werden. Für die weitere Bearbeitung erfolgte initial die Pseudonymisierung anhand einer fortlaufenden Nummer sowie nach Beendigung der Datenerfassung die Anonymisierung.

Die Daten wurden in ihrer Gesamtheit bezüglich perioperativer Veränderungen der ChE-Aktivität sowie deren Zusammenhang zu möglichen Einflussfaktoren untersucht. Weiterhin fand der Vergleich von Subgruppen, insbesondere in Bezug auf das Vorliegen eines Delirs, statt. Die endgültige Einteilung entsprach den Gruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“. Soweit möglich wurden die Daten in Form des Medians sowie des Interquartilsabstands (IQR) angegeben. Für dichotome Ausprägungen, wie beispielsweise dem Geschlecht, diente die prozentuale und anteilsmäßige Darstellung. Es wurden sowohl Unterschiede innerhalb der Gruppen als auch Korrelationen bestimmter Faktoren zur ChE-Aktivität analysiert. Ab einem $p<0,05$ wurden diese Unterschiede/Korrelationen als signifikant gewertet.

Nach der Identifikation von möglichen Assoziationen zum Delir mittels univarianter Analysen schloss sich eine binär logistische Regression an. Hierbei fand die Methode „rückwärts schrittweise“ Anwendung. Zur weiteren Bewertung der Sensitivität und Spezifität von identifizierten Faktoren, die mit dem Delir in Zusammenhang stehen, erfolgte die Berechnung der „receiver operating characteristic“ (ROC)-Analyse sowie der „area under the curve“ (AUC). Die statistischen Analysen fanden unter Verwendung des Statistikprogramms IBM SPSS statt (26. Version, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Graphiken und Tabellen dieser Arbeit wurden ebenfalls hieraus sowie unter Zuhilfenahme von GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Softare, Inc., San Diego, CA, USA) und Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung und -daten

Initial wurden 66 Patient:innen identifiziert und untersucht, die anhand der festgelegten Ein- sowie Ausschlusskriterien potenziell als Studienpopulation in Frage kamen. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Exklusion von 13 Patient:innen der potenziellen Studienpopulation vor dem initialen Assessment. Zwei Patient:innen verfügten nicht über ausreichende Deutschkenntnisse. Bei vier weiteren entsprach das operative Verfahren nicht den gesetzten Einschlusskriterien. Zudem lehnten sieben Patient:innen die Teilnahme an der Studie ab. Folglich wurden 53 Patient:innen in die initiale Datenerfassung inkludiert. Postoperativ fand die Exklusion zwei weiterer Patient:innen statt. Eine dieser Personen verstarb im Anschluss an den operativen Eingriff bereits vor dem weiteren Assessment. Zudem erlitt ein:e Patient:in postoperativ einen ausgedehnten zerebralen Infarkt, sodass ein Delir-Screening nicht möglich war. Demnach ergab sich eine Studienpopulation von 51 Patient:innen, von denen 15 das weibliche (29,4%) und 36 das männliche (70,6%) Geschlecht aufwiesen. Hierbei zeigten die Frauen ein medianes Lebensalter von 77 Jahren mit einem IQR von 11 und einen medianen BMI von 25,64 (IQR=4,75). Bei den Männern fand sich im Vergleich ein niedrigeres Alter mit einem Median (med) von 71,5 Jahren (IQR=10,5) sowie ein höherer BMI (med=28,28, IQR=5,33). Eine Mann-Whitney-U-Analyse ergab, dass sich diese Variablen signifikant zwischen den beiden Geschlechtern unterscheiden. Bezüglich der Vorerkrankungen und des operativen Risikos, welches durch den logistischen EuroScore abgebildet wurde, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 3). Entsprechend der Ergebnisse, dass Frauen im Median älter waren sowie einen niedrigeren BMI aufwiesen, bestand die Möglichkeit eines Zusammenhangs dieser Faktoren. Folglich wurde eine Analyse mittels der Korrelation nach Pearson durchgeführt, womit sich die Annahme falsifizieren ließ (s. Tabelle 4: Geschlechtsbezogene Korrelation zwischen Alter und BMI).

Tabelle 3: Geschlechtsbezogene Unterschiede in Alter, BMI und logistischen EuroScore

	männlich (n=36)		weiblich (n=15)		Mann-Whitney-U
	Median	IQR	Median	IQR	p
Alter (Jahre)	71,5	10,5	77	11	0,046
BMI	28,28	5,33	25,64	4,75	0,026
log. EuroScore	5,97	9,34	8,23	14,40	0,142

logistische (log)

Tabelle 4: Geschlechtsbezogene Korrelation zwischen Alter und BMI

Geschlecht			Alter	BMI
weiblich	Alter	Korrelation nach Pearson	1	-0,195
		Signifikanz (2-seitig)		0,487
		N	15	15
männlich	Alter	Korrelation nach Pearson	1	-0,168
		Signifikanz (2-seitig)		0,328
		N	36	36

3.2 Analyse der Gesamtpopulation

Zur Beantwortung der gesetzten Studienziele spielen insbesondere die ChE-Aktivität sowie mögliche Einflussfaktoren eine entscheidende Rolle. Hierbei dient die präoperative Enzymaktivität einerseits als Ausgangswert für eventuelle postoperative Veränderungen. Andererseits besteht die Möglichkeit einer Korrelation der präoperativen ChE-Aktivität mit dem Auftreten des Delirs selbst. Folglich fand die Ermittlung der entsprechenden Werte statt. Hierbei zeigte sich, wie der Tabelle 5 zu entnehmen, präoperativ eine mediane Enzymaktivität von 6,7 kU/l sowie eine IQR von 1,9 kU/l. Unter Berücksichtigung der physiologischen Spannweite der ChE-Aktivität, die von 5,3 kU/l bis 12,9 kU/l reichen, sind ebenfalls die gemessenen Extrema relevant. Hierbei lag das Minimum bei 2,7 kU/l und war folglich pathologisch erniedrigt. Das Maximum von 11,7 kU/l entsprach dem Normalbereich. Im Rahmen der postoperativen ChE-Aktivitätsbestimmung ließ sich eine Abnahme der medianen Aktivität nachweisen. Sie lag bei 5,3 kU/l und entsprach demnach dem Minimum der physiologischen Enzymaktivität. Weiterhin kam es zu einer Einengung der IQR auf 1,6 kU/l. Trotz dieser Beobachtung fand sich das maximal gemessene Minimum mit 3,4 kU/l über dem präoperativen Niveau.

Tabelle 5: Prä- und postoperative ChE-Aktivität in kU/l

	N	Minimum	Maximum	Median	IQR
ChE preOP	51	2,70	11,70	6,7	1,9
ChE postOP	51	3,4	8,0	5,3	1,6

Um weiterhin zu prüfen, ob es sich bei diesem beobachteten Aktivitätsabfall um einen statistisch signifikanten und folglich nicht zufälligen Wert handelt, wurde eine Nullhypothese[1] gebildet. Diese besagt „die Veränderung der ChE-Aktivität von prä- nach postoperativ war rein zufällig“. Hierbei wurde der Verlauf eines Laborwertes über einen bestimmten Zeitraum ermittelt, sodass es sich um eine verbundene Stichprobe handelte. Die entsprechende Testung kann dabei unter zur Hilfenahme des t-Tests oder des Wilcoxon-Vorzeichenrang-Tests stattfinden. Entscheidend für die Auswahl ist das Vorliegen einer Normalverteilung. Sie konnte durch die Schiefe und Kurtosis abgeschätzt werden. Die Schiefe beschreibt die Verteilung der Messwerte im Verhältnis zum Mittelwert. Bei einem Wert von null sind die Messwerte symmetrisch verteilt und entspricht der Normalverteilung. Um neben der Symmetrie die Wölbung der Verteilungskurve zu berücksichtigen, kann die Kurtosis herangezogen werden. Liegt der Wert ebenfalls bei null zeigt sich eine Wölbung entsprechend der Normalverteilung. Wie in Tabelle 6 aufgezeigt, fand sich bei der präoperativen ChE-Aktivität eine Schiefe von 0,454 sowie eine Kurtosis von 0,491. Postoperativ entsprachen die Messwerte einer Schiefe von 0,358 sowie einer Kurtosis von -0,158.

Tabelle 6: Kurtosis und Schiefe der prä- und postoperativen ChE-Aktivität

		ChE preOP	ChE postOP
N	Gültig	51	51
	Fehlend	0	0
Schiefe		0,454	0,358
Standardfehler der Schiefe		0,333	0,333
Kurtosis		0,491	-0,158
Standardfehler der Kurtosis		0,656	0,656

Zur genaueren Abgrenzung sowie statistischen Berechnung der Verteilung unter Berücksichtigung der Normalverteilung findet sich der Kolmogorov-Smirnov- (KS) sowie Shapiro-Wilk-Test (SW). Hierbei wird unter Verwendung einer Nullhypothese die statistische Signifikanz für das Vorliegen einer Normalverteilung angegeben. Kann die Nullhypothese aufgrund eines $p>0,05$ nicht falsifiziert werden, ist eine Normalverteilung anzunehmen. Es ergab sich für die präoperative ChE-Aktivität ein $p=0,011$ sowie für die postoperative ein $p=0,2$. Folglich entsprach die Messwertverteilung präoperativ nicht, die postoperative jedoch schon einer Normalverteilung. Somit fand für die Prüfung der Nullhypothese[1] der Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test Anwendung. Aufgrund eines $p<0,001$ konnte diese falsifiziert werden.

Somit war der beobachtete Abfall der ChE-Aktivität von prä- nach postoperativ statistisch höchst signifikant und nicht zufällig bedingt. Hieraus ergab sich die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert der ChE sowie dem Abfall über die Operation hinaus. Da es sich bei den zu untersuchenden Laborparametern um abhängige Variablen mit einer metrischen Skalierung handelt, fand die Korrelation nach Bravais-Pearson Anwendung. Die Korrelation, wie in Tabelle 7 dargestellt, ergab einen Wert von r=0,706 mit einem p<0,001. Hieraus lässt sich auf eine statistisch höchst signifikante Korrelation der ChE-Aktivitätsänderung im Verlauf der Operation schließen. Anhand der Einteilung nach Cohen ist weiterhin die Effektstärke der Korrelation bewertbar. Ergibt sich für r, wie in dieser Rechnung, ein Wert von r ≥0,5 ist von einem starken Effekt auszugehen.

Tabelle 7: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität nach Bravais-Pearson

		ChE preOP	ChE postOP
ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	0,706**
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001
	N	51	51

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Neben dieser Korrelation wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den präoperativ pathologisch erniedrigten Enzymaktivitäten und den postoperativen besteht. Eine pathologische ChE-Aktivität lag ab einem Wert <5,3 kU/l vor. Diese zeigte sich präoperativ bei sechs sowie postoperativ bei 23 Patient:innen. Betrachtet man die Patient:innen, die präoperativ eine pathologische Erniedrigung aufwiesen, lag eine solche postoperativ bei vier von ihnen vor. Eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho ergab mit einem r=0,143 sowie einem p=0,315 keinen signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho bezüglich präoperativ und postoperativ pathologisch niedriger ChE-Aktivitäten

			ChE preOP path	ChE postOP path
Spearman-Rho	ChE preOP path	Korrelationskoeffizient	1,000	0,143
		Sig. (2-seitig)	.	0,315
		N	51	51

pathologisch (path)

Der operative Eingriff an sich stellt einen Einflussfaktor auf die ChE-Aktivität dar. Folglich können unterschiedlich invasive Eingriffe mit einer differenzierten Enzymaktivitätsänderung einhergehen. Die hier erfassten Eingriffe wurden in zwei Kategorien untergliedert. Zum einen in alleinige CABG-Operationen und zum anderen in nicht CABG-Operationen. In die letztere Kategorie fielen sowohl singuläre nicht CABG-Operationen, wie beispielsweise Interventionen an der Aorta, als auch Kombinationseingriffe. Der operative Eingriff galt dabei als Einflussfaktor auf die perioperative Veränderung der ChE-Aktivität. Folglich wurde die perioperative Alteration der Enzymaktivität zwischen den unterschiedlichen Interventionen betrachtet. Bei 30 Patient:innen erfolgte eine singuläre CABG-Operation. Sie wiesen einen medianen Abfall der ChE-Aktivität von 1,9 kU/l mit einer IQR von 1,625 kU/l auf. Damit zeigte sich eine intensivere perioperative Reduktion im Vergleich zu den 21 Patient:innen, die eine andere Operation erhielten. Hier lag die Differenz im Median bei 0,9kU/l (IQR=1,9 kU/l). Ein Mann-Whitney-U-Test ergab eine hohe Signifikanz (p=0,006) für diesen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Sowohl bei der präoperativen als auch der postoperativen Aktivität lag keine signifikante Differenz vor (vergleiche Tabelle 9). Innerhalb der Subgruppen, wie in Tabelle 10 dargestellt, fand sich jedoch eine signifikante Korrelation nach Bravais-Pearson zwischen den prä- und postoperativen Werten (CABG r=0,828 p<0,001; nicht CABG r=0,622 p=0,003).

Tabelle 9: Unterschiede der ChE-Aktivität im Bezug zum operativen Eingriff

	CABG (n=30)		nicht CABG (n=21)		Mann-Whitney-U
	Median	IQR	Median	IQR	p
ChE preOP (kU/l)	6,95	2,375	6,3	1,55	0,072
ChE postOP (kU/l)	5,25	1,55	5,3	1,65	0,977
ChE Abfall perioperativ (kU/l)	1,9	1,625	0,9	1,9	0,006

Tabelle 10: Korrelation des perioperativen ChE-Aktivitätsabfalls im Bezug zum operativen Eingriff

Operation			ChE preOP	ChE postOP
nicht CABG	ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	0,622**
		Signifikanz (2-seitig)		0,003
		N	21	21
CABG	ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	0,828**
		Signifikanz (2-seitig)		0,000
		N	30	30

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Neben dem operativen Eingriff gelten auch weitere Faktoren als wichtige Aspekte, die das cholinerge System und folglich die ChE-Aktivität beeinflussen können. Diese Faktoren wurden bereits im oberen Abschnitt thematisiert (s. Abschnitt 1.2.1 und 1.2.2). Hierbei spielen sowohl Medikamente, Lebererkrankungen, Infekte sowie demenzielle Erkrankungen eine Rolle. Dementsprechend fand die Erhebung dieser Parameter statt. Um eine mögliche Korrelation der einzelnen Faktoren mit der ChE-Aktivität zu ermitteln, erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson für metrisch definierte sowie nach Kendell-Tau und Spearman-Rho für ordinal skalierte Variablen. Als laborchemische Marker einer Entzündungsreaktion dienten das CRP sowie die Leukozytenzahl. Die Leberfunktion wurde entsprechend der AST und der ALT beurteilt. Hierbei korrelierten weder die inflammatorischen Marker, noch die Leberwerte mit der präoperativen ChE-Aktivität (s. Tabelle 11).

Zwei Faktoren für die sich eine solche nachweisen ließ, waren das Alter der Patient:innen und die medikamentöse anticholinerge Last der Hausmedikation. Abbildung 5 verdeutlicht die negative Korrelation des Alters mit der präoperativen ChE-Aktivität. Dieser Zusammenhang stellt eine hohe Signifikanz dar (p=0,009). Folglich wiesen Patient:innen mit einem höheren Lebensalter eine geringere präoperative Enzymaktivität auf (s. Tabelle 11). Bezüglich der ADS fand sich eine grenzwertige Korrelation. So gab der Kendall-Tau-Test eine signifikante Korrelation mit einem p=0,047 an. Nach Spearman-Rho fand sich mit einem p=0,051 eine solche Signifikanz nicht (vergleiche Tabelle 12). Betrachtet man hierbei mögliche Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen, ist die Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests notwendig. Dieser eignet sich zur Analyse zweier Variablen einer unabhängigen Stichprobe, bei der die abhängige Variable mehr als zwei Stufen aufweist. Bezüglich der ADS fanden sich 40 Patient:innen die eine ADS von null aufwiesen. Bei fünf weiteren lag die ADS bei eins sowie für sechs Patient:innen bei zwei. Die ChE-Aktivität zeigte sich dabei sowohl im Median (6,85 kU/l vs. 6,6 kU/l vs. 5,7 kU/l) als auch innerhalb der Mittelwerte (7,13 kU/l vs. 7,08 kU/l vs. 5,3 kU/l) fallend. Wie in Tabelle 13 dargestellt, gab der Kruskal-Wallis-Test hierfür eine signifikante Differenz, mit einem p=0,047, an. Weiterhind fand sich keine signifikante Korrelation der gemessenen kognitiven Leistungsfähigkeit mit der präoperativen ChE-Aktivität (s. Tabelle 12). Betrachtet man andereseits das Alter im Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit, zeigte sich eine höchst signifikante Korrelation dieser beiden Faktoren (s. Tabelle 14). Folglich wiesen Patient:innen mit einem höheren Lebensalter ein geringeres Ergebnis im Mini-Cog-Test auf (vergleiche Abbildung 6).

Tabelle 11: Korrelation nach Bravais-Pearson zwischen der präoperativen ChE-Aktivität und möglichen Einflussfaktoren

		ChE preOP	Alter	CRP	Leuko-zyten	AST	ALT	AP
ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	-0,362**	-0,240	-0,021	-0,078	0,080	-0,083
	Signifikanz (2-seitig)		0,009	0,090	0,885	0,587	0,576	0,564
	N	51	51	51	51	51	51	51

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 12: Korrelation nach Kendall-Tau & Spearman-Rho zwischen der präoperativen ChE-Aktivität und möglichen Einflussfaktoren

			ChE preOP	ADS	Mini-Cog
Kendall-Tau-b	ChE preOP	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,228*	-0,063
		Sig. (2-seitig)	.	0,047	0,551
		N	51	51	51
Spearman-Rho	ChE preOP	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,274	-0,069
		Sig. (2-seitig)	.	0,051	0,631
		N	51	51	51

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

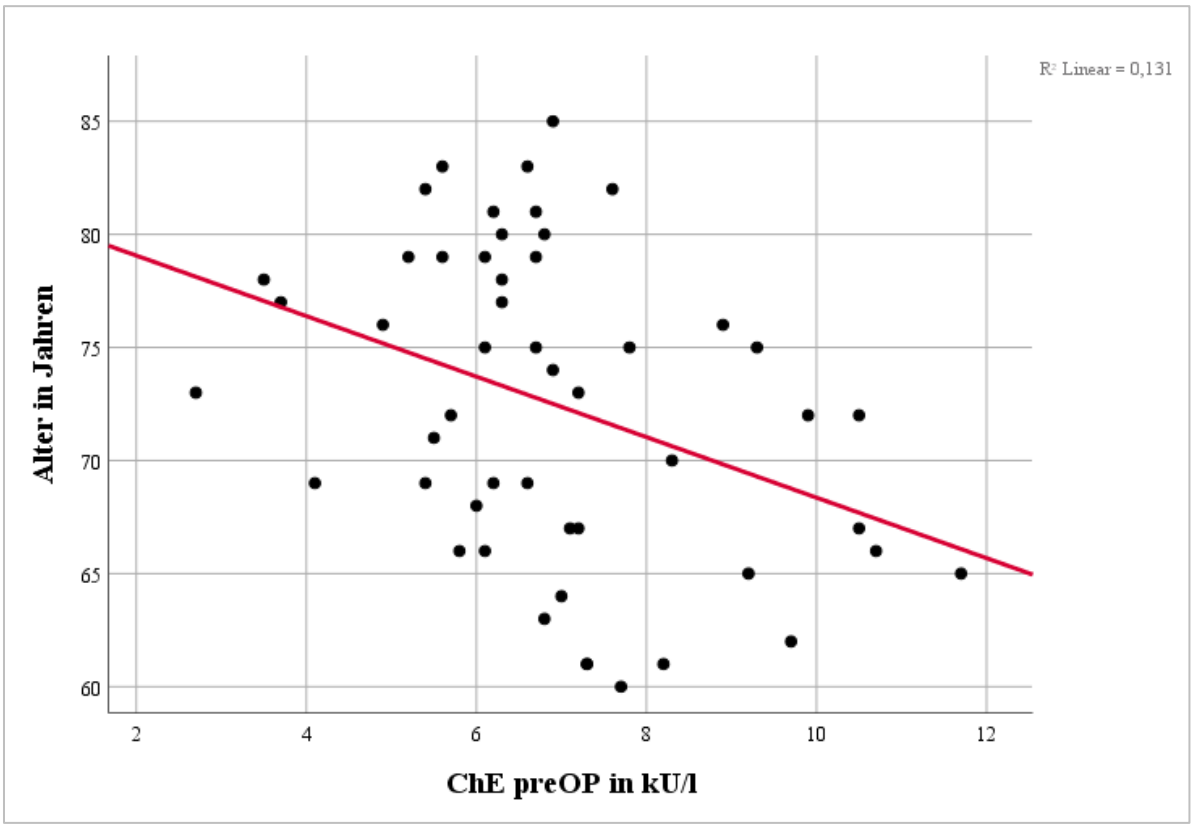


Abbildung 5: Korrelation von Alter und präoperativer ChE-Aktivität

Tabelle 13: Die präoperative ChE-Aktivität in den unterschiedlichen ADS-Kategorien

		N	%	Median in kU/l	Mittelwert in kU/l	SD in kU/l	Kruskal-Wallis-Test p
ADS	0 Punkte	40	78	6,85	7,13	1,90	0,047
	1 Punkt	5	10	6,60	7,08	1,27	
	2 Punkte	6	12	5,70	5,30	1,23	

Standardabweichung (SD)

Tabelle 14: Korrelation nach Kendall-Tau & Spearman-Rho zwischen dem Alter der Patient:innen und der kognitiven Leistungsfähigkeit

			Alter	Mini-Cog
Kendall-Tau-b	Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,369**
		Sig. (2-seitig)	.	0,001
		N	51	51
Spearman-Rho	Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,474**
		Sig. (2-seitig)	.	<0,001
		N	51	51

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

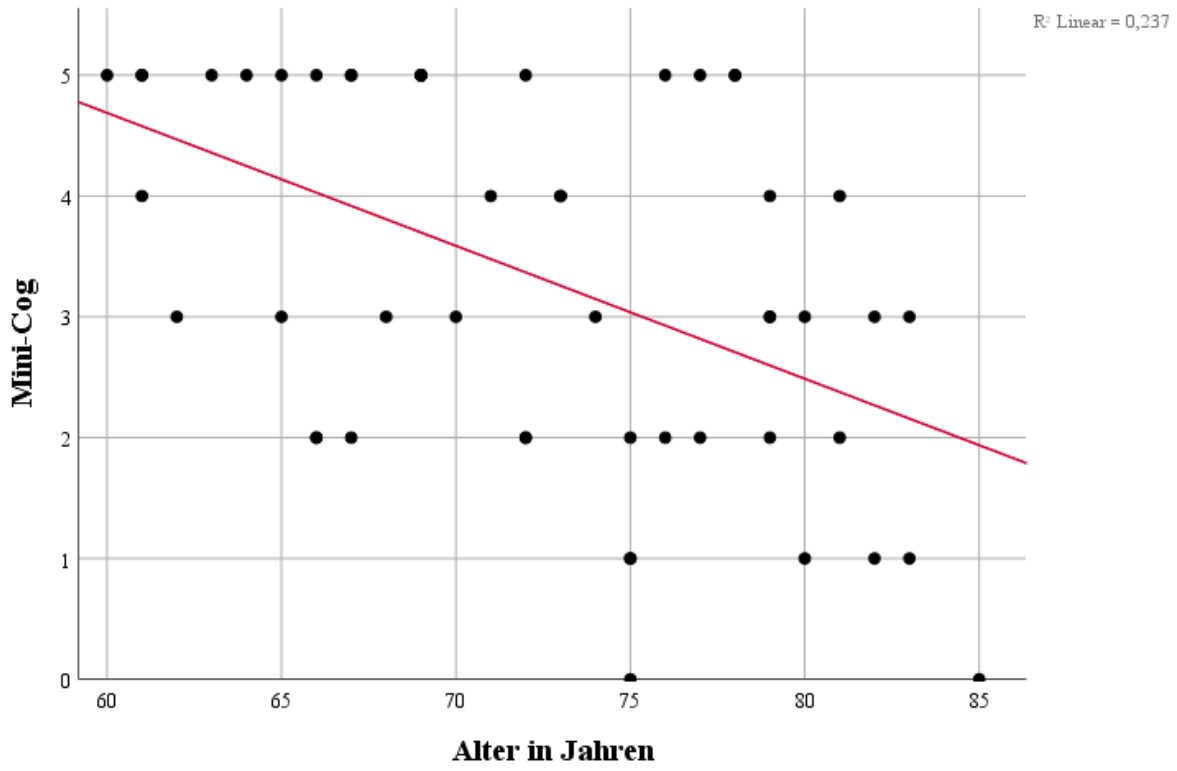


Abbildung 6: Korrelation von Alter und Mini-Cog-Test

3.3 Subgruppenanalyse des Delirs

Betrachtet man die ChE-Aktivität entsprechend der oben beschriebenen Pathophysiologie als einen möglichen diagnostischen Marker oder Risikofaktor für das Vorliegen eines Delirs, galt es das Delir zu Erfassen und entsprechende Subgruppenanalysen durchzuführen. Bei 20 Patient:innen entwickelte sich im Observationszeitraum ein Delir. Hierbei wurden Subgruppenanalysen bezüglich multipler Faktoren, wie der ChE-Aktivität, den demographischen Faktoren und möglicher Risikofaktoren, durchgeführt. Die Patient:innen, die ein Delir entwickelten waren im Median 75 (IQR=9) Lebensjahre alt und wiesen im Median einen BMI von 27 (IQR=5) auf. Somit zeigte sich ein höheres Lebensalter sowie eine annähernd gleiche BMI-Verteilung wie bei Personen, die nie ein Delir entwickelten. Hier betrug das mediane Lebensalter 70 (IQR=13) sowie der Median des BMI 28 (IQR=6). Innerhalb der Geschlechtsverteilung lagen keine Unterschiede zur oben beschriebenen Gesamtpopulation vor. Beide Gruppen wiesen ein Verhältnis von circa 30% Frauen zu 70% Männern auf. Weiterhin zeigten sich unterschiede innerhalb der ChE-Aktivität beider Gruppen. So fand sich präoperativ bei den Patient:innen, die kein Delir entwickelten, eine mediane Enzymaktivität von 7,2 kU/l mit einem IQR von 2,6 kU/l. Die andere Subgruppe wies einen niedrigeren Median mit 6,05 kU/l sowie eine engere IQR mit 1,2 kU/l auf. Postoperativ entwickelte sich diese Differenz deutlich zurück. Es kam in beiden Fällen zu einem Abfall des Medians, die sich mit 5,25 kU/l (Delir positiv) und 5,5 kU/l (Delir negativ) deutlich anglichen.

Zur statistischen Analyse der demographischen Daten, möglicher Risikofaktoren sowie Laborwerten, die eine metrische Skala aufweisen, wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Signifikanzberechnung möglicher Subgruppenunterschiede herangezogen. Dieser eignet sich insbesondere für den Vergleich zweier Variablen in unabhängigen Stichproben. Eine entsprechende Auflistung findet sich in Tabelle 15. Günther et al. konnten anhand dieser Daten nachweisen, dass sich die präoperative ChE-Aktivität höchst signifikant ($p<0,001$) zwischen den beiden Subgruppen unterscheidet. Die postoperative Enzymaktivität wies jedoch keine signifikante Differenz auf ($p=0,334$) (99). Im Rahmen dieses beobachteten ChE-Aktivitätsabfalls sowie unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte die Signifikanzberechnung der perioperativen Aktivitätsänderung in den Subgruppen. Anhand des Vorzeichenrang-Tests nach Wilcoxon für verbundene Stichproben, zeigte sich für beide Gruppen eine signifikante Abnahme der Enzymaktivität. Sowohl die Ausprägung als auch die Signifikanz waren bei Patient:innen, die postoperativ kein Delir entwickelten, stärker ($p<0,001$ vs. $p=0,017$) (99). Abbildung 7 veranschaulicht die Veränderungen der ChE-Aktivität perioperativ sowie die Differenz der Gruppen für das Auftreten eines POD.

Sowohl Abbildung 8 als auch Abbildung 9 deuteten auf eine mögliche Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivitäten in den Subgruppen hin. Nach Bravais-Pearson ergab sich für die Delir negative Gruppe eine höchst signifikante Korrelation (r=0,835**, p<0,001). Bei Patient:innen, die postoperativ ein Delir entwickelten, zeigte sich mit einem r=0,379 und einem p=0,1 eine solche nicht (s. Tabelle 16). Wie in Tabelle 15 abgebildet, ergaben sich weiterhin signifikante Differenzen des logistischen EuroScores, der Hämoglobinkonzentration, der Thrombozytenzahl sowie der kardiopulmonale Bypass-Zeit, zwischen den beiden Gruppen. In Bezug auf die laborchemisch ermittelte Leberfunktion anhand der ALT, der AST und des Bilirubins zeigten sich im Median sowie in der IQR in beiden Gruppen Messwerte innerhalb des Normbereichs. Die Maxima lagen bei 81 U/l für die AST sowie 92 U/l für die ALT. Hiermit fanden sich allenfalls moderate Erhöhungen, die jedoch nicht singulär eine Person betrafen, sondern auf zwei unterschiedliche Patient:innen verteilt waren. Dennoch ergab die Mann-Whitney-U Testung eine signifikante Differenz der AST- (p=0,015) und ALT-Konzentration (p=0,005) zwischen den beiden Subgruppen. Es zeigten sich im Median niedrigere Werte für Patient:innen, die ein Delir entwickelten (Median: AST=26,5 U/l, ALT=19,5 U/l) verglichen mit Patient:innen, bei denen kein Delir auftrat (Median: AST=31 U/l, ALT=34 U/l).

Tabelle 15: Subgruppenanalyse Delir - demographische Daten, Risikofaktoren und laborchemische Parameter

	Delir positiv (n=20)		Delir negativ (n=31)		Mann-Whitney-U
	Median	IQR	Median	IQR	p
Alter (Jahre)	75	9	70	13	0,074
BMI	27	5	28	6	0,153
Logistischer EuroScore	8,74	13,28	3,7	10,52	0,020
Mini-Cog	3	2,75	4	3	0,676
Leukozyten (g/l)	7,6	4,3	7,6	1,9	0,569
CRP (mmol/l)	0,6	2,275	0,5	1,8	0,761
Hämoglobin (g/dl)	12,7	1,975	13,6	2,1	0,026
Thrombozyten (1000/µl)	189	122,5	233	62	0,023
Kreatinin (mg/dl)	1,1	0,55	1	0,4	0,341
Gesamtbilirubin (mg/dl)	0,75	0,575	0,6	0,5	0,669
Alkalische Phosphatase (U/l)	77	42,75	83	35	0,699
AST (U/l)	26,5	13,25	31	8	0,015
ALT (U/l)	19,5	16,25	34	24	0,005
ChE preOP (kU/l)	6,05	1,2	7,2	2,6	<0,001
Kardiopulmonaler Bypass (min)	92	44,75	71	31	0,026
ChE postOP (kU/l)	5,25	1,1	5,5	1,6	0,334

Tabelle 16: Subgruppenanalyse Delir - Korrelation nach Bravais-Pearson der prä- und postoperativen ChE-Aktivität

			ChE preOP	ChE postOP
Delir negativ	ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	0,835**
		Signifikanz (2-seitig)		<0,001
		N	31	31
Delir positiv	ChE preOP	Korrelation nach Pearson	1	0,379
		Signifikanz (2-seitig)		0,100
		N	20	20

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

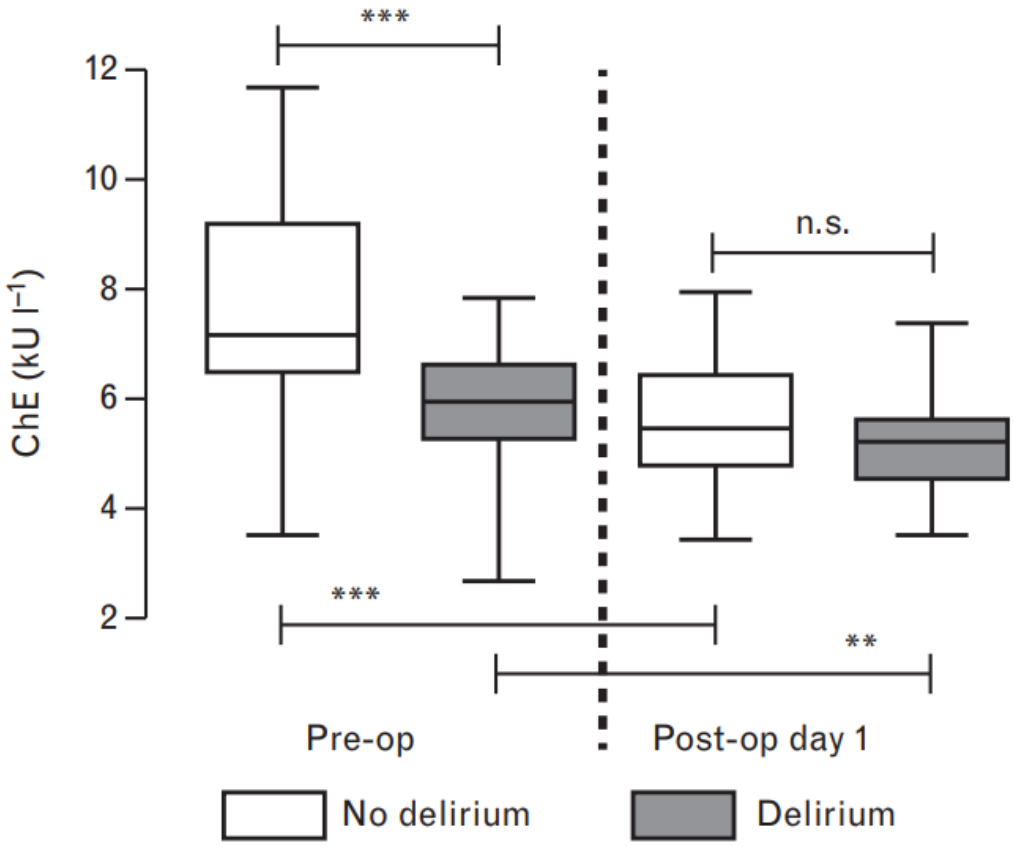


Abbildung 7: Perioperative ChE-Veränderung sowie Subgruppenanalyse in Bezug auf das Delir nach Günther et al. (99)

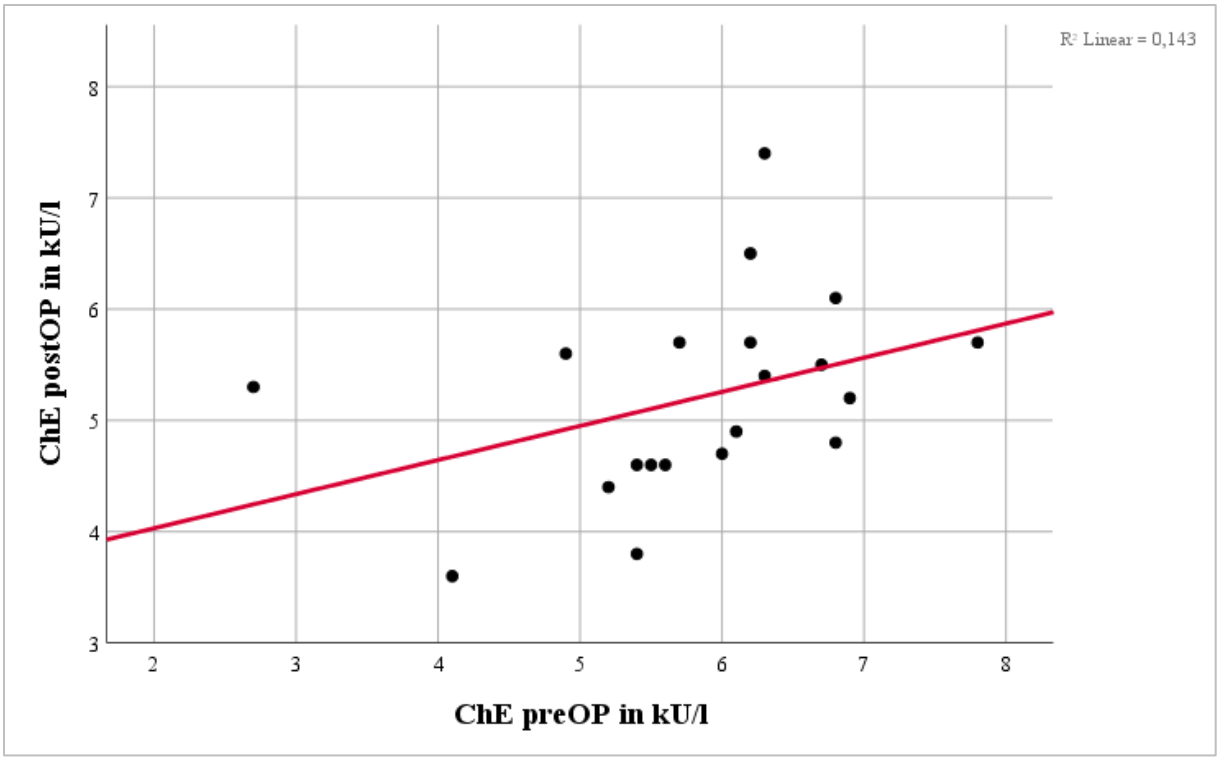


Abbildung 8: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität bei Delir positiven Patient:innen

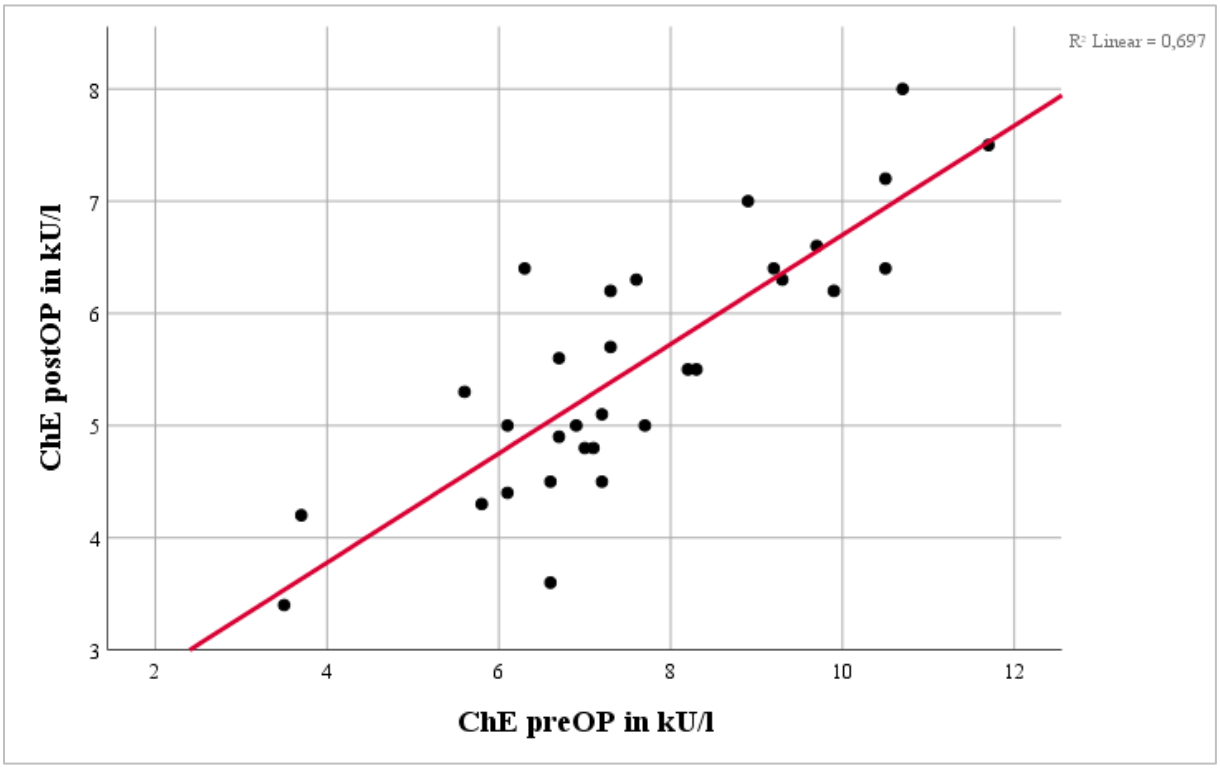


Abbildung 9: Korrelation der prä- und postoperativen ChE-Aktivität bei Delir negativen Patient:innen

Bei den dichotomen Daten wurde die Varianz des Auftretens in Bezug auf das Delir verglichen. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz möglicher Unterschiede fand der zweiseitige exakte Test nach Fisher Anwendung. Eine Ausnahme hierbei stellte die Prämedikationsdosierung dar. Hier errechnete sich die Signifikanz des Unterschieds entsprechend dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Die Geschlechtsverteilung der Patient:innen in den beiden Subgruppen unterschied sich dabei nicht von der Gesamtpopulation. Weiterhin zeigen sich keine signifikanten Differenzen bezüglich der Varianzen des operativen Eingriffs (p=0,148), der erfassten Vorerkrankungen sowie einer möglichen Prämedikation (p=0,372). Eine Darstellung dieser Ergebnisse sowie der Anzahl und dem prozentualen Anteil findet sich in Tabelle 17: Subgruppenanalyse Delir - Geschlecht, Vorerkrankungen und Prämedikation. Da innerhalb der Gesamtdaten bivalente Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der ADS und der ChE-Aktivität aufgezeigt wurden, erfolgte eine Korrelationsanalyse in den Subgruppen. Nach Spearman-Rho fand sich dabei eine signifikante Korrelation der beiden Faktoren für das Patientenklientel, welches kein Delir entwickelte (r=-0,452, p=0,011). Erkrankten die Patient:innen postoperativ an einem Delir, ergab sich ein solcher Zusammenhang nicht (r=-0,02, p=0,933).

Tabelle 17: Subgruppenanalyse Delir - Geschlecht, Vorerkrankungen und Prämedikation

	Delir positiv (n=20)		Delir negativ (n=31)		
	N	%	N	%	p
Geschlecht (m/w)	14/6	70/30	22/9	71/29	1,000
Operation (CABG)	9	45	21	68	0,148
Ejektionsfraktion <50%	15	75	22	71	1,000
Arterieller Hypertonus	17	85	25	81	1,000
Chronische Niereninsuffizienz	4	20	6	19	1,000
Diabetes mellitus	4	20	11	35	0,348
Chronische Lungenerkrankung	5	25	3	10	0,237
Malignom in der Vorgeschichte	0	0	1	3	1,000
Prämedikation (Midazolam)					
- 0 mg	5	25	6	19	0,372
- 3,75 mg	8	40	8	26	
- 7,5 mg	7	35	17	55	

Um die Rolle der einzelnen Variablen in Bezug auf die Delirentwicklung zu betrachten, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse. Hierbei fand die binär logistische Regression mit der Methode „rückwärts schrittweise“ Anwendung. Inkludiert wurden die Variablen logistischer EuroScore, kardiopulmonale Bypass-Zeit, Hämoglobinkonzentration, Thrombozytenzahl sowie die präoperative ChE-Aktivität. Weiterhin erfolgte die Berücksichtigung des Alters sowie des Geschlechts. Als einziger Faktor, der unabhängig mit dem Delir assoziiert war, zeigte sich die präoperative ChE-Aktivität. Hierbei fand Günther, Wolke, Schelling et al. einen hochsignifikanten Zusammenhang (p=0,005; Exp(B)=0,449; 95% Konfidenzintervall = 0,258-0,783; Cox & Snell R^2 =0,238; Nagelkerke R^2 =0,323) zwischen dem Auftreten eines Delirs und der initialen Enzymaktivität (99). Um eine Aussage über die Güte der präoperativen ChE-Aktivität als Prädiktor für ein postoperatives Delir bei herzchirurgischen Eingriffen zu bekommen, erfolgte eine ROC-Analyse sowie die Erstellung einer ROC-Kurve. Entsprechend der Abbildung 10: ROC-Kurve - präoperativen ChE-Aktivität als Prädiktor für das Delir postoperativ, zeigt sich dabei eine AUC von 0,815 (95% Konfidenzintervall = 0,697-0,932; p>0,001). Um die Sensitivität und Spezifität der ChE-Aktivität als Marker für das Auftreten des Delirs bei herzchirurgischen Operationen festzulegen, wurde ein Cut-off von 6,45 kU/l gewählt. Folglich lag die Sensitivität bei 77,4% mit einer Spezifität von 75%.

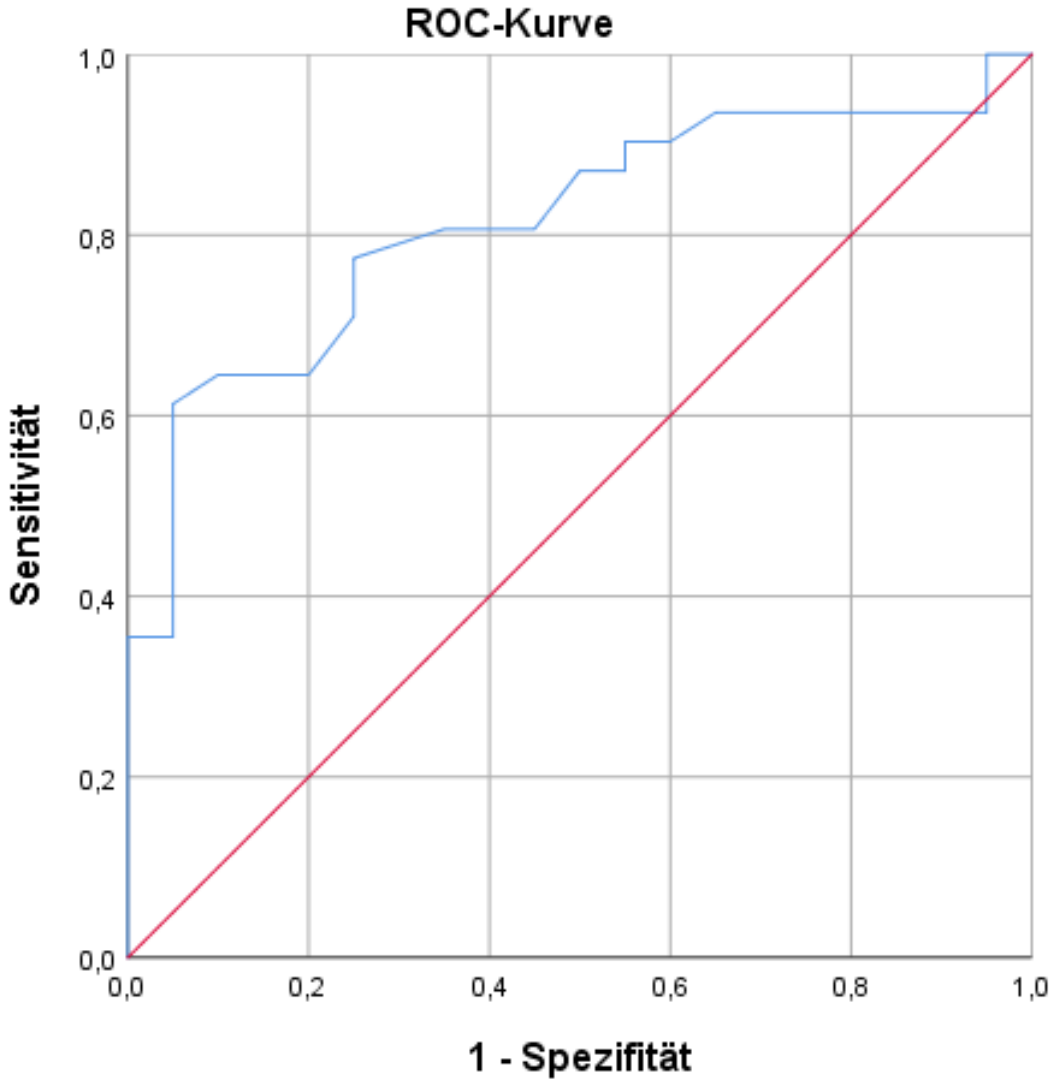


Abbildung 10: ROC-Kurve - präoperativen ChE-Aktivität als Prädiktor für das Delir postoperativ

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden zwei Hauptpunkte näher eruiert. Zum einen wie sich die ChE-Aktivität bei Patient:innen, die sich einer herzchirurgischen Intervention unterzogen, perioperativ verhielt. Zu berücksichtigen waren dabei Parameter, die mit einer Veränderung der Enzymaktivität vergesellschaftet sind. Zum anderen erfolgte die Bewertung der ChE-Aktivität im Zusammenhang zum Delir. Hierbei spielte insbesondere die Eigenschaft als Prädiktor des Delirs eine Rolle.

4.1 Die Gesamtpopulation

Bei 51 auswertbaren Patientendatensätzen konnte perioperativ eine signifikante Abnahme der ChE-Aktivität nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich eine höchst signifikante Korrelation der prä- und postoperativen Enzymaktivität. Der Effekt dieses Zusammenhangs stellte sich als stark dar. Folglich wiesen Patient:innen mit einer präoperativ niedrigeren ChE-Aktivität höchst wahrscheinlich auch postoperativ eine solche auf. Trotz dieser Beobachtung fand sich kein entsprechender Zusammenhang zwischen einer präoperativen pathologischen Reduktion zu einer postoperativen. Dementsprechend ließ sich das Hauptzielkriterium dieser Arbeit verifizieren.

Bezüglich des I. Nebenzielkriteriums ergab sich ein differenzierteres Bild. So lässt sich von den einzelnen Enzymaktivitäten auf die jeweiligen anderen schließen, jedoch nicht vorhersagen, ob es zur Ausbildung pathologischer Werte kommt. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der perioperativen ChE-Aktivitätsänderung konnten bereits innerhalb multipler anderer Studien nachgewiesen werden. So zeigte die Forschungsgruppe Müller et al. eine signifikante BuChE-Aktivitätsabnahme über den operativen Eingriff hinweg (74). Als Ursache für diese Abnahme sind unterschiedliche Faktoren zu berücksichtigen. Einerseits ist bekannt, dass die Aktivität der ChE im Rahmen einer Stressreaktion, wie dem Trauma, abnimmt. Hierbei korreliert die Reduktion direkt mit dem Ausmaß und der Schwere des Traumas (71). Über eine sterile inflammatorische Reaktion kommt es zur Aktvierung des cholinergen Systems mit dem Resultat einer gesteigerten ACh-Konzentration. Fehlt dieses Feedback, entwickelt sich eine überschießende Inflammationsreaktion, die mit einer erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet ist (62). Um diesen ACh-Anstieg zu ermöglichen, erfolgt zum einen die vermehrte Sekretion von ACh. Zum anderen resultiert diese Steigerung aus der Reduktion der ChE-Aktivität.

Auch eine Operation stellt ein entsprechendes Trauma dar, in dessen Rahmen es zu einer sterilen inflammatorischen Reaktion kommt. Folglich ist hiermit eine Abnahme der ChE-Aktivität vergesellschaftet. Unter Berücksichtigung dieser Fakten führen unterschiedlich invasive Operationen zu einer differenzierten ChE-Aktivitätsveränderung. Innerhalb dieser Studie konnten mittels der kategorisierten Interventionen „CABG“ und „nicht CABG“ entsprechende Unterschiede nachgewiesen werden. Dieser zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test als hoch signifikant (p=0,006). Patient:innen, die sich einer CABG Operation unterzogen, wiesen dabei die intensivere Reduktion der ChE-Aktivität auf. Folglich lässt sich das II. Nebenzielkriterium bestätigen.

Es blieb jedoch offen, ob es sich um einen kausalen Zusammenhang handelte oder der Unterschied durch einen Störfaktor hervorgerufen wurde. Entsprechend der aktuellen Literatur sowie der Pathophysiologie ist davon auszugehen, dass die Reduktion mit der Invasivität des Traumas und folglich dem operativen Eingriff korreliert (72). Demnach zeigte sich eine intensivere ChE-Aktivitätsabnahme bei „nicht CABG“ Interventionen. Sie wiesen eine höhere Invasivität, perioperative Mortalität sowie Komplikationsrate auf (80). Weiterhin zeigten Shearer und Russell, dass der Start des kardiopulmonalen Bypasses zu einem signifikanten Abfall der ChE-Aktivität führt. Hieraus resultierten keine Unterschiede zwischen CABG Operationen und einem Klappenersatz (100). Folglich bleibt offen, ob aufgrund einer höheren Ausgangsaktivität der ChE das mögliche Verlustpotential größer war oder ob hier ein kausaler Zusammenhang zur Intervention bestand. Dementsprechend sind zur genauen Beurteilung dieses Sachverhaltes weitere Studien notwendig, die entsprechende Störfaktoren berücksichtigen und die operativen Eingriffe genauer differenzieren. Einen denkbaren Störfaktor stellten perioperativ verabreichte Medikamente dar. Es ist bekannt, dass bestimmte Pharmaka ein anticholinerges Potential besitzen und die ChE-Aktivität beeinflussen können. Beispielhaft seien hier die Gruppe der Opiate genannt, die mit einem Aktivitätsverlust der ChE einhergehen (8, 101). Zudem ist derzeit noch unbekannt, welche Rolle die präoperativen Ausgangswerte sowie die postoperative Angleichung an eine scheinbare Minimalaktivität hat.

In Bezug auf die präoperative Aktivität der ChE lag diese überwiegend innerhalb des Normalbereichs, jedoch mit einer großen Spannweite. Zudem fanden sich zu diesem Zeitpunkt bereits pathologisch erniedrigte Werte. Diese Veränderungen konnten nicht das Resultat des operativen Eingriffes oder der dabei verabreichten Medikamente sein. Folglich spielten weitere Faktoren eine Rolle, denen die Patient:innen bereits präklinisch ausgesetzt waren.

Hierbei sind insbesondere die Vorerkrankungen von Relevanz. Sowohl für Leberfunktionsstörungen, demenzielle Entwicklungen, als auch Erkrankungen, die mit akuten Entzündungsreaktionen einhergehen, wie beispielsweise einer Pneumonie, sind entsprechende Enzymreduktionen beschrieben (68, 69). Die Beeinflussung der präoperativen ChE-Aktivität durch eine vorbestehende Infektion konnte aufgrund zweier Faktoren vernachlässigt werden. Zum einen handelte es sich um elektive Eingriffe, die bei einer nachgewiesenen Infektion nicht erfolgten. Zum anderen lieferten die laborchemischen Entzündungsparameter keinen Anhalt für eine solche. Weiterhin fanden sich keine wesentlichen Störungen der Leberfunktion sowie signifikante Korrelationen der Leberwerte mit der ChE-Aktivität. Zudem ist für bestimmte Pharmaka ein anticholinerges Potenzial beschrieben. Hierbei ist insbesondere die häusliche Dauermedikation der Patient:innen zu berücksichtigen. Die Summe dieser bildet die anticholinerge Last und bedingt Veränderungen der ChE-Grundaktivität (8). Dementsprechend unterscheidet sich das Aktivitätsniveau der ChE signifikant in Bezug zur anticholinergen Belastung. Dennoch lag mittels des Kruskal-Wallis-Tests ($p=0,047$) ein relativ geringes Signifikanzniveau vor. Dieser Fakt könnte der kleinen Studienpopulation geschuldet sein. So zeigte sich eine Aufteilung der Patient:innen entsprechend der anticholinergen Last in drei Gruppen. 40 Patient:innen wiesen keine anticholinerge Belastung auf (ADS= 0). Fünf weitere lagen auf der ADS bei einem Wert von 1 sowie sechs bei 2. Diesem Resultat könnten ebenfalls die bivalenten Ergebnisse der Korrelationsanalyse geschuldet sein. Hierbei deutete sich insgesamt eine Korrelation der beiden Faktoren an. Nach Kendal-Tau lag mit einem $r=0,228$ und einem $p=0,047$ ein signifikanter Zusammenhang vor. Die Korrelation nach Spearman-Rho, mit einem $r=0,274$ und einem $p=0,051$, spiegelte diese Signifikanz nicht wider.

Auch die weitere Studienlage zeigt sich diesbezüglich uneinheitlich. So korrelierte in der CESARO-Studie die ChE-Aktivität nicht mit der ADS (74). In der vorliegenden Arbeit fand sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der ADS und dem Delir. Auch Cerejeira et al. fanden keine entsprechende signifikante Korrelation. Sie führten jedoch lediglich eine Subgruppenanalyse innerhalb des Delir positiven Patientenkollektivs durch (73). Dies deckte sich weiterhin mit den Beobachtungen dieser Studie. Hingegen wurde eine Korrelation zwischen der ChE-Aktivität und der ADS durch Müller et al. nachgewiesen (81). Vor dem Hintergrund der uneindeutigen Studienlage und der pharmakologischen Grundlage, sollte die anticholinergen Last innerhalb weiterer Studien untersucht werden. Hierdurch könnten sich ebenfalls die divergenten Ergebnisse klären lassen.

Letztlich beeinflussen die kognitive Leistungsfähigkeit und insbesondere zerebrale Alterungsprozesse das cholinerge System. Die Daten dieser Studie ließen dabei keinen Zusammenhang zwischen dem Mini-Cog-Test und der präoperativen ChE-Aktivität zu (r=-0,069, p=0,631, s. Tabelle 11). Um diese Daten weiter zu evaluieren, gerade unter dem Gesichtspunkt, dass die kognitive Leistungsfähigkeit sowohl ein Risikofaktor für das Delir darstellt als auch mit einer Veränderung der ChE-Aktivität assoziiert ist, erfolgte eine weitere Analyse der Daten. Hierbei wurde die detaillierte Betrachtung des Uhrentests durchgeführt. Die Auswertung innerhalb des Mini-Cog-Tests erfolgt anhand einer binären Betrachtungsweise. Nach Shulman et al. lässt sich eine feinere Graduierung des CDT vornehmen (102). Die entsprechenden Ergebnisse bezüglich der Korrelation unterschieden sich jedoch nicht von denen, die anhand des Mini-Cog-Tests erhoben wurden. Folglich zeigte sich auch hier keine signifikante Korrelation zur präoperativen ChE-Aktivität (Spearman-Rho, r=-0,103, p=0,471).

Doch die Korrelation des Alters der Patient:innen mit der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des Mini-Cog-Tests wies einen höchst signifikanten Zusammenhang auf (r=-0,474, p<0,001, s. Tabelle 14, Abbildung 6). Zudem fand sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Lebensalter der Patient:innen und der präoperativen ChE-Aktivität (r=-0,362, p=0,009, s. Tabelle 12, Abbildung 5). Hierbei zeigte sich mit steigendem Alter der Patient:innen eine Abnahme der präoperativen ChE-Aktivität. Dieser Umstand könnte mit den kognitiven Alterungsprozessen in Zusammenhang stehen. So ist bekannt, dass zerebrale Alterungsprozessen mit inflammatorischen Reaktionen vergesellschaftet sind. Diese wiederum spielen eine entscheidende Rolle sowohl in der Pathogenese des Delirs als auch bei dementiellen Entwicklungen wie der Alzheimerdemenz (103, 104). Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs. Es bleibt offen, ob sich die entsprechende Korrelation aufgrund dieses Pathomechanismus zeigt. Weiterhin stellt sich die Frage, ob kognitive Alterungsprozesse und prädementielle Entwicklungen durch den CDT nach Shulman et al. sowie den Mini-Cog-Test, in ausreichender Form erfasst werden und folglich ausreichen, um einen entsprechenden Zusammenhang darzustellen.

4.2 Das postoperative Delir

Zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs der Aktivität der ChE und dem Delir erfolgte eine entsprechende Delirdiagnostik. Anhand der CAM-ICU sowie des modifizierten 4AT konnten 20 Patient:innen identifiziert werden, die im postoperativen Verlauf ein Delir entwickelten. Bei einer Studienpopulation von 51 Personen entsprach dies einer Inzidenz von 39% und lag folglich innerhalb der Beobachtungen anderer Studien. Eine Analyse der beiden Gruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“ zeigte dabei eine höchst signifikante Differenz der präoperativen ChE-Aktivität ($p<0,001$). Patient:innen die im Verlauf ein Delir entwickelten wiesen insgesamt eine niedrigere Enzymaktivität auf (Median 6,1 vs. 7,3). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Cerejeira et al.. Sie wiesen ebenfalls eine signifikante Differenz der präoperativen ChE-Aktivität innerhalb der Subgruppen „Delir positiv“ und „Delir negativ“ nach (73). Müller et al. fanden keine entsprechenden Unterschiede (74). Unter Berücksichtigung dieser Ausgangswerte scheinen zwei Beobachtungen von besonderer Bedeutung. Zum einen zeigte sich postoperativ innerhalb beider Gruppen ein signifikanter Abfall der ChE-Aktivität. Dieser stellte sich bei Patient:innen, die postoperativ kein Delir entwickelten, signifikanter und stärker dar. Zudem korrelierten hier die Ausgangswerte signifikant mit den Verlaufswerten ($r=0,835$, $p <0,001$, s. Tabelle 16). Bei den Patient:innen, die postoperativ ein Delir entwickelten, zeigte sich graphisch ebenfalls ein entsprechender Zusammenhang (vgl. Abbildung 8). Dieser war jedoch nicht statistisch signifikant ($r=0,379$, $p=0,1$, s. Tabelle 16). Auch Cerejeira et al. sowie Müller et al. wiesen einen entsprechenden Abfall der ChE-Aktivität perioperativ nach, wobei er sich nur bei Cerejeira et al. als signifikant darstellte. Eine Korrelation wurde in beiden Fällen nicht untersucht (73, 74). Zum anderen fanden sich postoperativ keine signifikanten Unterschiede innerhalb der ChE-Aktivitäten ($p=0,334$, s. Tabelle 15). Auch John et al. sowie Müller et al. konnten postoperativ keine signifikanten Differenzen nachweisen (74, 105). Folglich kam es zu einer Angleichung der präoperativen Werte der beiden Gruppen über den operativen Eingriff hinweg.

Hieraus ergeben sich zwei Hauptpunkte, die genauer zu beleuchten und diskutieren sind. Einerseits unterschieden sich die präoperativen ChE-Aktivitäten signifikant zwischen den beiden Gruppen. Wie oben bereits erwähnt, haben multiple Aspekte einen Einfluss auf das cholinerge System und gelten unter anderem als Risikofaktoren für das POD. Hierzu zählen das Alter der Patient:innen, die Vorerkrankungen, inflammatorische Reaktionen, die kognitive Leistungsfähigkeit oder auch die häusliche Medikation der Patient:innen.

Innerhalb der gemessenen laborchemischen Entzündungsparameter (CRP/Leukozytenzahl) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Als mögliche Ursache für diese Beobachtung ist das Patientenklientel zu sehen. Es wurden lediglich Patient:innen inkludiert, die sich einer elektiven Operation unterzogen, sodass eine Verschiebung des Eingriffes beim Vorliegen von erhöhten Entzündungswerten stattfand. Zudem zeigten sich keine Unterschiede weiterer Vorerkrankungen, wie der Kognition oder einer Leberschädigung. Bezüglich der anticholinergen Last spiegelten sich in den Subgruppen die obigen Ergebnisse von Cerejeira et al. sowie aus der CESARO-Studie wider (73, 74). So zeigte sich innerhalb einer Subgruppenanalyse eine signifikante Korrelation nach Spearman-Rho für Patient:innen, die kein Delir postoperativ entwickelten (r=-0,452, p=0,011). In der anderen Subgruppe lag keine entsprechende Signifikanz vor (r=-0,02, p=0,933,). Wie unter 3.2 beschrieben, fand sich innerhalb der gesamten Studienpopulation eine Korrelation des Alters mit der präoperativen ChE-Aktivität. In der Auswertung der Subgruppen zeichnete sich ebenfalls eine Altersdifferenz ab. Patient:innen die kein Delir postoperativ entwickelten, wiesen dabei ein niedrigeres medianes Alter sowie eine höhere Aktivität der ChE auf (75 vs. 70 Lj.). Hierbei fand sich aber mit einem p=0,074 keine Signifikanz für diesen Altersunterschied (s. Tabelle 15). Neben der Korrelation des Alters mit der präoperativen ChE-Aktivität, konnte eine entsprechende Korrelation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patient:innen aufgezeigt werden (s. Tabelle 14, Abbildung 6). Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen bekannten Risikofaktor für das Auftreten des Delirs. Folglich bestehen zwei mögliche Gründe für die fehlende Differenz der kognitiven Leistungsfähigkeit. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass der Mini-Cog-Test die kognitive Leistungsfähigkeit nicht ausreichend erfasst. Diesbezüglich fand die weitere Auswertung der Daten anhand des CDT nach Shulman et al. statt, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede aufzeigen konnte. Andererseits korreliert das Alter der Patient:innen signifikant mit der kognitiven Leistungsfähigkeit. Somit legt ein fehlender signifikanter Altersunterschied der Gruppen mit bzw. ohne Delir auch eine fehlende Differenz bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit nahe. Diese Beobachtung kann der kleinen Studienpopulation geschuldet sein. Folglich konnte kein Faktor ausfindig gemacht werden, der signifikant innerhalb der beiden Gruppen differierte und die Diskrepanz zwischen der präoperativen ChE-Aktivität erklärte.

Andererseits kam es perioperativ zu einem stärkeren Abfall der Enzymaktivität, der sich in dem Delir negativen Patientenkliientel ausgeprägter darstellte. Damit einhergehend, glichen sich die ChE-Aktivitäten postoperativ an, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Faktoren, die einen solchen Abfall bedingen und mit einem operativen Eingriff einhergehen, sind insbesondere die Operation selbst sowie Medikamente, die während einer solchen appliziert werden. Entsprechend der Pathophysiologie sowie den Beobachtungen von Zivkovic et al. müsste ein intensiverer Abfall mit invasiverem beziehungsweise massiverem Trauma einhergehen (71, 72). Rump et al. sowie Shearer und Russell konnten dabei zeigen, dass es zu einem signifikanten Abfall der ChE-Aktivität mit dem Beginn des kardiopulmonalen Bypasses kommt. Hierbei fand keine Beeinflussung der Enzymaktivität durch die unterschiedlichen Interventionen statt. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass lediglich Patient:innen mit physiologischen Ausgangswerten betrachtet wurden (100, 106). Innerhalb dieser Arbeit wurde die Intensität der Operation anhand des durchgeführten Eingriffes sowie der Länge des kardiopulmonalen Bypasses bemessen. Eine Unterscheidung zwischen Eingriffen mit und ohne kardiopulmonalen Bypass war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die durchgeführten operativen Interventionen. Jedoch differierte die kardiopulmonale Bypass-Zeit mit einem $p=0,026$ signifikant zwischen den beiden Subgruppen. Hierbei wiesen Patient:innen, die einen geringeren perioperativen ChE-Aktivitätsabfall zeigten, eine längere Bypass-Zeit auf (s. Tabelle 10, Tabelle 15 und Tabelle 17). Die Deutung dieser Beobachtung bleibt unter der Berücksichtigung obiger Aufführungen sowie aufgrund fehlender Referenzen und der kleinen Studienpopulation offen. Entsprechend der Prämedikation oder des perioperativen medikamentösen Regimes zeigten sich keine Unterschiede in den Subgruppen bezüglich der ChE-Aktivitätsänderung. Dementsprechend muss der unterschiedlichen Intensität des Abfalls ein anderer Mechanismus zugrunde liegen. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung kann eine durchschnittliche Minimalaktivität der ChE sein, die nicht unterschritten werden kann.

Die Cholinesterasen sind Teil des cholinergen Systems und an der Steuerung der cholinergen Aktivität beteiligt. Im Rahmen der Neurotransmitter sind sie an der Aufrechterhaltung einer Homöostase beteiligt. Eine massive Überaktivität der unterschiedlichen Neurotransmittersysteme geht dabei zum Teil mit lebensbedrohlichen Zuständen einher. Kommt es zu einer exzessiven Abnahme der Cholinesterase, wie beispielsweise im Rahmen von Intoxikationen, resultiert diese in einer cholinergen Krise.

Zu den entsprechenden Symptomen gehören unter anderem eine Bradykardie, ein Bronchospasmus sowie delirante Zustände. Hierbei ist sowohl die AChE als auch die ChE an einer entsprechenden Regulation beteiligt (107). Um diese Hypothese zu verifizieren oder falsifizieren sind weitere Studien notwendig. Weiterhin ist bekannt, dass das Delir aufgrund eines ACh-Mangels im BF sowie durch inflammatorische Prozesse bedingt ist. Die Regulation dieser Inflammation erfolgt unter anderem durch das cholinerge System. Fehlt das negative cholinerge Feedback, beispielsweise nach einer Vagotomie, ist dies mit einer überschießenden Inflammationsreaktion und einem vermehrten Auftreten von Desorientiertheit sowie Schockzuständen vergesellschaftet (62). Da sich das Delir in dieser Studie postoperativ entwickelte, war der Auslöser der operative Eingriff. Ein solcher geht mit inflammatorischen Reaktionen einher. Innerhalb dieser Arbeit zeigte sich präoperativ kein signifikanter Unterschied der laborchemischen Entzündungsmarker (CRP, Leukozyten). Postoperativ wurden sie innerhalb der Arbeit nicht miterfasst, da sich durch die Operation und die extrakorporale Zirkulation ohnehin erhöht sind. Ren et al. konnten ähnliche Ergebnisse des Delirs zeigen. Auch sie fanden präoperativ keine Veränderungen. Eine postoperative Analyse ergab eine signifikante Differenz der CRP-Werte bei Patient:innen die ein Delir entwickelten im Vergleich zu der restlichen Studienpopulation (108). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Forschungsgruppe Vasunilashorn et al.. Anstelle des CRP untersuchten sie die Aktivität von Interleukinen. Insbesondere ein postoperativer Anstieg des IL-6 sowie IL-2 war signifikant mit dem Auftreten eines POD assoziiert (109). Da das cholinerge System eine inflammatorische Reaktion supprimiert und sich aus einer fehlenden Steigerungsmöglichkeit dieses Systems eine überschießende Inflammation ergibt, scheint eine Korrelation der postoperativen Inflammation und der präoperativen ChE-Aktivität möglich. Aufgrund dieser Beobachtung sowie unter Berücksichtigung der Pathophysiologie des Delirs, ergibt sich eine mögliche Ursache für die Entwicklung des POD. Demzufolge stellt sich weiterhin die Frage, ob eine perioperative Therapie mit ChE-Inhibitoren eine inflammatorische Reaktion dämpfen und folglich das Auftreten eines Delirs reduzieren kann. Spies et al. untersuchten die perioperative Physostigmin-Gabe bei Patient:innen, die sich einem leberchirurgischen Eingriff unterzogen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Delirs postoperativ und der perioperativen Gabe von Physostigmin (110).

Weiterhin wurde initial das Nebenzielkriterium III und IV formuliert. Hierbei geht es zum einen um das Vorliegen einer möglichen Korrelation der ChE-Aktivität mit dem Auftreten des postoperativen Delirs sowie dem prädiktiven Wert der ChE-Aktivität. Anhand der Ergebnisse ließ sich eine höchst signifikante Differenz der präoperativen ChE-Aktivität im Bezug zum Auftreten des postoperativen Delirs nachweisen. Hierbei wiesen Patient:innen, die ein Delir entwickelten, eine geringe Grundaktivität auf. Die genaue Ursache dieser Beobachtung bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt und unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstands ungeklärt. Sie deckt sich jedoch, wie oben bereits erwähnt, mit den beschriebenen pathophysiologischen Grundlagen des Delirs sowie den Ergebnissen anderer Publikationen. So fanden Cerejeira et al. ebenfalls eine entsprechende signifikante Differenz (73). Folglich konnte die logistische Regression eine hoch signifikante Korrelation zwischen der präoperativen ChE-Aktivität und der postoperativen Delirwahrscheinlichkeit nachweisen. Hierbei zeigte sich eine umgekehrte Korrelation der beiden Merkmale. Mit abnehmender präoperativer ChE-Aktivität stieg das Risiko für die Entwicklung eines Delirs postoperativ. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Lin et al., die einen signifikanten Zusammenhang der ChE-Aktivität und dem Delir bei Patient:innen nachweisen konnten, die sich einer Hüft- oder Knie-Operation in kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie unterzogen haben. Sie wiesen eine höchst signifikante Korrelation der zerebrospinalen ChE-Aktivität präoperativ mit dem Auftreten des postoperativen Delirs nach. Eine ROC-Analyse für die ChE-Aktivität im Bezug zum Auftreten des Delirs ergab eine Sensitivität von 90,2% bei einer Spezifität von 89,3%. Zudem zeigte sich eine Korrelation der Zerebrospinal- mit der Plasmaaktivität (111). Auch innerhalb dieser Arbeit konnte anhand einer ROC-Analyse eine entsprechende Korrelation der präoperativen ChE-Aktivität im Plasma mit dem Delir postoperativ nachgewiesen werden. Bei einem Cut-off von 6,45 kU/l ergab sich eine Sensitivität von 77,4% sowie eine Spezifität von 75%. Somit zeigt sich die gleiche Tendenz der Ergebnisse. Lin et al. verzichteten auf eine ROC-Analyse des präoperativen Plasmaspiegels, sodass ein Vergleich sowohl des Cut-Off Wertes, als auch der Sensitivität und Spezifität nicht möglich ist (111). Dennoch handelt es sich bei dem Delir um eine akute kognitive Funktionsstörung. Folglich handelt es sich um eine zerebrale Störung, die vor allem durch einen ACh-Mangel des BF, also intrazerebral, bedingt ist. Somit scheint es plausibel, dass die zerebrospinale Messung der ChE-Aktivität einen höheren prädiktiven Wert für das Delir besitzt und mit einer höheren Sensitivität als auch Spezifität einhergeht. Andererseits stellt die Aktivitätsbestimmung im Plasma ein weniger invasives und etablierteres Verfahren, mit einer deutlich geringeren Komplikationsrate dar.

5 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine prospektive Observationsstudie, mit dem Ziel einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Delirs postoperativ sowie der ChE-Aktivität nachzuweisen. Den größten limitierenden Einfluss auf diese Arbeit hat dabei die kleine Studienpopulation. Hierbei ergab sich die Eingrenzung der Teilnehmerzahl anhand einer Poweranalyse unter Anwendung der formulierten Ein- sowie Ausschlusskriterien und unter Berücksichtigung der Daten von Müller et al. Aufgrund dieser Daten sowie anhand der Arbeit von John et al. wurde initial nicht von einer Assoziation der ChE-Aktivität mit dem Delir ausgegangen (74, 105). Folglich schränkt die kleine Studienpopulation die Betrachtung von möglichen anderen Einflussfaktoren auf das Delir oder die ChE-Aktivität ein. So zeigten sich in mehreren Fällen bivalente Ergebnisse bei der Signifikanzberechnung der Daten, die sich nicht weiter verifizieren oder falsifizieren ließen. Beispielhaft hierfür sind das Alter der Patient:innen sowie die Auswirkung der anticholinergen Last auf die ChE-Aktivität zu nennen. Um diese Faktoren genauer zu eruieren wäre eine größere Studienpopulation von Nöten. Weiterhin fand durch die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien eine Homogenisierung des Patientenkollektivs bezüglich ihres Alters, des operativen Eingriffes sowie der Vorerkrankungen statt. Einerseits nehmen hierdurch mögliche Störfaktoren, wie beispielsweise die Invasivität des operativen Eingriffes, einen kleineren Einfluss auf die Ergebnisse. Andererseits lassen sich die Resultate schlechter auf die Allgemeinbevölkerung oder entsprechende Risikogruppen, wie alle sich in intensivmedizinischer Behandlung befindlicher Patient:innen, übertragen.

Weiterhin stellten sich die erfassten Parameter teilweise als unzureichend dar. Einer dieser ist die AChE-Aktivität. So wurde lediglich die ChE-Aktivität, nicht jedoch die AChE-Aktivität ermittelt. Diesbezüglich zeigten neuere Studien einen Zusammenhang zwischen beiden Cholinesterasen und dem Delir postoperativ (111). Eine entsprechende Erfassung wäre, wie im Rahmen der CESARO-Studie unter Zuhilfenahme eines Point-of-Care-Systems, möglich gewesen (74). Zudem fand die inflammatorische Reaktion nur bedingt Berücksichtigung. Als laborchemische Entzündungszeichen wurden vor allem die Leukozytenzahl sowie das CRP berücksichtigt. Im Rahmen anderer Studien konnte jedoch insbesondere das IL-6 und IL-2 als Marker für das Delir nachgewiesen werden. Hierbei scheint neben dem Einfluss einer bestehenden Inflammation insbesondere die perioperative Veränderung eine Rolle zu spielen (109, 112). Da die laborchemischen Parameter lediglich präoperativ berücksichtigt wurden, lässt sich über deren postoperativen Verlauf keine Aussage treffen.

Letztlich sind Faktoren nicht miterfasst worden, die die ChE-Aktivität beeinflussen. Bezüglich der präoperativen Enzymaktivität fanden einige mögliche Einflussgrößen, wie unter anderem die Hausmedikation der Patient:innen ihre Berücksichtigung, konnten aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse jedoch nicht abschließend bewertet werden. Weiterhin fehlte es an der Erfassung möglicher Einflussfaktoren, die mit der Intensität des perioperativen Abfalls in einem Zusammenhang stehen. Hierbei wären zum einen die unterschiedlichen perioperativen Abläufe, wie die Narkoseeinleitung, der Operationsbeginn und das Ende dieser, von Bedeutung. So könnte bei der perioperativen ChE-Aktivitätsänderung zwischen operations- und anästhesiebedingten Einflüssen unterschieden werden. Diesbezüglich wären intraoperative Messungen von Nöten gewesen. So wiesen Rump et al. sowie Shearer und Russell einen Zusammenhang zwischen dem Abfall der ChE-Aktivität perioperativ und dem Beginn des kardiopulmonalen Bypasses nach. Sie schlossen jedoch ausschließlich Patient:innen mit normwertigen präoperativen ChE-Aktivitäten ein. Dieser Umstand ist der Ausrichtung und der Planung dieser Arbeit sowie der zugrunde gelegten Studienlage geschuldet. Hier zeigten sich keine signifikanten Differenzen bezüglich des perioperativen Verlaufes sowie der Korrelation zum Delir postoperativ (74, 105).

6 Zusammenfassung

Etwa ein Drittel der Patient:innen auf Intensivstationen sowie nach herzchirurgischen Interventionen, entwickeln im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes ein Delir. Dabei ist das Auftreten sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch einem längeren Intensivaufenthalt vergesellschaftet. Zur genauen Pathophysiologie des Delirs existieren multiple, sich teilweise ergänzende Theorien, in deren Zentrum eine Neurotransmitterdysbalance sowie ein ACh-Mangel innerhalb des basalen Vorderhirns stehen. Die Regulation des ACh-Gleichgewichts ist eine Hauptkomponente des cholinergen Systems. Neben einer Modulation der ACh-Sekretion erfolgt die Spiegelregulation überwiegend durch Cholinesterasen. Die ChE ist dabei Forschungsbestandteil aktueller Studien zum Delir. Alterationen könnten mit dem Auftreten des Delirs vergesellschaftet sein und ein mögliches Ziel für eine Pharmakotherapie bieten.

Ziel dieser Arbeit war es perioperative Schwankungen der ChE-Aktivität zu detektieren sowie eine mögliche Assoziation zum Delir zu identifizieren. Entsprechend der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien wurden einundfünfzig Patient:innen rekrutiert und in die Studie inkludiert. Die Erfassung der ChE-Aktivität erfolgte sowohl prä- als auch postoperativ. Es fanden zudem mögliche Einflussfaktoren, wie die ADS, das Alter oder die Kognition Berücksichtigung. Das Delir wurde postoperativ, anhand der CAM-ICU für intubierte, sowie anhand eines modifizierten 4AT für verbal kommunikationsfähige Patient:innen, untersucht.

Innerhalb der Studienpopulation resultierte perioperativ eine hoch signifikante Abnahme der ChE-Aktivität (Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test $p<0{,}001$). Als mögliche Einflussfaktoren auf die präoperative Enzymaktivität deuteten das Alter (Korrelation nach Person $r=-0{,}362$, $p=0{,}009$) sowie die ADS (Kendal-Tau $r=-0{,}228$, $p=0{,}047$; Spearman-Rho $r=-0{,}274$, $p=0{,}051$). Postoperativ entwickelten 20 Patient:innen (39%) ein Delir. Hierbei zeigte sich präoperativ eine höchst signifikante Differenz der ChE-Aktivität zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U Test $p<0{,}001$). Zudem fiel sowohl bei den Delir positiven als auch bei den Delir negativen Patient:innen die Enzymaktivität perioperativ signifikant ab (Wilcoxon Test $p<0{,}001$ vs. $p=0{,}017$, positiv vs. negativ). Postoperativ differierten die ChE-Aktivitäten nicht voneinander (Mann-Whitney-U Test $p=0{,}334$).

Innerhalb der univarianten Analyse fanden sich weiterhin der logistische EuroScore, die Hämoglobinkonzentration, die Thrombozytenzahl sowie die kardiopulmonale Bypass-Zeit als Risikofaktoren für das Delir. Die binär logistische Regression zeigte lediglich die präoperative ChE-Aktivität als Prädiktor für ein solches ($p=0{,}005$; $Exp(B)=0{,}449$; 95% Konfidenzintervall = 0,258-0,783; Cox & Snell $R^2=0{,}238$; Nagelkerke $R^2=0{,}323$).

Hierbei fand sich in einer angeschlossenen ROC-Analyse eine AUC von 0,815 (95% Konfidenzintervall = 0,697-0,932; p>0,001). Bei einem Cut-off Wert von 6,45 kU/l lag die Sensitivität der präoperativen ChE-Aktivität für das Delir bei 77,4% mit einer Spezifität von 75%.

Als Resultat dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang der präoperativen ChE-Aktivität mit dem Delir bei herzchirurgischen Patient:innen identifiziert werden. Der genaue Pathomechanismus dieser Assoziation ist nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Forschung. Hierbei sollten präoperative Einflussfaktoren sowie perioperative inflammatorische Prozesse ihre Berücksichtigung finden.

7 Abstract

Approximately one-third of the patients in intensive care unit develop delirium after cardiac surgery. It is known that there is association with both, longer ICU-stay, and longtime mortality. Until now the pathophysiology of delirium is not totally clarified but different models exist. All these describe mechanism leading to a disbalance in neurotransmitter especially a cerebral ACh decline. A loss of attention and memory function is known to be associated with an impaired ACh level of the basal forebrain. These are two main symptoms of delirium. The regulation of ACh level base on two different mechanisms. First, the secretion and second the elimination in which cholinesterase's take a central role. Therefore, the current research on delirium focuses on alteration in ChE-activity. It may also be a potential target for pharmacotherapeutic agents in delirium therapy.

The main aim of this study was to detect perioperative alterations in ChE activity. Furthermore, to identify possible association between these alterations and the postoperative delirium. Fifty-one patients were recruited and included in the study by fulfilling the chosen inclusion criteria. The ChE activity was recorded both pre- and postoperatively. Possible influencing factors, such as ADS, age, or cognitive performance, were also considered. To detect delirium, intubated patients were tested using the CAM-ICU. The 4AT was used for awake and verbally communicable patients.

Within the study population, a highly significant decrease in ChE activity was found perioperatively (Wilcoxon signed-rank test $p<0.001$). Possible influencing factors on preoperative enzyme activity were age (Person correlation $r=-0.362$, $p=0.009$) and ADS (Kendal-Tau $r=-0.228$, $p=0.047$; Spearman-Rho $r=-0.274$, $p=0.051$). 20 patients (39%) developed a delirium postoperatively. By comparing patients with and without POD there was a significant difference in preoperative ChE activity detected (Mann-Whitney-U test $p<0,001$). Also, both groups showed a significant decrease in enzyme activity perioperatively (Wilcoxon signed-rank test $p<0,001$ vs. $p=0.017$, positive vs. negative). There was no influencing factor found causing that decline in enzyme activity. Postoperatively ChE activity did not differ significant (Mann-Whitney-U Test $p=0.334$).

An univariant analysis revealed logistic EuroScore, hemoglobin concentration, platelet count and cardiopulmonary bypass time as potential risk factors for developing delirium. By including these factors into a binary logistic regression only the preoperative ChE activity was left to be associated with postoperative delirium ($p=0.005$; $Exp(B)=0.449$; 95% confidence interval = 0.258-0.783; Cox & Snell $R^2=0.238$; Nagelkerke $R^2=0.323$).

Based on these data, a ROC analysis showed an AUC of 0,815 (95% confidence interval=0.697-0.932; p>0.001). By defining a cut-off ChE activity of 6,45 kU/l, a sensitivity of 77,4% and a specificity of 75% was achieved.

This study identified a significant association of preoperative ChE activity with postoperative delirium in patients after cardiac surgery. The precise mechanism of that association has not yet been clarified and requires further research. Preoperative influencing factors as well as perioperative inflammatory processes should be considered.

8 Literaturverzeichnis

1. e.V. AdWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) 2021 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf.
2. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(11):1092-7.
3. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. Jama. 2004;291(14):1753-62.
4. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, Remschmidt H, Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015 ed. Bern: Bern : Hogrefe Verlag; 2015.
5. American Psychiatric A. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5® : Deutsche Ausgabe herausgegeben von Peter Falkai und Hans-Ulrich Wittchen, mitherausgegeben von Manfred Döpfner, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Winfried Rief, Henning Saß und Michael Zaudig: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2018. Available from: https://elibrary.hogrefe.com/book/10.1026/02803-000.
6. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine. 2018;46(12):2029-35.
7. Inouye SK. Predisposing and Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Older Patients. Dementia and geriatric cognitive disorders. 1999;10(5):393-400.
8. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. The Journal of Clinical Pharmacology. 2006;46(12):1481-6.
9. Gernhardt C, Kluge S, Meon M, Schmidtke C, Karluss A, Sedemund-Adib B, et al. [Risk Factors for Postoperative Delirium after Cardiac Surgery]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2017;85(5):274-9.
10. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, et al. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. Annals of surgery. 2013;257(6):1160-7.
11. Pun BT, Ely EW. The Importance of Diagnosing and Managing ICU Delirium. CHEST. 2007;132(2):624-36.
12. Radtke FM, Spies C. Nur nicht den Kopf verlieren! Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS. 2010;45(02):104-5.
13. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative Risk Assessment for Delirium After Noncardiac Surgery: A Systematic Review. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(10):1578-89.
14. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. Critical care medicine. 2012;40(1):112-8.
15. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. The Journal of international medical research. 2010;38(5):1584-95.

16. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical care medicine. 2001;29(7):1370-9.
17. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive care medicine. 2001;27(5):859-64.
18. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Crit Care. 2012;16(4):R115-R.
19. Petersen SE, Sporns O. Brain Networks and Cognitive Architectures. Neuron. 2015;88(1):207-19.
20. Heckers S, Geula C, Mesulam MM. Cholinergic innervation of the human thalamus: Dual origin and differential nuclear distribution. Journal of Comparative Neurology. 1992;325(1):68-82.
21. Bloem B, Poorthuis R, Mansvelder H. Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. 2014;8(17).
22. Passetti F, Levita L, Robbins TW. Sulpiride alleviates the attentional impairments of rats with medial prefrontal cortex lesions. Behavioural brain research. 2003;138(1):59-69.
23. Van der Werf YD, Scheltens P, Lindeboom J, Witter MP, Uylings HBM, Jolles J. Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. Neuropsychologia. 2003;41(10):1330-44.
24. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. International journal of geriatric psychiatry. 2018;33(11):1428-57.
25. Jenewein J, Büchi S. The neurobiology and pathophysiology of delirium. Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie. 2007;158:360-7.
26. Maldonado J. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2013;21:1190-222.
27. Crowell EB, Jr., Ketchum JS. The treatment of scopolamine-induced delirium with physostigmine. Clinical pharmacology and therapeutics. 1967;8(3):409-14.
28. Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt P, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. Pharmacology research & perspectives. 2017;5(3):e00310.
29. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? Trends in neurosciences. 1999;22(6):273-80.
30. Eckenstein FP, Baughman RW, Quinn J. An anatomical study of cholinergic innervation in rat cerebral cortex. Neuroscience. 1988;25(2):457-74.
31. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic Basal Forebrain Neurons Burst with Theta during Waking and Paradoxical Sleep. The Journal of Neuroscience. 2005;25(17):4365.
32. Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, Paulsen O. Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. Nature. 1998;394(6689):186-9.
33. Tamura Y, Chiba S, Takasaki H, Tabata K, Ishimaru Y, Ishimoto T. Biperiden-induced delirium model in rats: a behavioral and electroencephalographic study. Brain research. 2006;1115(1):194-9.
34. Palanca BJA, Wildes TS, Ju YS, Ching S, Avidan MS. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. British journal of anaesthesia. 2017;119(2):294-307.

35. Kimchi EY, Neelagiri A, Whitt W, Sagi AR, Ryan SL, Gadbois G, et al. Clinical EEG slowing correlates with delirium severity and predicts poor clinical outcomes. Neurology. 2019;93(13):e1260-e71.
36. Parikh V, Kozak R, Martinez V, Sarter M. Prefrontal Acetylcholine Release Controls Cue Detection on Multiple Timescales. Neuron. 2007;56(1):141-54.
37. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. Journal of psychosomatic research. 2008;65(3):229-38.
38. Field RH, Gossen A, Cunningham C. Prior Pathology in the Basal Forebrain Cholinergic System Predisposes to Inflammation-Induced Working Memory Deficits: Reconciling Inflammatory and Cholinergic Hypotheses of Delirium. The Journal of Neuroscience. 2012;32(18):6288.
39. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Seminars in Immunopathology. 2017;39(5):517-28.
40. Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. J Intern Med. 2009;265(6):663-79.
41. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9(1):46-56.
42. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. Brain, Behavior, and Immunity. 2017;60:1-12.
43. Cunningham CJG. Microglia and neurodegeneration: The role of systemic inflammation. 2013;61.
44. Bradl M. Immune control of the brain. Springer Seminars in Immunopathology. 1996;18(1):35-49.
45. Naparstek Y, Ben-Nun A, Holoshitz J, Reshef T, Frenkel A, Rosenberg M, et al. T lymphocyte lines producing or vaccinating against autoimmune encephalomyelitis (EAE). Functional activation induces peanut agglutinin receptors and accumulation in the brain and thymus of line cells. European Journal of Immunology. 1983;13(5):418-23.
46. Harry GJ, Kraft AD. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(10):1265-77.
47. Buttini M, Boddeke H. Peripheral lipopolysaccharide stimulation induces interleukin-1β messenger RNA in rat brain microglial cells. Neuroscience. 1995;65(2):523-30.
48. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2008;63(7):764-72.
49. Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. Neuroscience. 1999;88(1):193-200.
50. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. Arthritis Res Ther. 2014;16(6):504-.
51. Weismuller K, Bauer M, Hofer S, Weigand MA. [The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis]. Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS. 2010;45(9):574-8; quiz 9.
52. Ignatowski TA, Gallant S, Spengler RN. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge. Journal of neuroimmunology. 1996;65(2):107-17.
53. Goehler LE, Gaykema RPA, Hammack SE, Maier SF, Watkins LR. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. Brain research. 1998;804(2):306-10.

54. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The Role of the Vagus Nerve in Cytokine-to-Brain Communication. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998;840(1):289-300.
55. Mascarucci P, Perego C, Terrazzino S, De Simoni MG. Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1β. Neuroscience. 1998;86(4):1285-90.
56. Goehler LE, Gaykema RPA, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. Autonomic Neuroscience. 2000;85(1):49-59.
57. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. Brain, behavior, and immunity. 2007;21(2):153-60.
58. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, et al. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(13):5219.
59. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature. 2003;421(6921):384-8.
60. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105(31):11008-13.
61. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science. 2011;334(6052):98-101.
62. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458-62.
63. Su X, Matthay MA, Malik AB. Requisite role of the cholinergic alpha7 nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing Gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. J Immunol. 2010;184(1):401-10.
64. J. L, C. D. Acetylcholinesterase (AChE: Acetylcholin-Acetylhydrolase EC 3.1.1.7) und Cholin-esterase (ChE; Acylcholin-Acylhydrolase EC 3.1.1.8) [Biomonitoring Methods in German language, 1991]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
65. Rosas-Ballina M, Valdés-Ferrer SI, Dancho ME, Ochani M, Katz D, Cheng KF, et al. Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation. Brain, behavior, and immunity. 2015;44:19-27.
66. Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, et al. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain, behavior, and immunity. 2009;23(1):41-5.
67. Thomas L, Ansorg R, Barlage S. 1.6 Cholinesterasen (ChE). In: Thomas L, editor. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik 7. Auflage ed. Frankfurt/Main, Ger: Th-Books GmbH; 2008. p. 82-8.
68. Jokanovic M, Maksimović M. Abnormal cholinesterase activity: Understanding and interpretation. European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry : journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies. 1997;35:11-6.
69. Temel HE, Temel T, Cansu DU, Ozakyol A. Butrylcholinesterase activity in chronic liver disease patients and correlation with Child-Pugh classification and MELD scoring system. Clinical laboratory. 2015;61(3-4):421-6.

70. S Schneider L. A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease. Dialogues Clin Neurosci. 2000;2(2):111-28.
71. Zivkovic AR, Bender J, Brenner T, Hofer S, Schmidt K. Reduced butyrylcholinesterase activity is an early indicator of trauma-induced acute systemic inflammatory response. Journal of inflammation research. 2016;9:221-30.
72. Zivkovic AR, Schmidt K, Sigl A, Decker SO, Brenner T, Hofer S. Reduced serum butyrylcholinesterase activity indicates severe systemic inflammation in critically ill patients. Mediators of inflammation. 2015;2015:274607.
73. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. Age and ageing. 2011;40(5):621-6.
74. Muller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, et al. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. European journal of anaesthesiology. 2019;36(2):114-22.
75. O'Keeffe ST, A NC. Postoperative delirium in the elderly. British journal of anaesthesia. 1994;73(5):673-87.
76. Candy JM, Perry RH, Perry EK, Irving D, Blessed G, Fairbairn AF, et al. Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Journal of the neurological sciences. 1983;59(2):277-89.
77. Vogels OJ, Broere CA, ter Laak HJ, ten Donkelaar HJ, Nieuwenhuys R, Schulte BP. Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 1990;11(1):3-13.
78. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Prediction of delirium after cardiac surgery and the use of a risk checklist. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2012;12(3):284-92.
79. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. European heart journal. 2003;24(9):881-2.
80. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 1999;15(6):816-23.
81. Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke K-D, et al. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. J Clin Anesth. 2020;61:109632.
82. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Archives of internal medicine. 2009;169(14):1317-24.
83. Bartus R, Dean R, Beer B, Lippa A. Bartus RT, Dean III RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunctions. Science 217: 408-417. Science. 1982;217:408-14.
84. Roy R, Niccolini F, Pagano G, Politis M. Cholinergic imaging in dementia spectrum disorders. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(7):1376-86.
85. Sirviö J, Kutvonen R, Soininen H, Hartikainen P, Riekkinen PJ. Cholinesterases in the cerebrospinal fluid, plasma, and erythrocytes of patients with Alzheimer's disease. Journal of neural transmission. 1989;75(2):119-27.
86. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. International journal of geriatric psychiatry. 2000;15(11):1021-7.
87. Scanlan J, Borson S. The Mini-Cog: receiver operating characteristics with expert and naive raters. International journal of geriatric psychiatry. 2001;16(2):216-22.

88. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Internal Medicine. 2015;175(9):1450-8.
89. Blaauwen DH, Poppe WA, Tritschler W. Cholinesterase (EC 3.1.1.8) mit Butyrylthiocholin-iodid als Substrat: Referenzwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht unter Berücksichtigung hormonaler Einflüsse und Schwangerschaft1983.
90. Dörner K. 14.2.3 Cholinesterase (ChE). In: Dörner K, Deufel T, Dörner R, Haschke-Becher E, Heppner HJ, Kiehntopf M, et al., editors. Klinische Chemie und Hämatologie. 8. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 461-3.
91. Roche-Diagnostics-GmbH. CHE2 - Cholinesterase Gen.22016.
92. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. Annals of Internal Medicine. 1998;129(6):433-40.
93. Guller U, Anstrom KJ, Holman WL, Allman RM, Sansom M, Peterson ED. Outcomes of early extubation after bypass surgery in the elderly. The Annals of thoracic surgery. 2004;77(3):781-8.
94. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary Management of Sedation and Analgesia in Critical Care. Semin Respir Crit Care Med. 2001;22(02):211-26.
95. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical care medicine. 2001;29(12):2258-63.
96. Chanques G, Payen JF, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. Intensive care medicine. 2009;35(12):2060-7.
97. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, Mazzola P, Turco R, Gentile S, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. Age and ageing. 2014;43(4):496-502.
98. Maclullich AM, Ryan T, Cash H. The 4AT 2011 [Available from: https://www.the4at.com.
99. Guenther U, Wolke M, Schelling R, Kohse KP, Book M, Dewald O, et al. Low cholinesterase activity is a risk factor for delirium after cardiac surgery: A prospective cohort study. European journal of anaesthesiology. 2021;38(5):554-6.
100. Shearer ES, Russell GN. The effect of cardiopulmonary bypass on cholinesterase activity. Anaesthesia. 1993;48(4):293-6.
101. Galli A, Ranaudo E, Giannini L, Costagli C. Reversible Inhibition of Cholinesterases by Opioids: Possible Pharmacological Consequences. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1996;48(11):1164-8.
102. Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zucchero CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. International journal of geriatric psychiatry. 1993;8(6):487-96.
103. Simen AA, Bordner KA, Martin MP, Moy LA, Barry LC. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. Ther Adv Chronic Dis. 2011;2(3):175-95.
104. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2018;4:575-90.
105. John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, et al. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. Journal of intensive care. 2017;5:29.
106. Rump AFE, Schierholz J, Biederbick W, Theisohn M, Diefenbach C, Abel M, et al. Pseudocholinesterase-Activity Reduction during Cardiopulmonary Bypass: The Role of

Dilutional Processes and Pharmacological Agents. General Pharmacology: The Vascular System. 1999;32(1):65-9.
107. Ohbe H, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Cholinergic Crisis Caused by Cholinesterase Inhibitors: a Retrospective Nationwide Database Study. Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology. 2018;14(3):237-41.
108. Ren Q, Wen YZ, Wang J, Yuan J, Chen XH, Thapa Y, et al. Elevated Level of Serum C-reactive Protein Predicts Postoperative Delirium among Patients Receiving Cervical or Lumbar Surgery. BioMed research international. 2020;2020:5480148.
109. Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK, Libermann TA, Jones RN, Alsop DC, et al. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2015;70(10):1289-95.
110. Spies CD, Knaak C, Mertens M, Brockhaus WR, Shadenok A, Wiebach J, et al. Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: A double-blinded randomised controlled trial. European journal of anaesthesiology. 2021.
111. Lin X, Tang J, Liu C, Li X, Cao X, Wang B, et al. Cerebrospinal fluid cholinergic biomarkers are associated with postoperative delirium in elderly patients undergoing Total hip/knee replacement: a prospective cohort study. BMC Anesthesiology. 2020;20.
112. McNeil JB, Hughes CG, Girard T, Ware LB, Ely EW, Chandrasekhar R, et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. PLoS One. 2019;14(12):e0226412.
113. 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.

9 Anhang

Patienteninformation

Pat.Info:Vers.2.0_Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen
PD U.Günther/ A.Diers 05.02.2019

KLINIKUM OLDENBURG
Medizinischer Campus Universität Oldenburg

Patienteninformation

Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Im Folgenden möchten wir Sie über eine wissenschaftliche Untersuchung informieren, die wir in unserem Klinikum durchführen und für die wir Sie um Ihre Teilnahme bitten.
Die Butyrylcholinesterase ist wichtig für den Stoffwechsel in den Nervenzellen des Gehirns. Während großer Operationen wird deren Aktivität manchmal vermindert. Die Gründe hier sind noch nicht ausreichend erforscht, auch die Veränderungen dieses Laborwertes im Laufe einer intensivmedizinischen Behandlung sind noch nicht bekannt. Deshalb führen wir eine Untersuchung durch, in der wir den Verlauf dieses speziellen Laborwertes bei herzchirurgischen Operationen untersuchen.
Bei Ihnen ist eine herzchirurgische Operationen notwendig. Daher bitten wir Sie, an unserer Untersuchung teilzunehmen, damit wir die Aktivität der Butyrylcholinesterase vor und nach der Operation bestimmen dürfen.
Dies ist für Sie mit nur minimalen Umständen, aber keinem Risiko verbunden. Die Messung der Werte erfolgt aus den Blutabnahmen, die bei Ihnen im Rahmen Ihrer Behandlung ohnehin durchgeführt werden müssen. Der Zeitraum der Studie erstreckt sich bis zum fünften Tag nach der Operation. Hier haben Sie den Vorteil einer zusätzlichen ärztlichen Visite durch einen Prüfarzt, der Sie nach ihrem Befinden befragt und Sie nach der Operation auch speziell auf Hinweise für eine Konzentrationsstörung untersucht.
Neben diesen zusätzlichen Arztbesuchen und den o.g. Laboruntersuchungen unterscheidet sich die Behandlung von Patienten, die an der Studie teilnehmen und Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen, in keiner Weise.
Die erhobenen Daten werden in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form dokumentiert, statistisch ausgewertet und elektronisch gespeichert. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Die Bestimmungen des Bundesdatenschutzes werden jederzeit eingehalten. Eine Rückführung von erhobenen Daten auf bestimmte Patienten ist nur durch die Prüfärzte oder behördlich genehmigte Personen anhand von Prüfkennzeichnungen möglich.

Sollten Sie Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen, führt das zur Löschung der Daten, sofern sie nicht aus dokumentationsrechtlichen Gründen aufbewahrt werden müssen.

Universitätsklinik für Anästhesiologie/ Intensivmedizin/ Notfallmedizin/ Schmerztherapie

Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg

Direktor:
Prof. Dr. med. A. Weyland, D.E.A.A.

Telefon:
0441-403-2571
Telefax
0441-403-2655

Datum:
25.02.2019

Geschäftsführer:
Dr. Dirk Tenzer
Dr. Rainer Schoppich

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Margrit Comty

Erfüllungsort und Gerichtsstand
Oldenburg/Oldb.

HR B 4157

IK-Nr. 260 340 740

KTQ-Zertifikat

Pat.Info:Vers.2.0_Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen
PD U.Günther/ A.Diers 05.02.2019

Ihre Teilnahme erfolgt freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung, zurückziehen.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, wir bitten Sie herzlich um Ihre Teilnahme an unserer Studie. Nur durch wissenschaftliche Untersuchungen kann das medizinische Wissen wachsen und damit zukünftigen Patienten besser geholfen werden. Wenn Sie sich nicht zu einer Studienteilnahme entschließen können, werden wir Sie natürlich mit der gleichen Sorgfalt und dem gleichen Engagement behandeln.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. Ulf Günther MHBA, DESA, EDIC
Leitender Arzt Operative Intensivmedizin
Universitätsklinik für Anästhesiologie | Intensivmedizin | Notfallmedizin | Schmerztherapie
Klinikum Oldenburg AöR
Medizinischer Campus Universität Oldenburg
Rahel-Straus-Str. 10 - 26133 Oldenburg
Tel 0441 403 2571 - Fax 0441 403 2655
http://www.klinikum-oldenburg.de

Seite **2** von **2**

Anhang 1: Muster der Patienteninformation

Einwilligungserklärung

Pat.Einwilligung:Vers.2.0_Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen
PD U.Günther/ A.Diers 05.02.2019

KLINIKUM OLDENBURG
Medizinischer Campus Universität Oldenburg

Einwilligungserklärung

Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen

Einwilligungsklärung des Patienten und datenschutzrechtliche Patienteneinwilligung

Name :
Vorname :
Geburtsdatum :
Patientennummer:

Name des Aufklärenden :

Ich wurde vom oben bezeichneten Mitarbeiter des Forschungsvorhabens über die Art, Bedeutung und Auswirkungen der Beobachtungsstudie aufgeklärt. Der Ablauf und der Zweck der einzelnen Abschnitte der Behandlung und der notwendigen Untersuchungen wurden mir erläutert. Zum Ablauf, dem voraussichtlichen Nutzen und zu den möglichen Nebenwirkungen konnte ich Fragen stellen. Meine Fragen wurden umfassend beantwortet.
Die mir erteilten Informationen habe ich verstanden. Ich habe die schriftliche Patientenaufklärung erhalten und gelesen und hatte genügend Zeit für meine Entscheidung.
Meine Teilnahme ist freiwillig.

Erklärung zum Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Beobachtungsstudie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an dieser Beobachtungsstudie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Beobachtungsstudie teilnehmen:

1. Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme zu, dass im Rahmen dieser Beobachtungsstudie erhobenen personenbezogene Daten in pseudonymisierter (verschlüsselt) Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form weitergegeben werden können. Dritte erhalten jedoch keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name nicht genannt.
2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Beobachtungsstudie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform, sowie auf elektronischen Datenträgern im Klinikum Oldenburg aufgezeichnet werden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Beobachtung notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Universitätsklinik für Anästhesiologie/ Intensivmedizin/ Notfallmedizin/ Schmerztherapie

Rahel-Straus-Str. 10
26133 Oldenburg

Direktor:
Prof. Dr. med. A. Weyland, D.E.A.A.

Telefon:
0441-403-2571
Telefax
0441-403-2655

Datum:
25.02.2019

Geschäftsführer:
Dr. Dirk Tenzer
Dr. Rainer Schoppich

Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Margrit Comty

Erfüllungsort und Gerichtsstand Oldenburg/Oldb.

HR B 4157

IK-Nr. 260 340 740

KTQ-Zertifikat

Seite **1** von **2**

Pat.Einwilligung:Vers.2.0_Aktivität der Butyrylcholinerstase während herz-chirurgischer Operationen
PD U.Günther/ A.Diers 05.02.2019

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Beobachtungsstudie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Beobachtungsstudie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten aus rechtlichen Gründen noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Schriftliche Einwilligung:

Hiermit erkläre ich, dass ich zur Teilnahme an der o.g. Anwendungsbeobachtung bereit bin. Diese Entscheidung habe ich freiwillig getroffen. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für meine weitere ärztliche Versorgung widerrufen kann. Eine Kopie der Patientenaufklärung und Einwilligung ist mir ausgehändigt worden.

_____

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

Aufklärender Mitarbeiter des Forschungsprojektes: :
Ich bestätige hiermit, dass ich den o. g. Patienten über die Art und den Inhalt der o. g. Beobachtungsstudie aufgeklärt habe. Er hatte Gelegenheit das Patienteninformationsblatt zu lesen und dazu Fragen zu stellen.

_____

Ort, Datum, Unterschrift des Aufklärenden

Diese Einwilligungserklärung muss von dem Patienten eigenhändig ausgefüllt werden. Ein Exemplar verbleibt im Studienzentrum und wird gemäß den gesetzlichen Vorschriften für zehn Jahre im Prüfarztordner archiviert. Ein Exemplar wird dem Patienten ausgehändigt.

Seite **2** von **2**

Anhang 2: Muster der Einwilligungserklärung

Anticholinergic Drug Scale

APPENDIX
THE ANTICHOLINERGIC DRUG SCALE: LEVEL 1, 2, AND 3 DRUGS (AS OF JUNE 2006)

Level 3 Drugs		
amitriptyline	dicyclomine	oxybutynin
atropine	dimenhydrinate	procyclidine
benztropine	diphenhydramine	promethazine
brompheniramine	doxepin	propantheline
carbinoxamine	flavoxate	protriptyline
chlorpheniramine	hydroxyzine	pyrilamine
chlorpromazine	hyoscyamine	scopolamine
clemastine	imipramine	thioridazine
clomipramine	meclizine	tolterodine
clozapine	nortriptyline	trihexyphenidyl
darifenacin	orphenadrine	trimipramine
desipramine		

Level 2 Drugs		
carbamazepine	disopyramide	molindone
cimetidine	loxapine	oxcarbazepine
cyclobenzaprine	meperidine	pimozide
cyproheptadine	methotrimeprazine	ranitidine

Level 1 Drugs		
alprazolam	divalproex sodium	olanzapine
amantadine	estazolam	oxazepam
ampicillin	famotidine	oxycodone
azathioprine	fentanyl	pancuronium
bromocriptine	fluoxetine	paroxetine
captopril	fluphenazine	perphenazine
cefamandole	flurazepam	phenelzine
cefoxitin	fluticasone-salmeterol	piperacillin
cephalothin	fluvoxamine	prednisolone
chlordiazepoxide	furosemide	prednisone
chlorthalidone	gentamicin	prochlorperazine
clindamycin	hydralazine	sertraline
clonazepam	hydrocortisone	temazepam
clorazepate	isosorbide	theophylline
codeine	isosorbide dinitrate	thiothixene
cortisone	isosorbide mononitrate	tramadol
cycloserine	ketotifen ophthalmic	triamcinolone
cyclosporine	loperamide	triamterene
dexamethasone	lorazepam	triazolam
diazepam	methylprednisolone	trifluoperazine
digitoxin	midazolam	valproic acid
digoxin	morphine	vancomycin
diltiazem	nifedipine	warfarin
dipyridamole	nizatidine	

Anhang 3: ADS nach Carnahan et al. (8)

Mini-Cog-Test

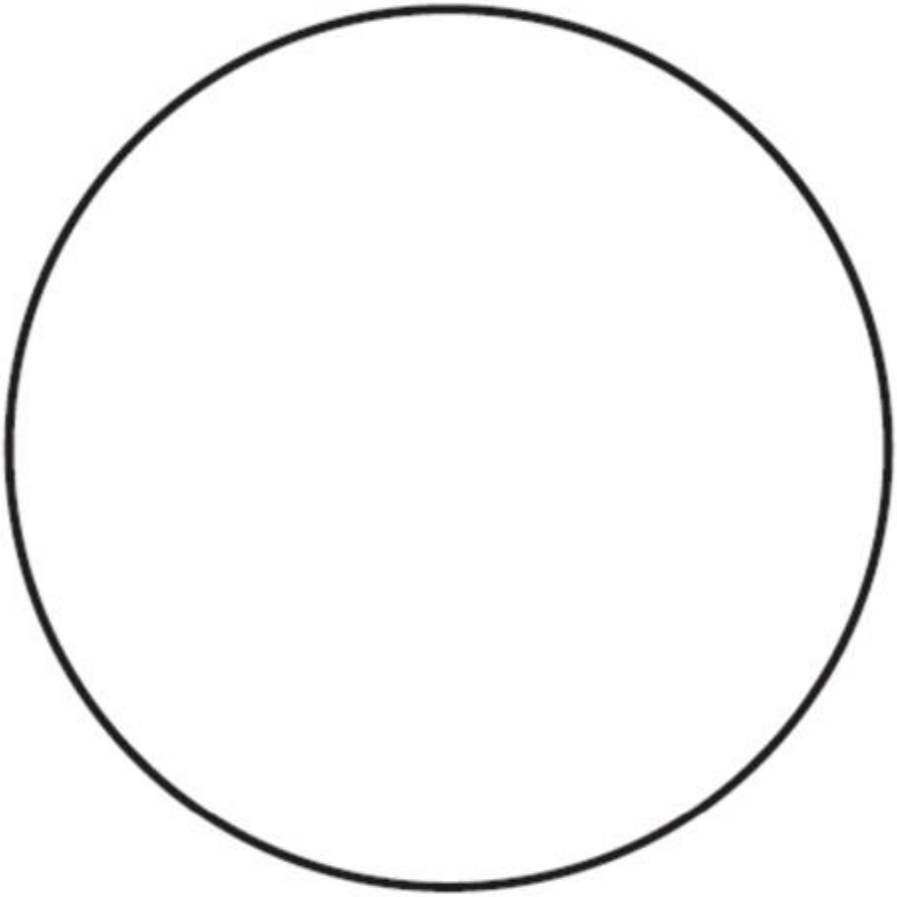
Schritt 1: Wörter merken

Richten Sie folgende Aufforderung an den Patienten:
„Bitte hören Sie aufmerksam zu. Ich werde Ihnen drei Wörter nennen, die Sie bitte im Anschluss daran wiederholen und sich merken sollen. Die Wörter sind [Wörter einer Version nennen]. Bitte wiederholen Sie die Wörter jetzt."
Falls die Wörter nach drei Versuchen nicht wiederholt werden können, fahren Sie bitte trotzdem mit Aufgabe 2 fort.

Version 1	Version 2	Version 3	Version 4	Version 5	Version 6
Banane	Führer	Dorf	Fluss	Kapitän	Tochter
Sonnenaufgang	Jahreszeit	Küche	Nation	Garten	Himmel
Stuhl	Tisch	Baby	Finger	Bild	Berg

Schritt 2: Uhrentest

Bitten Sie den Patienten, eine Uhr zu zeichnen. Nutzen Sie dafür die Vorlage auf der nächsten Seite und reichen Sie diese dem Patienten.
Zunächst sollen alle Zahlen eingezeichnet werden.
Sobald dies erfolgt ist, bitten Sie den Patienten, die Uhrzeit „Zehn nach Elf" einzuzeichnen.



Anhang 4: Mini-Cog-Test nach Borson et al. (86)

Richmond Agitation-Sedation Scale

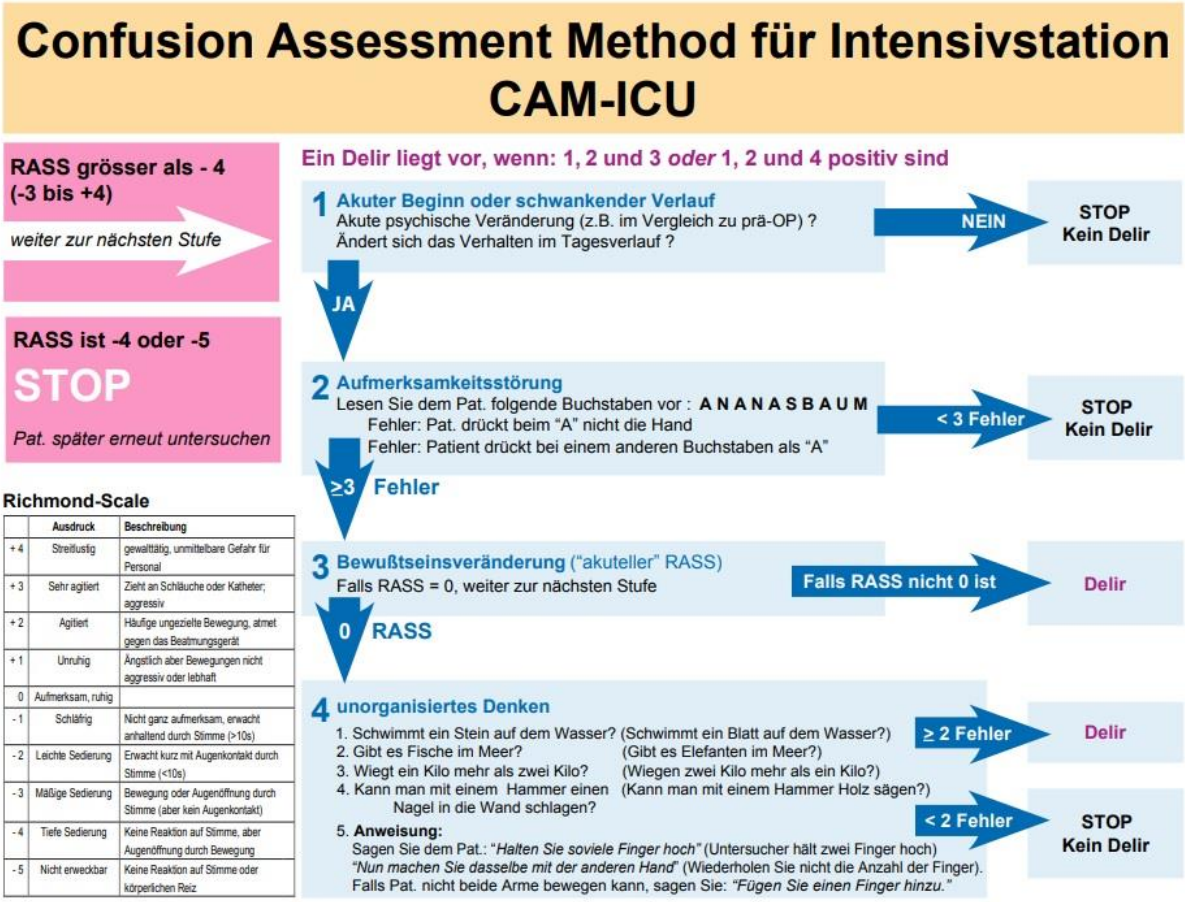
Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent. Immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s), or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient–ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
−1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (> 10 s) awakening, with eye contact, to voice
−2	Light sedation	Briefly (< 10 s) awakens with eye contact to voice
−3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
−4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
−5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

PROCEDURE

1. Observe patient
   - Is patient alert and calm? (Score 0)
   - Does patient have behavior consistent with restlessness or agitation?
   - (Score +1 to +4 using criteria listed above)
2. If patient is not alert, in a loud speaking voice state patient's name and direct patient to open eyes and look at speaker. Repeat once if necessary. Can prompt patient to continue looking at speaker.
   - Patient has eye opening and eye contact which is sustained for > 10 sec. (Score −1)
   - Patient has eye opening and eye contact, but this is not sustained for 10 sec. (Score −2)
   - Patient has any movement in response to voice, excluding eye contact. (Score −3)
3. If patient does not respond to voice, physically stimulate patient by shaking shoulder and/or rubbing sternum.
   - Patient has any movement to physical stimulation (Score −4)
   - Patient has no response to voice or physical stimulation (Score −5)

Anhang 5: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nach Sessler et al. (94)

CAM-ICU



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

© Dr. E. Wesley Ely, Vanderbit, Nashville, TN, USA & Dr. Ulf Günther, Klinikum Oldenburg ++ www.icudelirium.org

Anhang 6: Flowchart CAM-ICU nach Ely et al. (16), deutsche Übersetzung von Günther et al. (113)

Modifizierter 4-A-Test

4AT

Test zur Bewertung von
Delir und kognitiver Einschränkung

Patientenname :

Geburtsdatum :

Patientenetikett :

Datum : Uhrzeit :

Untersucher :

Bitte ankreuzen

[1] Wachheit

Dieser Punkt soll auch bei schwer erweckbaren, schläfrigen oder agitierten / hyperaktiven Patienten angewendet werden. Beobachten Sie sie / ihn. Wenn sie / er schläft, versuchen Sie, sie / ihn zunächst durch Ansprache, falls nötig durch Berührung an der Schulter aufzuwecken. Fragen Sie z.B. nach dem Namen oder der Adresse, um die Beurteilung zu erleichtern.

Normale Reaktion (komplett aufmerksam, nicht agitiert) 0
Weniger als 10 Sekunden schläfrig , dann normal 0
Deutlich unnormale Reaktion 4

[2] Orientierung (4AMT)

Korrekte Nennung von Alter, Geburtsdatum, aktuellem Ort (Name der Klinik, des Gebäudes), aktuellem Kalenderjahr

Fehlerfrei 0
1 Fehler 1
2 oder mehr Fehler 2

[3] Aufmerksamkeit

Nehmen Sie eine Hand des Patienten, fordern Sie sie/ihn auf: „Drücken Sie meine Hand (nur), wenn ich ein "A" vorlese. Drücken Sie nicht bei einem anderen Buchstaben." Buchstaben Sie dann langsam A N A N A S B A U M (Alternative: C A S A B L A N C A)

Kein Fehler (drückt nur bei A), ein oder maximal 2 Fehler 0
Beginnt richtig, macht aber 3 Fehler oder mehr 1
Nicht durchführbar (sediert/ fehlende Wachheit, Unwohlsein) 2

[4] Fluktuierende Symptomatik

Hinweis auf deutliche Änderung oder wechselnde Symptome bezüglich Aufmerksamkeit oder Wahrnehmung, (z.B. auch Halluzinationen) die innerhalb der zwei Wochen begannen und in den vergangenen 24 Stunden noch bestanden.

Nein 0
Ja 4

4 oder mehr Punkte: Delir möglich +/- kognitive Beeinträchtigung
1-3: mögliche kognitive Beeinträchtigung
0: Delir oder schwere kognitive Beeinträchtigung unwahrscheinlich, aber möglich, wenn [4] unvollständig

4AT SCORE

Durchführungsregeln

Der 4AT-Test ist ein Screening zur schnellen Ersteinschätzung von Delir und kognitiver Einschränkung. Ein Wert von 4 oder mehr ist ein Hinweis auf Delir, erlaubt aber keine Diagnose. Eine genauere Untersuchung des geistigen Zustands kann nötig sein, um eine Diagnose zu stellen. Ein Wert von 1–3 spricht für eine kognitive Einschränkung, hier sollte eine detailliertere kognitive Testung und Anamneseerhebung erfolgen. Ein Wert von 0 kann nicht sicher ein Delir oder Demenz ausschließen: Abhängig vom klinischen Befund kann eine detaillierte Untersuchung notwendig sein. Die Punkte [1]–[3] sind ausschließlich bezogen auf die Beobachtung des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Punkt [4] erfordert Informationen aus anderen Quellen, z.B. der Anamnese, anderem medizinischen Personal, das den Patienten kennt (Pflegekraft), Arztbriefe, Verlaufsdokumentationen, häusliche Pflegekräfte. Der Untersuchende sollte bei der Untersuchung und der Beurteilung der Ergebnisse auf Kommunikationsbarrieren achten (Hörbeeinträchtigung, Dysphasie, fehlende Sprachkenntnisse). Aufmerksamkeit: Bei einer Veränderung der Aufmerksamkeit im Kontext eines Krankenhausaufenthaltes handelt es sich sehr wahrscheinlich um ein Delir. Wenn der Patient eine deutlich veränderte Aufmerksamkeit während der Untersuchung aufweist, wird bei diesem Punkt der Wert 4 vergeben. Der Wert Orientierung [3] entspricht dem AMT4 (Abbreviated Mental Test - 4) und kann dem AMT10 entnommen werden, wenn dieser unmittelbar zuvor durchgeführt wurde. Akute Veränderungen oder fluktuierender Verlauf: Bei Einzelformen von Demenz kann es zu Veränderungen der Aufmerksamkeit kommen, ohne dass ein Delir vorliegen muss. Ausgeprägte fluktuierende Symptome sind aber bezeichnend für ein Delir. Um Halluzinationen oder wahnhafte Gedanken zu eruieren, fragen Sie den Patienten z.B. "Beunruhigt Sie irgendetwas hier?", "Haben Sie Angst vor irgendwem oder irgendetwas?" „Haben Sie irgendetwas Seltsames gesehen oder gehört?"

© 2015 T.Saller für die deutsche Fassung, basierend auf MacLullich, Ryan, Cash 2011-2014

Anhang 7: 4AT nach MacLullich et al., modifiziert von Günther, Wolke et al. (97)

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre, dass ich die der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Die Aktivität der Cholinesterase im Blut als Marker für das Auftreten des postoperativen Delirs bei herzchirurgischen Patient:innen“ im Klinikum Oldenburg, Rahel-Straus-Straße 10, 26133 Oldenburg, in der Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie unter Betreuung von PD. Dr. med. Ulf Günther ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ein Teil der Ergebnisse dieser Dissertation wurden innerhalb der folgenden Fachliteratur publiziert:

1. Guenther U, Wolke M, Schelling R, Kohse KP, Book M, Dewald O, Weyland A. Low cholinesterase activity is a risk factor for delirium after cardiac surgery: A prospective cohort study. Eur J Anaesthesiol. 2021 May 1;38(5):554-556. doi: 10.1097/EJA.0000000000001430. PMID: 33821836.
2. Guenther, U., Wolke, M., Hansen, HC. et al. Bedeutung der Desorientierung bei der Delireinschätzung. Med Klin Intensivmed Notfmed (2021). https://doi.org/10.1007/s00063-021-00850-z

Zudem ist dieser Arbeit ein Forschungsprojekt als studiengangbezogene Leistung voraus gegangen. Hier wurde bei einem Teil des Patientenkollektivs die ChE-Aktivität auf signifikante perioperative Veränderungen untersucht, um eine Grundlage für diese Arbeit zu generieren.

Ich erkläre, dass die Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg von mir befolgt wurden.

Bremen, den 12.10.2021

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname und Name	Mirko Wolke, geb. Diering
Geburtsdatum	06.11.1991
Geburtsort	Bremen

Schulausbildung

1998 - 2002	Schule am Lüssumer Ring, Bremen
2002 - 2008	Schulzentrum an der Lehmhorster Straße, Bremen
2008 - 2011	Schulzentrum des Sekundarbereich II Blumenthal, Bremen

Ausbildung

2011 - 2013	Ausbildung zum Rettungsassistenten, ASB LV Bremen e.V. und DRK KV Bremen e.V.

Akademische Ausbildung

2014 - 2020	Studium der Humanmedizin, Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg
23.11.2020	Ärztliche Prüfung
15.12.2020	Approbation

Berufliche Werdegang

2014 - 2019	Rettungsassistent, DRK KV Bremen e.V.
2 / 2021 bis heute	Assistenzarzt der Anästhesiologie, Krankenhaus St. Joseph-Stift GmbH, Bremen

Bremen, den 12.10.2021

12 Liste wissenschaftlicher Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert:

1. Guenther U, Wolke M, Schelling R, Kohse KP, Book M, Dewald O, Weyland A. Low cholinesterase activity is a risk factor for delirium after cardiac surgery: A prospective cohort study. Eur J Anaesthesiol. 2021 May 1;38(5):554-556. doi: 10.1097/EJA.0000000000001430. PMID: 33821836.

2. Guenther, U., Wolke, M., Hansen, HC. et al. Bedeutung der Desorientierung bei der Delireinschätzung. Med Klin Intensivmed Notfmed (2021). https://doi.org/10.1007/s00063-021-00850-z

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die mir die Anfertigung dieser Promotion ermöglicht und mich stets dabei unterstützt haben. Ohne Ihre Unterstützung und Mithilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Vorab möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Intensivmedizin an dem Klinikum in Oldenburg bedanken. Hier herrschte eine angenehme und freundliche Arbeitsatmosphäre, wodurch mir die Zeit auf der Intensivstation durchweg positiv in der Erinnerung bleibt. Zudem standen mir alle stets hilfreich bei Fragen sowohl zum Thema als auch zu anderen Fragestellungen zur Seite.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Betreuer PD Dr. Ulf Günther, ohne dessen Hilfe und Unterstützung dieses Projekt in der Form nicht zustande gekommen wäre. Dabei war er mir stets eine moralische und fachliche Unterstützung. Gerade die freundliche und begeisternde Art hat mich fortwährend inspiriert. Hierbei möchte ich mich ebenfalls für die netten Gespräche und Hilfestellung sowie die großartige Zusammenarbeit im und über dieses Projekt hinaus bedanken.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit. Insbesondere meiner Frau, Julia Kätchen Wolke, danke ich für die vielen kritischen und hilfreichen Diskussionen sowie der differenzierten Anmerkungen während und bezüglich dieser Arbeit. Vor allem aber ihr moralischer Beistand sowie ihr Unterstützung haben mir während der Anfertigung durchweg Rückhalt gegeben und diese Ausarbeitung ermöglicht.