

Konzentration von Oxytocin und Arginin-Vasopressin in Blut, Liquor und Speichel als Marker für perioperativen Stress bei Patienten mit Aortenaneurysmrepair

Armin Horst Podtschaske

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Gerhard Schneider
2. Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Die Dissertation wurde am 15.07.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2023 angenommen.

This Page intentionally left blank

1	Einleitung.....	4
1.1	Oxytocin und Arginin-Vasopressin: Struktur und Syntheseorte	4
1.2	Oxytocin und Arginin-Vasopressin als Hypophysenhinterlappenhormone: die peripheren Wirkungen	5
1.3	Oxytocin und Arginin-Vasopressin als Neuropeptide und Neurotransmitter: die zentralen Wirkungen.....	6
1.4	Sekretion in Blut und ZNS	8
1.5	Hypothalamische Neuropeptide und perioperativer Stress	9
1.6	Aortenrepair und Spinalkatheter.....	11
1.7	Erfassung von Angst bei operativen Patienten.....	11
1.8	Zielsetzung der Studie	13
2	Patienten und Methoden	14
2.1	Patientenkollektiv.....	14
2.2	Perioperatives Management	15
2.3	Probengewinnung	18
2.4	Analytik.....	18
2.5	Psychometrische Testung.....	19
2.6	Statistische Auswertung	20
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Zeitlicher Verlauf von Oxytocin und AVP.....	21
3.2	Korrelationen zwischen Neuropeptidkonzentrationen in Blut, Liquor und Speichel	25
3.3	Neuropeptid-Konzentrationen und HADS-score	27
4	Diskussion	30
4.1	Perioperativer zeitlicher Verlauf.....	30
4.2	Korrelation zwischen Blut, Liquor und Speichel	34
4.3	Neuropeptid-Konzentrationen und HADS-score	37
4.4	Stärken und Limitationen	39
5	Zusammenfassung.....	41
6	Literaturverzeichnis	42
7	Abbildungsverzeichnis	47
8	Tabellenverzeichnis	47
9	Anhang.....	48

1 Einleitung

1.1 Oxytocin und Arginin-Vasopressin: Struktur und Syntheseorte

Oxytocin (OXT) und Arginin-Vasopressin (AVP) sind zyklische Nonapeptide und sind strukturell sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich nur an Position 3 und 8 ihrer Aminosäuresequenzen, wo Isoleucin und Leucin in OXT durch Phenylalanin bzw. Arginin in AVP ersetzt werden. Beide Moleküle werden hauptsächlich in magnozellulären Neuronen des Hypothalamus synthetisiert, und zwar in erster Linie in den Nuclei supraopticus und paraventricularis.

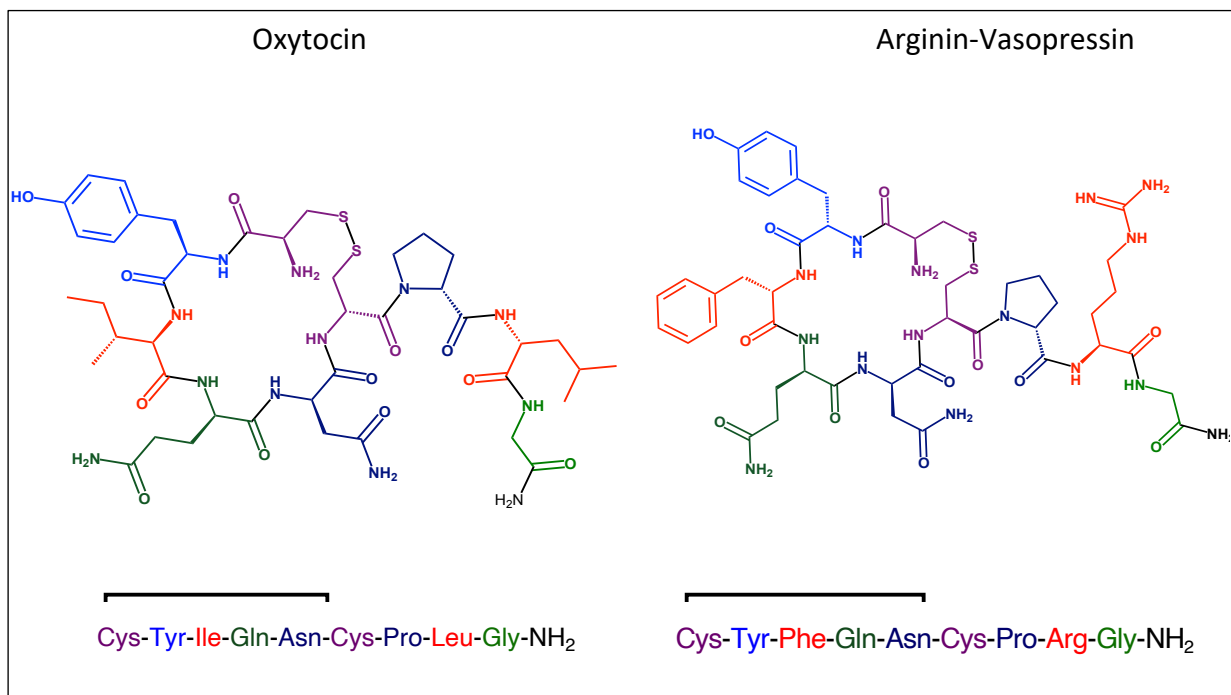


Abbildung 1: Strukturformeln und Aminosäuresequenzen von Oxytocin und AVP

1.2 Oxytocin und Arginin-Vasopressin als Hypophysenhinterlappenhormone: die peripheren Wirkungen

Die Axone der magnozellulären Neurone projizieren in den Hypophysenhinterlappen, wo die Peptide in Vesikeln gespeichert und auf bestimmte Stimuli hin in den Blutkreislauf abgegeben werden (Baribeau und Anagnostou 2015).

Die Wirkung von OXT und AVP enthaltenden Hypophysenextrakten im Blut auf die OXT- und AVP-Sekretion wurde bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts untersucht (Jurek und Neumann 2018).

OXT spielt vor allem peripartal eine große Rolle und vermittelt unter anderem die Wehenaktivität. Die Freisetzung von Oxytocin erfolgt auf äußere Reize wie Zervixdehnung oder den Saugreiz des Säuglings an den Mamillen. Arginin-Vasopressin hingegen wird bei Hypovolämie oder einem Anstieg der Serumosmolalität freigesetzt (Gimpl und Fahrenholz 2001, Landgraf und Neumann 2004). Beide Peptide haben zudem kreislaufwirksame Effekte. Hierbei wirkt AVP vasokonstriktorisch und blutdrucksteigernd (Park und Yoo 2017) während für Oxytocin eine Vasodilatation und Blutdrucksenkung sowie negativ chronotrope und inotrope Wirkung beschrieben wird (Gutkowska, Jankowski et al. 2014).

Nicht nur im Blut, sondern auch in Speichel und Urin sind Oxytocin und Arginin-Vasopressin nachweisbar, wobei der Sekretionsweg in den Speichel nicht vollständig geklärt ist (Carter, Pournajafi-Nazarloo et al. 2007, Ziegler 2018).

1.3 Oxytocin und Arginin-Vasopressin als Neuropeptide und Neurotransmitter: die zentralen Wirkungen

OXT und AVP werden nicht nur vom Hypophysenhinterlappen aus ins Blut freigesetzt, sondern auch innerhalb des ZNS im Hypothalamus und möglicherweise auch in extrahypothalamischen Gebieten synthetisiert und sezerniert. An den Synapsen, aber auch nicht-synaptisch an Somata und Dendriten werden die Neuropeptide in die Extrazellulärflüssigkeit des ZNS freigesetzt. Von dort gelangen sie via Diffusion zu spezifischen Rezeptoren, die sich unter anderem in Arealen des limbischen Systems befinden. Nach Ablösen von den Rezeptoren diffundieren OXT und AVP in den Liquor cerebrospinalis, wo sie noch einige Zeit nachweisbar sind (Ludwig, Sabatier et al. 2002, Sykova und Nicholson 2008). Experimentelle Messungen der Neuropeptide erfolgten nicht nur im Liquor sondern auch tierexperimentell in zerebralen Mikrodialysaten. Dabei wurden innerhalb des ZNS teilweise bis zu 1000mal höhere Konzentrationen als im Blut festgestellt (Baribeau und Anagnostou 2015). Man geht davon aus, dass endogenes OXT und AVP die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen können, wohingegen in hoher Dosierung nasal appliziertes exogenes OXT schon zu messbaren Konzentrationsänderungen im ZNS führt (Landgraf und Neumann 2004, Striepens, Kendrick et al. 2013).

Die zentralnervösen Effekte von OXT und AVP sind immer noch Gegenstand intensiver Forschung. Allgemein geht man davon aus, dass zentrales OXT anxiolytisch und antidepressiv wirkt, sowie prosoziale Effekte vermittelt (Marsh, Marsh et al. 2021) während AVP Angst und Depression begünstigt. Bei Tieren wird AVP auch für aggressives Revierverhalten verantwortlich gemacht (Terranova, Ferris et al. 2017). Auch kognitive Effekte der Neuropeptide wurden beschrieben (Plasencia, Luedicke et al. 2019). OXT- und AVP-Konzentrationen wurden bei Patienten mit diversen psychischen Erkrankungen in

verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt. Untersucht wurden Depression, Suizidalität, Autismus und posttraumatische Belastungsstörung, aber auch der Einfluss von körperlicher und psychischer Belastung bei Gesunden (Jokinen, Chazittofis et al. 2012, Jong, Menon et al. 2015, Reijnen, Geuze et al. 2017, Engel, Laufer et al. 2018, Sipos, Torok et al. 2020). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass zentrale OXT- und AVP- Sekretion im Gleichgewicht sein müssen, um angemessenes emotionales Verhalten zu zeigen (Neumann und Landgraf 2012).

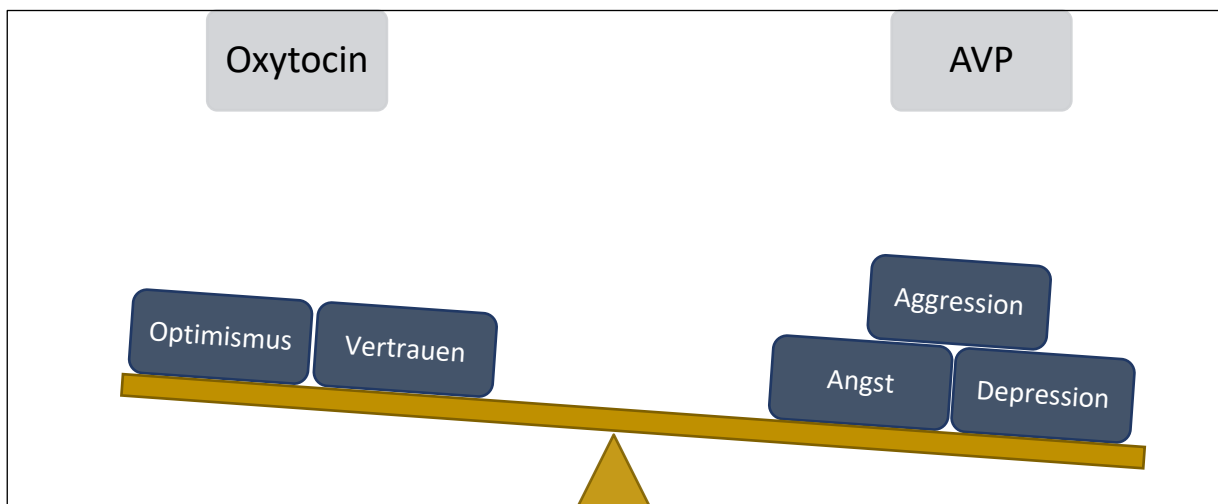


Abbildung 2: Für ein adäquates sozio-emotionales Verhalten müssen zentrale OXT- und AVP-Konzentrationen im Gleichgewicht sein.

1.4 Sekretion in Blut und ZNS

Die Sekretion von OXT und AVP ins Blut und ins ZNS können aneinandergeschaltet, aber auch unabhängig voneinander stattfinden. Eine kombinierte Sekretion von OXT in Blut und ZNS findet beispielsweise beim Stillen statt und soll die Bindung zwischen Mutter und Kind fördern (Neumann und Landgraf 2012). Unter Laborbedingungen angewendete psychische und physische Stressoren wie z.B. der sogenannte „erzwungene Schwimmtest“ bei Ratten, die dazu in einem wassergefüllten Behälter der Gefahr des Ertrinkens ausgesetzt werden, führten zu einer Freisetzung von AVP innerhalb des ZNS. Parallel dazu waren jedoch keine erhöhten AVP-Konzentrationen im Blut zu beobachten (Wotjak, Ganster et al. 1998). Die Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für OXT und AVP ermöglicht es dem Körper, zentrale (ZNS) und periphere (Blut) Effekte der Neuropeptide unabhängig voneinander ablaufen zu lassen. Man kann also nicht immer davon ausgehen, dass Konzentrationsveränderungen in Blut und ZNS gleichsinnig verlaufen (Neumann und Landgraf 2012).

1.5 Hypothalamische Neuropeptide und perioperativer Stress

Perioperativer Stress hat vielfältige Ursachen und äußert sich in vielerlei Facetten. Auf der einen Seite steht das chirurgische Trauma mit Blutverlust, Inflammation und Schmerzen, andererseits spielt vor allem bei schweren lebensbedrohlichen Erkrankungen die psychosoziale Komponente eine wesentliche Rolle (Manou-Stathopoulou, Korbonits et al. 2019). Dabei lässt sich vermuten, dass nicht nur die hypothalamo-hypophysär-adrenale Achse von einer neuroendokrinen Dysregulation durch physischen und psychischen Stress betroffen ist, sondern auch die Homöostase der hypothalamischen Neuropeptide Oxytocin und Arginin-Vasopressin. Eine Imbalance des Oxytocin-/AVP-Systems im perioperativen Setting könnte mit postoperativen psychischen Störungen und auch mit kognitiver Dysfunktion einhergehen.

Das zentrale Neuropeptidsystem wird aktiviert durch das Individuum potentiell gefährdende Situationen (Jurek und Neumann 2018), die sowohl physischen als auch psychischen Stress auslösen. Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, stehen während ihrer perioperativen Zeit verschiedenen dieser Stressoren gegenüber. Präoperativ ist es überwiegend Angst und Sorge („anxiety“), intraoperativ dominieren physische Stressoren, während der Patient durch eine adäquate Narkose von Angst und Schmerz abgeschirmt sein sollte. Postoperativ ist die Wiederherstellung der physischen Homöostase und emotionalen Stabilität wichtig für eine Minimierung von Morbidität und Mortalität. (Porhomayon, Kolesnikov et al. 2014, El-Gabalawy, Sommer et al. 2019). Leider fehlen bisher Studien, die perioperative Schwankungen des zentralen Neuropeptidsystems erforschen. Einige Studien aus den 1980er Jahren untersuchten perioperative Schwankungen der Konzentrationen von Oxytocin und Arginin-Vasopressin im Blut (Weidler, von Bormann et al. 1981, Nussey, Page et al. 1988). Eine simultane Liquorabnahme erfolgte in diesen Studien jedoch nicht. Der Hauptgrund dafür, dass zentrale Neuropeptidkonzentrationen bislang nur unzureichend

untersucht wurden, ist sicher der, dass zentralnervöse Konzentrationen von Oxytocin und Arginin-Vasopressin nur mit invasiven Maßnahmen zu ermitteln sind.

Allgemein wird angenommen, dass die zentralnervöse Neuropeptidaktivität am besten durch ihre Konzentration im Liquor abgebildet wird (Landgraf und Neumann 2004, Neumann und Landgraf 2012). Weil die Ausschüttung der Neuropeptide ins ZNS nicht notwendigerweise mit einer Ausschüttung ins Blut verknüpft ist (Jurek und Neumann 2018), können Studien, die nur periphere Konzentrationen untersuchen, keine komplette Sicht der Einflüsse stresserzeugender Stimuli auf das Oxytocin/AVP-System bieten. Fazit einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 ist, dass peripher bestimmte Neuropeptidkonzentrationen in Blut, Urin oder Speichel nicht als Biomarker bei psychiatrischen Erkrankungen geeignet sind. (Rutigliano, Rocchetti et al. 2016, Jurek und Neumann 2018). Bei gesunden Patienten in akuten Stresssituationen kann jedoch durchaus auch ein Anstieg der peripheren Oxytocinkonzentrationen, z.B. im Speichel, gemessen werden (Jong, Menon et al. 2015).

1.6 Aortenrepair und Spinalkatheter

Bei endovaskulär geplanten Aorteneingriffen besteht die Indikation zur Anlage eines Spinalkatheters, wenn es durch das Überstenten von Segmentarterien, die aus der thorakalen Aorta abgehen, zu einer Minderperfusion des versorgten Rückenmarksabschnittes kommen kann (Epstein 2018). Der Spinalkatheter dient zum Monitoring des Liquordrucks und zum prophylaktischen oder therapeutischen Ablassen von Liquor bei erhöhtem intraspinalem Druck. Damit soll einer Rückenmarkischämie vorgebeugt und neurologische Defizite verhindert werden. Punktiert wird unter sterilen Kautelen lumbal auf Höhe LWK 3/4 oder 4/5. Der Katheter wird nach Anlage mit einem Drainagesystem konnektiert. An unserer Klinik finden konventionelle Tropfkammersysteme Verwendung. Die Indikation zur Anlage eines Spinalkatheters wird streng gestellt, da die Komplikationsraten nicht zu vernachlässigen sind. Sie reichen von 0,1% für Meningitiden bis 4% für postpunktionellen Kopfschmerz. Aufgrund des Infektionsrisikos soll der Katheter bei asymptomatischen Patienten spätestens 48-72h postoperativ wieder entfernt werden, kann bei symptomatischen Patienten jedoch bis zu 7 Tagen liegen (Luke, Abicht et al. 2020).

1.7 Erfassung von Angst bei operativen Patienten

In der präoperativen Visite kommt die Erfassung von Ängsten bei den Patienten häufig zu kurz. In der aktuellen Version der Leitlinien zur präoperativen Evaluation erwachsener Patienten vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen gibt die europäische Fachgesellschaft zwar keine explizite Empfehlung, erwähnt aber zumindest im Text, dass die Bewertung präoperativer Angstzustände in die Evaluation mit eingehen sollte (De Hert, Staender et al. 2018). Bereits präoperativ vorhandene Angst könnte die Entwicklung eines posttraumatischen Belastungssyndroms (PTSD) begünstigen. Dass dies bei operativen Patienten ein relevantes Problem darstellt, zeigt ein aktueller Übersichtsartikel, in dem die Häufigkeit des

postoperativen PTSD mit ca. 20% angegeben wird. Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTSD sind demnach Hochrisikoeingriffe, psychiatrische Vorerkrankungen, Komplikationen, Schmerzen und Delirium. Die Autoren betonen, dass ein frühzeitiges Erkennen von Risikofaktoren und Stresssymptomen essentiell für Behandlung und Prävention des PTSD sei (El-Gabalawy, Sommer et al. 2019). Um Ängste und Informationsbedarf bei präoperativen Patienten zu ermitteln, wurde der „Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale“ (APAIS) entwickelt. Dieser zielt jedoch spezifisch auf die präoperative Situation ab und enthält Fragen, die für eine postoperative Bewertung nicht geeignet sind (Moerman, van Dam et al. 1996).

In der vorliegenden Studie wird daher die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) verwendet. Diese erfasst Angststörungen und depressive Symptome als sensitives Screeningtool und ist in der Gesamtbevölkerung sowie in verschiedenen Patientengruppen mit psychischen und somatischen Erkrankungen validiert (Bjelland, Dahl et al. 2002). Auch bei einem mit dem Patientenkollektiv unserer Studie vergleichbaren Patientengut wurde dieser einfach anzuwendende Selbstbeurteilungsfragebogen bereits verwendet. Der Zeitaufwand für den Patienten beträgt ca. 10 Minuten. Liu et al erfassten damit die präoperative psychische Belastung von Patienten vor elektivem Aortenrepair und fanden dabei in 29,3% der Patienten Anzeichen für eine Angststörung und in 28% der Patienten Anzeichen für eine Depression (Liu, Ma et al. 2018).

1.8 Zielsetzung der Studie

Die aktuelle Studie versucht, die durch perioperativen physischen und psychischen Stress bedingten Veränderungen zentraler Oxytocin- und AVP-Konzentrationen darzustellen. Untersucht wurden Patienten, die sich einem endovaskulären Aortenrepair unterziehen mussten. Bei diesen Eingriffen wurden lumbale intraspinale Katheter zur intraoperativen Spinaldruckkontrolle benutzt, aus denen eine repetitive Gewinnung von Liquor problemlos erfolgen kann.

Da in vielen Patientengruppen eine invasive Gewinnung von Liquor nicht möglich ist, untersuchten wir, ob Konzentrationsänderungen der Neuropeptide im zentralen Kompartiment (repräsentiert durch die Liquorkonzentrationen) parallel dazu in den peripheren Kompartimenten Blut und Saliva abgebildet werden, um die Eignung dieser Körperflüssigkeiten als Surrogatmarker für Liquorkonzentrationen zu prüfen.

Schlussendlich versuchten wir, einen Zusammenhang von Oxytocin- und AVP-Konzentrationen und perioperativer Angst und Depression zu zeigen durch Korrelation der Neuropeptidkonzentrationen mit dem Angst- und Depressionsscore der „Hospital Anxiety and Depression Scale“.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden 12 Patienten (8 männlich, 4 weiblich postmenopausal, Alter 52 bis 84 Jahre, im Median 73 Jahre, siehe Tabelle 1). Bei allen war eine endovaskuläre Behandlung ihres Aortenaneurysmas geplant und von operativer Seite die Indikation zur präoperativen Anlage eines Spinalkatheters gestellt worden. Patienten mit offen geplantem Aortenrepair wurden aufgrund des nicht abschätzbaren Blutverlustes von vorneherein aus der Studie ausgeschlossen, da ein hoher Volumenumsatz mit eventueller Massentransfusion eine Interpretation der intraoperativen Plasmakonzentration von OXT und AVP extrem erschwert hätte. Psychiatrische Erkrankungen wurden anamnestisch ausgeschlossen, Psychopharmaka (Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa) in der Vormedikation stellten ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar. Alle Patienten waren einwilligungsfähig und stimmten nach einer umfassenden Aufklärung schriftlich der Studienteilnahme zu. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der TU München begutachtet und genehmigt (Ethiknummer 423/14).

2.2 Perioperatives Management

Die Patienten wurden am Vortag der Operation auf die Intensivstation IS1 des Klinikums rechts der Isar aufgenommen, wo jeweils gegen 20:00 Uhr die Spinalkatheteranlage in Lokalanästhesie erfolgte. Zwei Stunden nach Katheteranlage fand nach Komplettierung des HADS-Fragebogens durch den Patienten die erste Probenentnahme statt. Auf eine anxiolytische Prämedikation wurde sowohl am Vorabend der OP als auch am OP-Tag bei allen Patienten verzichtet. Der Transport in den OP erfolgte am nächsten Morgen gegen 07:30 Uhr. Im Narkoseeinleitungsraum fand vor der Verabreichung der ersten Narkosemedikamente die zweite Abnahme von Blut, Liquor und Speichel statt. Anschließend erfolgte die Narkoseeinleitung bei allen Patienten standardisiert mit dem Opiat Sufentanil (15-30 µg), dem Hypnotikum Propofol (100-250 mg) und dem Muskelrelaxans Rocuronium (30-50 mg) zur Intubation. Die Narkose wurde aufrechterhalten mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran sowie Boli von Sufentanil (5-10 µg) und Rocuronium (10 mg) zur Sicherstellung von Analgesie und Relaxierung. Vitalparameter (EKG, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und invasiver Blutdruck) wurden kontinuierlich mit einem Narkosemonitor der Firma GE Healthcare (Chicago, IL, USA) überwacht. Beatmung und Aufzeichnung der Beatmungsparameter erfolgten durch ein Narkosegerät der Firma Dräger, Lübeck (Primus). Standardmäßig erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Narkosetiefe mit Hilfe des Entropie-Moduls von GE Healthcare mit einem Entropiezielwert von 40-60 (Gruenewald, Zhou et al. 2007). Das Monitoring der Relaxierung geschah ebenfalls mit einem Modul von GE Healthcare durch repetitive train-of-four(TOF)-Messung.

Die intraoperative Probenentnahme fand in der Endphase der Operation am kreislaufstabilen Patienten statt.

Postoperativ wurden die Patienten noch mindestens 24h auf der Intensivstation IS1 überwacht. Alle Patienten konnten nach der OP zeitnah extubiert werden. Am Vormittag des ersten postoperativen Tages erfolgte zum zweiten Mal die Komplettierung des HADS-Fragebogens durch den Patienten und die vierte und letzte Probenentnahme.

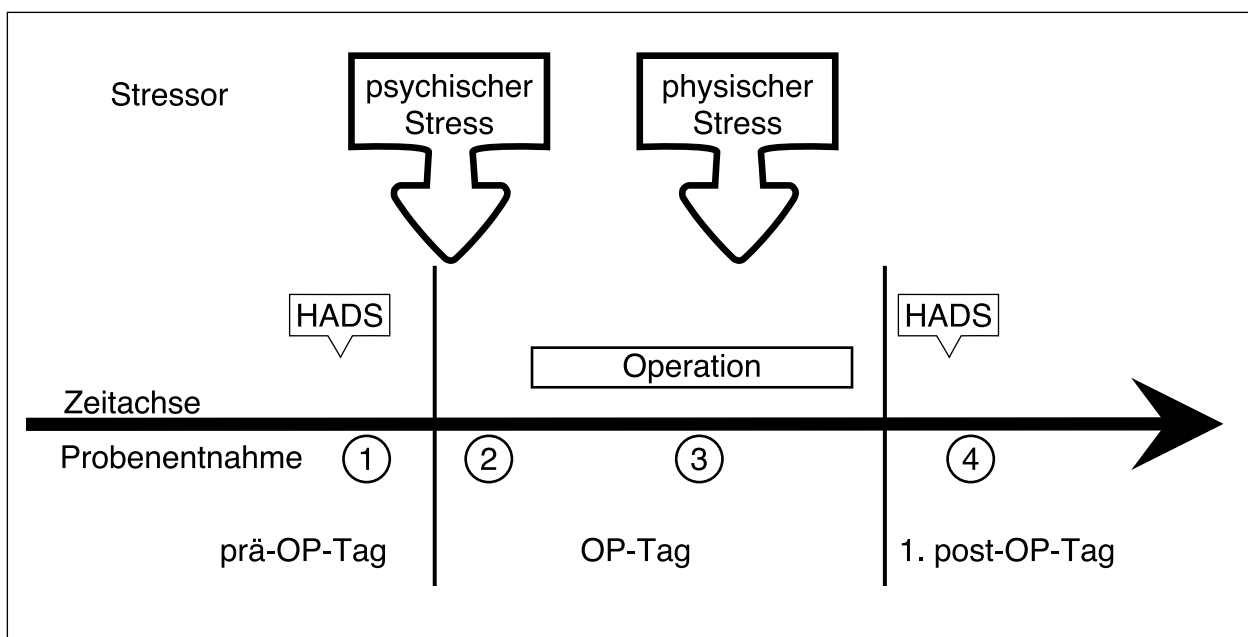


Abbildung 3: Zeitpunkte der Probengewinnung

Die Entnahme der Proben aus den drei Kompartimenten Blut, Liquor und Speichel erfolgte jeweils simultan am Vorabend der OP (Zeitpunkt1), vor der Narkoseeinleitung (Zeitpunkt 2), intraoperativ nach Platzierung des Stents bei stabilen Kreislaufverhältnissen (Zeitpunkt 3) und am Vormittag des ersten postoperativen Tages (Zeitpunkt 4). Mutmaßlich ist der psychische Stress unmittelbar vor Narkosebeginn am höchsten (erster Pfeil), während der physische, d.h. operative Stress intraoperativ sein Maximum hat (zweiter Pfeil). Die Komplettierung des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) durch den Patienten erfolgte vor den Entnahmezeitpunkten 1 und 4.

Table 1: Patient Characteristics and Intraoperative Parameters
 translated from (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

Alter	Geschlecht	OP-Dauer [min]	Blutverlust [ml]	Transfusion [Anzahl EK's]	min. Hb [g/dl]	Einfuhr [ml]	Urin [ml]	Median NA-Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	Median MAP [mmHg]
52	w	345	800	2	9,6	2200	990	0,20	81
79	w	309	500	1	8,1	4600	980	0,08	89
71	w	232	300		10,4	2900	250	0,10	80
69	w	235	<100		10,0	3000	1600	0,03	85
71	m	116	<100		11,4	5200	1040	0,10	78
82	m	407	<100		7,4	3900	2000	0,12	79
66	m	224	*	2	8,0	4300	1300	0,08	81
74	m	314	400		10,3	2100	1170	0,12	83
82	m	149	200		10,4	3500	220	0,12	86
84	m	417	1500	2	8,3	4600	1420	0,07	61
76	m	141	<100		10,7	3000	200	0,22	73
68	m	169	400		10,0	2100	380	0,08	76

Alter (Jahre), Geschlecht und intraoperative Parameter (OP-Dauer, Blutverlust, Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK's), niedrigster intraoperativer Hämoglobinwert, intraoperative Flüssigkeitszufuhr und Urinausscheidung, Median der intraoperativ applizierten Noradrenalininfusionsrate (NA-Dosis) und Median des intraoperativen mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP)).

* kein Blutverlust dokumentiert im Narkoseprotokoll

2.3 Probengewinnung

Die Blutentnahme erfolgte nach 2ml Vorwegabzug in eine vorgekühlte 2ml-EDTA-Monovette von Sarstedt® aus einem liegenden arteriellen Gefäßzugang. Liquor wurde nach 1 ml Vorwegabzug ebenfalls in eine 2ml-Sarstedt®-EDTA-Monovette asserviert. Die Entnahme der Speichelproben erfolgte mit Hilfe von Sarstedt®-Salivetten, eines speziellen Systems zur Kollektion von Speichel. Diese enthalten einen Watteträger, der zunächst aus dem Gefäß genommen und dem Patienten mindestens eine Minute in die Backentasche gelegt wurde. Der mit Speichel gefüllte Watteträger wurde dann wieder in das Salivettengefäß überführt, dieses wurde fest verschlossen und ebenfalls gekühlt ins Labor transportiert.

2.4 Analytik

Die Salivetten wurden umgehend bei -80°C tiefgefroren und erst zur eigentlichen Analyse wieder aufgetaut. Nach dem Auftauen erfolgte eine Ultrazentrifugation der Watteträger und die Weiterverarbeitung des gewonnenen Speichels im Radioimmunoassay.

Die Blut- und Liquorproben wurden unmittelbar nach Abnahme in die Laborräume der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar transportiert. Dort erfolgte eine 10-minütige Zentrifugation bei 1300 g und 4 °C, um die Proben von zellulären oder anderen festen Bestandteilen zu trennen. Dies wäre bei lumbal entnommenem wasserklarem Liquor eigentlich nicht notwendig, wurde aber dennoch durchgeführt, um Blut- und Liquorproben unter standardisierten Bedingungen zu behandeln. Nach der Zentrifugation wurden Blut und Liquor in 800 µl-Portionen aliquotiert und bei -80 °C bis zur Analyse gelagert.

Die Analytik mittels Radioimmunoassay erfolgte bei allen Proben mit derselben Antikörper-Charge zur selben Zeit. Zuvor wurde noch eine Extraktion der Proben durchgeführt, die dazu diente, potenziell interferierende Moleküle zu entfernen und den Analyten

anzureichern (Szeto, McCabe et al. 2011). Die Proben wurden hierzu extrahiert mit hitzeaktiviertem LiChroprep® Si60 (Merck, Kenilworth, NJ, USA). Anschließend wurden 20 mg LiChroprep® Si60 in 1 ml destilliertem Wasser hinzugefügt und für 30 min gemischt. Es folgte ein zweimaliger Waschgang mit destilliertem Wasser und 0,01 mol/l HCl sowie die Elution mit 60% Aceton. Zu eigentlichen Analytik wurde ein hochempfindlicher und spezifischer Radioimmunoassay der Firma RIAgnosis, Regensburg verwendet (Sensitivität 0,5 pg/Ansatz, Kreuzreaktivität mit anderen Peptiden <0,7%, Intra- und Interassayvariabilität <10%). Die radioimmunometrische Analytik erfolgte im Labor von Prof. R. Landgraf (Regensburg, früher Max-Planck-Institut für Verhaltensneuroendokrinologie, München), des Entwicklers dieser Methode, die heute noch als Standard für die Neuropeptidbestimmung gilt (Landgraf 1985, Jurek und Neumann 2018).

2.5 Psychometrische Testung

Zur Erfassung von Angst und Depression bei unserem Patientenkollektiv wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Dabei handelt es sich um einen papierbasierten Fragebogen, der vom Patienten selbst innerhalb von etwa 5 Minuten beantwortet werden kann. Der Test besteht aus 7 Fragen, die depressive Symptome betreffen sowie aus 7 Fragen, die sich auf die kognitiven und emotionalen Aspekte der Angst beschränken. Die Antworten werden mittels einer 4-Punkte-Likert-Skala von 0-3 erfasst (Likert 1932). So gibt es jeweils 0-21 Punkte für die Subskalen Angst und Depression, der Gesamtscore beträgt dementsprechend 42 (Smarr und Keefer 2011). Eine an Normalbevölkerung und kardiologischem Patientengut umfangreich validierte deutsche Übersetzung ist verfügbar (Lingen, Buss et al. 2011).

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware R, Version 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien).

Zur Detektion von Unterschieden im zeitlichen Verlauf von Oxytocin- und AVP-Konzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten wurde aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Friedman-Test verwendet. An den spezifischen Zeitpunkten wurde eine post-hoc-Analyse mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Die Interaktion der Faktoren Geschlecht und Zeit wurden mit einem linear mixed-effect model untersucht.

Korrelationen von Oxytocin- und AVP-Konzentrationen in Blut, Liquor und Speichel wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman an jedem der 4 Zeitpunkte berechnet.

Die Punktwerte des HADS wurden mittels gepaartem t-Test untersucht und die Beurteilung von Korrelationen zwischen Oxytocin- und AVP-Konzentrationen und Angst-/Depressions-Score des HADS erfolgte ebenfalls mit dem Spearmans' rank Korrelationskoeffizienten sowohl für alle Patienten als auch für die männlichen und weiblichen Subgruppen. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

OXT und AVP waren bei allen Patienten zu jedem der Messzeitpunkte in jedem der gemessenen Kompartimente Blut, Speichel und Liquor nachweisbar und lagen größenordnungsmäßig auch innerhalb der in der Literatur beschriebenen Bereiche (Kuboyama, Hashimoto et al. 1988, Martin, Kagerbauer et al. 2018).

3.1 Zeitlicher Verlauf von Oxytocin und AVP

Abbildung 4 zeigt die individuellen zeitlichen Verläufe der Konzentrationen von OXT und AVP in den drei Kompartimenten Blut, Liquor und Speichel zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten.

Zeitpunkt 1 entspricht der Abnahme am Vorabend der OP, Zeitpunkt 2 der unmittelbar präoperativen Abnahme vor Narkoseeinleitung, Zeitpunkt 3 der intraoperativen Entnahme nach Stentplatzierung und Zeitpunkt 4 der Abnahme am Vormittag des ersten postoperativen Tages.

Die Blutkonzentrationen von Oxytocin waren zu Beginn niedrig, zeigten einen signifikanten präoperativen Anstieg, fielen intraoperativ auf Ausgangswerte zurück und stiegen am ersten postoperativen Tag wieder an. Die Liquor- und Speichelkonzentrationen von Oxytocin zeigten gleichsinnige zeitliche Verläufe, welche einen signifikanten intraoperativen Abfall verglichen mit den präoperativen Werten beinhalteten.

Die Konzentrationsverläufe von AVP zeigten im gesamten perioperativen Zeitraum in keinem der drei Kompartimente statistische Signifikanz.

Bei einem männlichen Patienten fehlen die postoperativen Daten, weil der Spinalkatheter vor dem Messzeitpunkt gezogen wurde.

Um eventuelle geschlechtsspezifische oder zirkadiane Effekte zu erfassen, wurde der Einfluss von Geschlecht und Zeit sowie deren Interaktion mit einem linearen mixed-effect Modell untersucht. Es konnten weder ein Einfluss des Geschlechts noch eine Interaktion von Geschlecht und Zeit auf die Oxytocin- und AVP-Konzentrationen in einem der drei Kompartimente Blut, Liquor und Speichel festgestellt werden.

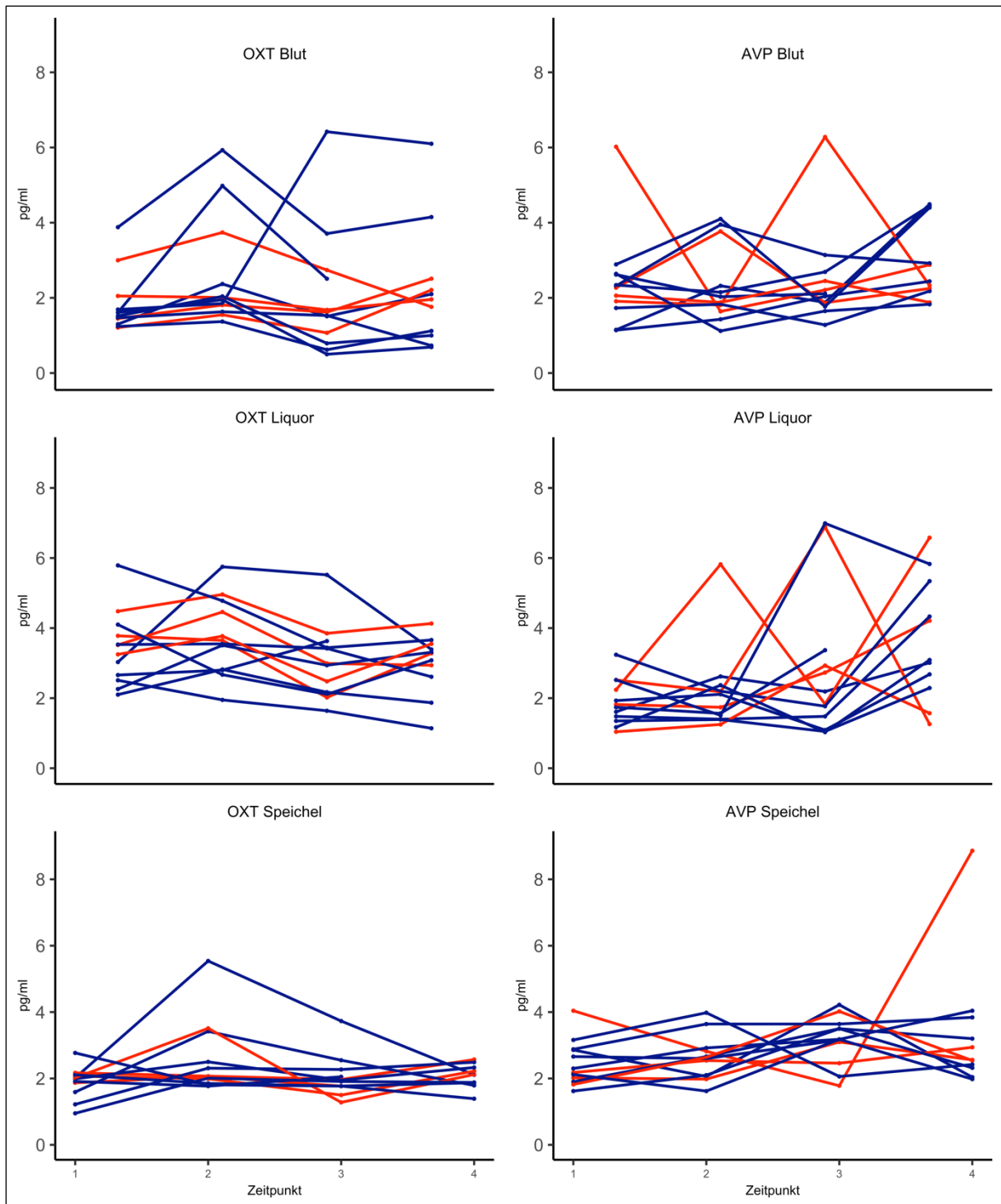


Abbildung 4: OXT- und AVP-Zeitverlauf der Konzentrationen in den drei Kompartimenten für die einzelnen Patienten (männlich: blau, weiblich: rot), übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

Der präoperative Anstieg von OXT im Blut und der intraoperative Abfall von OXT in Liquor und Speichel waren statistisch signifikant (* : $p < 0,05$). Die Friedman-p-Werte sowie die Ergebnisse der post-hoc-Analyse finden sich in Tabelle 4 und Tabelle 5 im Anhang.

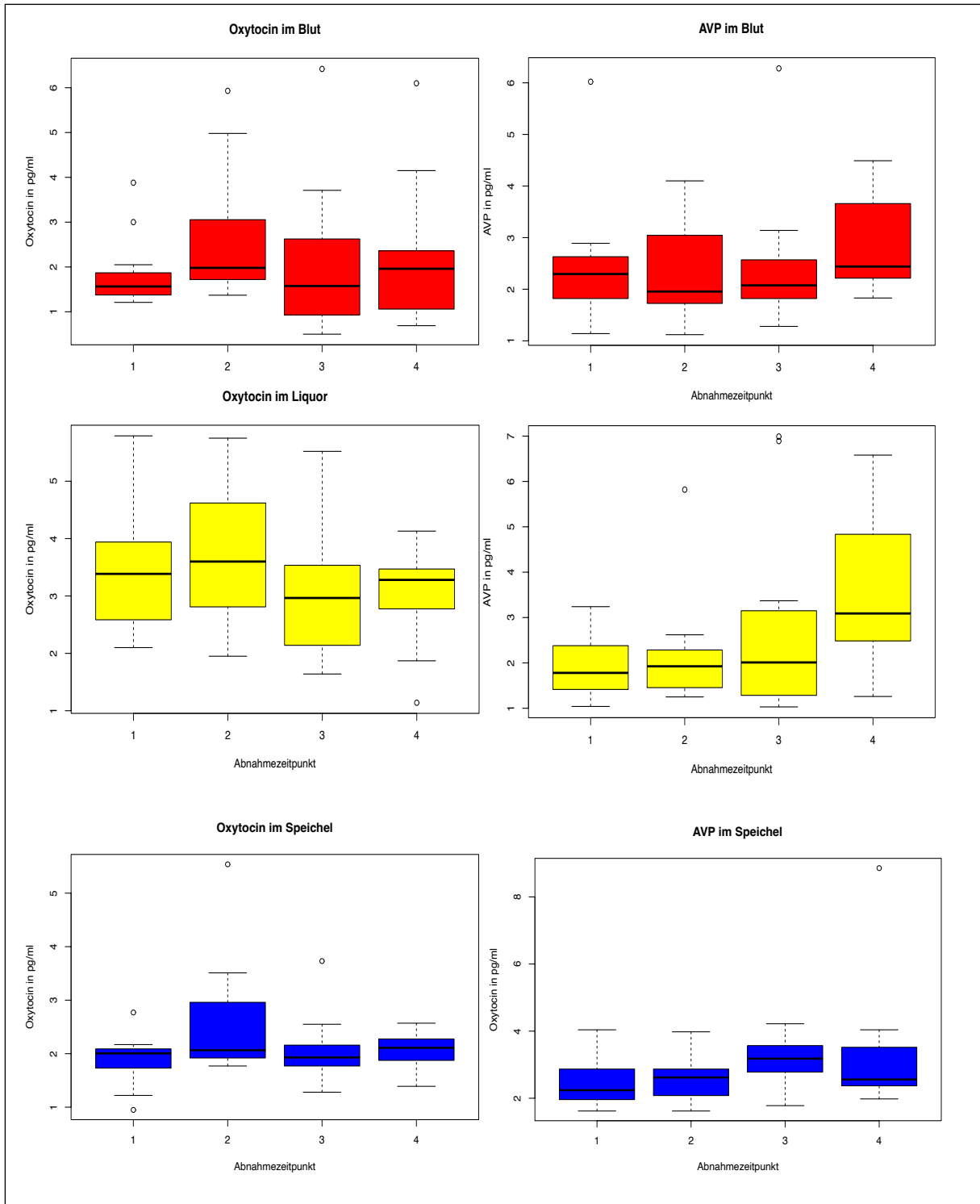


Abbildung 5: Interindividuelle Schwankungen und Streubreite der OXT- und AVP-Werte in den drei Kompartimenten zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten

Interindividuelle Schwankungen und Streubreite der OXT- und AVP-Werte in den drei Kompartimenten zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten kommen besser in Boxplots zur Darstellung. Mediane und Interquartilsabstände finden sich in Tabelle 4 im Anhang.

3.2 Korrelationen zwischen Neuropeptidkonzentrationen in Blut, Liquor und Speichel

Die Korrelationen der Oxytocin-Konzentrationen zwischen Blut und Speichel waren zu keinem der 4 Zeitpunkte statistisch signifikant. Die Oxytocin-Konzentrationen zwischen Blut und Liquor zeigten nur zum intraoperativen Zeitpunkt 3 eine signifikante Korrelation ($r = 0,71$, $p = 0,013$). Moderate bis starke Korrelationen konnten bei beiden Geschlechtern durchgängig für Oxytocin in Liquor und Speichel gezeigt werden. Statistische Signifikanz wurde in der Subgruppe der Männer sowie bei allen Patienten zu den Zeitpunkten 2-4 erreicht (Zeitpunkt 2: $r = 0,73$, $p = 0,009$; Zeitpunkt 3: $r = 0,73$, $p = 0,008$; Zeitpunkt 4: $r = 0,85$, $p = 0,001$ für alle Patienten).

Es konnte nahezu keine signifikante Korrelation zwischen den AVP-Blut-, Liquor- und Speichelkonzentrationen festgestellt werden. Die einzige Ausnahme war Zeitpunkt 2, wo eine moderate negative Korrelation zwischen AVP in Blut und Speichel gezeigt werden konnte ($r = -0,65$, $p = 0,03$).

Exemplarisch werden in **Abbildung 6** die Streudiagramme der OXT-Liquor- und Speichelkonzentrationen zu den vier Zeitpunkten dargestellt. Vor allem die zu den Zeitpunkten 2, 3, und 4 vorliegenden signifikanten positiven Korrelationen sind deutlich zu erkennen.

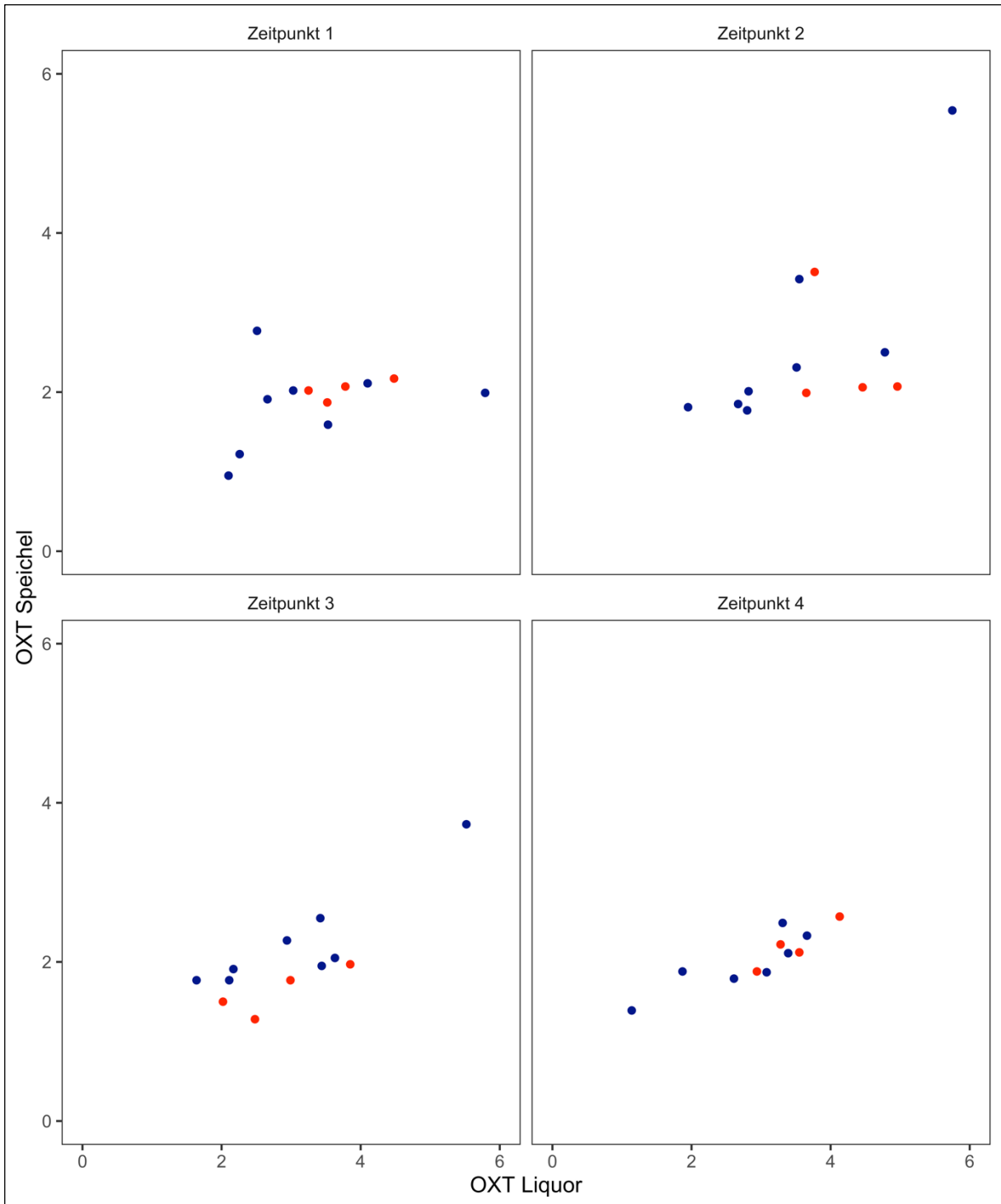


Abbildung 6: Korrelationen der Oxytocin- (OXT) Liquor- und Speichelkonzentrationen (pg/ml) der Patienten zu den vier perioperativen Zeitpunkten (Männer blau, Frauen rot) und Spearman's rho- Werte (*: $p < 0.05$) übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

3.3 Neuropeptid-Konzentrationen und HADS-score

Die prä- und postoperativ ermittelten HADS-Scores unterschieden sich nicht signifikant. Die Scores der Angst- und Depressionssubskalen prä- und postoperativ sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei einem Patienten war keine postoperative Probenabnahme möglich, daher wurde hier auch kein postoperativer HADS-Score erhoben. Präoperativ zeigten zwei Patienten einen hohen Angst-Score von 12, während der Depressions-Score bei allen Patienten niedrig war (0-7, Median 3,5). Postoperativ zeigte nur ein Patient einen hohen Angst-Score von 13 (Median aller Patienten 5, Bereich 1-13) und der Depressions-Score blieb ebenfalls niedrig (Median 4, Bereich 1-9).

In keinem der drei Kompartimente korrelierten die OXT-Konzentrationen signifikant mit den HADS-Scores zu den prä- und postoperativen Zeitpunkten, und auch die AVP-Konzentrationen in Liquor und Speichel korrelierten weder im Gesamtkollektiv noch in den Subgruppen männlich und weiblich mit dem präoperativen HADS-Wert.

Postoperativ zeigten die AVP-Konzentrationen im Blut bei allen Patienten eine moderate und signifikante negative Korrelation mit den Subskalen Angst ($r = -0,67$, $P = 0,024$) und Depression ($r = -0,66$, $P = 0,028$).

Bei den Männern gab es eine signifikante negative Korrelation zwischen AVP im Blut und dem Angst-Score sowohl am Abend vor der Operation ($r = -0,872$, $P = 0,005$) als auch postoperativ ($r = -0,811$, $P = 0,027$).

Im Gegensatz zu den Männern zeigte sich bei den Frauen eine positive Korrelation zwischen den postoperativen AVP-Blutkonzentrationen und dem Angst-Score des HADS. Die Korrelationskoeffizienten der OXT- und AVP-Konzentrationen in den drei Kompartimenten mit den beiden HADS-Subskalen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: HADS scores der Patienten, übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

Alter	Geschlecht	HADS präoperativ		HADS postoperativ	
		Angst	Depression	Angst	Depression
52	w	12	7	13	5
79	w	12	5	5	4
71	w	4	2	4	3
69	w	2	3	9	9
71	m	6	2	2	1
82	m	3	0	6	2
66	m	4	3	3	4
74	m	5	2	3	1
82	m	2	4	na	na
84	m	2	4	9	7
76	m	2	6	1	4
68	m	6	5	7	6

Tabelle 3: Korrelationen der Angst- und Depressionssubskalen des prä- und postoperativen HADS mit den Oxytocin- (OXT) und AVP-Konzentrationen in den drei Kompartimenten Blut, Liquor und Speichel.
 übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

			alle		m		w	
			rho	p	rho	p	rho	p
Zeitpunkt 1	Angst	OXT Blut	-0,369	0,237	0,031	0,942	-0,738	0,262
		OXT Liquor	0,036	0,912	-0,098	0,817	0,316	0,684
		OXT Speichel	0,168	0,601	0,344	0,404	-0,211	0,789
		AVP Blut	-0,387	0,215	-0,872	0,005	0,105	0,895
		AVP Liquor	0,344	0,273	0,049	0,908	0,316	0,684
		AVP Speichel	0,351	0,264	0,270	0,518	0,632	0,368
	Depression	OXT Blut	-0,535	0,073	-0,285	0,494	-1	0,083
		OXT Liquor	-0,096	0,768	-0,193	0,647	-0,200	0,917
		OXT Speichel	0,236	0,461	0,349	0,396	-0,400	0,750
		AVP Blut	0,513	0,088	0,627	0,096	0,200	0,917
		AVP Liquor	-0,229	0,475	-0,446	0,268	-0,400	0,750
		AVP Speichel	0,312	0,324	0,434	0,283	0	1
Zeitpunkt 4	Angst	OXT Blut	0,014	0,968	-0,072	0,878	0	1
		OXT Liquor	-0,114	0,738	0,180	0,699	-0,400	0,750
		OXT Speichel	0,103	0,763	0,054	0,908	-0,316	0,684
		AVP Blut	-0,671	0,024	-0,811	0,027	0,400	0,750
		AVP Liquor	-0,260	0,440	-0,450	0,310	0,400	0,750
		AVP Speichel	0,023	0,947	-0,090	0,848	-0,400	0,750
	Depression	OXT Blut	-0,207	0,542	-0,218	0,638	-0,400	0,750
		OXT Liquor	-0,474	0,141	-0,255	0,582	-0,800	0,333
		OXT Speichel	-0,452	0,163	-0,509	0,243	-0,632	0,368
		AVP Blut	-0,658	0,028	-0,600	0,154	-0,200	0,917
		AVP Liquor	-0,368	0,266	-0,546	0,205	0,200	0,917
		AVP Speichel	0,446	0,169	0,691	0,086	0	1

Spearman's rho und p-Werte sind für alle Patienten (alle), die männliche (m) und weibliche (w) Untergruppe getrennt dargestellt.

Signifikante Korrelationen sind in fetten Rahmen markiert.

Zeitpunkt 1= Abend vor der Operation, Zeitpunkt 4= postoperativ

4 Diskussion

Zusammengefasst zeigt sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter präoperativer Anstieg der OXT-Konzentrationen im Blut sowie ein signifikanter intraoperativer Abfall der OXT-Konzentrationen in Liquor und Speichel. Die AVP-Konzentrationen boten keine eindeutige Verlaufsdynamik aufgrund hoher inter- als auch intraindividuelle Schwankungen. Die stärkste Korrelation zwischen zentralem und peripherem Kompartiment konnte für OXT in Liquor und Speichel gezeigt werden. Ein starker inverser Zusammenhang bestand zwischen AVP-Konzentrationen im Blut und Angst- und Depressions-Subskalen des HADS vor allem bei der postoperativen Messung.

4.1 Perioperativer zeitlicher Verlauf

Die auffälligste Beobachtung in der vorliegenden Studie bei Betrachtung der zeitlichen Verläufe war ein signifikanter intraoperativer Abfall der OXT-Liquor- sowie Speichelwerte. Dies kann man dadurch erklären, dass die Patienten intraoperativ adäquat vor Stress und schmerzhaften Stimuli abgeschirmt waren. Während der Operation in Allgemeinanästhesie erfolgt an unserer Klinik standardmäßig ein Narkosetiefenmonitoring mittels Entropie-Messung, deren Werte auch kontinuierlich im elektronischen Narkoseprotokoll (QCare PDMS der Firma HIM) dokumentiert werden. Demnach hatten alle unsere Studienpatienten innerhalb der Schnitt-Naht-Zeit eine ausreichende Narkosetiefe (Gruenewald, Zhou et al. 2007).

Der Rückgang der zentralen OXT-Konzentrationen unter Allgemeinanästhesie in der vorliegenden Studie steht im Einklang mit den Ergebnissen mehrerer tierexperimenteller Untersuchungen. Zierer beispielsweise beschrieb verminderte Neuropeptidkonzentrationen im Bereich des Hypophysenhinterlappens bei Ratten unter Äthernarkose (Zierer 1991).

Unter dem Einfluss einer Isofluran-Narkose konnte, ebenfalls bei Ratten, keine Veränderung der cerebralen OXT- und AVP-mRNA-Expression gefunden werden (Wu, Hu et al. 2015). Pan et al. beschreiben dagegen eine Herabregulierung der OXT- und AVP-Genexpression im Ratten-Hippocampus als Effekt einer Sevofluran-Narkose (Pan, Lu et al. 2011). Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von Zhou et al. überein, die an Mäusen ebenfalls zeigen konnten, dass Sevofluran die OXT- und AVP-mRNA-Expression im Hippocampus verringert (Zhou, Yang et al. 2015). In derselben Studie wurde interessanterweise eine Assoziation der Herabregulierung von OXT und AVP im Gehirn mit beeinträchtigter sozialer Gedächtnisfunktion beschrieben, also der Unfähigkeit, bekannte Artgenossen wiederzuerkennen (Zhou, Yang et al. 2015). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sind natürlich nur bedingt auf den Menschen übertragbar, könnten aber die intraoperative Abnahme der OXT-Konzentration im Liquor in der vorliegenden Studie zumindest teilweise erklären. Ob diese Beobachtung auf direkte pharmakologische Effekte von Sevofluran zurückzuführen ist oder indirekt durch ein erniedrigtes Stressniveau aufgrund der Anästhesie verursacht wird, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die Konzentrationen von OXT im Blut waren unmittelbar vor der Narkoseeinleitung signifikant höher als am Abend vor der Operation. Parallel dazu konnte jedoch kein signifikanter präoperativer Anstieg der Liquor- und Speichelkonzentrationen von OXT nachgewiesen werden. Es scheint naheliegend, dass der Transport von der Station in den Operationsaal und die Erwartung eines größeren chirurgischen Eingriffs bei den Patienten ein hohes Maß an emotionalem Stress verursachen. Dazu passen Beobachtungen unter Laborbedingungen, zum Beispiel bei Probanden, die sich dem sogenannten „Trier Social Stress Test“ unterzogen. Hier konnte eine gesteigerte OXT-Ausschüttung ins Blut als Reaktion auf psychosozialen Stress nachgewiesen werden (Engert, Koester et al. 2016).

Die vorhandene Literatur legt nahe, dass eine durch Stressreize induzierte zentrale OXT-Sekretion meist an eine periphere Ausschüttung gekoppelt ist. (Wotjak, Ganster et al. 1998, Torner, Plotsky et al. 2017). Daher ist es unwahrscheinlich, dass die OXT-Freisetzung als Folge eines psychischen oder emotionalen Stressors nur im Blutkreislauf und nicht im ZNS stattfindet (Gebert, Auer et al. 2018).

Innerhalb des Gehirns erfolgt die Freisetzung von Oxytocin an den Axonen und Dendriten der Neuronen. Über die Extrazellulärflüssigkeit des ZNS gelangt das OXT zu verschiedenen Hirnregionen, beispielsweise zu Bereichen des limbischen Systems und kann dort seine Wirkung entfalten (Boccia, Petrusz et al. 2013, Jurek und Neumann 2018). Anschließend diffundiert das Neuropeptid über die extrazelluläre Flüssigkeit in das Ventrikelsystem. (Jurek und Neumann 2018). Daher erfolgen Veränderungen der OXT-Konzentrationen im spinalen Liquor, vor allem bei einer Probenentnahme im Lumbalbereich, erst mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung. Dies könnte erklären, warum in der vorliegenden Studie trotz eines signifikanten OXT-Anstiegs im Blut keine signifikanten Konzentrationsänderungen im lumbalen Liquor nachweisbar waren. Diese Überlegung bleibt jedoch notwendigerweise spekulativ.

Die AVP-Konzentrationen in den drei Kompartimenten Blut, Speichel und Liquor zeigten keine statistisch signifikanten Konzentrationsschwankungen, obwohl ein Trend zu höheren postoperativen AVP-Liquorkonzentrationen verglichen mit den präoperativen Werten zu beobachten war. Da AVP eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Volumenhaushalts und des Blutdrucks ausübt, kann seine zentrale und periphere Sekretion im perioperativen Verlauf durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden (Norsk, Ellegaard et al. 1993, Voets und Maas 2018). Präoperative Nüchternheit, extrazellulärer Volumenmangel, intraoperativer Blutverlust sowie arterielle Blutdruckschwankungen stellen insbesondere bei größeren

gefäßchirurgischen Eingriffen wesentliche Einflussfaktoren auf die AVP-Konzentration insbesondere im Blut dar. Kataja et al. konnten bei gefäßchirurgischen Patienten einen postoperativen Anstieg von Cortisol und Vasopressin im Serum zeigen. Diese als hormonelle Stressreaktion interpretierten Konzentrationsänderungen waren bei offenen Aorteneingriffen allerdings deutlich ausgeprägter als bei endovaskulären (Kataja, Chrapek et al. 2007). Hämorrhagie und Hypovolämie werden allgemein als starke Stimuli für AVP-Freisetzung angesehen (Park und Yoo 2017, Sims, Guan et al. 2017). Diese Reize sind bei den verhältnismäßig geringen Blutverlusten endovaskulärer Eingriffe eher gering ausgeprägt. Dies könnte eine Erklärung für das Fehlen signifikanter perioperativer Schwankungen der AVP-Konzentrationen in unserer Studie sein. Alle Patienten erhielten ein invasives Blutdruckmonitoring, zudem wurde die Ausscheidung engmaschig überwacht und relativ engen Zielbereiche für den Blutdruck eingehalten. Alle Patienten hatten im Median einen arteriellen Mitteldruck von >60 mmHg, und kein Patient benötigte mehr als zwei Erythrozytenkonzentrate.

4.2 Korrelation zwischen Blut, Liquor und Speichel

Viele physiologische Stimuli, die eine Sekretion von OXT und AVP ins Blut bewirken, verursachen auch eine Neuropeptidfreisetzung innerhalb des ZNS. Diese gekoppelte zentrale und periphere Sekretion ist beispielsweise für OXT unter der Geburt oder bei einer Mutter, die ihren Säugling stillt, zu beobachten (Landgraf und Neumann 2004, Neumann und Landgraf 2012). Andererseits konnte gezeigt werden, dass kombinierte emotionale und psychische Stressoren im Tierexperiment zu einer Freisetzung von Neuropeptiden innerhalb des Hypothalamus führen, die nicht notwendigerweise mit einem Anstieg der Blutkonzentrationen einhergeht (Wotjak, Ganster et al. 1998, Ebner, Wotjak et al. 2000). Darüber hinaus geht man davon aus, dass die Blut-Hirn-Schranke für endogene, also körpereigene und nicht etwa über nasale Applikation von extern zugeführte Neuropeptide, weitgehend impermeabel ist (Landgraf und Neumann 2004). Obwohl hypothalamische Neuropeptide in Blut, Liquor und Speichel nachgewiesen werden können, ist nicht klar, inwieweit diese peripher gemessenen Konzentrationen Rückschlüsse auf Vorgänge innerhalb des Gehirns zulassen. Zumindest bei psychiatrischen Erkrankungen wird die Aussagekraft peripherer Neuropeptidkonzentrationen als Biomarker angezweifelt (Rutigliano, Rocchetti et al. 2016). Unter basalen Bedingungen, also in Abwesenheit psychischer und psychischer Stressoren, erwies sich die Korrelation von OXT- und AVP-Blut- und Liquorkonzentrationen als schwach, und es ist davon auszugehen, dass die zentrale Neuropeptidaktivität durch Liquorkonzentrationen besser abgebildet werden kann (Kagerbauer, Martin et al. 2013).

Da jedoch die Gewinnung von Liquor invasive Verfahren wie eine Lumbalpunktion erfordert, verwenden viele Studien andere Körperflüssigkeiten als Surrogat. Speichel ist leicht zu gewinnen und die Neuropeptide im Speichel sind mit etablierten Verfahren zuverlässig messbar (Carter, Pournajafi-Nazarloo et al. 2007, Martin, Kagerbauer et al. 2018). Daher

erfreut sich Speichel als Surrogat für invasiv zu gewinnende Körperflüssigkeiten zunehmender Beliebtheit und wird in einer wachsenden Anzahl von Studien an verschiedenen Patientenpopulationen verwendet, obwohl die diagnostische Aussagekraft von Speichelkonzentrationen nach wie vor unklar ist (Bhandari, Bakermans-Kranenburg et al. 2014, Levy, Bloch et al. 2015, Fancourt, Williamon et al. 2016, Rutigliano, Rocchetti et al. 2016). In einer Studie an neurochirurgischen Intensivpatienten zeigte unsere Arbeitsgruppe für OXT eine mäßige bis starke Korrelation zwischen dem Speichel- und dem Liquorkompartiment, während Plasma-OXT nicht gut mit den Liquorwerten korrelierte (Martin, Kagerbauer et al. 2018). Diese Ergebnisse bestätigen sich in der vorliegenden Studie an operativen Patienten ohne intrakranielle Pathologie. Wir konnten intraoperativ mäßige bis starke Korrelationen für OXT-Speichel- und Liquorkonzentrationen feststellen, während die Korrelationen zwischen Blut- und Liquorwerten meist schwach waren. Die Korrelationen zwischen OXT Speichel- und Liquorkonzentrationen waren zum Zeitpunkt 1, dem Vorabend der Operation, am geringsten. Die Bedingungen zu diesem Zeitpunkt können am ehesten als „basal“ bezeichnet werden: Die Spinalkatheteranlage lag 2 Stunden zurück, und der Patient war weder akuten psychischen noch schmerzhaften Stimuli ausgesetzt. Zu den Zeitpunkten 2-4 fanden wir durchwegs starke Korrelationen für OXT-Speichel und Liquor. Vor allem zum Zeitpunkt 2, also unmittelbar präoperativ, ist davon auszugehen, dass der emotionale Stress ein hohes Niveau erreicht. Intraoperativ waren die Patienten vielfältigen, weiter oben bereits diskutierten Einflüssen ausgesetzt, und postoperativ spielten möglicherweise die Behandlung auf Intensivstation oder postoperative Schmerzen noch eine Rolle. Eine schwache Korrelation zentraler und peripherer Konzentrationen unter basalen Bedingungen, sowie eine stärkere Assoziation zwischen Liquor- und Speichelwerten unter dem Einfluss von Stressoren stehen

auch im Einklang mit der bisher existierenden Literatur zu diesem Thema (Kagerbauer, Martin et al. 2013, Jong, Menon et al. 2015, Jurek und Neumann 2018).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei perioperativen Patienten davon auszugehen ist, dass, zumindest was OXT betrifft, Speichel ein geeignetes Surrogat für Liquor darstellt, obwohl wir über die Quelle und die Funktionen von OXT im Speichel nur spekulieren können. Die Korrelationen zwischen den AVP-Konzentrationen in den Kompartimenten Blut, Liquor und Speichel waren in unserer kleinen Patientenpopulation meist schwach, so dass keine Aussage über die Brauchbarkeit der Speichel- oder Blut-AVP-Konzentrationen als Surrogat für Liquorbestimmungen getroffen werden kann.

Bei der Interpretation der Korrelationskoeffizienten ist einschränkend zu sagen, dass die Einstufung als „schwache“, „moderate“ oder „starke“ Korrelation nicht eindeutig ist. Cohen beispielsweise definiert eine Korrelation $> |0,5|$ als groß, während andere Autoren die Grenze hier bei $|0,7|$ - $|0,9|$ setzen. In unserer Studie würde man jedoch alle Korrelationskoeffizienten, die größer sind als $|0,7|$ als klinisch relevant einstufen (Cohen 1988, Nachtigall 2004).

4.3 Neuropeptid-Konzentrationen und HADS-score

Die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) ist eine Selbsteinschätzungsskala, die ursprünglich zur Erfassung von Angst und Depression bei ambulanten Krankenhauspatienten entwickelt wurde. Bereits in den 1980er Jahren wurde die breite Implementierung dieser Skala in die allgemeine Krankenhauspraxis vorgeschlagen (Zigmond und Snaith 1983). Die HADS wird in auch der Allgemeinbevölkerung als Screeningtool eingesetzt, um Angststörungen und Depressionen zu erkennen (Bjelland, Dahl et al. 2002). Auch bei gefäßchirurgischen Patienten wurde diese Skala schon angewendet: Sie diente zur Beurteilung der psychischen Belastung von 189 Patienten, die sich einem elektiven Bauchaortenaneurysmrepair unterzogen (Liu, Ma et al. 2018). Daher schien uns die HADS ein geeignetes Instrument zur Messung von Angst und depressiven Tendenzen in unserer Patientenpopulation.

Bei psychisch Gesunden befinden sich zentrales OXT- und AVP-System im Gleichgewicht. Ein Ungleichgewicht, meist im Sinne eines Mangels an OXT oder eines Überschusses an AVP scheint mitursächlich für die Entstehung von Angst- oder depressiven Störungen (Neumann und Landgraf 2012). Wie bereits oben erwähnt, ist der Stellenwert von OXT und AVP als Biomarker bei psychischen Störungen jedoch unklar, da in den meisten Fällen periphere Neuropeptidkonzentrationen bestimmt wurden und Studien vor allem bei psychiatrischen Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen führten (Rutigliano, Rocchetti et al. 2016, Engel, Laufer et al. 2018). Aufgrund dieser nicht vollständig geklärten Fragen führten wir bei unseren Patienten am Vorabend der OP sowie am ersten postoperativen Tag ein Angst- und Depressionsscreening durch und korrelierten die Ergebnisse mit den zentralen und peripheren Neuropeptidkonzentrationen. Dabei fanden wir für OXT keinen Zusammenhang der Blut-, Liquor- oder Speichelkonzentrationen mit dem Angst- oder Depressions-Score des HADS.

Diese Ergebnisse sind nicht völlig unerwartet, da eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 sehr heterogene Ergebnisse bezüglich des Stellenwerts endogener OXT-Konzentrationen bei depressiven Störungen zeigte. In dieser Arbeit unterschieden sich basale OXT-Konzentrationen zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen nicht (Engel, Laufer et al. 2018). Auch für AVP existieren keine einheitlichen Ergebnisse (Rutigliano, Rocchetti et al. 2016).

In der vorliegenden Studie scheinen weder zentral noch peripher gemessene OXT-Konzentrationen aussagekräftig hinsichtlich des Vorhandenseins von Angst oder depressiven Symptomen im perioperativen Kontext zu sein. Allerdings zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation der Angst- und Depressions-Scores des HADS mit den AVP-Blutkonzentrationen. Diese Beobachtung war im gesamten Patientenkollektiv allerdings nur bei der postoperativen Untersuchung signifikant und nicht bereits präoperativ. Bei Männern scheint der Effekt etwas ausgeprägter zu sein als bei Frauen, hier war bereits präoperativ ein signifikanter Zusammenhang zu beobachten. Interessanterweise stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit den Befunden von Sadlonova et al überein, die eine inverse Assoziation von Copeptin (CT-pro-AVP) im Blut und dem HADS-Angst-Score bei männlichen, aber nicht bei weiblichen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten (Sadlonova, Meyer et al. 2018).

Dies passt zu unserer Patientenkohorte mit doppelt so vielen Männern wie Frauen, wobei die vier Frauen sich im postmenopausalen Zustand befanden. Bei der nach Geschlechtern getrennten Analyse zeigten nur Männer signifikante negative Korrelationen zwischen HADS-Scores und AVP-Blutkonzentrationen. Frauen zeigten sogar eine nicht-signifikante positive Korrelation bezüglich AVP-Blutkonzentrationen und der HADS-Angst-Subskala. Insgesamt sind somit Geschlechtsunterschiede bei perioperativen psychischen Veränderungen nicht

auszuschließen, allerdings sind zur Bestätigung Studien mit größerer Patientenzahl notwendig.

4.4 Stärken und Limitationen

Die Patienten unserer Studie wurden routinemäßig mit einem lumbalen Spinalkatheter versorgt, der es uns ermöglichte, simultan nicht nur Blut und Speichel, sondern auch Liquor an vier Zeitpunkten im perioperativen Verlauf zu entnehmen. Somit war es uns möglich, gleich drei verschiedene Kompartimente auf ihre Neuropeptidkonzentrationen hin zu untersuchen und zu vergleichen. Dies ist von besonderem Interesse, zumal kaum Studien existieren, bei denen Liquor von neurologisch und psychiatrisch gesunden Patienten gewonnen werden konnte. Dies unterscheidet unsere Arbeit von Studien aus den 1980er Jahren, bei denen die Charakterisierung des perioperativen Verlaufs von OXT und AVP lediglich anhand von Blutkonzentrationen erfolgte.

Trotz der relativ kleinen Stichprobengröße von 12 Patienten konnten wir im perioperativen Verlauf signifikante Schwankungen der zentralen und peripheren OXT-, nicht aber der AVP-Konzentrationen feststellen.

Rückschlüsse auf geschlechtsspezifische Effekte erlauben die Ergebnisse der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Zahl von nur vier teilnehmenden Frauen nicht. Allerdings bestand unsere Studienpopulation nur aus Männern und postmenopausalen Frauen, so dass wir zyklusabhängige Effekte ausschließen können.

Ein chirurgischer Eingriff kann niemals als standardisierter Stimulus betrachtet werden. Wir haben jedoch versucht, möglichst einheitliche Bedingungen zu schaffen. Die Patienten wurden engmaschig überwacht, um Blutdruck und Urinausscheidung aufrechtzuerhalten, und wir schlossen keine Patienten ein, die eine Massentransfusion erhielten. Um den Einfluss des

SIRS (Santos-Junior, Costa et al. 2017) zu minimieren, beschränken wir unsere Studienpopulation auf endovaskuläre Eingriffe.

Schließlich sollten die Ergebnisse bezüglich der perioperativen Psychopathologie aufgrund der Stichprobengröße und der fehlenden Langzeitnachbeobachtung vorsichtig interpretiert werden. Die signifikanten Ergebnisse dieser Pilotstudie unterstützen jedoch die Notwendigkeit zusätzlicher größerer Studien, die darauf abzielen, den Zusammenhang zwischen dem OXT/AVP-System und perioperativer posttraumatischer Belastungsstörung zu klären, insbesondere im Hinblick auf die Identifizierung von Risikopatienten. Posttraumatische Belastungsstörungen sind bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen, häufig und die Modulation des zentralen OXT/AVP-Systems könnte einen möglichen therapeutischen Ansatz darstellen. Möglich wäre beispielsweise die Verabreichung von Oxytocin-Nasenspray zur Abschwächung der Stressantwort (Linnen, Ellenbogen et al. 2012, Porhomayon, Kolesnikov et al. 2014).

Zumindest für OXT deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass Speichel ein adäquater Surrogatparameter für das zentrale Kompartiment im perioperativen Setting ist, was die Planung zukünftiger Studien erleichtert.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden an 12 Patienten, die sich einer endovaskulären Aortenreparatur mit Spinalkatheteranlage unterzogen, perioperative Schwankungen der zentralen und peripheren Konzentrationen der hypothalamischen Neuropeptide Oxytocin und Arginin-Vasopressin untersucht. Hierzu erfolgten simultan Abnahmen in den beiden sogenannten peripheren Kompartimenten Blut und Speichel sowie im zentralen Kompartiment Liquor an vier Zeitpunkten im perioperativen Verlauf. Diese Pilotstudie hat einige interessante Aspekte aufgedeckt:

1. Die OXT-Konzentrationen im Liquor zeigten verglichen mit den präoperativen Werten einen signifikanten intraoperativen Abfall, der von übereinstimmenden Veränderungen der Speichelkonzentrationen begleitet wurde. Dies ist ein Hinweis auf eine Affektion des zentralen Oxytocinsystems unter Narkose.
2. Die Oxytocin-Blutkonzentrationen stiegen präoperativ an, wahrscheinlich als Folge des emotionalen Stresses der Patienten in Erwartung eines größeren chirurgischen Eingriffs.
3. Zu allen Zeitpunkten zeigte sich eine positive Korrelation von Oxytocin Liquor- und Speichelkonzentrationen. Diese war stärker als zwischen Liquor und Blut, so dass man daraus schließen kann, dass bei Nichtverfügbarkeit von Liquor Speichel ein besserer Surrogatparameter für zentrale Neuropeptidkonzentrationen ist als Blut.
4. AVP im Blut zeigte eine signifikante inverse Beziehung zu den Angst- und Depressions-Scores der HADS.

Da Frauen in der vorliegenden Studie unterrepräsentiert und prämenopausale Frauen nicht im Studienkollektiv vertreten waren, sind größere Patientenkohorten erforderlich, um geschlechtsspezifische Effekte zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

Baribeau, D. A. and E. Anagnostou (2015). "Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits." Front Neurosci **9**: 335.

Bhandari, R., M. J. Bakermans-Kranenburg, R. van der Veen, C. E. Parsons, K. S. Young, K. M. Grewen, A. Stein, M. L. Kringelbach and I. M. H. van (2014). "Salivary oxytocin mediates the association between emotional maltreatment and responses to emotional infant faces." Physiol Behav **131**: 123-128.

Bjelland, I., A. A. Dahl, T. T. Haug and D. Neckelmann (2002). "The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review." J Psychosom Res **52**(2): 69-77.

Boccia, M. L., P. Petrusz, K. Suzuki, L. Marson and C. A. Pedersen (2013). "Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain." Neuroscience **253**: 155-164.

Carter, C. S., H. Pournajafi-Nazarloo, K. M. Kramer, T. E. Ziegler, R. White-Traut, D. Bello and D. Schwertz (2007). "Oxytocin: behavioral associations and potential as a salivary biomarker." Ann N Y Acad Sci **1098**: 312-322.

Cohen, J. (1988). Statistical power analyses for the behavioral sciences.

De Hert, S., S. Staender, G. Fritsch, J. Hinkelbein, A. Afshari, G. Bettelli, M. Bock, M. S. Chew, M. Coburn, E. De Robertis, H. Drinhaus, A. Feldheiser, G. Geldner, D. Lahner, A. Macas, C. Neuhaus, S. Rauch, M. A. Santos-Ampuero, M. Solca, N. Tanha, V. Traskaite, G. Wagner and F. Wappler (2018). "Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology." Eur J Anaesthesiol **35**(6): 407-465.

Ebner, K., C. T. Wotjak, R. Landgraf and M. Engelmann (2000). "A single social defeat experience selectively stimulates the release of oxytocin, but not vasopressin, within the septal brain area of male rats." Brain Res **872**(1-2): 87-92.

El-Gabalawy, R., J. L. Sommer, R. Pietrzak, D. Edmondson, J. Sareen, M. S. Avidan and E. Jacobsohn (2019). "Post-traumatic stress in the postoperative period: current status and future directions." Can J Anaesth.

Engel, S., S. Laufer, C. Knaevelsrud and S. Schumacher (2018). "The endogenous oxytocin system in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis." Psychoneuroendocrinology **101**: 138-149.

Engert, V., A. M. Koester, A. Riepenhausen and T. Singer (2016). "Boosting recovery rather than buffering reactivity: Higher stress-induced oxytocin secretion is associated with increased cortisol reactivity and faster vagal recovery after acute psychosocial stress." Psychoneuroendocrinology **74**: 111-120.

Epstein, N. E. (2018). "Cerebrospinal fluid drains reduce risk of spinal cord injury for thoracic/thoracoabdominal aneurysm surgery: A review." Surg Neurol Int **9**: 48.

Fancourt, D., A. Williamon, L. A. Carvalho, A. Steptoe, R. Dow and I. Lewis (2016). "Singing modulates mood, stress, cortisol, cytokine and neuropeptide activity in cancer patients and carers." *Ecancermedicalscience* **10**: 631.

Gebert, D., M. K. Auer, M. R. Stieg, M. T. Freitag, M. Lahne, J. Fuss, K. Schilbach, J. Schopohl, G. K. Stalla and A. Kopczak (2018). "De-masking oxytocin-deficiency in craniopharyngioma and assessing its link with affective function." *Psychoneuroendocrinology* **88**: 61-69.

Gimpl, G. and F. Fahrenholz (2001). "The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation." *Physiol Rev* **81**(2): 629-683.

Gruenewald, M., J. Zhou, N. Schloemerkerper, P. Meybohm, N. Weiler, P. H. Tonner, J. Scholz and B. Bein (2007). "M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: a randomised controlled trial." *Anaesthesia* **62**(12): 1224-1229.

Gutkowska, J., M. Jankowski and J. Antunes-Rodrigues (2014). "The role of oxytocin in cardiovascular regulation." *Braz J Med Biol Res* **47**(3): 206-214.

Jokinen, J., A. Chatzittofis, C. Hellstrom, P. Nordstrom, K. Uvnas-Moberg and M. Asberg (2012). "Low CSF oxytocin reflects high intent in suicide attempters." *Psychoneuroendocrinology* **37**(4): 482-490.

Jong, T. R., R. Menon, A. Bludau, T. Grund, V. Biermeier, S. M. Klampfl, B. Jurek, O. J. Bosch, J. Hellhammer and I. D. Neumann (2015). "Salivary oxytocin concentrations in response to running, sexual self-stimulation, breastfeeding and the TSST: The Regensburg Oxytocin Challenge (ROC) study." *Psychoneuroendocrinology* **62**: 381-388.

Jurek, B. and I. D. Neumann (2018). "The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior." *Physiol Rev* **98**(3): 1805-1908.

Kagerbauer, S. M., J. Martin, T. Schuster, M. Blobner, E. F. Kochs and R. Landgraf (2013). "Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid." *J Neuroendocrinol* **25**(7): 668-673.

Kagerbauer, S. M., J. Martin, B. Ulm, B. Jungwirth and A. H. Podtschaske (2019). "Influence of perioperative stress on central and peripheral oxytocin and arginine-vasopressin concentrations." *J Neuroendocrinol* **31**(10): e12797.

Kataja, J., W. Chrapek, S. Kaukinen, G. Pimenoff and J. P. Salenius (2007). "Hormonal stress response and hemodynamic stability in patients undergoing endovascular vs. conventional abdominal aortic aneurysm repair." *Scand J Surg* **96**(3): 236-242.

Kuboyama, T., H. Hashimoto, T. Ueguchi, T. Yamaki, K. Hirakawa, T. Noto and T. Nakajima (1988). "Diurnal changes in vasopressin and oxytocin levels in cerebrospinal fluid of post-operative patients with intracranial aneurysms." *Endocrinol Jpn* **35**(2): 249-254.

Landgraf, R. (1985). "Plasma oxytocin concentrations in man after different routes of administration of synthetic oxytocin." *Exp Clin Endocrinol* **85**(2): 245-248.

Landgraf, R. and I. D. Neumann (2004). "Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication." *Front Neuroendocrinol* **25**(3-4): 150-176.

Levy, T., Y. Bloch, M. Bar-Maisels, G. Gat-Yablonski, A. Djalovski, K. Borodkin and A. Apter (2015). "Salivary oxytocin in adolescents with conduct problems and callous-unemotional traits." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **24**(12): 1543-1551.

- Likert, R. (1932). A technique for the measurement of attitudes. New York,.
- Lingen, C.-H., U. Buss and R. P. Snaith (2011). "Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version 4. aktualisierte und neu normierte Auflage."
- Linnen, A. M., M. A. Ellenbogen, C. Cardoso and R. Joober (2012). "Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students." Stress **15**(4): 393-402.
- Liu, X. Y., Y. K. Ma, J. C. Zhao, Z. P. Wu, L. Zhang and L. H. Liu (2018). "Risk Factors for Preoperative Anxiety and Depression in Patients Scheduled for Abdominal Aortic Aneurysm Repair." Chin Med J (Engl) **131**(16): 1951-1957.
- Ludwig, M., N. Sabatier, G. Dayanithi, J. A. Russell and G. Leng (2002). "The active role of dendrites in the regulation of magnocellular neurosecretory cell behavior." Prog Brain Res **139**: 247-256.
- Luke, P., J. Abicht, M. Rehm, N. Tsilimparis and S. C. Azad (2020). "[The spinal catheter in aortic surgery : Implications for anesthesia]." Anaesthesist **69**(10): 765-778.
- Manou-Stathopoulou, V., M. Korbonits and G. L. Ackland (2019). "Redefining the perioperative stress response: a narrative review." Br J Anaesth **123**(5): 570-583.
- Marsh, N., A. A. Marsh, M. R. Lee and R. Hurlemann (2021). "Oxytocin and the Neurobiology of Prosocial Behavior." Neuroscientist **27**(6): 604-619.
- Martin, J., S. M. Kagerbauer, J. Gempt, A. Podtschaske, A. Hapfelmeier and G. Schneider (2018). "Oxytocin levels in saliva correlate better than plasma levels with concentrations in the cerebrospinal fluid of patients in neurocritical care." J Neuroendocrinol: e12596.
- Moerman, N., F. S. van Dam, M. J. Muller and H. Oosting (1996). "The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS)." Anesth Analg **82**(3): 445-451.
- Nachtigall, C., Wirtz, M.A. (2004). Wahrscheinlichkeitsrechnung und Inferenzstatistik.
- Neumann, I. D. and R. Landgraf (2012). "Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors." Trends Neurosci **35**(11): 649-659.
- Norsk, P., P. Ellegaard, R. Videbaek, C. Stadeager, F. Jessen, L. B. Johansen, M. S. Kristensen, M. Kamegai, J. Warberg and N. J. Christensen (1993). "Arterial pulse pressure and vasopressin release in humans during lower body negative pressure." Am J Physiol **264**(5 Pt 2): R1024-1030.
- Nussey, S. S., S. R. Page, V. T. Ang and J. S. Jenkins (1988). "The response of plasma oxytocin to surgical stress." Clin Endocrinol (Oxf) **28**(3): 277-282.
- Pan, Z., X. F. Lu, C. Shao, C. Zhang, J. Yang, T. Ma, L. C. Zhang and J. L. Cao (2011). "The effects of sevoflurane anesthesia on rat hippocampus: a genomic expression analysis." Brain Res **1381**: 124-133.
- Park, K. S. and K. Y. Yoo (2017). "Role of vasopressin in current anesthetic practice." Korean J Anesthesiol **70**(3): 245-257.
- Plasencia, G., J. M. Luedicke, H. P. Nazarloo, C. S. Carter and N. C. Ebner (2019). "Plasma oxytocin and vasopressin levels in young and older men and women: Functional relationships with attachment and cognition." Psychoneuroendocrinology **110**: 104419.

Porhomayon, J., S. Kolesnikov and N. D. Nader (2014). "The Impact of Stress Hormones on Post-traumatic Stress Disorders Symptoms and Memory in Cardiac Surgery Patients." J Cardiovasc Thorac Res **6**(2): 79-84.

Reijnen, A., E. Geuze and E. Vermetten (2017). "Individual variation in plasma oxytocin and vasopressin levels in relation to the development of combat-related PTSD in a large military cohort." J Psychiatr Res **94**: 88-95.

Rutigliano, G., M. Rocchetti, Y. Paloyelis, J. Gilleen, A. Sardella, M. Cappucciati, E. Palombini, L. Dell'Osso, E. Caverzasi, P. Politi, P. McGuire and P. Fusar-Poli (2016). "Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis." Psychiatry Res **241**: 207-220.

Sadlonova, M., T. Meyer, L. Binder, R. Wachter, F. Edelmann and C. Herrmann-Lingen (2018). "Higher plasma levels of CT-proAVP are linked to less anxiety in men but not women with cardiovascular risk factors: Results from the observational Diast-CHF study." Psychoneuroendocrinology **101**: 272-277.

Santos-Junior, N. N., L. H. A. Costa, C. H. R. Catalao, A. Kanashiro, T. Sharshar and M. J. A. Rocha (2017). "Impairment of osmotic challenge-induced neurohypophyseal hormones secretion in sepsis survivor rats." Pituitary **20**(5): 515-521.

Sims, C. A., Y. Guan, M. Bergey, R. Jaffe, L. Holmes-Maguire, N. Martin and P. Reilly (2017). "Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock." Am J Surg **214**(4): 589-595.

Sipos, E., B. Torok, I. Barna, M. Engelmann and D. Zelena (2020). "Vasopressin and post-traumatic stress disorder." Stress **23**(6): 732-745.

Smarr, K. L. and A. L. Keefer (2011). "Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)." Arthritis Care Res (Hoboken) **63 Suppl 11**: S454-466.

Striepens, N., K. M. Kendrick, V. Hanking, R. Landgraf, U. Wullner, W. Maier and R. Hurlmann (2013). "Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans." Sci Rep **3**: 3440.

Sykova, E. and C. Nicholson (2008). "Diffusion in brain extracellular space." Physiol Rev **88**(4): 1277-1340.

Szeto, A., P. M. McCabe, D. A. Nation, B. A. Tabak, M. A. Rossetti, M. E. McCullough, N. Schneiderman and A. J. Mendez (2011). "Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods for the measurement of plasma oxytocin." Psychosom Med **73**(5): 393-400.

Terranova, J. I., C. F. Ferris and H. E. Albers (2017). "Sex Differences in the Regulation of Offensive Aggression and Dominance by Arginine-Vasopressin." Front Endocrinol (Lausanne) **8**: 308.

Torner, L., P. M. Plotsky, I. D. Neumann and T. R. de Jong (2017). "Forced swimming-induced oxytocin release into blood and brain: Effects of adrenalectomy and corticosterone treatment." Psychoneuroendocrinology **77**: 165-174.

Voets, P. and R. Maas (2018). "Extracellular volume depletion and resultant hypotonic hyponatremia: A novel translational approach." Math Biosci **295**: 62-66.

- Weidler, B., B. von Bormann, H. Lennartz, R. Dennhardt and G. Hempelmann (1981). "[Plasma antidiuretic hormone level as an indicator of perioperative stress (Part I) (author's transl)]." Anasth Intensivther Notfallmed **16**(6): 315-318.
- Wotjak, C. T., J. Ganster, G. Kohl, F. Holsboer, R. Landgraf and M. Engelmann (1998). "Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons." Neuroscience **85**(4): 1209-1222.
- Wu, X. Y., Y. T. Hu, L. Guo, J. Lu, Q. B. Zhu, E. Yu, J. L. Wu, L. G. Shi, M. L. Huang and A. M. Bao (2015). "Effect of pentobarbital and isoflurane on acute stress response in rat." Physiol Behav **145**: 118-121.
- Zhou, Z. B., X. Y. Yang, B. L. Yuan, L. J. Niu, X. Zhou, W. Q. Huang, X. Feng and L. H. Zhou (2015). "Sevoflurane-induced down-regulation of hippocampal oxytocin and arginine vasopressin impairs juvenile social behavioral abilities." J Mol Neurosci **56**(1): 70-77.
- Ziegler, T. E. (2018). "Measuring peripheral oxytocin and vasopressin in nonhuman primates." Am J Primatol **80**(10): e22871.
- Zierer, R. (1991). "Impact of ether anesthesia on the hypophyseal content of oxytocin neurophysin I and II: a comparative study with ketamine in the rat." Life Sci **49**(19): 1391-1397.
- Zigmond, A. S. and R. P. Snaith (1983). "The hospital anxiety and depression scale." Acta Psychiatr Scand **67**(6): 361-370.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln und Aminosäuresequenzen von Oxytocin und AVP.....	4
Abbildung 2: Zentrale OXT- und AVP-Konzentrationen im Gleichgewicht.....	7
Abbildung 3: Zeitpunkte der Probengewinnung	16
Abbildung 4: OXT- und AVP-Zeitverlauf für die einzelnen Patienten.....	23
Abbildung 5: Interindividuelle Schwankungen und Streubreiten	24
Abbildung 6: Korrelationen der OXT-Konzentrationen zu den vier Zeitpunkten	26

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika und intraoperative Parameter	17
Tabelle 2: HADS scores der Patienten	28
Tabelle 3: Korrelationen der Angst- und Depressionssubskalen mit OXT und AVP	29
Tabelle 4: Mediane OXT und AVP-Konzentrationen in Blut, Liquor und Speichel.....	48
Tabelle 5: P-Werte der post-hoc Analyse (Wilcoxon-Test)	48
Tabelle 6: Fragen des Hospital Anxiety and Depression Scale	49

9 Anhang

Tabelle 4: Mediane Oxytocin (OXT) und AVP-Konzentrationen in Blut, Liquor und Speichel in pg/ml und Interquartilsbereich [Q25; Q75] übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

Zeitpunkt		1	2	3	4	p-Wert
OXT	Blut	1,52 [1,38;1,87]	1,95 [1,72;2,21]	1,53 [0,93;2,21]	1,96 [1,06;2,36]	0,009*
	Liquor	3,52 [2,77;3,94]	3,65 [3,17;4,62]	2,94 [2,14;3,43]	3,28 [2,77;3,47]	0,003*
	Speichel	2,02 [1,73;2,09]	2,07 [2,00;2,96]	1,91 [1,77;2,12]	2,11 [1,88;2,28]	0,027*
AVP	Blut	2,27 [1,82;2,49]	1,88 [1,73;3,04]	2,04 [1,82;2,57]	2,44 [2,21;3,66]	0,301
	Liquor	1,82 [1,42;2,38]	2,11 [1,46;2,29]	1,83 [1,29;2,83]	3,09 [2,49;4,84]	0,020*
	Speichel	2,18 [1,96;2,87]	2,64 [2,08;2,87]	3,18 [2,78;3,57]	2,56 [2,37;3,52]	0,113

Friedman-p-Werte sind für signifikante Veränderungen im Zeitverlauf angegeben (*).

Zeitpunkt 1: Abend vor der Operation,

Zeitpunkt 2: vor Narkoseeinleitung,

Zeitpunkt 3: intraoperativ nach Stentimplantation,

Zeitpunkt 4: erster postoperativer Tag.

Tabelle 5: P-Werte der post-hoc Analyse (Wilcoxon-Test) übersetzt aus (Kagerbauer, Martin et al. 2019)

Zeitpunkt		1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
OXT	Blut	0,031*	1	1	0,28	1	1
	Liquor	1	0,50	0,48	0,023*	0,056	1
	Speichel	0,41	1	0,67	0,023*	0,74	1
AVP	Liquor	0,79	0,54	0,068	0,89	0,070	0,34

*: signifikante Änderungen ($p < 0,05$) zwischen zwei Zeitpunkten in Oxytocin (OXT) Blut, Liquor, Speichel und AVP Liquor

Tabelle 6: Fragen des Hospital Anxiety and Depression Scale (Lingen, Buss et al. 2011)

		0	1	2	3
1	Ich fühle mich angespannt und überreizt	überhaupt nicht	gelegentlich	von Zeit zu Zeit	meistens, oft
2	Ich kann mich heute noch so freuen wie früher	ganz genau so	nicht ganz so sehr	nur noch ein wenig	kaum oder gar nicht
3	Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte	überhaupt nicht	etwas, aber es macht mir keine Sorgen	ja, aber nicht allzu stark	ja, sehr stark
4	Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen	ja, so viel wie immer	nicht mehr ganz so viel	inzwischen viel weniger	überhaupt nicht
5	Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf	nur gelegentlich/ nie	von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft	verhältnismäßig oft	einen Großteil der Zeit
6	Ich fühle mich glücklich	Meistens	manchmal	Selten	überhaupt nicht
7	Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen	ja, natürlich	gewöhnlich schon	nicht oft	überhaupt nicht
8	Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst	überhaupt nicht	manchmal	sehr oft	fast immer
9	Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend	überhaupt nicht	gelegentlich	ziemlich oft	sehr oft
10	Ich habe das Interesse an meiner Erscheinung verloren	ich kümmere mich so viel darum wie immer	möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum	ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte	ja, stimmt genau
11	Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein	überhaupt nicht	nicht sehr	Ziemlich	ja, tatsächlich sehr
12	Ich blicke mit Freude in die Zukunft	ja, sehr	eher weniger als früher	viel weniger als früher	kaum bis gar nicht
13	Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand	überhaupt nicht	nicht sehr oft	ziemlich oft	ja, tatsächlich sehr oft
14	Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen	oft	manchmal	eher selten	sehr selten