

Sara-Susan Schulz  
Dr. med.

## **Die Rolle der Cholinesteraseaktivitäten als periphere Marker in der Diagnostik des postoperativen Delirs bei überwachungspflichtigen Patienten**

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. sc. hum. Konstanze Plaschke

Das postoperative Delirium ist eine akute Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins mit möglicher Beeinträchtigung weiterer kognitiver Funktionen und tritt meist innerhalb der ersten drei postoperativen Tage auf. Die Inzidenz variiert hinsichtlich der untersuchten Studienpopulation. Bisher ist die Pathophysiologie des postoperativen Deliriums unverstanden. Im Fokus der jüngeren Forschung steht das cholinerge System als möglicher pathogenetischer Faktor. Es wird von einem zentralen cholinergen Defizit ausgegangen. Im Zusammenhang mit dem cholinergen System wurden verschiedenen Hypothesen aufgestellt. Eine der aktuellen Haupthypothesen beschreibt eine Verbindung von cholinergem System und einer dysregulierten Immunantwort im Rahmen einer Inflammationsreaktion. Das Lebensalter, vorbestehende kognitive Defizite und der Einsatz von Benzodiazepinen und anticholinergen Medikamenten zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren, die die Entstehung eines Deliriums begünstigen. Der Goldstandard zur Diagnose eines Delirs erfolgt anhand der DSM V-Kriterien. Im klinischen Alltag werden jedoch häufiger validierte Screening-Tools wie die Intensive Care Delirium Screening Checklist eingesetzt. Bisher konnten keine validen laborchemischen Biomarker ermittelt werden. Patienten, die postoperativ ein Delir erleiden, haben ein signifikant schlechteres Outcome. Beispielsweise ist die Mortalität erhöht, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus länger oder fortbestehende kognitive Einschränkungen häufiger. Es ist bekannt, dass cholinerge Systeme auch außerhalb des Nervensystems viele Funktionen übernehmen. Dies unterstützt die Annahme, dass der cholinerge Status eine Rolle in der Delirientstehung spielt. In vorherigen Studien wurde im Rahmen von kognitiven Defiziten die anticholinerge Serumaktivität bestimmt, allerdings mit divergenten Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls die anticholinerge Serumaktivität anhand des Radioliganden-Assays von Tune et al. ermittelt. Primäre Fragestellung war jedoch, ob ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines postoperativen Deliriums und den Enzymaktivitäten der Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase besteht. Die beiden Enzymaktivitäten sollen stellvertretend für den cholinergen Status stehen. Die photometrische Bestimmung der Enzymaktivitäten erfolgte an drei verschiedenen Zeitpunkten aus Vollblut. In dieser hypothesen-generierenden klinisch-prospektiven Kohortenstudie wurden letztendlich 103 postoperativ überwachungspflichtige Patienten mit Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich bis zum dritten postoperativen Tag anhand der Intensive Care Delirium Screening Checklist auf ein postoperatives Delirium gescreent und deren Daten ausgewertet. Bei den Studienteilnehmern wurden eine längere Operationsdauer ( $p < 0,001$ ) und ein erhöhter Nikotinkonsum ( $p = 0,049$ ) als Risikofaktoren identifiziert. Delirante Studienteilnehmer hatten signifikant häufiger weitere postoperative Komplikationen, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie eine längere Nachbeatmungsdauer. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der anticholinergen Serumaktivität und der Acetylcholinesterase-Aktivität zwischen deliranten und nicht-deliranten Patienten festgestellt. Im Allgemeinen fällt die Butyrylcholinesterase-Aktivität im Verlauf von präoperativ zu postoperativ, unabhängig von der Entwicklung eines Deliriums, ab. Daher ist anzunehmen, dass die Enzymaktivität durch eine Operation, Anästhesie und intensivmedizinische Maßnahmen beeinflusst wird. Bei der untersuchten Studienpopulation konnten signifikante

Unterschiede hinsichtlich der Butyrylcholinesterase-Aktivität ermittelt werden. Delir-positiv getestete Patienten wiesen präoperativ niedrigere Enzymaktivitäten auf. Im Gegensatz zu vorherigen Studien ist neu, dass die Enzymaktivität bei deliranten Patienten auch postoperativ niedriger ist. Des Weiteren liegt eine signifikante negative Korrelation zwischen CRP-Wert und der Butyrylcholinesterase-Aktivität vor. Dies unterstützt die Hypothese der Beteiligung des cholinergen Systems an einer Inflammationsreaktion, welche möglicherweise eine Rolle in der Delir-Pathophysiologie spielt. Außerdem korrelierten in dieser Arbeit mehr verabreichte Medikamente mit einer niedrigeren Butyrylcholinesterase-Aktivität. Die Butyrylcholinesterase spielt eine Rolle im Stoffwechsel von Medikamenten. Unklar bleibt, wie sich Medikamente und Butyrylcholinesterase gegenseitig beeinflussen. Möglicherweise ist durch die verringerte Enzymaktivität die Medikamentenmetabolisierung behindert, sodass Medikamente die Entwicklung eines Deliriums begünstigen. Andererseits ist auch denkbar, dass bestimmte Substanzen die Aktivität der Butyrylcholinesterase hemmen. Wie genau die verringerte Enzymaktivität mit der Entstehung eines postoperativen Deliriums zusammenhängt, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Die Aktivität der Butyrylcholinesterase ist bei deliranten Patienten bereits präoperativ vermindert. Somit könnte man möglicherweise die präoperative Bestimmung einer erniedrigten Butyrylcholinesterase-Aktivität als Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen Deliriums erwägen. Dazu ist zukünftig noch zu klären in wie weit die Enzymaktivität durch Vorerkrankungen, Frailty oder anderes beeinträchtigt wird. Da bisher erst wenige Studien zum Zusammenhang zwischen Cholinesterase-Aktivitäten und dem postoperativen Delirium vorliegen und die Funktionen sowie Einflussfaktoren vor allem der Butyrylcholinesterase nicht ausführlich bekannt sind, bedarf es noch weitere Forschungsarbeit zu dem Thema mit größeren und unterschiedlichen Studienpopulationen.