

Studientitel:

Randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie Phase IV zur Applikation von Physostigminsalicylat zur frühzeitigen postoperativen Wiederherstellung von Vigilanz und Kognition nach kardiopulmonalem Bypass: Erfassung zusätzlicher analgetischer und antiinflammatorischer Wirkkomponenten.

Prüfsubstanz: Physostigminsalicylat

Eudra-CT Nummer: 2007-007174-35

BfArM-Vorlage-Nummer: 4034762

Aktenzeichen der Ethikkommission Jena: 2416-11/08

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

23.12.2010

Sponsor der klinischen Prüfung:

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 22-28
64625 Bensheim
Telefon: (+49) 6251 1083-0
Telefax: (+49) 6251 1083-146

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

PD Dr. Markus Paxian
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101
07745 Jena
Telefon: (+49) 3641 93231201
Telefax: (+49) 3641 9323112
Email: Markus.Paxian@med.uni-jena.de

Autor des Abschlussberichtes:

PD Dr. Markus Paxian
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Friedrich-Schiller-Universität

Studienbeginn – Studienabschluss
(11.03.2009 – 12.03.2010)

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / Vertreter

Dr. med. (RUS) Roman Petrov

Ort, Datum

**Leiter der Klinischen Prüfung
/ Hauptprüfer**

PD Dr. med. Markus Paxian

Ort, Datum

Biometriker

Dr. Thomas Lehmann

Ort, Datum

Titel der Studie	Randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie Phase IV zur Applikation von Physostigminsallylat zur frühzeitigen postoperativen Wiederherstellung von Vigilanz und Kognition nach kardiopulmonalem Bypass: Erfassung zusätzlicher analgetischer und antiinflammatorischer Wirkkomponenten.
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IV
Sponsor / Vertreter	Dr. Franz Köhler Chemie GmbH Werner-von-Siemens-Str. 22-28 64625 Bensheim Telefon: (+49) 6251 1083-0 Telefax: (+49) 6251 1083-146
Leiter der klinischen Prüfung	PD Dr. Markus Paxian Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Friedrich-Schiller-Universität Erlanger Allee 101 07745 Jena Telefon: (+49) 3641 9323120 Telefax: (+49) 3641 9323112 Email: Markus.Paxian@med.uni-jena.de
Studienzentren:	Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Friedrich-Schiller-Universität Jena
Veröffentlichung der Studie (Reference)	In Bearbeitung
Studienzeitraum	11.03.2009 – 12.03.2010
Studienziele	1. Quantifizierung der postoperativen Vigilanz und kognitiven Funktion sowie des postoperativen Schmerzmittelbedarfs bei kardiochirurgischen Patienten. 2. Quantifizierung der systemischen Entzündungsreaktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation mittels Microarray-Technik
Primärer Zielparameter	Verbesserung der postoperativen Vigilanz und kognitiven Funktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation
Sekundäre Zielparameter	Quantifizierung des postoperativen Schmerzmittelbedarfs Verminderung der systemischen Entzündungsreaktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation, welche durch Untersuchung der Regulation pro- und anti-inflammatorischer Gene immunkompetenter Zellen im Serum (Microarray) quantifiziert werden soll CRP, Pro-Calcitonin, Körpertemperatur, SIRS-Kriterien, Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Hb-Gehalt), Hämodynamische Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, ggf. Herzzeitvolumen), ScvO ₂ , Katecholaminbedarf, Troponin I, Bilirubin, Kreatinin, ASAT, Gamma-GT und Blutgase
Studiendesign	Design: Monozentrische prospektive randomisierte placebokontrollierte klinische Studie mit 2 Armen Studienbehandlung: Mit der postoperativen Aufnahme des intubierten und beatmeten Patienten auf die Intensivstation erfolgt die Randomisierung in die Behandlungs- oder Placebogruppe. Unmittelbar nach Beendigung der Sedierung nach üblichen klinischen Kriterien erfolgt verblindet die intravenöse Infusion von 0,03 mg/kg KG Physostigminsallylat über einen Zeitraum von 15 min gefolgt von einer Dauerinfusion von 1 mg/h Physostigminsallylat über 6 Stunden. Patienten der Kontroll-

	<p>gruppe erhalten über den identischen Zeitraum eine physiologische Kochsalzlösung entsprechenden Volumens als Placebo. Die postoperative Schmerztherapie erfolgt nach klinisch üblichen Kriterien mit einer festen intravenösen Basistherapie mit Metamizol sowie einer bedarfsorientierten intravenösen Applikation von Piritramid mittels PCA-Pumpe (Patienten-kontrollierte Analgesie). Vor Beginn und nach Beendigung der Physostigminsalicylat-Infusion werden jeweils 10 ml Patientenblut über den liegenden Gefäßkatheter entnommen und bis zur weiteren (Microarray-) Analyse tiefgefroren. Die sonstigen Blutentnahmen / Laboruntersuchungen erfolgen nach dem üblichen klinischen Standard unserer Intensivstation. Nach Beendigung der Sedierung wird die Zeitdauer bis zur Extubation sowie die Wiederherstellung einer adäquaten Vigilanz und Kognition beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patientenpopulation: Kardiochirurgische Patienten zur elektiven OP , Fallzahl: 50 Patienten - Methode der Verblindung: doppelblind - Art der Kontrolle: Placebo - Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm: Randomisierung
Prüfmedikation Behandlungsstrategie	/ Anticholinium (Physostigminsalicylat); Infusion von 0,03 mg/kg KG Physostigminsalicylat über einen Zeitraum von 15 min gefolgt von einer Dauerinfusion von 1 mg/h Physostigminsalicylat über 6 Stunden. Die Verblindung und Kennzeichnung der Prüfmedikation erfolgte durch die Fa. Dr. F. Köhler Chemie.
Behandlung/Intervention	Verabreichung postoperativ mit Beendigung der Sedierung. Patienten der Kontrollgruppe erhalten über den identischen Zeitraum das Placebo.
Vergleichsbedingung/ medikation	Physiologische Kochsalzlösung entsprechenden Volumens. Die Verblindung und Kennzeichnung der Prüfmedikation erfolgte durch die Fa. Dr. F. Köhler Chemie.
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: 50 / Patienten gescreent, eingeschlossen und randomisiert: 51 / Drop-outs: 1 Patienten ausgeschlossen
Studienpopulation	Patienten der ASA-Klassifikation II-III mit Indikation zur elektiven kardiochirurgischen Operation (Bypass-OP, Herzklappenersatz /-rekonstruktion). Die Auswertepopulation für die Studie rekrutierte sich aus allen randomisierten Patienten. Patienten ohne gültige Daten in einzelnen Merkmalen wurden aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Darunter fällt auch Patient Nr. 27, der die Studie vor der Visite U3 aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, welches nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stand, abgebrochen hat.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> -Elektive kardiochirurgische Operation (Bypass-OP, Herzklappenersatz) -ASA-Klassifikation II und III -Volljährigkeit -schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Bekannte Gegenanzeigen für Physostigminsalicylat wie Asthma bronchiale oder Sulfitüberempfindlichkeit Stenosen des Darmtraktes und der Gallenwege

	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft - Neurologische Erkrankungen - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40% - Gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien oder Teilnahme an anderen klinischen Studien in den vergangenen drei Monaten
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	Die Patienten der Verum- und Placebo-Gruppe waren bezüglich ihrer demographischen Charakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter lag in der Placebo-Gruppe bei 63,3 Jahren, in der Verum-Gruppe bei 60,4 Jahren. Der Anteil männlicher Patienten betrug in der Placebo-Gruppe 84%, in der Verum-Gruppe 85%. Placebo-Patienten hatten einen mittleren BMI von 27,7 kg/m ² im Vergleich zur Verum-Gruppe mit 29,0 kg/m ²
<u>Darstellung</u> Wirksamkeit	Zur Quantifizierung der postoperativen Vigilanz und Kognition wurden als primäre Endpunkte Ergebnisse von vier psychometrischen Tests 24 Stunden nach Beendigung der Sedierung ermittelt. Gültige Daten für alle vier Tests lagen jedoch nur von 12 (24%) Patienten vor, so dass auf einen statistischen Vergleich verzichtet wurde. Beschränkt auf Patienten mit gültigen Daten wurden im Mittel (Standardabweichung) folgende Ergebnisse in der Placebo- bzw. Verum-Gruppe erzielt: Worte-Lernen-Test: 5.8 (2.15) vs. 7.6 (2.83) richtige Begriffe; Stroop-Farb-Wort-Test: 73.7 (48.9) vs. 60.2 (10.7) Sekunden; Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test: 21.3 (6.53) vs. 17.1 (5.67) richtige Kodierungen; Vier-Felder-Test: 7.4 (2.64) vs. 6.0 (2.51) Anzahl richtiger Antworten. Bei der Bewertung ist zu berücksichtigen, dass diese Ergebnisse die tatsächliche Vigilanz und Kognition vermutlich überschätzen, da davon auszugehen ist, dass nur testwillige und -fähige Patienten teilgenommen haben. Unter der Vielzahl von sekundären Endpunkten konnten signifikante Unterschiede für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“ (Placebo 83.5 (19.82) Punkte, Verum 96.4 (8.96) Punkte, p=0.010) und der Leukozytenzahl (Placebo 10.8 (2.75) Gpt/l, Verum 13.2 (3.72) Gpt/l, p=0.013; angegeben sind jeweils der arithmetische Mittelwert (Standardabweichung) und der p-Wert des entsprechenden Tests) festgestellt werden. In der Microarrayanalyse zeigt sich eine Modulation zentraler Effektormoleküle in der NFkB-Kaskade bei den Patienten der Verumgruppe sowie eine negative Modulation von adrenergen Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen (Abbildung 1 und 2).
<u>Darstellung der</u> Sicherheit	<u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u> Sämtliche unerwünschten Ereignisse sind im Detail in den Tabellen 1 – 3 im Anhang aufgeführt. Insgesamt traten bei 21 Patienten (84%) der Placebogruppe unerwünschte Ereignisse auf sowie bei 20 Patienten (76,9) der Verumgruppe. In der vorliegenden Untersuchung kam es zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Schwerwiegende Zwischenfälle waren bedingt durch die Grunderkrankung oder Folge des operativen Eingriffs. Größere Unterschiede in der Häufigkeit einzelner unerwünschter Ereignisse zwischen Verum- und Kontrollgruppe waren lediglich in den Kategorien Blutdruckanstieg, Blutdruckabfall

	und profuser Schweißausbruch zu beobachten. Während in der Verumgruppe häufiger ein geringer Blutdruckanstieg sowie ein leichter profuser Schweißausbruch zu verzeichnen war, zeigten sich mäßige Blutdruckabfälle nur bei Patienten der Placebogruppe.
Statistische Methoden:	<p>Zur Beschreibung der Population wurden die Baseline-Daten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Befunde der allgemeinärztlichen Untersuchung der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings deskriptiv durch geeignete statistische Kenngrößen in den beiden Gruppen Physostigmin und Placebo berichtet. Für metrische Daten wurden, wie auch in allen weiteren Deskriptionen und ggf. im Zeitverlauf, die folgenden statistischen Kenngrößen dargestellt: Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (Std.abw.), Minimum, Maximum, Anzahl gültiger Werte (n). Für kategoriale Daten wurden die absoluten und prozentualen Häufigkeiten berichtet. Deskriptive statistische Kenngrößen zu den psychometrischen Testdaten konnten nur für die Zeitpunkte Screening und 24 Stunden nach Beendigung der Sedierung ermittelt werden, da zu den Zeitpunkten 3, 6 und 12 Stunden nach Beendigung der Sedierung keine Daten vorlagen. Da die Daten zu allen primären Endpunkten (Worte-Lernen-Test, Stroop Farb-Test, Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test, Vier-Felder-Test zum Zeitpunkt 24 Stunden) nur in 24% der Fälle vollständig vorlagen, könnte das Ergebnis der geplanten konfirmatorischen Auswertung durch den großen Anteil an fehlenden Werten erheblich verzerrt sein. Weiterhin ist die Power für entsprechende statistische Tests bei der geringen Fallzahl sehr niedrig. Aus diesen Gründen wurden die erhobenen Daten zu den primären Endpunkten lediglich deskriptiv durch die bereits genannten Lage- und Streuungsparameter beschrieben. Nachfolgende sekundäre Endpunkte wurden unter Annahme einer Normalverteilung mit dem t-Test (gleiche Varianz) oder Welch-Test (ungleiche Varianz) für unabhängige Stichproben auf signifikante Mittelwertunterschiede geprüft: Leukozytenzahl, CRP-Wert, Hämoglobin, Thrombozyten, ASAT, Kreatinin, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck, zentraler Venendruck (ZVD) zentralvenöse (ScvO₂) und arterielle (SaO₂) Sauerstoffsättigung, pH, Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂), Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Glukose, Natrium, Kalium, Katecholaminbedarf (Noradrenalin), Schmerzintensität (numerische Rating-Skala). In gleicher Weise wurden die acht Dimensionen des SF-36 (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) sowie die körperliche und psychische Summenskala ausgewertet. Der Bedarf an Suprarenin wurde nur bei drei Patienten erhoben und deshalb nicht statistisch auf Unterschiede geprüft. Als Effektmaß wurde jeweils die Differenz der Gruppenmittelwerte (Placebo-Verum) mit dem zugehörigen 95% Konfidenzintervall berechnet. Zusätzlich, nicht als Endpunkt definiert, wurden die Merkmale Troponin, Laktat und Standard-Basenabweichung (SBE) in gleicher Weise berichtet und analysiert. Aufgrund ihrer schiefen Verteilung wurden die sekundären Endpunkte Pro-Calcitonin-Wert, Bilirubin, Gamma-GT, postoperative Übelkeit,</p>

	<p>postoperativer Schmerzmittelbedarf (Piritramid) und zusätzlich die Zeit von Sedierungsende bis zur Extubation (kein geplanter Endpunkt) mittels Mann-Whitney-U-Test auf Gruppenunterschiede statistisch geprüft: Als Effektmaß wurde der Hodges-Lehmann-Schätzer als Median der Differenzen (Placebo-Verum) aller Wertepaare der beiden Stichproben mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Für die binären sekundären Endpunkte postoperative Inflammation (Vorliegen der SIRS-Kriterien), Gabe des Schmerzmittels Metamizol sowie Gabe von Katecholaminen (Noradrenalin, Suprarenin) wurden Gruppenunterschiede mittels exaktem Test nach Fisher geprüft. Als Effektmaß wurde das relative Risiko (Verum/Placebo) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall geschätzt. Für unerwünschte Ereignisse wurden absolute und relative Häufigkeiten, bezogen auf die Gesamtzahl behandelter Patienten pro Gruppe (Safety-Population), entsprechend der Klassifikation des Erfassungsbogens berichtet. Die Auswertungen basieren auf den jeweils gültigen Daten pro Merkmal. Eine Ersetzung fehlender Werte wurde nicht vorgenommen. Alle statistischen Tests wurden auf dem lokalen Signifikanzniveau von 0,05 ohne Adjustierung auf multiple Endpunkte durchgeführt. Auf Grund der Vielzahl sekundärer Endpunkte und der fehlenden Adjustierung des Signifikanzniveaus tragen die Analysen explorativen Charakter. Die Auswertung wurde mit der Statistik-Software SAS Version 9.2 (deutsch) durchgeführt (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).</p>
--	--

ZUSAMMENFASSUNG:

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Primäre Endpunkte:

Gültig Daten für den Worte-Lernen-Test zum Zeitpunkt 24 h nach Beendigung der Sedierung lagen von 10 Patienten (40%) der Placebogruppe und 8 Patienten (31%) der Verumgruppe vor. Im Mittel (Std.abw.) wurden in der Placebogruppe 5,8 (2,15) und in der Verumgruppe 7,6 (2,83) Begriffe richtig erkannt. Daten zum Stroob-Farb-Wort-Test lagen von 11 (44%) Placebo- und 9 (35%) Verum-Patienten wobei Placebo-Patienten im Mittel 73,7 (48,9) sec. und Verum-Patienten 60,2 (10,7) sec. benötigten. Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test und der Vierfelder-Test konnten bei jeweils 7 (28%) Patienten der Placebo- und 8 Patienten (31%) der Verumgruppe durchgeführt werden. Beim Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test betrug die mittlere Zahl richtiger Kodierungen 21,3 (6,53) in der Placebogruppe und 17,1 (5,67) in der Verumgruppe. Placebo-Patienten erreichten im Vier-Felder-Test eine mittlere Anzahl von 7,4 (2,64) und Verum-Patienten entsprechend 6,0 (2,51). Die vollständige Beschreibung findet sich in den Tabelle 4-7. Bei der Bewertung muss berücksichtigt werden, dass diese Ergebnisse die tatsächliche Vigilanz und Kognition vermutlich überschätzen, da nur testwillige Patienten teilgenommen haben.

Sekundäre Endpunkte:

Signifikante Gruppenunterschiede ergeben sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Dimension soziale Funktionsfähigkeit und für die Leukozytenzahl. Patienten der Placebogruppe erreichten auf der Skala der sozialen Funktionsfähigkeit mit 83,5 Punkten einen signifikant geringeren Wert als die Patienten der Verumgruppe mit 96,4 Punkten ($p=0,01$). In der Placebogruppe lag die mittlere Zahl der Leukozyten bei 10,8 Gpt/l im Vergleich zur Verumgruppe mit einem Mittelwert von 13,2 Gpt/l. Diese Differenz der Leukozytenzahl war statistisch signifikant ($P=0,013$). Für weiteren beschriebenen Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe gezeigt werden. Die Ergebnisse der Microarray-Analyse sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Hierbei zeigt sich eine Modulation zentraler Effektormoleküle in der NFkB-Kaskade bei den Patienten der Verumgruppe. Dies beinhaltet eine negative Modulation von adrenergen Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen.

ERGEBNISSE SICHERHEIT:

In der vorliegenden Untersuchung kam es zu keinen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Während in der Verumgruppe häufiger ein geringer Blutdruckanstieg sowie ein leichter profuser Schweißausbruch zu verzeichnen war, zeigten sich mäßige Blutdruckabfälle nur bei Patienten der Placebogruppe. In den Tabellen 1 – 3 im Anhang sind die unerwünschten Ereignisse detailliert aufgeführt.

SCHLUSSFOLGERUNG:

In den Hauptzielparametern Verbesserung der postoperativen Vigilanz und kognitiven Funktion nach kardiochirurgischen Eingriffen waren zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede erkennbar. Die Dauer von Beendigung der Sedierung bis zur Extubation zeigte in der Verumgruppe zwar eine geringe Tendenz zur früheren Extubation, war jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenso wiesen sämtliche psychometrische Tests keine Gruppenunterschiede zwischen Verum und Placebo auf.

Nebenzielparameter dieser Untersuchung waren die Quantifizierung des postoperativen Schmerzmittelbedarfs sowie eine Verminderung der systemischen Entzündungsreaktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Auch hinsichtlich einer möglichen Reduktion des postoperativen Analgetikabedarfs waren keine Unterschiede nach Placebo- oder Verumapplikation erkennbar. Unter der Vielzahl von Parametern, welche zur Erfassung der systemischen Entzündungsreaktion analysiert wurden, war lediglich die Anzahl der Leukozyten mit einer Erhöhung in der Verumgruppe statistisch signifikant gegenüber der Placebogruppe. Dies war klinisch jedoch nicht von Bedeutung. Dagegen weisen die Ergebnisse der Microarray-Untersuchung auf eine Modulation zentraler Effektormoleküle in der NFkB-Kaskade bei den Patienten der Verumgruppe hin. Hierbei sind Gruppen von HLA-Antigenen sowie Hitzeschockproteine in ihrer Expression reduziert. Interessanter Weise beinhaltet dies eine negative Modulation von adrenergen Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen, welche in diesem Zusammenhang bislang nicht beschrieben war.

Tabelle 1a: Unerwünschte Ereignisse - Häufigkeitstabelle

Behandlung							
Placebo (N=25)				Verum (N=26)			
nein		ja		nein		ja	
n	%	n	%	n	%	n	%
4	16.0	21	84.0	6	23.1	20	76.9

Tabelle 1b: Unerwünschte Ereignisse – Häufigkeitstabelle

Unerwünschte Ereignisse		Behandlung			
		Placebo (N=25)		Verum (N=26)	
		n	%*	n	%*
Respiratorisch	Tachypnoe	2	8.0	1	3.8
	Respiratorisch andere	3	12.0	1	3.8
Kardiovaskulär	Bradykardie	0	0	1	3.8
	Tachykardie	4	16.0	3	11.5
	RR-Anstieg	6	24.0	13	50.0
	RR-Abfall	4	16.0	0	0
	Schock	0	0	1	3.8
	Herzrhythmusstörung	0	0	1	3.8
	Kardiovaskulär andere	1	4.0	1	3.8
ZNS/Vegetativum	Salivation/Trockenh.	1	4.0	0	0
	Nausea/Erbrechen	8	32.0	7	26.9
	Nervosität/Unruhe	0	0	1	3.8
	Tremor	0	0	1	3.8
	Schwindel	0	0	1	3.8
	Profuser Schweißausbruch	2	8.0	6	23.1
	ton.-klon. Krämpfe	0	0	1	3.8
	ZNS/Vegetativum andere	2	8.0	3	11.5

Tabelle 2: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad - Häufigkeitstabelle

Unerwünschte Ereignisse / Schweregrad			Behandlung			
			Placebo (N=25)		Verum (N=26)	
			n	%*	n	%*
Respiratorisch	Tachypnoe	leicht	2	8.0	0	0
		mittel	0	0	1	3.8
	Respiratorisch andere	mittel	3	12.0	1	3.8
Kardiovaskulär	Bradykardie	mittel	0	0	1	3.8
	Tachykardie	leicht	3	12.0	1	3.8
		mittel	1	4.0	2	7.7
	RR-Anstieg	leicht	4	16.0	11	42.3
		mittel	2	8.0	2	7.7
	RR-Abfall	mittel	3	12.0	0	0
		schwer	1	4.0	0	0
	Schock	schwer	0	0	1	3.8
	Herzrhythmusstörung	schwer	0	0	1	3.8
	Kardiovaskulär andere	leicht	1	4.0	0	0
		schwer	0	0	1	3.8
ZNS/Vegetativum	Salivation/Trockenh.	leicht	1	4.0	0	0
	Nausea/Erbrechen	leicht	6	24.0	6	23.1
		mittel	2	8.0	1	3.8
	Nervosität/Unruhe	mittel	0	0	1	3.8
	Tremor	leicht	0	0	1	3.8
	Schwindel	mittel	0	0	1	3.8
	Profuser Schweißausbruch	leicht	2	8.0	6	23.1
	ton.-klon. Krämpfe	mittel	0	0	1	3.8
	ZNS/Vegetativum andere	leicht	2	8.0	1	3.8
		schwer	0	0	2	7.7

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse nach Zusammenhang mit Prüfpräparat - Häufigkeitstabelle

Unerwünschte Ereignisse / Zusammenhang mit Prüfpräparat			Behandlung			
			Placebo (N=25)		Verum (N=26)	
			n	%*	n	%*
Respiratorisch	Tachypnoe	möglich	2	8.0	1	3.8
	Respiratorisch andere	unwahrscheinlich	2	8.0	1	3.8
		möglich	1	4.0	0	0
Kardiovaskulär	Bradykardie	möglich	0	0	1	3.8
	Tachykardie	unwahrscheinlich	0	0	1	3.8
		möglich	4	16.0	2	7.7
	RR-Anstieg	unwahrscheinlich	1	4.0	2	7.7
		möglich	5	20.0	11	42.3
	RR-Abfall	möglich	4	16.0	0	0
	Schock	kein Zusammenhang	0	0	1	3.8
	Herzrhythmusstörung	kein Zusammenhang	0	0	1	3.8
	Kardiovaskulär andere	kein Zusammenhang	0	0	1	3.8
		unwahrscheinlich	1	4.0	0	0
		möglich	0	0	0	0
ZNS/Vegetativum	Salivation/Trockenh.	möglich	1	4.0	0	0
	Nausea/Erbrechen	unwahrscheinlich	2	8.0	0	0
		möglich	6	24.0	7	26.9
	Nervosität/Unruhe	unwahrscheinlich	0	0	1	3.8
	Tremor	nicht zu beurteilen	0	0	1	3.8
	Schwindel	möglich	0	0	1	3.8
	Profuser Schweißausbruch	möglich	2	8.0	6	23.1
	ton.-klon. Krämpfe	unwahrscheinlich	0	0	1	3.8
	ZNS/Vegetativum andere	kein Zusammenhang	0	0	2	7.7
		unwahrscheinlich	2	8.0	0	0
		möglich	0	0	1	3.8

Tabelle 4: Worte-Lernen-Test

Psychometrische Tests		Behandlung											
		Placebo						Verum					
		MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n	MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n
Worte-Lernen-Test [Anzahl]	Visite												
	Screen	8.52	8.00	3.002	0.00	14.00	25	8.62	8.00	2.118	4.00	14.00	26
	U2 3h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U4 12h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U5 24h	5.80	6.00	2.150	3.00	10.00	10	7.63	7.50	2.825	3.00	12.00	8

Tabelle 5: Stroop-Farb-Wort-Test

Psychometrische Tests		Behandlung											
		Placebo						Verum					
		MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n	MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n
Stroop-Farb-Wort-Test [s]	Visite												
	Screen	59.23	50.88	26.112	31.00	141.26	25	56.61	59.55	15.194	29.67	81.27	26
	U2 3h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U4 12h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U5 24h	73.73	55.62	48.923	32.67	197.55	11	60.22	64.26	10.731	42.03	74.09	9

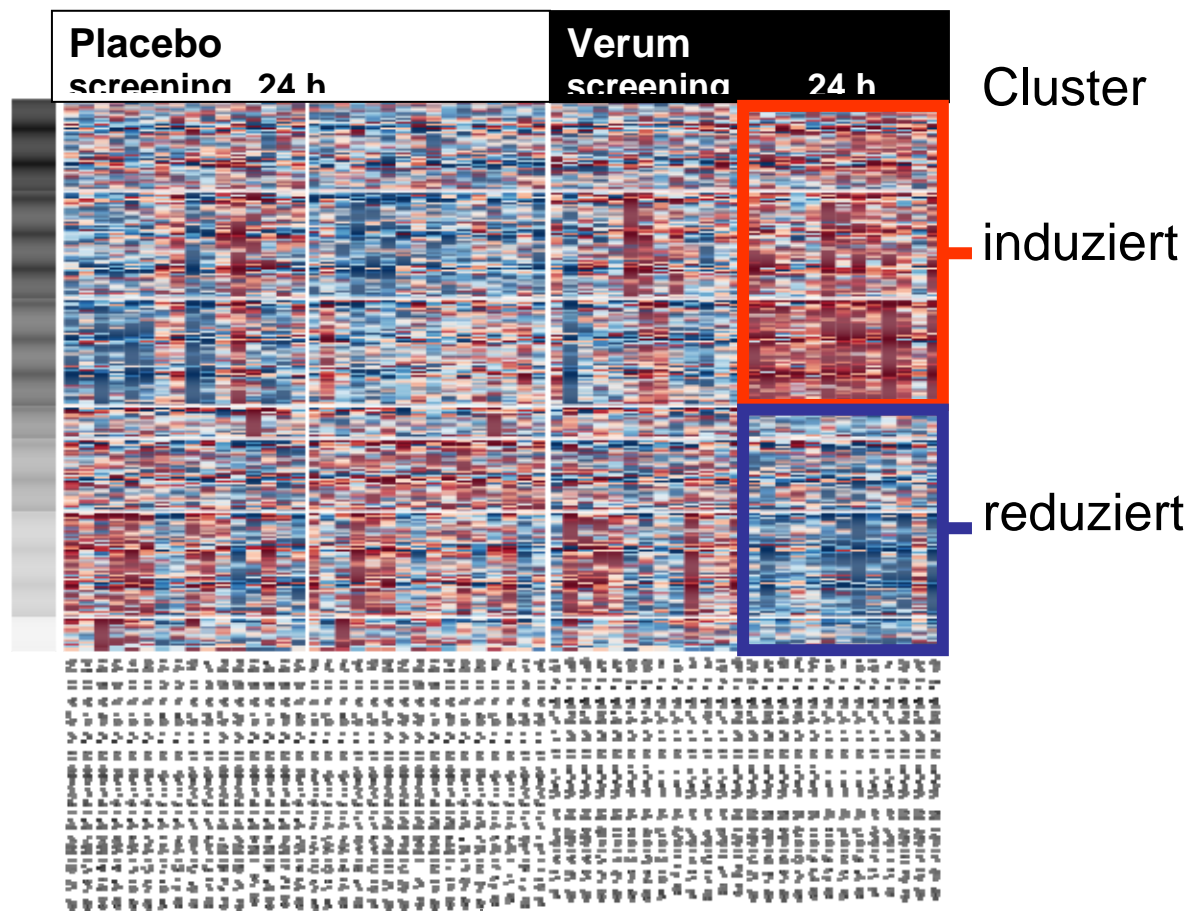
Tabelle 6: Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test

Psychometrische Tests		Behandlung											
		Placebo						Verum					
		MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n	MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n
Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test [Anzahl]	Visite												
	Screen	24.60	25.00	5.715	15.00	34.00	25	24.77	26.00	7.377	9.00	37.00	26
	U2 3h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U4 12h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U5 24h	21.29	20.00	6.525	14.00	31.00	7	17.13	17.00	5.668	7.00	27.00	8

Tabelle 7: Vier-Felder-Test

Psychometrische Tests		Behandlung											
		Placebo						Verum					
		MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n	MW	Median	Std.abw.	Min	Max	n
Vier-Felder-Test [Anzahl]	Visite												
	Screen	6.08	6.00	2.676	3.00	12.00	25	5.65	4.50	3.072	3.00	11.00	26
	U2 3h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U4 12h	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0
	U5 24h	7.43	7.00	2.637	3.00	12.00	7	6.00	6.50	2.507	3.00	10.00	8

Abbildung 1: Heatmap



Visualisierung des Ergebnisses des Clustering der 272 Sonden, die vor allem in Abhängigkeit von der Patientengruppe (Placebo/Verum) differentiell exprimiert werden. Sonden sind in den Zeilen und Proben in den Spalten des heatmaps angeordnet. Sonden mit ähnlichen Expressionsprofilen wurden mittels k-means Clustering in sieben Cluster zusammengefasst. In den ersten drei Cluster zeigen Patienten der Physostigmingruppe eine höhere Expression als Sonden von Patienten vor Physostigmin- oder Placebobehandlung. Dagegen ist die Expression bei Sonden aus Clustern 4-7 nach Physostigminbehandlung niedriger als bei den anderen Patienten.

Abbildung 2: Pathwayanalyse – Netzwerke 1 und 2

