

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

DISSERTATION

Periphere Cholinesterasen als Prädiktoren der postoperativen
Frailty-Verschlechterung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Dörfler

aus Biberach

Datum der Promotion: 17. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Abstract (Deutsch)	VI
Abstract (English)	VII
1. Einleitung	1
1.1 Frailty	1
1.1.1 Definition Frailty	1
1.1.2 Abgrenzung Frailty	2
1.1.3 Frailty-Messung	2
1.1.4 Frailty-Prävalenz und Verlauf	3
1.1.5 Biomarker	4
1.1.6 Einflussfaktoren	5
1.2 Cholinerges Nervensystem	6
1.2.1 Periphere Cholinesterasen als Biomarker	6
1.2.2 Periphere Cholinesterasen und Frailty	7
2. Fragestellung	8
3. Material und Methodik	10
3.1 Studiendesign	10
3.1.1 Rekrutierung	10
3.1.2 Untersuchungszeitpunkte	10
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
3.2.1 Allgemeine Einschlusskriterien der BioCog-Studie	11
3.2.2 Allgemeine Ausschlusskriterien der BioCog-Studie	11
3.2.3 Auswertungskriterien für die vorliegende Arbeit	11
3.3 Einschlussbaum	12
3.4 Datenerhebung	14
3.4.1 Frailty-Messung (T1, T3)	14
3.4.2 Frailty-Veränderung (T3)	17
3.4.3 Basischarakteristika und körperliche Verfassung (T1)	17
3.4.4 Präklinische und klinische Daten (T1, T2)	20
3.4.5 Laborparameter (T1)	22
3.4.6 Cholinesterase-Aktivität (T1, T2, T3)	23
3.5 Statistische Methoden	25

4. Ergebnisse	27
4.1 Auswertung der Basisdaten.....	27
4.1.1 Frailty-Prävalenzen und -Veränderung.....	27
4.1.2 Geschlechterverhältnis	28
4.1.3 Gruppenvergleich	29
4.2 Cholinesterase-Aktivitäten	34
4.2.1 Gruppenvergleich	34
4.2.2 Zeitverlauf der Cholinesterasen.....	34
4.3 Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung.....	37
4.3.1 Logistische Regression.....	37
4.3.2 Verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (GEE).....	39
4.3.3 ROC-Analyse.....	40
4.4 Weitere Hypothesen	41
4.4.1 Extremwertanalyse	41
4.4.2 Frailty-Status T1 und Cholinesterase-Aktivität.....	44
4.4.3 Alter und Cholinesterase-Aktivität.....	44
5. Diskussion	45
5.1 Zusammenfassung	45
5.2 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse	45
5.2.1 Frailty-Prävalenzen.....	45
5.2.2 Frailty-Veränderungen	46
5.3 Diskussion der Hauptergebnisse	48
5.3.1 Cholinesterasen als Prädiktoren der Frailty-Verschlechterung	48
5.4 Klinische Prädiktoren der Frailty-Verschlechterung.....	51
5.4.1 BMI	51
5.4.2 Kognitiver Status.....	53
5.4.3 ITS-Aufenthalt.....	55
5.5 Kontext.....	56
5.5.1 Einordnung der Ergebnisse	56
5.5.2 Ausblick – Frailty-Interventionen.....	57
5.6 Limitationen	58
5.6.1 Studiendesign.....	58
5.6.2 Methodik	58
6. Literaturverzeichnis	61
Eidesstattliche Versicherung	72
Lebenslauf	73
Danksagung	74

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Frailty-Kriterien in der CHS nach Fried et al. (2011).....	3
Tab. 2 Grenzwerte Handgreifkraft nach Geschlecht und BMI	16
Tab. 3 Frailty-Prävalenzen T1 nach Geschlecht.....	28
Tab. 4 Frailty-Prävalenzen T3 nach Geschlecht.....	28
Tab. 5 Frailty-Veränderung nach Geschlecht	29
Tab. 6 Gruppenvergleich Basischarakteristika (T1).....	30
Tab. 7 Gruppenvergleich präklinische und klinische Daten (T1, T2)	32
Tab. 8 Gruppenvergleich präoperative Laborparameter (T1)	33
Tab. 9 Gruppenvergleich Cholinesterase-Aktivität.....	34
Tab. 10 Univariate logistische Regression – Cholinesterasen.....	37
Tab. 11 Univariate logistische Regression – Einflussfaktoren	38
Tab. 12 Multivariate logistische Regression	39
Tab. 13 GEE-Analyse	39
Tab. 14 Quartilen AChE T1 – Gruppenvergleich	42
Tab. 15 Quartilen BuChE T1 – Gruppenvergleich	43
Tab. 16 Cholinesterasen und Frailty-Status T1	44

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Entstehungsprozesse von Frailty nach Wang et al. (2019)	5
Abb. 2 Potenzieller Einfluss des operativen Eingriffs auf den Frailty-Verlauf	8
Abb. 3 Einschlussbaum der Studienteilnehmenden (CVK/CCM)	13
Abb. 4 Untersuchungszeitpunkte und Datenerhebung	14
Abb. 5 Frailty-Prävalenzen und -Veränderung.....	27
Abb. 6 Zeitverlauf Acetylcholinesterase-Aktivität	35
Abb. 7 Zeitverlauf Butyrylcholinesterase-Aktivität.....	36
Abb. 8 ROC-Analyse: Cholinesterasen und Frailty-Verschlechterung.....	40
Abb. 9 Punktdiagramm und Quartilen-Trennwerte AChE T1	41
Abb. 10 Punktdiagramm und Quartilen-Trennwerte BuChE T1	42

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung(en)
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChE-A	Acetylcholinesterase-Aktivität
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
ADS	<i>Anticholinergic Drug Scale</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AUC	<i>Area Under The Curve</i>
BuChE	Butyrylcholinesterase
BuChE-A	Butyrylcholinesterase-Aktivität
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CCM	Campus Charité Mitte
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CRP	C-Reaktives Protein
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
EC	<i>Enzyme Commission numbers</i> (EC-Klassifikationsnummer)
et al.	<i>et alii</i>
FP	Frailty-Phänotyp nach Fried et al.
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
Hb	Hämoglobin
IL-6	Interleukin-6
IADL	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
ITS	Intensivstation
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PNS	Peripheres Nervensystem
POCT	<i>Point-Of-Care-Testung</i>
POD	Postoperatives Delir
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SOF	<i>Study of Osteoporotic Fractures</i>
Tab.	Tabelle(n)
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TUG	<i>Timed „Up and Go“</i>
U/gHb	<i>Units</i> (Einheiten) pro Gramm Hb
U/l	<i>Units</i> pro Liter
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Die Zahl der operativen Eingriffe an älteren Menschen steigt kontinuierlich. Im perioperativen Kontext sind ältere Personen Stressfaktoren ausgesetzt, die sie aufgrund ihrer reduzierten körperlichen Reserven bisweilen nur eingeschränkt kompensieren können. Dieser Umstand macht sie vulnerabler gegenüber einer postoperativen Verschlechterung ihres körperlichen Funktionsniveaus und der Entwicklung von *Frailty* (Gebrechlichkeit). Das Frailty-Syndrom ist mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen assoziiert. Um der postoperativen Frailty-Entstehung entgegenzuwirken, sollten gefährdete Patienten frühestmöglich identifiziert und eine risikoadaptierte perioperative Versorgung sichergestellt werden.

Zielsetzung: Ziel der Arbeit war zu untersuchen, ob die im peripheren Blut gemessene präoperative Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesterase-Aktivität (AChE-A bzw. BuChE-A) unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung sind.

Testpersonen: 326 Patienten und Patientinnen im Alter von ≥ 65 Jahren ohne vorbestehendes Frailty-Syndrom, die an der prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie ‚BioCog – Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly‘ teilnahmen und sich einem elektivchirurgischen Eingriff von mindestens 60 Minuten Dauer unterzogen.

Methodik: Demografische Daten, präklinische und klinische Parameter sowie Laborparameter wurden erhoben. Die Messung der AChE-A und BuChE-A erfolgte als Point-of-Care-Testung präoperativ, postoperativ und bei Follow-up nach drei Monaten. Der Frailty-Status wurde anhand der modifizierten Frailty-Kriterien nach Fried et al. präoperativ und bei Follow-up erhoben. Für jede Testperson wurde die jeweilige Frailty-Veränderung von präoperativ zu Follow-up ermittelt.

Ergebnisse: Präoperativ waren 148 (45,4 %) Teilnehmende robust und 178 (54,6 %) pre-frail. Achtzig (24,5 %) Teilnehmende zeigten bei Follow-up nach drei Monaten eine Verschlechterung ihres Frailty-Status, 246 (75,5 %) blieben stabil oder verbesserten ihren Frailty-Status. In der multivariaten Analyse erwiesen sich die präoperativen AChE-A und BuChE-A nach Adjustierung für Kovariaten und Einflussfaktoren nicht als unabhängige Risikofaktoren für eine postoperative Frailty-Verschlechterung (AChE OR 0,957; $p = 0,130$. BuChE OR 1,003; $p = 0,860$). Unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung waren ein hoher *Body-Mass-Index* (BMI) (OR 1,075; $p = 0,032$) und die postoperative Behandlung auf der Intensivstation (OR 2,763; $p = 0,008$). Ein besseres Ergebnis in der *Mini-Mental State Examination* (MMSE) war mit einem geringeren Risiko für postoperative Frailty-Verschlechterung assoziiert (OR 0,773; $p = 0,032$).

Zusammenfassung: Die präoperative AChE-A und BuChE-A waren keine unabhängigen Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung. Es zeigte sich eine unabhängige Assoziation zwischen postoperativer Frailty-Verschlechterung und einem hohen BMI, dem Ergebnis der MMSE und der postoperativen intensivstationären Behandlung. Aufgrund der mangelnden Validität der Cholinesterasen als Risikomarker der Frailty-Verschlechterung wächst die Bedeutung der klinischen Einschätzung älterer Personen in der präoperativen Routine.

Abstract (English)

Background: A growing number of elderly patients is undergoing surgery. Due to the age-associated decline in physiological reserve and a decrease in resilience, the ability to compensate for perioperative stressors is diminished in the elderly. Subsequently, older patients are at greater risk of postoperative functional decline and the development of frailty. The frailty syndrome is associated with a heightened vulnerability towards stressors and an increased risk for negative health consequences. In order to prevent postoperative development or deterioration of the frailty syndrome, early preoperative identification of vulnerable patients along with adequate perioperative management is essential.

Aim: To determine, whether preoperative peripheral acetylcholinesterase activity (AChE-A) or butyrylcholinesterase activity (BuChE-A) is associated with postoperative frailty deterioration.

Patients: We assessed 326 patients of the multicenter prospective observational study 'BioCog – Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly' aged ≥ 65 years, who presented without frailty syndrome preoperatively and underwent elective surgery of ≥ 60 minutes duration.

Method: Demographic data, preclinical and clinical data and blood tests were recorded. AChE-A and BuChE-A were measured using point-of-care-testing preoperatively, postoperatively and at follow-up 3 months after discharge. Frailty was assessed using a modified Fried frailty phenotype preoperatively and at follow-up. Frailty transitions were recorded for each patient at follow-up.

Results: Preoperatively, 148 (45.4%) patients were robust and 178 (54.6%) were pre-frail. At follow-up, 80 (24.5%) patients showed postoperative frailty deterioration while 64.5% showed either no transition in frailty status or frailty improvement. After adjusting for covariates and confounders, multivariate analysis revealed that preoperative AChE-A and BuChE-A were not significantly associated with postoperative frailty deterioration (AChE OR 0.957; $p = 0.130$. BuChE OR 1.003; $p = 0.860$). High body-mass-index (BMI) (OR 1.075; $p = 0.032$) and postoperative intensive care unit (ICU) treatment (OR 2.763; $p = 0.008$) were identified as independent risk factors of postoperative frailty deterioration. Furthermore, a higher score in the Mini-Mental State Examination (MMSE) was associated with a lower risk of worsening frailty postoperatively (OR 0.773; $p = 0.032$).

Conclusion: Preoperative AChE-A and BuChE-A were not independently associated with postoperative deterioration of the frailty syndrome. However, a significant and independent association between postoperative frailty deterioration and a higher preoperative BMI, the preoperative MMSE result and postoperative ICU-treatment was observed. Due to the limited significance of preoperative AChE-A and BuChE-A as predictors of postoperative frailty deterioration, a thorough clinical evaluation of elderly patients during the preoperative routine is gaining in importance.

1. Einleitung

1.1 Frailty

Die verbesserten Lebensbedingungen und der Fortschritt in der medizinischen Behandlung haben zu einem Anstieg der Lebenserwartung geführt und ermöglichen eine höhere Lebensqualität im Alter. Laut Schätzungen des amerikanischen *Census Bureaus* wird sich der Anteil der über 65-Jährigen weltweit von 8,5 % im Jahr 2015 auf 17 % im Jahr 2050 verdoppeln. (1) In Deutschland wird ein Drittel der Bevölkerung im Jahr 2050 65 Jahre oder älter sein (Quelle: Statistisches Bundesamt). Mit zunehmendem Lebensalter steigt indes auch die Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen und damit die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen durch Ältere. (2) So nimmt die chirurgische und anästhesiologische Versorgung Hochbetagter schon heute einen großen Stellenwert ein: Mehr als die Hälfte der operativen Eingriffe in deutschen Krankenhäusern wird an Patientinnen und Patienten über 65 Jahren vorgenommen. (3) Der operative Eingriff bietet älteren Menschen die Chance einer Restitution oder Verbesserung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit. Allerdings sind ältere Personen während der chirurgischen und anästhesiologischen Interventionen sowie in der postoperativen Behandlungsphase potenziellen Stressfaktoren ausgesetzt. Aufgrund der reduzierten körperlichen Kompensationsfähigkeit entwickeln sie häufiger postoperative Komplikationen und langfristige gesundheitliche Einschränkungen als jüngere Menschen. (4) Die Toleranz der (peri-)operativen Belastungssituation fällt bei älteren Menschen unterschiedlich aus. Personen mit Gebrechlichkeit, im Englischen *Frailty* genannt, stellen eine besonders vulnerable Gruppe dar. Etwa 25–65 % aller chirurgischen Patientinnen und Patienten über 65 Jahre sind von Frailty betroffen. (5)

1.1.1 Definition Frailty

Frailty beschreibt ein mehrdimensionales geriatrisches Syndrom, das durch eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber internen und externen Stressfaktoren (Infektionen, Operationen, Traumata) charakterisiert ist. (6) Frailty entsteht infolge des altersbedingten Rückgangs der physiologischen Reserven und der herabgesetzten Funktionsfähigkeit in mehreren Organsystemen. Fraile (gebrechliche) Patientinnen und Patienten sind in besonderem Maße vulnerabel gegenüber der Entwicklung von postoperativen Komplikationen und negativen gesundheitlichen Verläufen. (7,8) Menschen mit Frailty haben ein größeres

Risiko für Stürze und Immobilität, für das Auftreten von postoperativem Delir (POD) und anderen schwerwiegenden Komplikationen. Dies hat weitreichende Konsequenzen für die Betroffenen. So ist Frailty mit verlängerten Krankenhausaufenthalten, Autonomieverlust und der Entlassung in eine Pflegeeinrichtung sowie mit einer höheren Wiedereinweisungsrate assoziiert. Überdies haben Menschen mit Frailty-Syndrom ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. (6,9–15)

1.1.2 Abgrenzung Frailty

Obleich auch natürliche Alterungsprozesse mit der Entwicklung von körperlichen Beeinträchtigungen assoziiert sind, ist Frailty vom biologischen Alter abzugrenzen. Nicht jeder Mensch wird im Zuge des Alterns gebrechlich und nicht alle Personen mit Frailty sind hochbetagt. Darüber hinaus ist das Frailty-Syndrom ein genaueres Maß für die patienteneigene Vulnerabilität als das biologische Alter. (6) Frailty ist weiterhin von Komorbidität und Autonomieverlust (im Englischen: *Disability*) bei älteren Menschen abzugrenzen. Komorbidität ist durch das Vorliegen von zwei oder mehr klinisch diagnostizierten Krankheiten definiert. Autonomieverlust beschreibt eine Einschränkung oder Abhängigkeit bei der selbstständigen Ausführung von Alltagsaktivitäten. (7) Im perioperativen Kontext ist Frailty ein präziserer Prädiktor für postoperative Komplikationen, Institutionalisierung und Mortalität als das chronologische Alter, die Komorbiditäten oder der Autonomieverlust. (5,16)

1.1.3 Frailty-Messung

In den vergangenen Jahren wurden unterschiedliche Definitionen und Erhebungsinstrumente für Frailty erarbeitet. Das meistzitierte klinische Messinstrument von Frailty ist der ‚Frailty-Phänotyp‘ (FP) von Linda Fried aus dem Jahr 2001. (17) Dieser erfasst vorrangig die Domäne der körperlichen Gebrechlichkeit. Die fünf klinischen Kriterien für den FP definierte Fried in der *Cardiovascular Health Study* (CHS) bei selbstständig lebenden Menschen im Alter von über 65 Jahren (siehe Tab. 1). (6) In der Auswertung des FP gelten Personen, die kein Frailty-Kriterium erfüllen, als robust oder nicht frail. Liegen ein bis zwei Kriterien vor, spricht man von Pre-Frailty oder einem intermediären Frailty-Syndrom. Sind drei oder mehr Kriterien erfüllt, liegt Frailty vor. Alternative Frailty-Definitionen fokussieren zusätzlich auf die kognitive, psychische und soziale Domäne von Gebrechlichkeit. (4)

Tab. 1 Frailty-Kriterien in der CHS nach Fried et al. (2011)

FP-Kriterien	Erhebung
Gewichtsverlust	Ungewollter Verlust von 10 Pfund (> 4,5 kg) oder $\geq 5\%$ des Körpergewichts in den letzten 12 Monaten
Reduzierte Gehgeschwindigkeit	Reduzierte Gehgeschwindigkeit bei einer Gehstrecke von 15 feet (4,57 m) nach Geschlecht und Körpergröße <ul style="list-style-type: none"> • Männer: ≥ 7 Sekunden für Körpergröße ≤ 173 cm; ≥ 6 Sekunden für Körpergröße > 173 cm • Frauen: ≥ 7 Sekunden für Körpergröße ≤ 159 cm; ≥ 6 Sekunden für Körpergröße > 159 cm
Muskelschwäche	Ergebnis innerhalb der untersten 20 % bei der Messung der Handgreifkraft nach Geschlecht und BMI
Reduzierte körperliche Aktivität	Reduzierter Energieaufwand in kcal pro Woche nach Geschlecht Männer < 383 Kilokalorien (kcal) körperliche Aktivität pro Woche Frauen < 270 kcal körperliche Aktivität pro Woche
Erschöpfung	Subjektive Erschöpfung

Auswertung: 0 Kriterien = Robust; 1–2 Kriterien = Pre-Frailty; ≥ 3 Kriterien = Frailty

Legende: CHS = *Cardiovascular Health Study*, FP = Frailty-Phänotyp, BMI = *Body-Mass-Index*.

1.1.4 Frailty-Prävalenz und Verlauf

Laut eine Übersichtsstudie liegt die durchschnittliche Prävalenz von Frailty nach FP bei selbstständig lebenden Menschen über 65 Jahren bei 10 % (44 894 Personen, 15 Studien) und die durchschnittliche Prävalenz von Pre-Frailty bei 44 % (41 197 Personen, 13 Studien). Je nach Definition und Erhebungsinstrument variieren die Prävalenzen von Frailty jedoch zwischen 4 % und 59,1 %.(18) In der deutschen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) von 2012 mit 1626 selbstständig lebenden Personen zwischen 65 und 79 Jahren waren 2,6 % frail und 38 % pre-frail gemäß FP. (19) Obgleich Frailty in allen Altersgruppen auftreten kann, nimmt die Prävalenz mit steigendem Lebensalter zu. Frailty betrifft 25 % der Personen

über 80 Jahren. Frauen sind signifikant häufiger von Pre-Frailty und Frailty betroffen als Männer. (6)

Frailty wird als dynamischer Prozess verstanden. Die Studie von Gill et al. erfasste die Veränderungen des Frailty-Status bei selbstständig lebenden Personen über 70 Jahren. Im Zeitraum von 18 Monaten wurde bei 43 % der Teilnehmenden eine Verschlechterung des Frailty-Status beobachtet und bei 23 % eine Verbesserung. Die Chance, den Frailty-Status von Frailty zu Robust zu verbessern, lag in dieser Studie bei 0–1 %. (20) Es wird angenommen, dass ein Krankenhausaufenthalt die Frailty-Veränderungen negativ beeinflusst. Die Studie von Gill et al. zeigte, dass sich das Risiko für eine Frailty-Verschlechterung (Robust zu Frailty) mit jeder Hospitalisierung um 33 % erhöhte. (21) Eine andere Studie beobachtete ein 1,7- bis 5-fach erhöhtes Risiko für eine Frailty-Verschlechterung nach einer Hospitalisierung. (22)

1.1.5 Biomarker

Die Entstehungsmechanismen von Frailty basieren auf der komplexen Wechselwirkung genetischer, biologischer, physischer, psychologischer, sozialer und umweltbezogener Faktoren. Es wird angenommen, dass funktionelle Beeinträchtigungen in unterschiedlichen physiologischen Systemen sowie die altersbedingt dysfunktionale Interaktion zwischen diesen Funktionssystemen zu einer gestörten körperlichen Homöostase führen und zum Auftreten von Frailty-Merkmalen beitragen. Einige Frailty-Marker sind mit Veränderungen oder Beeinträchtigungen in den physiologischen Systemen assoziiert. Daneben existieren Marker der reduzierten körperlichen Reserve sowie genetische Marker von Frailty. Im Folgenden werden einige der identifizierten Frailty-Biomarker aufgeführt. (23,24)

- chronischer Entzündungszustand: C-reaktives Protein (CRP), Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), Fibrinogen, D-Dimere
- endokrines System: Insulin-like Growth Factor 1, 25-OH-Vitamin-D, Parathormon, Fibroblast Growth Factor 23, Schilddrüsenhormone, Kortisol, Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteron, Glukose, HbA1c, Insulin, Ghrelin
- Metabolismus: Mikronährstoffe, Enzymaktivitäten, metabolische Endprodukte (Advanced Glycation Endproducts, AGEs)
- Immundysfunktion: Leukozyten, Neutrophile, Monozyten, Neopterin, CD8+ / CD28+ T-Zellen

- oxidativer Stress: Antioxidantien (Karotinoide, α -Tocopherol), Telomerlänge, Glutathionstoffwechsel, Oxidationsprodukte (Carbonylproteine)
- Gehirnveränderungen: reduziertes Volumen der grauen Substanz, Brain-derived Neurotrophic Factor
- klinische Parameter: Hämoglobin (Hb), Albumin, glomeruläre Filtrationsrate.

In Abbildung 1 werden die unterschiedlichen Entstehungsprozesse von Frailty und deren wechselseitige Beeinflussung nach Wang et al. dargestellt. (23)

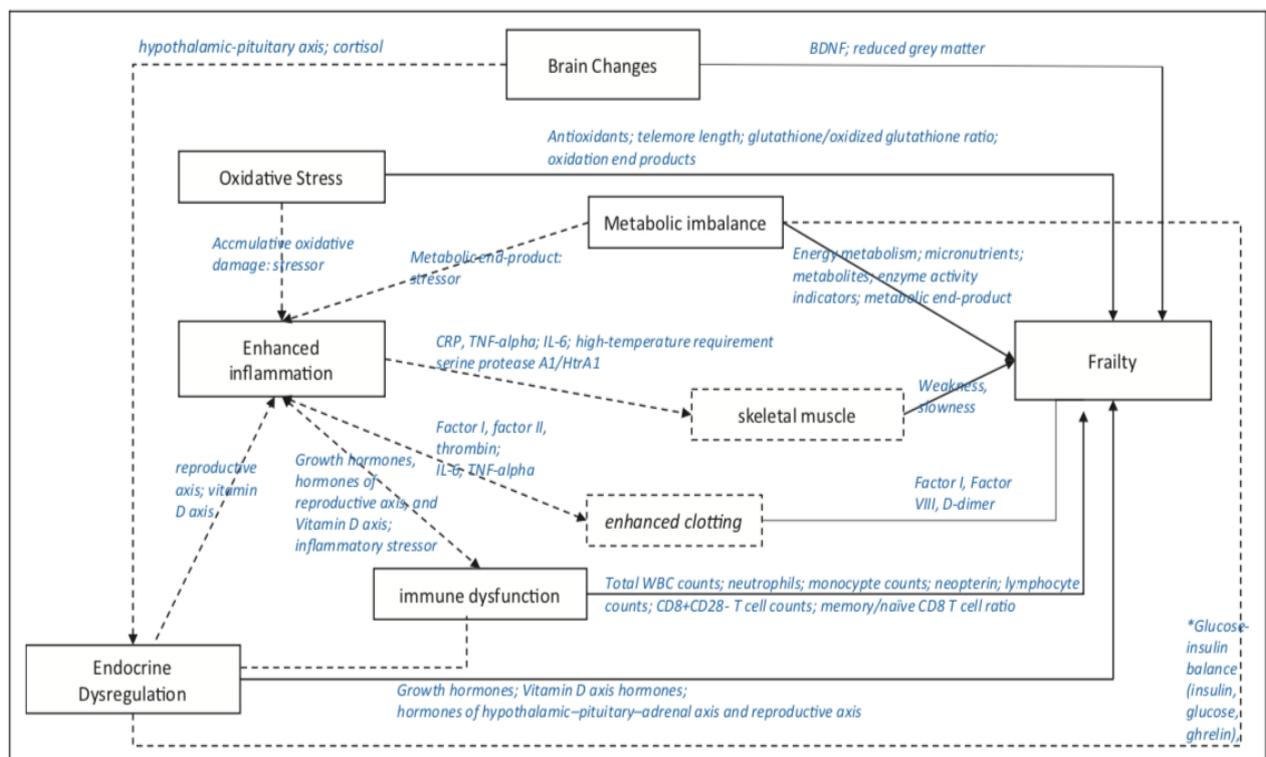


Figure 2. Interrelationships within and among biological processes. BDNF = brain-derived neurotrophic factor; CRP = C-reactive protein; TNF- α = tumor necrosis factor- α ; IL-6 = interleukin-6; WBC = white blood cell.

Abb. 1 Entstehungsprozesse von Frailty nach Wang et al. (2019)

1.1.6 Einflussfaktoren

Neben den biologischen Prozessen beeinflussen physische, kognitive und psychosoziale Faktoren und unterschiedliche Krankheitszustände das Auftreten von Frailty. Frailty ist assoziiert mit höherem Alter, weiblichem Geschlecht, einem niedrigen oder hohen BMI und Adipositas sowie mit einem schlechteren Resultat in der *Mini-Mental State Examination* (MMSE), einem Screeningtool für Demenz. Zu den sozialen Determinanten von Frailty zählen ein niedriges Bildungsniveau, geringe soziale Unterstützung und ein

schlechterer sozioökonomischer Status. Weiterhin sind eine herabgesetzte körperliche Aktivität, ein reduziertes körperliches Funktionsniveau sowie Nikotin- und Alkoholkonsum mit Frailty assoziiert. (11,25–30) Frailty steht im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitszuständen, darunter arterielle Hypertonie, ischämische Herzerkrankung, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Apoplex. Frailty ist außerdem mit Insulinresistenz, Diabetes Mellitus, rheumatoider Arthritis, chronisch obstruktiver Bronchitis und Depression sowie mit postoperativem Delir (POD) assoziiert und steht im Zusammenhang mit Polypharmazie, also der Einnahme von ≥ 5 Medikamenten. (11,25,31–36)

1.2 Cholinerges Nervensystem

Frailty steht im Zusammenhang mit Veränderungen im cholinergen Nervensystem, einem neuronalen Funktionssystem mit dem zentralen Neurotransmitter Acetylcholin (ACh). (37) ACh wirkt an nikotinergeren und muskarinergeren ACh-Rezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem (ZNS und PNS). Die Wirkung von ACh im synaptischen Spalt wird durch die Cholinesterasen Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BuChE) beeinflusst. Die Acetylcholinesterase hydrolysiert ACh zu Cholin und Essigsäure und beendet damit die synaptische Übertragung an ACh-Rezeptoren. (38) Die AChE (EC 3.1.1.7) ist hochaffin für ACh und findet sich in hohen Konzentrationen an cholinergen Nervenenden, im Liquor, an der motorischen Endplatte und in Erythrozyten. Die Butyrylcholinesterase ist unspezifischer und hydrolysiert auch weitere Cholinester. BuChE (EC 3.1.1.8) wird in der Leber gebildet und ist das Hauptenzyme der ACh-Hydrolyse im Plasma. Die BuChE kommt nahezu ubiquitär vor. Hohe BuChE Konzentrationen finden sich im ZNS und PNS, in der Darmschleimhaut und in zahlreichen anderen Geweben. (37,39) Neben der ACh-Hydrolyse katalysiert die BuChE den oxidativen Stoffwechsel verschiedener Medikamente. (38,40)

1.2.1 Periphere Cholinesterasen als Biomarker

Die Aktivität der ChE ist im peripheren Blut messbar. Es wird vermutet, dass die periphere ChE-Aktivität (ChE-A) als Surrogat für die cholinerge Aktivität dient. ACh ist extrem labil und eignet sich weder für eine periphere Messung noch für eine invasive intrazerebrale Messung. (41) Über eine Veränderung der Enzymaktivität nehmen die AChE und BuChE Einfluss auf die Aktivität von Acetylcholin. Eine reduzierte periphere ChE-A findet sich bei Entzündungszuständen, akutem Trauma, septischem Schock, Malignität, Hämodialyse,

entzündlichen Darmerkrankungen, kritischer Krankheit sowie bei (par-)enteraler Ernährung, Malabsorption oder hepatischer Funktionseinschränkung. (39,42) Auch die Einnahme von antiinflammatorischen oder anticholinerg wirkenden Medikamenten steht im Zusammenhang mit einer reduzierten ChE-A. (43) Weiterhin gilt eine reduzierte ChE-A als Marker der Erkrankungsschwere und als Prädiktor der Prognose bei unterschiedlichen Krankheitszuständen. (39,44)

1.2.2 Periphere Cholinesterasen und Frailty

Auch das Frailty-Syndrom ist mit einer veränderten peripheren Cholinesterase-Aktivität assoziiert. In den Studien von Summerbell et al. und Hubbard et al. zeigte sich eine Assoziation zwischen einer reduzierten AChE- und BuChE-Aktivität (AChE-A bzw. BuChE-A) und dem Frailty-Syndrom. (37,45) Mehrere Studien beobachteten eine reduzierte ChE-A bei niederschwelliger chronischer Entzündung sowie bei systemischen Entzündungszuständen. (42,46) Der niederschwellige chronische Entzündungszustand gilt wie dargestellt als Kernkomponente der Frailty-Entstehung. So zeigte die Studie von Hubbard et al., dass ein schlechterer Frailty-Status nicht nur mit einer niedrigeren ChE-Aktivität, sondern auch mit höheren proinflammatorischen Parametern (CRP, TNF- α und IL-6) assoziiert ist. (37) Es ist nicht ausreichend geklärt, ob die Reduktion der Cholinesterase-Aktivität mit einer Prädisposition für die Entstehung von Frailty assoziiert ist und dem Auftreten von Frailty-Merkmalen vorangeht. Zwar wurden die ChE als Biomarker für das Frailty-Syndrom identifiziert, jedoch wurde ihre Bedeutung als Prädiktoren für die Entstehung oder Verschlechterung von Frailty noch von keiner Studie untersucht.

2. Fragestellung

Während der anästhesiologischen und chirurgischen Versorgung sind Patientinnen und Patienten unterschiedlichen Stressfaktoren ausgesetzt. Der potenzielle Einfluss der perioperativen Stressbelastung auf die körperliche Funktionsfähigkeit und den Frailty-Verlauf bei älteren Personen wird in der untenstehenden Abbildung 2 demonstriert. Wie dargestellt, können Menschen mit Frailty-Syndrom die perioperativen Stressoren nur unzureichend kompensieren und sind in besonderem Maße vulnerabel gegenüber einer postoperativen Verschlechterung ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit. Allerdings könnten auch ältere Menschen ohne vorbestehende Gebrechlichkeit gefährdet sein, im postoperativen Verlauf körperliche Funktionseinschränkungen zu entwickeln und ihren Frailty-Status zu verschlechtern (wie in der Abb. 2 mit rot gestrichelten Pfeilen dargestellt). Um eine risikoadaptierte perioperative Versorgung sicherzustellen, sollten die vulnerablen Personen frühestmöglich identifiziert werden. Ein präoperativer Biomarker der postoperativen Frailty-Verschlechterung könnte zur erfolgreichen Identifikation dieser Personen beitragen.

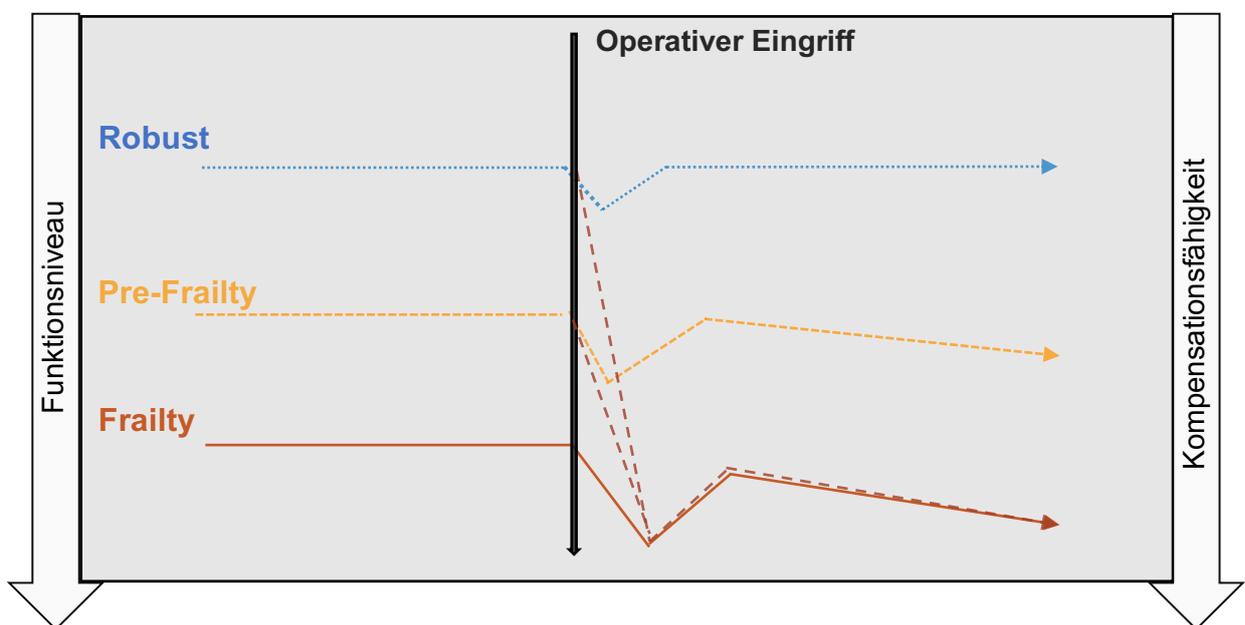


Abb. 2 Potenzieller Einfluss des operativen Eingriffs auf den Frailty-Verlauf

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob die im peripheren Blut gemessene präoperative Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesterase-Aktivität bei älteren Patientinnen und Patienten mit einer postoperativen Frailty-Verschlechterung assoziiert ist. Cholinesterasen erfüllen einige Kriterien für optimale Frailty-Biomarker: Sie sind durch patientennahe Labordiagnostik (Point-of-Care-Testung, POCT) schnell, präzise und kostengünstig im Klinikalltag messbar und im Gegensatz zu anderen Parametern, etwa CRP oder IL-6, nicht durch natürliche Alterungsprozesse verändert. (37,45,47) Ein präoperativer Risikomarker der postoperativen Frailty-Verschlechterung könnte dabei helfen, gefährdete Personen frühzeitig zu identifizieren. Daraufhin könnte eine risikoadaptierte perioperative Versorgung der vulnerablen Patientinnen und Patienten garantiert und das postoperative Auftreten oder die Verschlechterung des Frailty-Syndroms idealerweise aufgehalten werden.

Studienhypothese:

Sind die präoperativen Aktivitäten der AChE und BuChE unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung bei älteren Personen?

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der multizentrischen prospektiven klinischen Observationsstudie ‚BioCog – Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly‘ (www.biocog.eu; Clinical Trial Number NCT02265263) an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt. Die BioCog-Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/092/14) und erhielt eine Förderung innerhalb des 7. Forschungsrahmenprogramms der Europäischen Union (Fördervertragsnummer: 602461).

3.1.1 Rekrutierung

Die BioCog-Studie wurde an drei Zentren durchgeführt: am Campus Charité Virchow-Klinikum (CVK), am Campus Charité Mitte (CCM) sowie am Universitair Medisch Centrum (UMC) in Utrecht, Niederlande. Die vorliegende Studie berücksichtigt die Studiendaten von CVK und CCM. Der Einschluss der Testpersonen erfolgte von Oktober 2014 bis Dezember 2017. Für das Screening wurden geeignete Testpersonen anhand des Operationsplans des darauffolgenden Tages identifiziert und in der Anästhesieambulanz oder auf den chirurgischen Stationen über die BioCog-Studie informiert. Interessierte Personen wurden mündlich und schriftlich detailliert über den Studienablauf aufgeklärt. Nach Prüfung der Einwilligungsfähigkeit sowie der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte der Einschluss in die Studie. Die Studienteilnehmenden stimmten der Auswertung, Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der BioCog-Studie schriftlich zu. Eine finanzielle Aufwandsentschädigung wurde nicht geleistet.

3.1.2 Untersuchungszeitpunkte

Studiendaten wurden zu mehreren Zeitpunkten erhoben. T1 bezeichnet den Zeitpunkt der präoperativen Datenerhebung am Tag vor dem elektiven Eingriff bzw. wenn nicht anders möglich (Operation an einem Montag) bis zu maximal fünf Tage im Voraus (T1 = präoperativ). T2 bezeichnet alle postoperativen Datenerhebungen vor der Entlassung aus der Klinik (T2 = postoperative Tage 1–7 bis zur Entlassung). T3 steht für

die Datenerhebung bei Wiedervorstellung (Follow-up) drei bis maximal sechs Monate nach Entlassung (T3 = Follow-up, geplant nach 3 Monaten).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.2.1 Allgemeine Einschlusskriterien der BioCog-Studie

- Männliche und weibliche Patienten ≥ 65 Jahre europäischer (kaukasischer) Abstammung
- elektiv-chirurgischer Eingriff von ≥ 60 Minuten Dauer
- Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung
- erfolgte Aufklärung der Testperson
- vorliegende schriftliche Einwilligung.

3.2.2 Allgemeine Ausschlusskriterien der BioCog-Studie

- Personen ohne festen Wohnsitz bzw. andere Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Untersuchung infrage stellen
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthalts
- fehlende Einwilligung zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen dieser klinischen Studie
- Personen mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, Hör- und/oder Sehstörungen, die die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitieren
- *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ≤ 23 Punkte.

3.2.3 Auswertungskriterien für die vorliegende Arbeit

Für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung wurden weitere Auswertungskriterien formuliert. Es wurden nur diejenigen Teilnehmenden der BioCog-Studie berücksichtigt, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- ≥ 3 auswertbare Frailty-Kriterien zu den Zeitpunkten T1 und T3
- valide AChE- und BuChE-Messungen zum Zeitpunkt T1
- kein Vorliegen von Frailty gemäß Frailty-Phänotyp zum Zeitpunkt T1

3.3 Einschlussbaum

Für die BioCog-Studie wurden 5294 Patientinnen und Patienten am Campus CVK und CCM gescreent, davon waren 4547 *Screening Failures*. Von den 747 eingeschlossenen Teilnehmenden der BioCog-Studie waren 61 Drop-Outs. Somit wurden in der BioCog-Studie an den Standorten CCM und CVK 686 Testpersonen analysiert. Für die vorliegende Fragestellung wurden die Auswertungskriterien (s. Punkt 3.2.3) angewendet. Insgesamt 262 Personen erfüllten die Kriterien zur Auswertung von Frailty zu den Zeitpunkten T1 und T3 nicht. Weitere 61 Personen wurden wegen unvollständiger AChE- und/oder BuChE-Messungen zum Zeitpunkt T1 ausgeschlossen. Ebenso wurden die 37 Personen mit vorbestehender Frailty zum Zeitpunkt T1 nicht analysiert. Somit wurden 326 Studienteilnehmende für die Auswertung des primären Endpunkts ‚postoperative Frailty-Verschlechterung‘ berücksichtigt (s. Abb. 3).

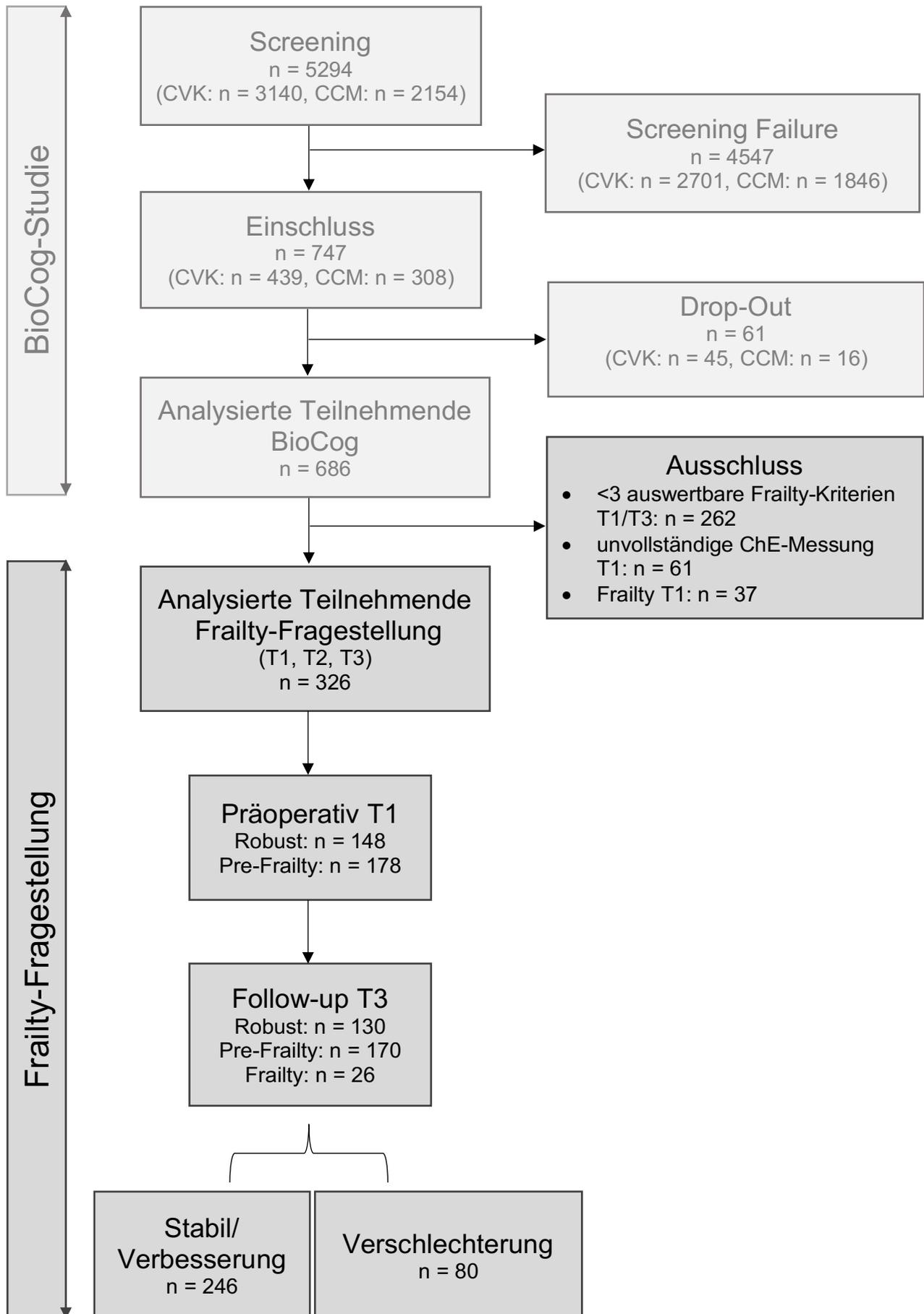


Abb. 3 Einschlussbaum der Studienteilnehmenden (CVK/CCM)

3.4 Datenerhebung

Die Abbildung 4 gibt eine Übersicht über die Untersuchungszeitpunkte T1, T2 und T3 sowie die hierbei erhobenen Studiendaten.

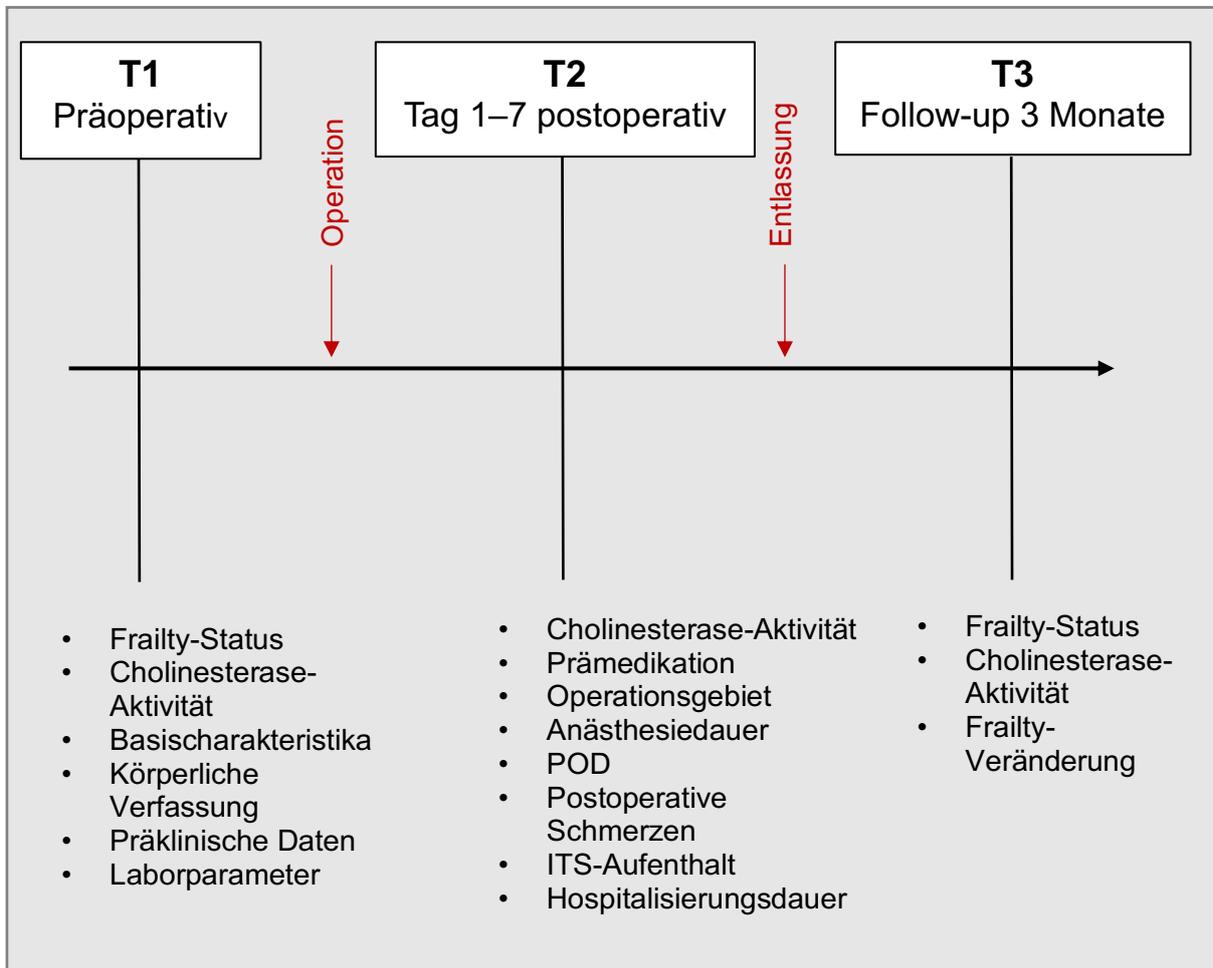


Abb. 4 Untersuchungszeitpunkte und Datenerhebung

Legende: POD = Postoperatives Delir, ITS = Intensivstation

3.4.1 Frailty-Messung (T1, T3)

In der BioCog-Studie sollte das Frailty-Syndrom ursprünglich gemäß den Frailty-Kriterien der ‚Study of Osteoporotic Fracture‘ (SOF) erhoben werden. (48) Allerdings zeigte sich, dass die Erhebung von Frailty gemäß SOF bei 189 (27,55 %) der 686 Teilnehmenden der BioCog-Studie unvollständig war. Für die Frailty-Auswertung in der BioCog-Studie wurde daher ein modifizierter FP nach Fried festgelegt. Die fünf Frailty-Kriterien gemäß diesem modifizierten FP wurden zu den Zeitpunkten T1 und T3 wie folgt erhoben und ausgewertet:

1. Gewichtsverlust

Die Kriterien für Gewichtsverlust waren eine Abnahme von $\geq 5\%$ des Körpergewichts in den vergangenen zwölf Monaten entsprechend den Frailty-Kriterien der SOF oder ein Gewichtsverlust von > 3 kg in den letzten drei Monaten gemäß Frage B des *Mini Nutritional Assessment Short-Form* (MNA-SF). (48,49) War mindestens eines der beiden Kriterien erfüllt, wurde ein Punkt vergeben.

2. Reduzierte Gehgeschwindigkeit

Die reduzierte Gehgeschwindigkeit wurde per *Timed ,Up and Go‘-Test* (TUG) ermittelt, der die individuelle Mobilität und das Sturzrisiko bemisst. (50) Im TUG wird die Zeit erfasst, die eine Testperson benötigt, um aus einem Stuhl mit Lehne aufzustehen, drei Meter hin- und zurückzugehen und wieder auf dem Stuhl Platz zu nehmen. Bei der Interpretation der gemessenen Zeiten gelten < 10 Sekunden als uneingeschränkte Alltagsmobilität, 10–19 Sekunden als geringe Mobilitätseinschränkung, i. d. R. noch ohne Alltagsrelevanz, 20–29 Sekunden als funktionell relevante Mobilitätseinschränkung mit Abklärungsbedarf und ≥ 30 Sekunden als ausgeprägte Mobilitätseinschränkung, die Intervention oder Hilfsmittel erfordert. Ein TUG ≥ 10 Sekunden gilt als pathologisch.

3. Muskelschwäche

Die Muskelschwäche wurde durch die Messung der Handkraft mit einem Hand-Dynamometer ermittelt. Die Ergebnisse wurden nach Grenzwerten gewertet, die sich am Geschlecht und BMI orientierten (s. Tab. 2). Nach Ermittlung der dominanten Hand der Testperson und nach ausführlicher Instruktion wurden jeweils drei Messungen für die rechte und linke Hand vorgenommen. Der Durchschnittswert der drei Messungen der dominanten Hand wurde in der Auswertung berücksichtigt. Ein Ergebnis unterhalb der in Tabelle 2 genannten Grenzwerte wurde als pathologisch gewertet.

Tab. 2 Grenzwerte Handgreifkraft nach Geschlecht und BMI

Männer	Grenzwert (kg)	Frauen	Grenzwert (kg)
BMI (kg/m²)		BMI (kg/m²)	
≤ 24	≤ 29	≤ 23	≤ 17
24,1–26	≤ 30	23,1–26	≤ 17,3
26,1–28	≤ 30	26,1–29	≤ 18
> 28	≤ 32	> 29	≤ 21

Legende: BMI = *Body-Mass-Index*

4. Reduzierte körperliche Aktivität

In einem der modifizierten FP der BioCog-Studie sollte das Frailty-Kriterium ‚reduzierte körperliche Aktivität‘ anhand des *Metabolic Equivalent of Task* (Metabolisches Äquivalent, MET) operationalisiert werden. Dies geht auf die Arbeit von Siscovick et al. zurück, in der MET als Surrogatparameter für den Energieaufwand (in kcal) pro Woche postuliert wird. (51) MET berechnet den Energieaufwand für unterschiedliche körperliche Aktivitäten in Bezug auf den Ruheumsatz und das Körpergewicht. Allerdings wurde MET im Rahmen dieser Dissertation nicht als Instrument für die Auswertung des Frailty-Kriteriums ‚reduzierte körperliche Aktivität‘ festgelegt. Stattdessen wurde ‚reduzierte körperliche Aktivität‘ als Einschränkung beim selbstständigen Gehen aus dem Barthel-Index operationalisiert und damit ein weiterer modifizierter FP generiert. Dies erfolgte in Anlehnung an die Studie von Rockwood et al., die zeigte, dass eine Gehunfähigkeit oder Unterstützungsbedarf beim Gehen als Surrogat für das Frailty-Kriterium ‚reduzierte körperliche Aktivität‘ nach Fried dienen kann. (52) Rockwood et al. belegten, dass die alternative Erhebung dieses Frailty-Kriteriums die Studienergebnisse nicht relevant beeinflusst. In der vorliegenden Dissertation wurde hierfür die Frage 6 im Barthel-Index verwendet, die die Fähigkeit erfragt, selbstständig 50 Meter auf einer Ebene zu gehen. (53) Als pathologisch gewertet wurden 10 Punkte (Testperson kann mit Gehhilfe, geringer Hilfe einer anderen Person oder unter Aufsicht 50 m auf einer Ebene gehen), 5 Punkte (Testperson erfüllt o. g. Voraussetzungen nicht, kann sich aber mit einem Rollstuhl ohne fremde Hilfe auf einer Stationsebene bewegen) und 0 Punkte (Ausführung nicht möglich).

5. Erschöpfung

Erschöpfung lag vor, wenn auf die Frage ‚Fühlen Sie sich voller Energie?‘ im Fragebogen der *Geriatric Depression Scale* und/oder im SOF-Frailty-Index mit ‚Nein‘ geantwortet wurde. (48,54)

Die Anzahl der erfüllten Frailty-Kriterien nach modifiziertem FP wurde summiert. Die Auswertung erfolgte entsprechend den Empfehlungen von Fried et al.: 0 Kriterien erfüllt = Robust, 1–2 Kriterien = Pre-Frailty, ≥ 3 Kriterien = Frailty.

3.4.2 Frailty-Veränderung (T3)

Der primäre Endpunkt war die Frailty-Veränderung zum Zeitpunkt des Follow-ups (T3). Für jeden Teilnehmenden wurde die Veränderung des Frailty-Status zwischen T1 und T3 ermittelt. Der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ wurden die Testpersonen zugewiesen, deren Frailty-Status zwischen T1 und T3 stabil blieb (von Robust zu Robust, von Pre-Frailty zu Pre-Frailty) oder sich verbesserte (von Pre-Frailty zu Robust). Der Gruppe ‚Verschlechterung‘ wurden diejenigen Testpersonen zugewiesen, deren Frailty-Status sich zwischen T1 und T3 verschlechterte (von Robust zu Pre-Frailty oder Frailty sowie von Pre-Frailty zu Frailty).

3.4.3 Basischarakteristika und körperliche Verfassung (T1)

Neben dem Alter (in Jahren) und dem Geschlecht (männlich/weiblich) wurden folgende Basischarakteristika und Studiendaten zum Zeitpunkt T1 erhoben:

Body-Mass-Index (BMI)

Für die Berechnung des BMI wird der Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm (kg) und Körpergröße in Zentimeter (cm) zum Quadrat gebildet (kg/m^2). Die Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen geschieht nach WHO-Empfehlung wie folgt: BMI $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ = Untergewicht, BMI 18,5–24,9 = Normalgewicht, BMI 25–29,9 = Übergewicht, BMI 30–34,9 = Adipositas Grad I, BMI 35–39,9 = Adipositas Grad II, BMI $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ = Adipositas Grad III. (55)

Kognitive Leistung

Die kognitive Leistung wurde anhand der MMSE nach Folstein erfasst. (56) Die MMSE ist ein orientierendes psychometrisches Testverfahren und umfasst elf Aufgaben im Bereich Orientierung, Sprache, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Merkfähigkeit und Praxis. Die maximale Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Für die Auswertung gilt: 27–30 Punkte deuten auf eine normale kognitive Funktion, 24–26 Punkte könnten auf eine leichte Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit hinweisen, ab ≤ 23 Punkten ist das Vorliegen einer leichten Demenz wahrscheinlich. (57)

Körperliche Verfassung

Die körperliche Verfassung wurde gemäß der Klassifikation der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) erfasst. (58) Diese teilt das individuelle perioperative Risiko in die folgenden sechs Schweregrade ein: ASA I – Normale, gesunde Person; ASA II – Person mit leichter Allgemeinerkrankung; ASA III – Person mit schwerer Allgemeinerkrankung; ASA IV – Person mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt; ASA V – moribunde Person, die ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird; ASA VI – hirntote Person, deren Organe zur Organspende entnommen werden. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Gruppierung als ASA I–II vs. ASA \geq III.

Ernährungszustand

Der Ernährungszustand wurde anhand der Kurzfassung des Screening-Instruments *Mini Nutritional Assessment Short-Form* (MNA-SF) erfasst. (49) Der Test umfasst sechs Fragen, die nach Schema ausgewertet werden. Dabei können maximal 14 Punkte erreicht werden. Bei der Auswertung der Gesamtpunktzahl gilt: 0–7 Punkte = Hinweis auf Mangelernährung; 8–11 Punkte = Risiko für Mangelernährung; ≥ 12 Punkte = normaler Ernährungszustand.

Nikotinkonsum

Der aktuelle Nikotinkonsum (ja/nein) sowie der kumulative Nikotinkonsum in Packungsjahren wurde für jeden Teilnehmenden dokumentiert. Bei der Berechnung der Packungsjahre gelten 20 Zigaretten als eine Packung. Die Anzahl der Packungsjahre errechnet sich durch die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Anzahl der Raucherjahre.

Alkoholkonsum

Zur Beurteilung des Alkoholkonsums wurde der standardisierte Fragebogen *Alcohol Use Disorder Test* (AUDIT) verwendet. (59) Dieser dient der Erkennung von riskantem bzw. gefährlichem Alkoholkonsum und erfasst in zehn Fragen die Bereiche Trinkmuster, Symptome der Alkoholabhängigkeit und Merkmale des gefährlichen Konsums. Pro Frage gibt es fünf Antwortmöglichkeiten, die mit je 0 bis 4 Punkten bewertet werden. Die maximale Punktzahl beträgt 40 Punkte. Für die Auswertung wurden in der BioCog-Studie geschlechtsspezifische Grenzwerte angewendet: Ein Verdacht auf eine alkoholbezogene Störung bestand bei einer Punktzahl von ≥ 8 für Männer und ≥ 5 für Frauen. (60)

Grundlegende Alltagsfunktionen

Der Barthel-Index dient der systematischen Einschätzung der Mobilität sowie der Fähigkeit, alltägliche Aufgaben im Bereich der Selbstversorgung (*Activities of Daily Living*, ADL) zu bewältigen. (53) Dabei werden zehn Funktionsbereiche wie folgt bewertet: 0 Punkte (unfähig), 5, 10 oder 15 Punkte (selbstständig, keine Hilfe benötigt). Diese Bereiche sind Essen, Baden, Körperpflege, An- und Auskleiden, Stuhlkontrolle, Urinkontrolle, Toilettenbenutzung, Mobilität und Treppensteigen. In der BioCog-Studie wurde eine Gesamtsumme von < 100 Punkten als pathologisch gewertet.

Alltagskompetenz

Zur Erfassung der Alltagskompetenz geriatrischer Patientinnen und Patienten wurde die Skala der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (*Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) von Lawton und Brody verwendet. (61) Diese erfasst das Ausmaß der Hilfsbedürftigkeit bei acht zentralen, instrumentellen Alltagsaktivitäten. Für folgende Tätigkeiten werden je 0 Punkte (unfähig, benötigt Hilfe) oder 1 Punkt (selbstständige Ausführung) vergeben: Telefonbedienung, Einkaufen, Zubereitung von Mahlzeiten, Haushalt, Wäsche, Verkehrsmittel, Kompetenz für eigene Medikamente und Geldgeschäfte. Eine Summe von < 8 Punkten wurde als pathologisch gewertet.

Sturzereignis

Angaben zu ≥ 1 Sturzereignissen innerhalb des letzten Jahres wurden dokumentiert.

3.4.4 Präklinische und klinische Daten (T1, T2)

Operative Eingriffe vor Studieneinschluss

Angaben zu mindestens einem vorangegangenen operativen Eingriff vor Einschluss in die BioCog-Studie wurden erfasst.

Komorbiditätsindex

Die Komorbiditäten zum Zeitpunkt T1 wurden mit Hilfe des *Charlson Comorbidity Index* (CCI) erfasst. (62) Der CCI dient der Abschätzung der Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten anhand von 19 prognostisch relevanten Begleiterkrankungen: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes Mellitus ohne Endorganschäden, Diabetes Mellitus mit Endorganschäden, Hemiplegie, moderate und schwere Nierenerkrankung, Tumorerkrankung, Leukämie, Lymphom, moderate und schwere Lebererkrankung, metastasierter solider Tumor, AIDS. Das Mortalitätsrisiko ergibt sich aus der Gesamtsumme der Punkte und wird in vier Kategorien aufgeteilt: 0 Punkte, 1–2 Punkte, 3–4 Punkte, > 5 Punkte. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung gemäß CCI = 0 Punkte, 1–2 Punkte, ≥ 3 Punkte.

Komorbiditäten

Folgende zum Aufnahmezeitpunkt T1 bestehende Komorbiditäten wurden per Anamnesebogen durch die Studienärzte erfasst:

- Diabetes Mellitus: Angaben zu nicht insulinabhängigem Diabetes Mellitus (NIDDM) und/oder insulinabhängigem Diabetes Mellitus (IDDM)
- Adipositas: $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- Zustand nach (Z. n.) transitorisch ischämischer Attacke (TIA)
- Z. n. nach Apoplex
- Malignom/Tumor: präoperativ per Anamnese erhobener bzw. intraoperativ gesicherter Befund.

Depression

Die Erfassung depressiver Störungen erfolgte anhand der Kurzfassung der Geriatrischen Depressionsskala (GDS-15), einem standardisierten Screeningtool für depressive

Störungen bei geriatrischen Patientinnen und Patienten. (54) Die GDS-15 umfasst 15 Fragen, die jeweils mit Ja oder Nein beantwortet werden. Je nach Antwort gibt es null Punkte oder einen Punkt. Dabei gilt: 0–5 Punkte = Depression unwahrscheinlich; 6–9 Punkte = Depression möglich, 10–15 Punkte = Verdacht auf manifeste Depression. Die Auswertung der GDS erfolgte imputiert als (Mittelwert) x (Summe der fehlenden Werte). Ein GDS-Ergebnis ≥ 4 legte den Verdacht auf manifeste Depression nahe.

Benzodiazepin-Therapie

Eine bestehende Dauertherapie mit Benzodiazepinen wurde dokumentiert.

Anticholinerge Last der Aufnahmemedikation gemäß Carnahan Scale

Die anticholinerge Last der Aufnahmemedikation wurde mit Hilfe der *Anticholinergic Drug Scale* (ADS, auch *Carnahan Scale*) erfasst, die die kumulative anticholinerge Last verschiedener Medikamente abbildet. (63) Das jeweilige anticholinerge Nebenwirkungspotenzial der einzelnen Medikamente wurde dafür von Experten beurteilt. Die Skala reicht von 0 bis 3 Punkten, wobei Medikamente mit 0 Punkten keine und solche mit 3 Punkten die höchste anticholinerge Aktivität aufweisen. Die Summe der *ADS Scores* der einzelnen Medikamente spiegelt die gesamte anticholinerge Last der Medikation wider. Eine Summe von ≥ 1 Punkt wurde als pathologisch gewertet.

Prämedikation mit Benzodiazepinen

Es wurde dokumentiert, ob eine Prämedikation mit Benzodiazepinen erfolgte.

Operationsgebiet

Folgende drei Operationsgebiete wurden anhand des Operationsprotokolls unterschieden: intrakraniell, intrathorakal/abdominal/pelvin, peripher.

Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer (in Minuten) wurde anhand des Operationsprotokolls ermittelt.

Postoperatives Delir

Die Inzidenz von postoperativem Delir (POD) innerhalb von sieben Tagen postoperativ wurde dokumentiert. Ein subsyndromales POD wurde in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Entsprechend der BioCog-Definition lag POD vor, wenn mindestens eines der Kriterien an einem der postoperativen Tage 1–7 erfüllt war:

- POD im Delirium-Screening gemäß *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5)
- ≥ 2 positive Kriterien analog zur *Nursing Delirium Screening Scale* (Nu-DESC)
- positives Ergebnis im *Confusion Assessment Method*(CAM)-Test
- positives Ergebnis im CAM-Test für die Intensivstation (CAM-ICU)
- positive Delirzeichen bei Kurvendurchsicht (Merkmale: verwirrt, agitiert, schläfrig, desorientiert, erfolgte Therapie mit antipsychotischer Medikation).

Postoperative Schmerzen

Das Auftreten von Schmerzen innerhalb von sieben Tagen postoperativ wurde vermerkt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Numerische Rating-Skala (NRS) > 4
- *Behavioural Pain Scale* (BPS) > 5
- *Behavioural Pain Scale* bei nicht intubierten Personen (BPS-NI) > 5
- *Critical-Care Pain Observation Tool* (CPOT) > 2

Aufenthalt auf der Intensivstation

Es wurde dokumentiert, ob eine Behandlung auf einer Intensivstation (ITS) stattfand und wie viele Tage der dortige Aufenthalt andauerte.

Hospitalisierungsdauer in Tagen

Die Krankenhausverweildauer wurde für jeden Teilnehmenden dokumentiert.

3.4.5 Laborparameter (T1)

Die Nüchternblutentnahme erfolgte vor dem operativen Eingriff am Morgen des Operationstags (T1). Messeinheiten und Referenzbereiche wurden in Übereinstimmung mit den Daten des Labors Berlin angegeben. Folgende Parameter wurden labortechnisch bestimmt:

- Hämatokrit (H), Referenzwerte für über 65 Jahre: Männer = 0,37–0,49;
Frauen = 0,35–0,46

- Hämoglobinkonzentration (Hb in g/dl), Referenzwerte bei Menschen über 65 Jahren: Männer = 12,5–17,2; Frauen = 11,8–15,8
- Harnsäure ($\mu\text{mol/l}$): Männer = 214–487,9 (3,6–8,2 mg/dl); Frauen = 137–362,95 (2,3–6,1 mg/dl)
- Albumin (g/l): 35–52
- Nüchtern glukose (mmol/l): 3,3–6,1
- Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$): Männer = 62–106; Frauen = 44,2–79,6
- Aspartat-Aminotransferase (AST, in U/l): Männer < 41; Frauen < 31
- Alanin-Aminotransferase (ALT in U/l): Männer = 10–50; Frauen = 10–35
- HbA1c (mmol/mol Hb): 20–44

3.4.6 Cholinesterase-Aktivität (T1, T2, T3)

Die Messung der Acetylcholinesterase- und der Butyrylcholinesterase-Aktivität (AChE-A bzw. BuChE-A) zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 erfolgte als validierter fotometrischer Test mit einem POCT-Testgerät (ChE Check Mobile; Securetec Detektions-Systeme AG, Neubiberg, Deutschland). (64) Die AChE-A und BuChE-A werden hier durch indirekte Messung der Produktion von Thiocholin aus der Hydrolyse der jeweiligen spezifischen Substrate Acetylthiocholin-Iodid und s-Butyrylthiocholin-Iodid bestimmt. Das Reaktionsprodukt Thiocholin reagiert mit 5,5'-Dithiobis-2-Nitrobenzoesäure (Ellmans Reagens) unter Bildung des gelben Farbstoffs 5-Thio-2-Nitrobenzoat-Anion (Ellmans Anion). Die Rate dieser Farbstoffproduktion ist dabei proportional zur ChE-A. Die Messung erfolgt unter Berücksichtigung des patienteneigenen Hb-Gehalts bei einer Wellenlänge von 436 Nanometern.

Für die ChE-Messung der BioCog-Studie wurde zum jeweiligen Messzeitpunkt venöses Vollblut durch erfahrenes Studienpersonal entnommen und innerhalb von einer Stunde wie folgt bearbeitet:

1. Die leere Probeküvette wurde im Messbereich positioniert und ihr Nullwert bestimmt.
2. Zehn Mikroliter (μl) venöses Vollblut der Testperson wurden in einer Kapillare aufgezogen und in die Probeküvette gestellt.
3. Die Probeküvette mit Kapillare wurde über einen festgelegten Zeitraum geschüttelt und im Analysebereich des Messgeräts positioniert, um den patienteneigenen Hämoglobingehalt zu ermitteln.

4. Ein Deckel mit AChE- bzw. BuChE-Substrat wurde auf die Probeküvette gesetzt und das Substrat wurde durch erneutes Schütteln der Küvette vom Deckel gelöst.
5. Die Aktivitätsmessung der erythrozytengebundenen AChE respektive BuChE erfolgte fotometrisch in Bezug auf den patienteneigenen Hämoglobingehalt.

Die Normbereiche für die Esterase-Aktivität wurden vom Hersteller wie folgt festgelegt: AChE = 26,7–50,9 U/gHb; BuChE = 2300–7000 U/l. In der vorliegenden Studie erfolgte die Angabe der BuChE-A zugunsten der Darstellbarkeit als 100 U/l.

3.5 Statistische Methoden

Für alle Zielgrößen fand eine explorative Datenanalyse durch eine deskriptive Auswertung statt. Für metrisch skalierte, normalverteilte Variablen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Für metrische, nichtnormalverteilte sowie für kategoriale Merkmale wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQT) untersucht. Für qualitative Merkmale wurden Häufigkeiten (n) und relative Häufigkeiten (%) angegeben.

Gruppenvergleiche von metrischen Variablen wurden nichtparametrisch mit Hilfe des exakten Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurden Gruppenvergleiche kategorialer Variablen durchgeführt. Die Verlaufsveränderung der Esterase-Aktivität innerhalb einer Vergleichsgruppe von T1 zu T2 sowie von T2 zu T3 wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest untersucht.

Eine multivariate logistische Regression wurde durchgeführt, um den Einfluss der präoperativen Acetyl- und Butyrylcholinesterase-Aktivitäten sowie weiterer Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt ‚postoperative Frailty-Verschlechterung‘ zu untersuchen. Die Voraussetzung der Multikollinearität der präoperativen AChE-A und BuChE-A wurde mittels linearer Regression geprüft; bei einem Varianzinflationsfaktor < 5 lag keine Multikollinearität vor. Die Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable ‚postoperative Frailty-Verschlechterung‘ erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde eine univariate Regression unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine multivariate logistische Regression. Die untersuchten Variablen waren AChE-A T1 und BuChE-A T1 sowie die im vorangegangenen Schritt als signifikant identifizierten Einflussfaktoren. Als Resultate der logistischen Regression wurden die *Odds Ratio* (OR), das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) sowie der p-Wert angegeben.

Eine Analyse mit verallgemeinerten Schätzungsgleichungen (*Generalized Estimating Equations*, GEE) wurde durchgeführt, um die Assoziation zwischen dem Zeitverlauf der AChE-A und BuChE-A über die drei Messzeitpunkte T1, T2 und T3 und dem primären Endpunkt ‚postoperative Frailty-Verschlechterung‘ zu untersuchen. Hierfür wurde ein binär-logistisches Modell mit der abhängigen Variable ‚postoperative Frailty-

Verschlechterung' gewählt. Als Subjektvariable galt der Teilnehmenden-ID, als Innersubjektvariablen die Messzeitpunkte T1, T2 und T3. Als Arbeitskorrelationsmatrix wurde die Struktur ‚Austauschbar‘ gewählt. Folgende Kovariaten wurden untersucht: Messzeitpunkte T1, T2 und T3, Verlauf der AChE-A und BuChE-A sowie die Interaktion von Messzeitpunkten mit dem AChE- respektive BuChE-Verlauf.

Um die Gesamtgenauigkeit der präoperativen ChE als Marker für die Zuordnung zu einer der beiden Vergleichsgruppen (‚Verschlechterung‘ oder ‚Stabil/Verbesserung‘) zu prüfen, wurde eine Receiver-Operating-Characteristics(ROC)-Analyse durchgeführt und die Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC) bestimmt. Grundsätzlich bedeutet eine $AUC > 0,5$, dass der Test besser war als die Zufallsvorhersage. Eine $AUC = 1$ bedeutet eine perfekte Separierung der Gesunden und Kranken durch den diagnostischen Test.

Ein zweiseitiger p-Wert von $\leq 0,05$ (Fehler 1. Art $\leq 5\%$) wurde als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen verstehen sich die erzielten p-Werte für alle Endpunkte als explorativ und lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des *Statistical Package of Social Sciences* (SPSS; IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Jochen Kruppa vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

4. Ergebnisse

4.1 Auswertung der Basisdaten

4.1.1 Frailty-Prävalenzen und -Veränderung

In Abbildung 5 werden die Frailty-Prävalenzen zu T1 und T3 sowie die jeweiligen Frailty-Veränderungen dargestellt. Zwischen T1 und T3 blieb der Frailty-Status von 62,9 % der Teilnehmenden stabil, 12,6 % verbesserten diesen und 24,5 % zeigten eine Frailty-Verschlechterung. Entsprechend wurden der Vergleichsgruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ 246 (75,5 %) Testpersonen zugewiesen und der Gruppe ‚Verschlechterung‘ 80 (24,5 %).

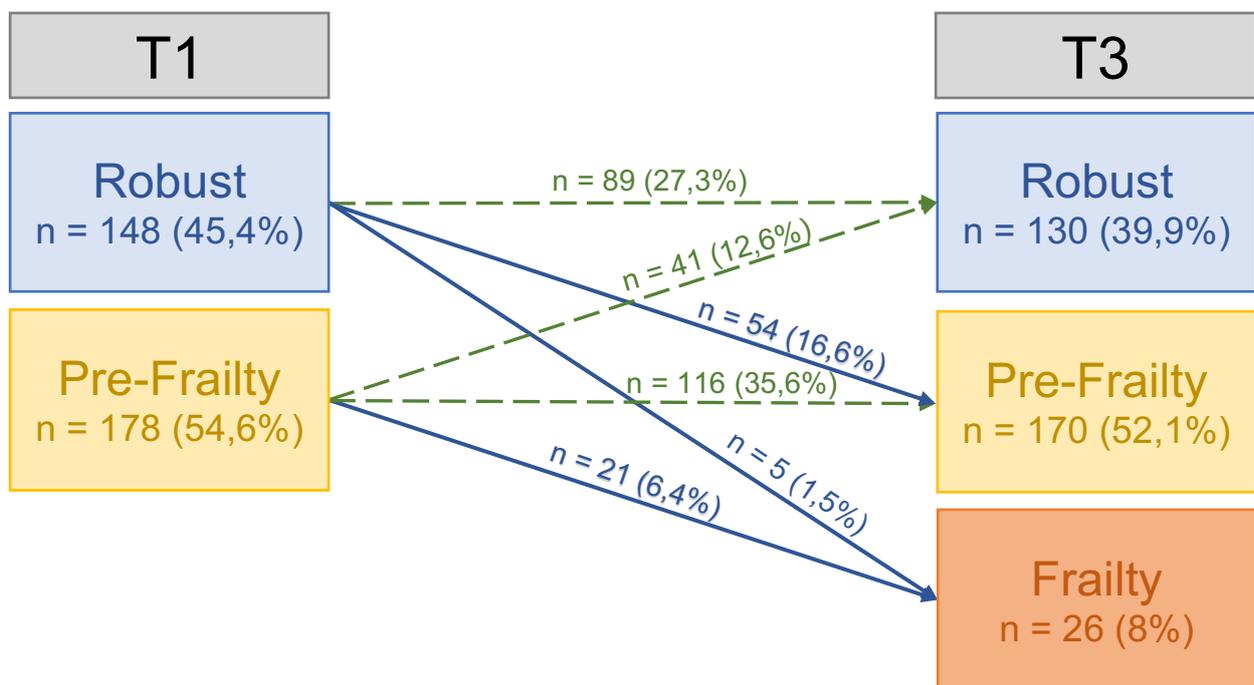


Abb. 5 Frailty-Prävalenzen und -Veränderung

Angaben in Häufigkeiten n (%). Die Pfeile veranschaulichen die jeweilige Veränderung des Frailty-Status. Grüne Pfeile = Vergleichsgruppe ‚Stabil/Verbesserung‘, blaue Pfeile = Vergleichsgruppe ‚Verschlechterung‘.

4.1.2 Geschlechterverhältnis

Die Tabellen 3–5 zeigen das Geschlechterverhältnis für den Frailty-Status bei T1 und T3 sowie für die bei Follow-up gemessene Frailty-Veränderung. Signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten fanden sich bei der präoperativen Prävalenz von Pre-Frailty, die bei Frauen mit 64,4 % signifikant höher ausfiel als bei Männern mit 47,6 % ($p = 0,003$). Auch zum Zeitpunkt T3 fanden sich bei den Frauen höhere Prävalenzen von Pre-Frailty (55,6 % vs. 49,7 %) und eine höhere Inzidenz von Frailty (9,6 % vs. 6,8 %), allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant ($p = 0,255$). In Bezug auf die Frailty-Veränderung zwischen der präoperativen Untersuchung und der Follow-up-Untersuchung ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung feststellen (s. Tabelle 5). Tendenziell verbesserten mehr Frauen als Männer ihren Frailty-Zustand, während mehr Männer eine Verschlechterung von Frailty erlebten ($p = 0,606$).

Tab. 3 Frailty-Prävalenzen T1 nach Geschlecht

Frailty-Status T1	Männer	Frauen	p-Wert
Robust	100 (52,4)	48 (35,6)	0,003
Pre-Frailty	91 (47,6)	87 (64,4)	

Angaben in Häufigkeiten n (%). Der p-Wert bezieht sich auf die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

Tab. 4 Frailty-Prävalenzen T3 nach Geschlecht

Frailty-Status T3	Männer	Frauen	p-Wert
Robust	83 (43,5)	47 (34,8)	0,255
Pre-Frailty	95 (49,7)	57 (55,6)	
Frailty	13 (6,8)	13 (9,6)	

Angaben in Häufigkeiten n (%). Der p-Wert bezieht sich auf die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

Tab. 5 Frailty-Veränderung nach Geschlecht

Frailty-Veränderung	Männer	Frauen	p-Wert
Stabil	122 (63,9)	83 (61,5)	0,606
Verbesserung	21 (11)	20 (14,8)	
Verschlechterung	28 (25,1)	32 (23,7)	

Angaben in Häufigkeiten n (%). Der p-Wert bezieht sich auf die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson, $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.1.3 Gruppenvergleich

4.1.3.1 Basischarakteristika (T1)

Von den 326 untersuchten Teilnehmenden waren 191 (59,6 %) männlich. Das Medianalter lag bei 72 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 68 bis 75 Jahren. Wie in Tabelle 6 dargestellt, glichen sich die Testpersonen der Vergleichsgruppen bei T1 in der Alters- und Geschlechterverteilung sowie in Hinblick auf den Ernährungszustand (BMI, MNA-SF) und die körperliche Verfassung (ASA). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich des Konsumverhaltens (Nikotinkonsum, AUDIT), der Alltagsselbstständigkeit (IADL und Barthel) oder der vorangegangenen Sturzereignisse. Signifikante Unterschiede ergab das MMSE-Ergebnis von 24–26 Punkten. Zehn Prozent der Gruppe ‚Verschlechterung‘, aber nur 4 % der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ zeigten ein solches Ergebnis ($p = 0,047$).

Tab. 6 Gruppenvergleich Basischarakteristika (T1)

Parameter	Stabil/Verbesserung	Verschlechterung	p-Wert
	(n = 246)	g (n = 80)	
Alter (Jahre)	72 [68,75] ^c	72 [68,76] ^c	0,678 ^e
Geschlecht (männlich)	143 (58,1) ^b	48 (60) ^b	0,795 ^d
BMI (kg/m ²)	26,37	26,99	0,090 ^e
	[24,30; 28,59] ^c	[24,22;30,47] ^c	
Normalgewicht	73 (29,8) ^b	24 (30) ^b	0,099 ^d
Übergewicht	131 (53,5) ^b	33 (41,3) ^b	
Adipositas Grad I	32 (13,1) ^b	18 (22,5) ^b	
Adipositas Grad II + III	9 (3,7) ^b	5 (6,3) ^b	
MMSE (Punkte)	29 [28,30] ^c	29 [27,30] ^c	0,056 ^e
24–26 Punkte	10 (4,1) ^b	8 (10) ^b	0,047 ^d
ASA			0,661 ^d
ASA I–II	180 (73,2) ^b	61 (76,3) ^b	
ASA ≥ III	66 (26,8) ^b	19 (23,8) ^b	
MNA-SF			0,925 ^d
normaler Ernährungszustand	195 (80,2) ^b	65 (82,3) ^b	
Risiko für Mangelernährung	40 (16,5) ^b	12 (15,2) ^b	
Mangelernährung	8 (3,3) ^b (n = 243)	2 (2,5) ^b (n = 79)	
Aktueller Nikotinkonsum	25 (10,8) ^b (n = 232)	7 (10) ^b (n = 70)	1 ^d
Nikotinkonsum (Packungsjahre)	8,82 ± 14,23 ^a	10,57 ± 16,63 ^a	0,485 ^e
	(n = 177)	(n = 55)	
AUDIT m ≥ 8 / w ≥ 5	16 (7) ^b (n = 227)	4 (5,9) ^b (n = 68)	0,795 ^d
Barthel-Index < 100 Punkte	43 (17,6) ^b (n = 244)	16 (20,3) ^b (n = 79)	0,617 ^d
IADL < 8 Punkte	17 (8,1) ^b (n = 209)	6 (8,7) ^b (n = 69)	1 ^d
≥ 1 Sturzereignis	30 (19,6) ^b (n = 153)	15 (25,4) ^b (n = 59)	0,454 ^d

Angabe der Daten in ^a = Mittelwert ± Standardabweichung, ^b = Häufigkeit (%), ^c = Median [Interquartilsabstand]. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse von ^d = Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^e = exakter Mann-Whitney-U-Test. p < 0,05 gilt als statistisch signifikant.

4.1.3.2 Präklinische und klinische Daten (T1, T2)

In Hinblick auf die präklinischen Daten zu T1 zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede (s. Tab. 7). Der Anteil der Testpersonen mit mindestens einem operativen Eingriff vor Aufnahme in die Studie war in der Gruppe ‚Verschlechterung‘ mit 98,7 % signifikant höher als in der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ mit 91,7 % ($p = 0,032$). Signifikante Unterschiede zeigten sich auch im Vorliegen von Komorbiditäten. So waren 28,7 % Testpersonen der Gruppe ‚Verschlechterung‘, aber nur 16,7 % in der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ ($p = 0,023$) adipös. Auch die Prävalenz von Tumoren und Malignomen fiel in der Gruppe ‚Verschlechterung‘ signifikant höher aus (52,5 % vs. 37,8 %, $p = 0,026$). Weiterhin fanden sich signifikante Unterschiede in den Parametern des intra- und postoperativen Verlaufs: Im Vergleich zur Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ hatten die Testpersonen der Gruppe ‚Verschlechterung‘ eine um durchschnittlich 33,5 Minuten längere Anästhesiezeit ($p \leq 0,01$) und entwickelten doppelt so häufig ein postoperatives Delir ($p \leq 0,01$). Eine postoperative ITS-Behandlung fand bei 36,3 % der Teilnehmenden mit Frailty-Verschlechterung, aber nur bei 14,2 % der Vergleichsgruppe statt ($p < 0,01$). Testpersonen, deren Frailty-Zustand sich verschlechterte, hatten zudem signifikant längere Krankenhausaufenthalte als diejenigen der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ ($p < 0,01$).

Tab. 7 Gruppenvergleich präklinische und klinische Daten (T1, T2)

Parameter	Stabil/Verbesserung (n = 246)	Verschlechterung (n = 80)	p-Wert
≥ 1 chirurgischer Eingriff	211 (91,7) ^b (n = 230)	76 (98,7) ^b (n = 77)	0,032 ^d
CCI (Punkte)			0,117 ^d
0	106 (43,1) ^b	24 (30) ^b	
1–2	98 (39,8) ^b	40 (50) ^b	
≥ 3	42 (17,1) ^b	16 (20) ^b	
Diabetes Mellitus	48 (20) ^b (n = 240)	13 (16,88) ^b (n = 77)	0,620 ^d
Adipositas	41 (16,7) ^b	23 (28,7) ^b	0,023 ^d
Arterielle Hypertonie	162 (67,5) ^b (n = 240)	50 (64,1) ^b (n = 78)	0,679 ^d
Koronare Herzkrankheit	36 (15,1) ^b (n = 239)	15 (19,7) ^b (n = 76)	0,372 ^d
Z. n. TIA	8 (3,4) ^b (n = 235)	2 (2,6) ^b (n = 76)	1 ^d
Z. n. Schlaganfall	13 (5,4) ^b (n = 239)	2 (2,6) ^b (n = 76)	0,377 ^d
Tumor oder Malignom	93 (37,8) ^b	42 (52,5) ^b	0,026 ^d
GDS (imputiert)	1 [0,00; 2,14] ^c	1 [0,00; 2,00] ^c	0,144 ^e
Benzodiazepin-Therapie	6 (2,4) ^b	0 (0) ^b	0,342 ^d
ADS ≥ 1	44 (18,1) ^b (n = 243)	15 (19,5) ^b (n = 77)	0,866 ^d
Prämedikation mit Benzodiazepinen	28 (11,5) ^b (n = 243)	11 (13,9) ^b (n = 79)	0,692 ^d
Operationsgebiet			0,195 ^d
intrakraniell	2 (0,8) ^b	0 (0) ^b	
intrathorakal/abdominal/ pelvin	87 (35,4) ^b	36 (45) ^b	
peripher	157 (63,8) ^b	44 (55) ^b	
Anästhesiedauer (Minuten)	121 [70;176,5] ^c	154,5 [86,75;265,25] ^c	≤ 0,01 ^e
POD	26 (10,7) ^b (n = 242)	18 (22,8) ^b (n = 79)	≤ 0,01 ^d
Postoperative Schmerzen	75 (31,4) ^b (n = 239)	29 (36,7) ^b (n = 79)	0,408 ^d
ITS-Aufenthalt	35 (14,2) ^b	29 (36,3) ^b	< 0,01 ^d
ITS-Aufenthalt (Tage)	0,8 [0,28;2,05] ^c	0,95 [0,4;2,72] ^c	0,298 ^d
Hospitalisierung (Tage)	6 [3,8] ^c	7 [4;11,75] ^c	< 0,01 ^e

Angabe der Daten in ^a = Mittelwert ± Standardabweichung, ^b = Häufigkeit (%), ^c = Median [Interquartilsabstand]. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse von ^d = Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^e = exakter Mann-Whitney-U-Test. p < 0,05 gilt als statistisch signifikant.

4.1.3.3 Präoperative Laborparameter (T1)

Hinsichtlich der präoperativen Laborparameter zeigten Testpersonen der Gruppe ‚Verschlechterung‘ signifikant niedrigere Harnsäurewerte als die Testpersonen der Vergleichsgruppe ($p = 0,012$), aber nicht signifikant häufiger pathologische Harnsäurewerte ($p = 0,442$) (s. Tab. 8).

Tab. 8 Gruppenvergleich präoperative Laborparameter (T1)

Laborparameter	Stabil/Verbesserung (n = 246)	Verschlechterung (n = 80)	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)	13,2 [12;14,2] ^c (n = 183)	13,1 [12,6;14,2] ^c (n = 71)	0,364 ^e
Hämatokrit (l/l)	0,39 [0,36;0,42] ^c (n = 183)	0,4 [0,38;0,42] ^c (n = 71)	0,57 ^e
Harnsäure (µmol/l)	336 [270,384] ^c (n = 183)	294 [240,378] ^c (n = 71)	0,012 ^e
erniedrigt	5 (2,3) ^b	2 (2,8) ^b	0,442 ^d
normal	187 (85) ^b	64 (90,1) ^b	
erhöht	28 (12,7) ^b	6 (7) ^b	
Glukose (mmol/l)	5,127 [4,57;6,09] ^c	5,217 [4,72;6,08] ^c	0,654 ^e
Albumin (g/l)	41,5 [38,85;43,5] ^c (n = 177)	40,7 [37,8;43,05] ^c (n = 61)	0,345 ^e
Kreatinin (µmol/l)	72,49 [63,65;85,75] ^c (n = 219)	73,37 [66,3;85,75] ^c (n = 71)	0,937 ^e
GOT AST (U/l)	24,0 [19,0;29,0] ^c (n = 220)	25,0 [19,0;32,0] ^c (n = 71)	0,443 ^e
GPT ALT (U/l)	21,0 [15,25;30,75] ^c (n = 220)	23,0 [15,0;30,25] ^c (n = 71)	0,270 ^e
HbA1c (mmol/mol Hb)	33,88 [31,69;37,16] ^c (n = 220)	33,88 [30,6;36,88] ^c (n = 72)	0,961 ^e

Angabe der Daten in ^a = Mittelwert ± Standardabweichung, ^b = Häufigkeit (%), ^c = Median [Interquartilsabstand]. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse von ^d = Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^e = exakter Mann-Whitney-U-Test. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.2 Cholinesterase-Aktivitäten

4.2.1 Gruppenvergleich

Signifikante Gruppenunterschiede in der AChE-Aktivität bestanden nur zum Messzeitpunkt T2. Testpersonen mit Frailty-Verschlechterung zeigten postoperativ signifikant niedrigere AChE-Aktivitäten als jene in der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ ($p = 0,006$). Die BuChE-Aktivität war in der Gruppe ‚Verschlechterung‘ zu allen drei Messzeitpunkten signifikant niedriger als in der Gruppe ‚Stabil/Verbesserung‘ (T1 $p = 0,048$; T2 $p = 0,019$; T3 $p = 0,041$) (s. Tab. 9)

Tab. 9 Gruppenvergleich Cholinesterase-Aktivität

Parameter	Stabil/Verbesserung (n = 246)	Verschlechterung (n = 80)	p-Wert
AChE-A (U/gHb)			
T1	45,04 ± 5,33 (n = 246)	43,69 ± 6,16 (n = 80)	0,127
T2	44,78 ± 5,58 (n = 226)	43,2 ± 6,62 (n = 72)	0,006
T3	46,3 ± 7,1 (n = 216)	45,06 ± 6,55 (n = 65)	0,331
BuChE-A (100 U/l)			
T1	33,21 ± 9,26	31,49 ± 10,46	0,048
T2	30,86 ± 10,58 (n = 224)	27,63 ± 8,66 (n = 74)	0,019
T3	35,59 ± 10,03 (n = 215)	33,29 ± 11,12 (n = 64)	0,041

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse des exakten Mann-Whitney-U-Tests. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.2.2 Zeitverlauf der Cholinesterasen

Die folgenden Abbildungen (Abb. 6, Abb. 7) zeigen den Zeitverlauf der AChE-A und BuChE-A über die Messzeitpunkte T1, T2 und T3, die signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (exakter Mann-Whitney-U-Test) sowie die Verlaufsveränderungen innerhalb einer Gruppe (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest).

Die Verlaufsveränderung der AChE-Aktivität zwischen T1 und T2 war in beiden Gruppen nicht signifikant (‚Stabil/Verbesserung‘ $p = 0,162$; ‚Verschlechterung‘ $p = 0,648$). Zwischen T2 und T3 zeigte sich ein signifikanter Anstieg der AChE-Aktivität in beiden Gruppen (‚Stabil/Verbesserung‘ $p \leq 0,001$; ‚Verschlechterung‘ $p = 0,008$) (s. Abb. 6).

Im BuChE-Verlauf zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der Enzymaktivität von T1 zu T2 (,Stabil/Verbesserung‘ $p < 0,001$; ,Verschlechterung‘ $p < 0,001$) sowie ein signifikanter Anstieg der Enzymaktivität zwischen T2 und T3 (,Stabil/Verbesserung‘ $p < 0,001$; ,Verschlechterung‘ $p \leq 0,001$) (s. Abb. 7).

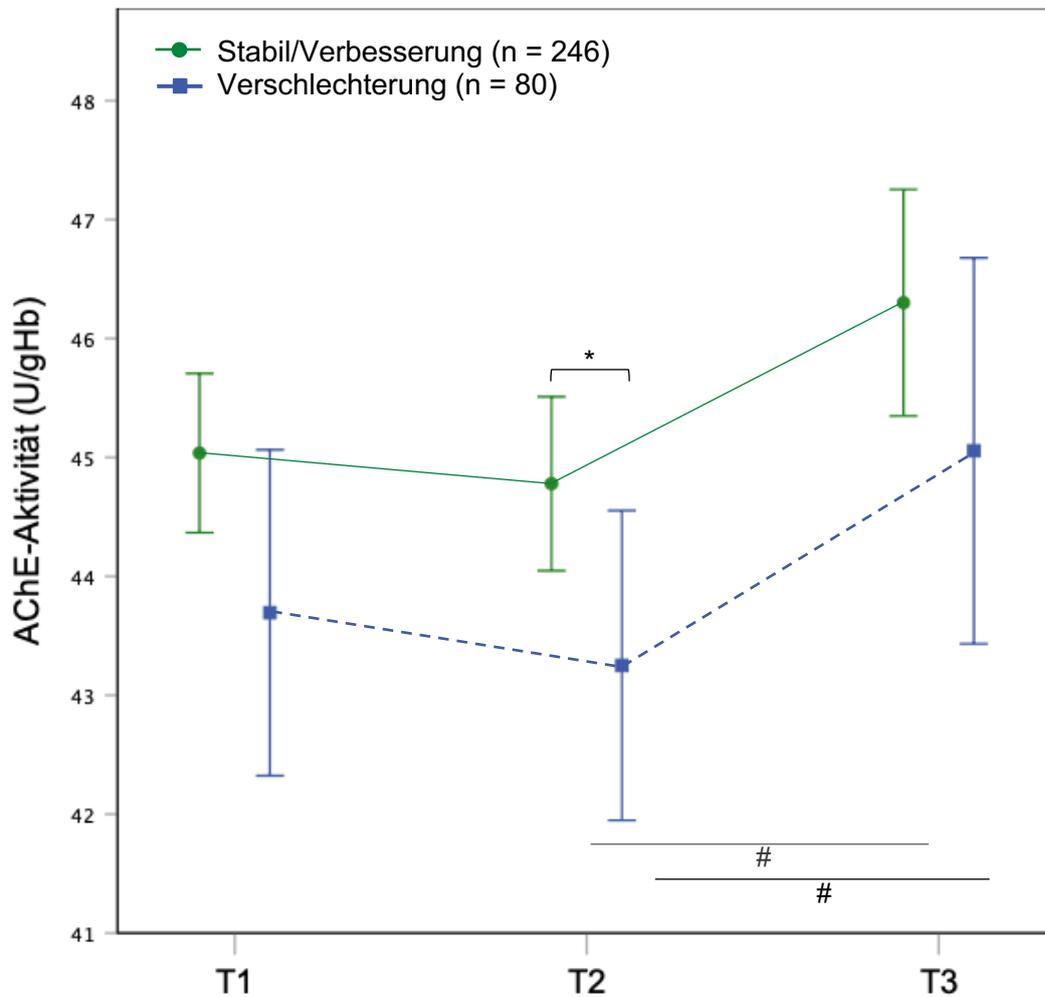


Abb. 6 Zeitverlauf Acetylcholinesterase-Aktivität

Angabe der AChE-A in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. * = signifikante Gruppenunterschiede (exakter Mann-Whitney-U-Test), # = signifikante Verlaufsveränderung innerhalb einer Gruppe (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest). $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

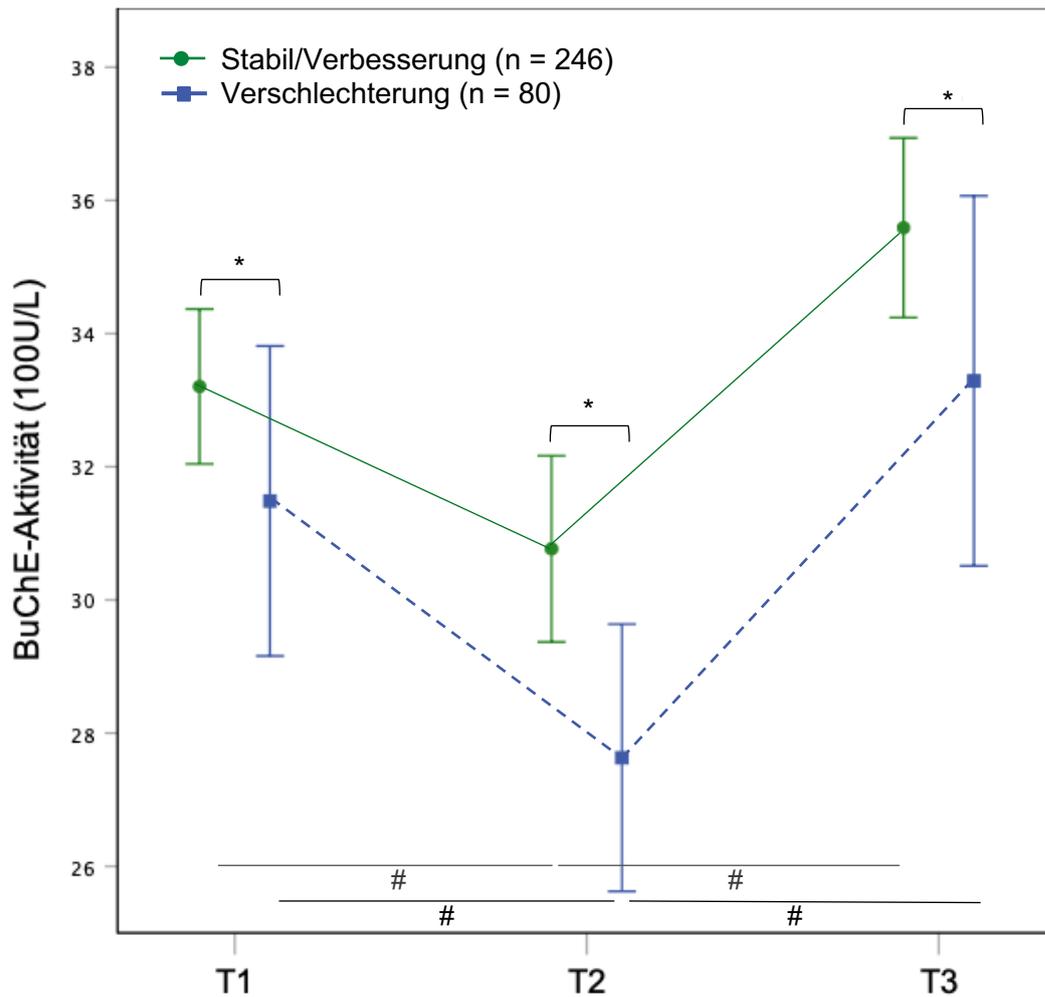


Abb. 7 Zeitverlauf Butyrylcholinesterase-Aktivität

Angabe der BuChE-A in Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall. * = signifikante Gruppenunterschiede (exakter Mann-Whitney-U-Test), # = signifikante Verlaufsveränderung innerhalb einer Gruppe (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest). $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.3 Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung

4.3.1 Logistische Regression

4.3.1.1 Univariate logistische Regression

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurde der Einfluss der präoperativen AChE- und BuChE-Aktivität sowie weiterer Faktoren auf die abhängige Variable ‚postoperative Frailty-Verschlechterung‘ untersucht. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der univariaten binär-logistischen Regression unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI. Weder die AChE T1 (OR 0,956; $p = 0,066$) noch die BuChE T1 (OR 0,975; $p = 0,095$) waren hier signifikante Risikofaktoren für die postoperative Frailty-Verschlechterung.

Tab. 10 Univariate logistische Regression – Cholinesterasen

Variable	OR (95%-CI)	p-Wert
AChE T1 (n = 326)	0,956 (0,912–1,003)	0,066
BuChE T1 (n = 326)	0,975 (0,946–1,004)	0,095

Abhängige Variable: postoperative Frailty-Verschlechterung. Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI. OR = *Odds Ratio*; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

In der univariaten Regression wurde außerdem der Einfluss von potenziellen Risikofaktoren auf die postoperative Frailty-Verschlechterung untersucht (s.Tab. 11). Mehrere Variablen waren mit einem signifikant erhöhten Risiko für Frailty-Verschlechterung assoziiert: Adipositas, das Vorliegen von Tumoren oder Malignomen, eine längere Anästhesiedauer, POD, der ITS-Aufenthalt und die Krankenhausverweildauer. Außerdem war ein besseres MMSE-Ergebnis mit einem geringeren Risiko für Frailty-Verschlechterung assoziiert. Zu den untersuchten Variablen ohne signifikanten Einfluss auf die Frailty-Verschlechterung gehörten: ASA, MNA-SF, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, ADL, IADL, vorangegangenes Sturzereignis, ≥ 1 vorangegangener operativer Eingriff, CCI, arterielle Hypertonie, Z. n. TIA oder Apoplex, KHK, Diabetes Mellitus, GDS, ADS, Prämedikation, OP-Gebiet, postoperative Schmerzen, präoperative Laborparameter (Hämoglobin, Hämatokrit, Harnsäure [erniedrigt/normal/erhöht], Nüchtern glukose, Albumin [erniedrigt], Kreatinin, GOT, GPT, HbA1c).

Tab. 11 Univariate logistische Regression – Einflussfaktoren

Variable	OR (95%-CI)	p-Wert
MMSE (n = 326)	0,791 (0,645–0,971)	0,025
Tumor/Malignom (n = 326)	1,880 (1,122–3,152)	0,017
Adipositas ¹ (n = 326)	2,077 (1,148–3,759)	0,016
Anästhesiedauer (n = 325)	1,004 (1,001–1,006)	0,004
POD (n = 321)	2,361 (1,204–4,629)	0,012
ITS-Aufenthalt (n = 326)	3,389 (1,884–6,095)	0,001
Hospitalisierungsdauer (n= 326)	1,048 (1,014–1,083)	0,006

Abhängige Variable: postoperative Frailty-Verschlechterung. Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI. ¹ = Adjustierung für Alter, Geschlecht. OR = *Odds Ratio*; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.3.1.2 Multivariate logistische Regression

In der multivariaten logistischen Regression wurde der Einfluss der präoperativen ChE sowie der in der univariaten Regression identifizierten signifikanten Einflussfaktoren (MMSE, Tumor/Malignom, Anästhesiedauer, POD, ITS-Aufenthalt und Hospitalisierungsdauer) auf die postoperative Frailty-Verschlechterung untersucht. Die Durchführung erfolgte nach Einschlussmethode unter Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI.

Die präoperativen Cholinesterase-Aktivitäten erwiesen sich auch in der multivariaten logistischen Regression nicht als unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung (AChE T1: OR 0,957; $p = 0,130$. BuChE T1: OR 1,003; $p = 0,860$) (s. Jedoch konnten unabhängige Risikofaktoren für die Frailty-Verschlechterung identifiziert werden. Mit einem Anstieg des BMI um 1 kg/m² erhöhte sich das Risiko für postoperative Frailty-Verschlechterung um 7,5 % (6–14,9 %, $p = 0,032$). Weiterhin war ein besseres Ergebnis in der MMSE mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für die postoperative Frailty-Verschlechterung assoziiert (OR 0,773, $p = 0,023$). Als statistisch stärkster Einflussfaktor war eine postoperative ITS-Behandlung mit einem 2,8-fach erhöhten Risiko für die postoperative Frailty-Verschlechterung assoziiert ($p = 0,008$).

Tab. 12 Multivariate logistische Regression

Variable	OR (95%-CI)	p-Wert
AChE T1	0,957 (0,903–1,013)	0,130
BuChE T1	1,003 (0,967–1,041)	0,860
BMI	1,075 (1,006–1,149)	0,032
MMSE	0,773 (0,619–0,965)	0,023
Tumor/Malignom	1,430 (0,706–2,895)	0,320
Anästhesiedauer	0,999 (0,996–1,003)	0,599
POD	1,357 (0,634–2,902)	0,432
ITS-Aufenthalt	2,763 (1,302–5,864)	0,008
Krankenhausverweildauer	1,022 (0,984–1,062)	0,266

Abhängige Variable: postoperative Frailty-Verschlechterung (n = 233); Einschlussmethode. Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI. OR = *Odds Ratio*; 95%-CI = 95 % Konfidenzintervall; p < 0,05 ist signifikant.

4.3.2 Verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE)

Mittels GEE wurde die Assoziation zwischen dem Zeitverlauf der AChE-A und BuChE-A über T1, T2 und T3 und der postoperativen Frailty-Verschlechterung untersucht. Die Ergebnisse der GEE-Analyse werden in Tabelle 13 aufgeführt. Der jeweilige Zeitverlauf der AChE-A und BuChE-A über die drei Messzeitpunkte hatte nur einen marginalen, nicht signifikanten Effekt auf die postoperative Frailty-Verschlechterung (AChE-Verlauf: OR 0,99978; p = 0,094. BuChE-Verlauf: OR 0,99973; p = 0,056).

Tab. 13 GEE-Analyse

Zeitverlauf T1, T2, T3	OR (95%-CI)	p-Wert
AChE (U/gHb)	0,99978 (0,99930–1,00005)	0,094
BuChE (100 U/l)	0,99973 (0,99945–1,00000)	0,056

Abhängige Variable: postoperative Frailty-Verschlechterung. OR = *Odds Ratio*; 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall. p < 0,05 gilt als statistisch signifikant.

4.3.3 ROC-Analyse

In der ROC-Analyse wurde die diagnostische Güte der präoperativen ChE-A als Marker für die postoperative Frailty-Verschlechterung geprüft (s. Abb. 8). Hier zeigte nur die präoperative BuChE-A eine geringe, aber signifikante diagnostische Treffsicherheit mit einer AUC von 0,573 (95%-CI: 0,481–0,632; $p = 0,048$). Für die AChE T1 ermittelte sich eine AUC von 0,557 (AChE T1: AUC = 0,557 [95%-CI: 0,498–0,649; $p = 0,127$]).

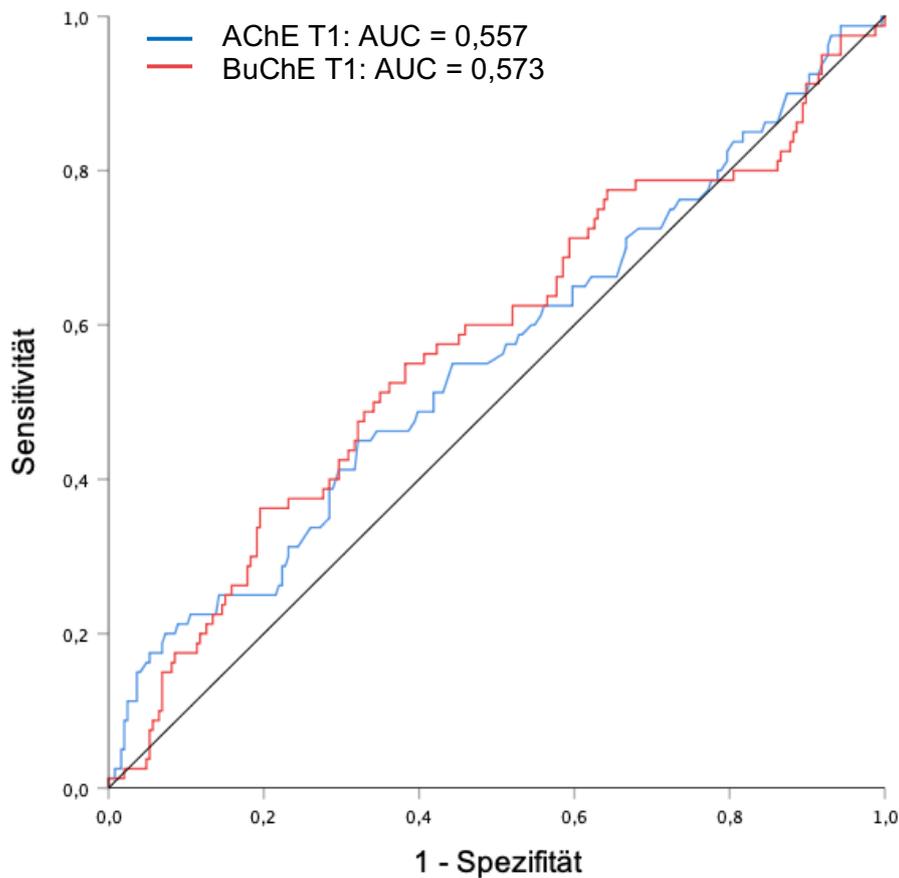


Abb. 8 ROC-Analyse: Cholinesterasen und Frailty-Verschlechterung

4.4 Weitere Hypothesen

4.4.1 Extremwertanalyse

Für die Charakterisierung der Testpersonen mit Extremwerten bei der präoperativen Cholinesterase-Messung wurden die Quartilen der AChE T1 und BuChE T1 bestimmt. Anhand der ermittelten Quartilen-Trennwerte wurden je zwei Vergleichsgruppen gebildet (unteres vs. oberes Quartil AChE T1 und BuChE T1). Mittels deskriptiver Auswertung wurden die Basischarakteristika, die präklinischen und klinischen Daten, die Frailty-Charakteristika sowie die Laborparameter beider Gruppen verglichen. Abbildungen 9 und 10 zeigen die Punktdiagramme der AChE T1 und der BuChE T1 sowie die ermittelten Quartilen-Trennwerte in der jeweiligen Maßeinheit.

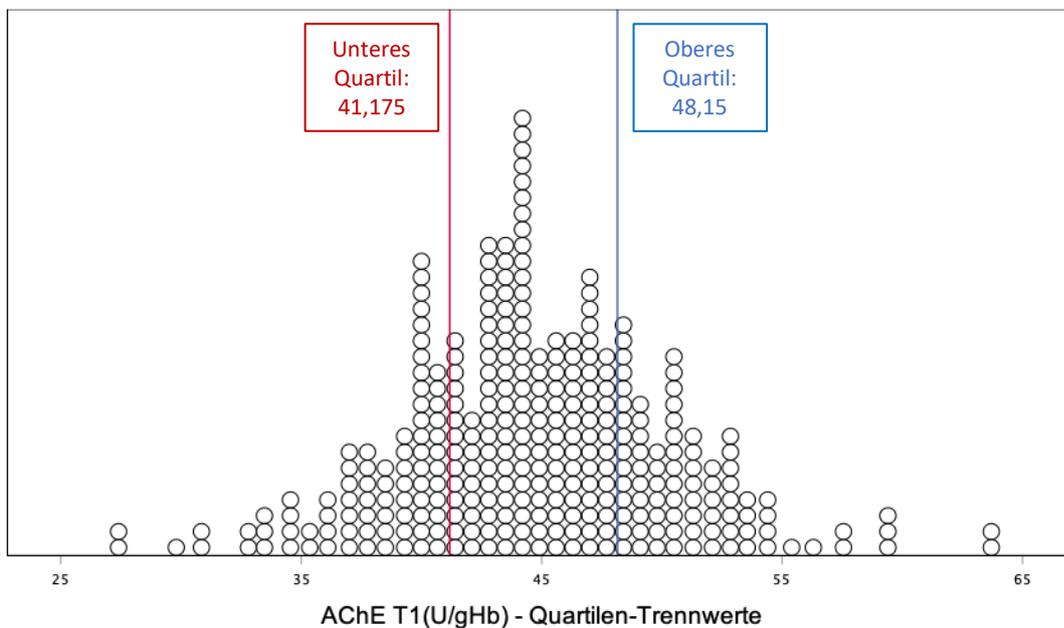


Abb. 9 Punktdiagramm und Quartilen-Trennwerte AChE T1

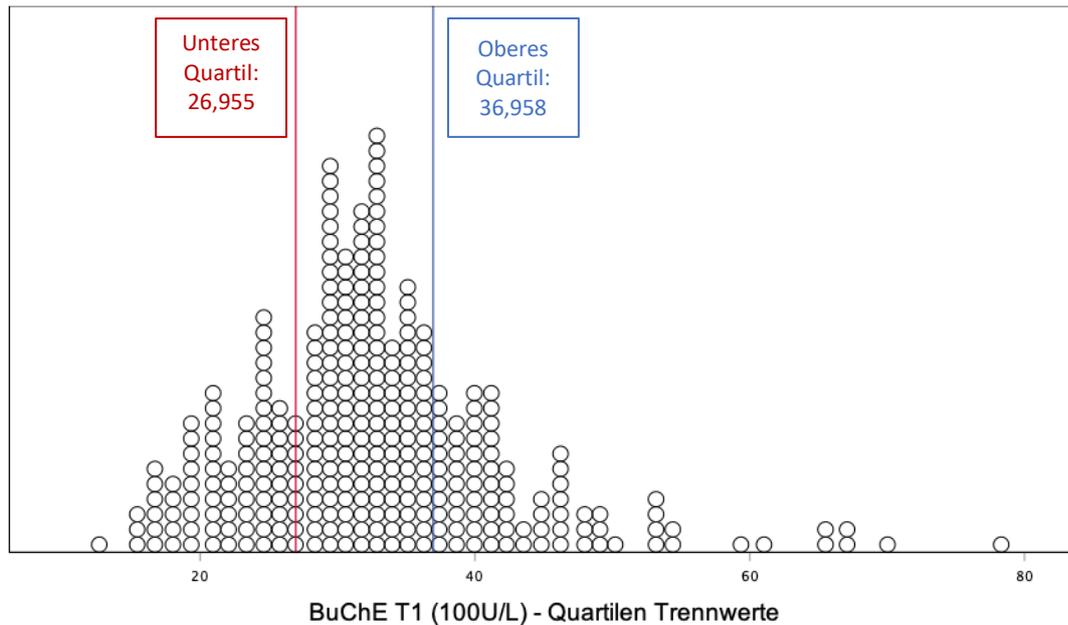


Abb. 10 Punktdiagramm und Quartilen-Trennwerte BuChE T1

4.4.1.1 Gruppenvergleich AChE T1

Wie in Tabelle 14 dargestellt, zeigten Testpersonen mit Werten im unteren AChE-T1-Quartil signifikant niedrigere MMSE-Ergebnisse als die Testpersonen im oberen Quartil ($p < 0,001$). Hinsichtlich aller weiteren untersuchten Variablen fielen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 14 Quartilen AChE T1 – Gruppenvergleich

Merkmal	unteres Quartil (n = 81)	oberes Quartil (n = 81)	p-Wert
MMSE	28 [28;29]	29 [29;30]	< 0,001

Angabe der Daten in Median [Interquartilsabstand]. Der p-Wert bezieht sich auf das Ergebnis des exakten Mann-Whitney-U-Tests. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.4.1.2 Gruppenvergleich BuChE T1

Zwischen den Testpersonen mit Messwerten im unteren vs. im oberen BuChE-T1-Quartil bestanden signifikante Unterschiede in mehreren präklinischen und klinischen Parametern (s. Tab. 15). Im Vergleich zu Testpersonen im oberen Quartil hatten die Testpersonen im unteren Quartil niedrigere BMI-Werte ($p < 0,001$) und seltener

Adipositas ($p = 0,021$). Außerdem hatten die Testpersonen im unteren Quartil höhere CCI Scores als die Testpersonen der Vergleichsgruppe ($p = 0,024$). Bei 23,5 % der Testpersonen im unteren Quartil trat POD auf, während nur 8,6 % der Testpersonen oberen Quartil POD entwickelten ($p = 0,017$). Außerdem wurden 40 % der Testpersonen im unteren Quartil auf der ITS behandelt, aber nur 12,3 % derjenigen im oberen Quartil ($p < 0,001$). Testpersonen im unteren Quartil hatten zudem signifikant längere Krankenhausverweildauern ($p = 0,023$). In Hinblick auf die präoperativen Laborparameter hatten Testpersonen mit den niedrigsten BuChE-T1-Werten signifikant niedrigere Hämoglobin- und Hämatokritwerte ($p < 0,001$). Von den Testpersonen im unteren Quartil zeigten außerdem 26 % erniedrigte Albuminwerte ($p < 0,001$) und grenzwertig signifikant niedrigere Kreatininwerte ($p = 0,05$).

Tab. 15 Quartilen BuChE T1 – Gruppenvergleich

Merkmal	unteres Quartil (n = 81)	oberes Quartil (n = 81)	p-Wert
BMI	25,95 [22,62;28,04] ^a	27,28 [25,84;29,94] ^a	< 0,001 ^c
Adipositas	8 (9,9) ^b	20 (24,7) ^b	0,021 ^d
CCI	2 [0;2] ^a	1 [0;3] ^a	0,024 ^c
POD	19 (23,5) ^b	7 (8,6) ^b	0,017 ^d
ITS-Aufenthalt	31 (38,3) ^b	10 (12,3) ^b	< 0,001 ^d
Hospitalisierungsdauer	8 [4;12] ^a	7 [3;8] ^a	0,023 ^c
Hämoglobin	12,6 [11,25;13,65] ^a	13,5 [12,58;14,6] ^a	< 0,001 ^c
Hämatokrit	0,38 [0,34;0,42] ^a	0,4 [0,38;0,43] ^a	< 0,001 ^c
Albumin	38,7 [35,45;41,55] ^a	42,7 [41,1;44,85] ^a	< 0,001 ^c
Albumin < 35 g/l	15 (25,9) ^b	0 (0) ^b	< 0,001 ^d
Kreatinin	69,84 [60,55;80,89] ^a	74,26 [64,31;85,75] ^a	0,05 ^c

Angabe der Daten in ^a = Median [Interquartilsabstand], ^b = Häufigkeit (%). Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse von ^c = exakter Mann-Whitney-U-Test, ^d = Chi-Quadrat-Test nach Pearson. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.4.2 Frailty-Status T1 und Cholinesterase-Aktivität

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in der präoperativen BuChE-A T1 zwischen robusten und frailen Teilnehmenden. Die BuChE T1 war bei Testpersonen mit Frailty signifikant niedriger ($p = 0,004$) als bei robusten Testpersonen. Für die präoperative AChE waren die Gruppenunterschiede nicht signifikant.

Tab. 16 Cholinesterasen und Frailty-Status T1

ChE T1	Robust	Frailty	p-Wert
BuChE (100 U/l)	32,46 ± 10,0	28,47 ± 10,1	0,001
AChE (U/gHb)	44,27 ± 5,62	45,00 ± 6,96	0,325

Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse des exakten Mann-Whitney-U-Tests. $p < 0,05$ gilt als statistisch signifikant.

4.4.3 Alter und Cholinesterase-Aktivität

Die präoperativen AChE- und BuChE-A waren bei älteren Teilnehmenden ≥ 75 Jahren nicht signifikant niedriger als bei jüngeren Teilnehmenden (exakter Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,069$ für AChE T1; $p = 0,212$ für BuChE T1).

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Bedeutung der präoperativen Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesterase-Aktivitäten als unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung bei chirurgischen Patientinnen und Patienten. Untersucht wurden 326 Testpersonen im Alter von ≥ 65 Jahren, die an der prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie ‚BioCog – Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly‘ teilnahmen und sich einem elektivchirurgischen Eingriff von mindestens 60 Minuten Dauer unterzogen. Bei der Follow-up-Untersuchung drei Monate nach Entlassung hatten 24,5 % der Teilnehmenden ihren Frailty-Zustand verschlechtert und 75,5 % der Teilnehmenden zeigten einen stabilen oder verbesserten Frailty-Status. In der multivariaten Analyse erwiesen sich weder die präoperative AChE-A noch die BuChE-A als unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung. Allerdings konnten klinische Risikofaktoren für die postoperative Verschlechterung von Frailty identifiziert werden, darunter der Body-Mass-Index und die postoperative Behandlung auf der Intensivstation. Ferner war ein besseres MMSE-Ergebnis mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, den Frailty-Zustand postoperativ zu verschlechtern.

5.2 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

5.2.1 Frailty-Prävalenzen

Vor Ausschluss der Testpersonen mit vorbestehendem Frailty-Syndrom, fanden sich in der vorliegenden Studie folgende Frailty-Prävalenzen: 11,7 % Frailty, 48,2 % Pre-Frailty und 40,1 % Robust. In einer Übersichtsstudie mit nicht hospitalisierten, selbstständig lebenden Personen über 65 Jahren wurden niedrigere Frailty-Prävalenzen beobachtet (10 % Frailty, 44 % Pre-Frailty, 36 % Robust). (18) Die geringfügig höheren Pre-Frailty- und Frailty-Prävalenzen in der vorliegenden Studie könnten dadurch erklärt werden, dass bei jedem Studienteilnehmenden ein behandlungsbedürftiger Krankheitszustand mit Indikation für einen elektivchirurgischen Eingriff vorlag. Frailty ist mit akuten und chronischen Krankheitszuständen assoziiert und die Frailty-Prävalenz fällt bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten höher aus als bei nicht hospitalisierten. (6,11) In einer anderen Studie mit 594 hospitalisierten Probandinnen und Probanden im Alter von über 65 Jahren und bevorstehendem elektivchirurgischem Eingriff fanden sich

Prävalenzen von 10,4 % für Frailty und 31,3 % für Pre-Frailty. (13) Allerdings wurden hier höhere Grenzwerte für Frailty gemäß FP angewendet, nämlich 4–5 Kriterien für Frailty und 2–3 Kriterien für Pre-Frailty. Vergleichbare Frailty-Prävalenzen fanden sich in einer weiteren Studie mit 125 Teilnehmenden über 60 Jahren und geplantem thoraxchirurgischen Eingriff. Hier waren 12 % frail und 57 % pre-frail. (65) Die höheren Pre-Frailty-Prävalenzen könnten dadurch erklärt werden, dass bei nahezu allen Teilnehmenden eine malignitätsverdächtige Lungenläsion vorlag.

5.2.2 Frailty-Veränderungen

In der vorliegenden Studie verschlechterten 24,5 % der Teilnehmenden innerhalb von drei Monaten postoperativ ihren Frailty-Status, 62,9 % blieben stabil und 12,6 % verbesserten sich. In der Metaanalyse von Kojima et al. zeigte sich bei der Auswertung von 16 Studien mit einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 3,9 Jahren bei 29,1 % der Teilnehmenden eine Verschlechterung, bei 57,2 % ein stabiler Frailty-Zustand und bei 13,7 % eine Verbesserung. (66) Obgleich eine Hospitalisierung mit einem erhöhten Frailty-Risiko assoziiert ist, verschlechterten in der vorliegenden Studie weniger Testpersonen ihren Frailty-Status als in der oben genannten Übersichtsarbeit. (21) Das könnte mehrere Gründe haben. Erstens wurden Teilnehmende der BioCog-Studie nicht notfallmäßig hospitalisiert, sondern stellten sich für einen elektiv geplanten chirurgischen Eingriff vor. Dieser könnte funktionserhaltend oder -verbessernd gewirkt und den Frailty-Zustand positiv beeinflusst haben (z. B. orthopädische oder ophthalmologische Eingriffe). Die Differenzen könnten zweitens durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume erklärt werden. In der vorliegenden Studie wurde die Veränderung des Frailty-Status drei Monate nach Entlassung aus der Klinik untersucht. Da sich Frailty-Merkmale in der Regel über einen langen Zeitraum hinweg entwickeln, ist hier insbesondere der langfristige postoperative Verlauf über das 3-Monats-Follow-up hinaus interessant. Drittens ist es möglich, dass einige Teilnehmende eine derartig drastische Verschlechterung ihres Frailty-Zustands erlebten, dass sie zu gebrechlich für die Nachfolgeuntersuchung im Krankenhaus waren. Dies könnte zu falsch niedrigen Frailty-Inzidenzen bei Follow-up geführt haben.

5.2.2.1 Geschlechterverhältnis

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden sich im untersuchten Studienkollektiv geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl bei der Frailty-Prävalenz als auch bei der Frailty-Veränderung. So waren zum Aufnahmezeitpunkt 64,4 % der Frauen und 47,6 % der Männer von Pre-Frailty betroffen. Bei der Follow-up-Untersuchung wiesen Frauen tendenziell höhere Prävalenzen von Pre-Frailty (55,6 % vs. 49,7 %) und eine höhere Inzidenz von Frailty (9,6 % vs. 6,8 %) auf als die Männer. Die Übersichtsstudie von Collard et al. beobachtete über mehrere Studien hinweg höhere Frailty-Prävalenzen bei Frauen als bei Männern (9,6 % vs. 5,2 %). (18) Den Grund für die unterschiedliche Betroffenheit könnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Körperzusammensetzung darstellen, die Frauen in besonderem Maße für das Frailty-Syndrom anfällig machen. Frauen weisen eine geringere Muskel- sowie eine höhere Fettmasse auf als Männer. Zusätzlich begünstigen altersbedingte hormonelle Veränderungen bei Frauen einen rascheren Abbau von Skelettmuskelmasse. Das fördert die Entstehung von Sarkopenie, einem Kernmerkmal des Frailty-Syndroms, und die Entwicklung der Frailty-Aspekte Muskelschwäche und Mobilitätseinschränkungen. (67)

Ogleich Frauen häufiger von Frailty betroffen waren als Männer, verbesserten sie im postoperativen Verlauf häufiger ihren Frailty-Status (14,8 % vs. 11 %), während Männer häufiger eine Frailty-Verschlechterung erlebten (25,1 % vs. 23,7 %). Diese Ergebnisse waren nicht signifikant und auch in der multivariaten Analyse war das männliche Geschlecht nicht mit einer Frailty-Verschlechterung assoziiert. Die Beobachtungen bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Veränderung von Frailty sind diskrepant. In der Studie von Lee et al. mit nicht hospitalisierten Patientinnen und Patienten verschlechterten signifikant mehr Männer als Frauen ihren Frailty-Zustand innerhalb von zwei Jahren von Pre-Frailty zu Frailty (11,1 % vs. 6,6 %). (22) Hingegen erlebten Frauen in der Studie von Lorenzo-López et al. innerhalb von einem Jahr signifikant häufiger eine Frailty-Verschlechterung als Männer. (68) Die Gründe für die unterschiedlichen Beobachtungen sind nicht ausreichend geklärt.

5.3 Diskussion der Hauptergebnisse

5.3.1 Cholinesterasen als Prädiktoren der Frailty-Verschlechterung

Die erniedrigten präoperativen Enzymaktivitäten von AChE und BuChE erwiesen sich nicht als unabhängige Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung. Auch die Verlaufsveränderungen der AChE oder BuChE waren nicht mit der postoperativen Frailty-Verschlechterung assoziiert. Die mangelnde diagnostische Güte der präoperativen AChE und BuChE als Marker der Frailty-Verschlechterung wurde in einer ROC-Analyse bestätigt, wobei die BuChE T1 eine marginale diagnostische Treffsicherheit aufzeigte. Im Rahmen der Einschätzung des Frailty-Risikos bei älteren Personen mit bevorstehendem chirurgischem Eingriff besteht somit keine Indikation für die präoperative Messung der AChE-A und BuChE-A.

Die unzureichende Validität der ChE als Frailty-Prädiktoren könnte durch die hohen Varianzen der AChE-A und BuChE-A erklärt werden. Gründe für die hohen Varianzen könnten potenzielle zirkadiane Unterschiede in der Enzymaktivität oder die unterschiedlich langen Lagerungszeiten der Blutproben sein. Die ChE-A werden zudem von multiplen Faktoren beeinflusst. So sind die ChE-A auch nach akutem Trauma, im Kontext von Malignität, Hämodialyse, entzündlichen Darmerkrankungen, kritischer Krankheit sowie bei (par-)enteraler Ernährung, Malabsorption oder hepatischer Funktionseinschränkung reduziert. (39) Wie erwähnt, steht auch die Einnahme von antiinflammatorischen oder anticholinerg wirkenden Medikamenten im Zusammenhang mit einer reduzierten ChE-A. Es ist anzunehmen, dass einige dieser Faktoren zu den hohen Varianzen der ChE-A beigetragen haben.

Der fehlende Zusammenhang zwischen der Aktivität der ChE und Frailty-Verschlechterung lässt vermuten, dass eine reduzierte ChE-A nicht mit einer Prädisposition für Frailty assoziiert ist. Dennoch wurde auch in der vorliegenden Studie eine Assoziation zwischen Frailty und erniedrigter ChE-A beobachtet. In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten Testpersonen mit Frailty zum Untersuchungszeitpunkt T1 signifikant niedrigere präoperative BuChE-Aktivitäten als robuste Testpersonen. (45) Die reduzierten ChE könnten hier als ein Indikator des chronischen niederschweligen Entzündungszustands interpretiert werden, der als zentraler Mechanismus der Frailty-Entstehung gilt. Pre-Frailty und Frailty stehen im

Zusammenhang mit erhöhten inflammatorischen Parametern. (69) In der Arbeit von Hubbard et al. war ein schlechterer Frailty-Status nicht nur mit einer niedrigeren ChE-Aktivität, sondern auch mit höheren proinflammatorischen Parametern (CRP, TNF- α und IL-6) assoziiert. (37) Mehrere Studien berichten von einer Reduktion der Cholinesterase-Aktivität im Kontext von niederschwelliger chronischer Entzündung. (42,46)

Auch die beobachteten perioperativen Verlaufsveränderungen der ChE legen nahe, dass die Aktivität der ChE von Entzündungszuständen beeinflusst wird. In beiden Gruppen (‚Verschlechterung‘ und ‚Stabil/Verbesserung‘) zeigte sich ein signifikanter Abfall der BuChE-A von präoperativ zu postoperativ und eine nicht signifikante Reduktion der AChE-A. Zum Zeitpunkt der Follow-ups zeigte sich ein Anstieg der ChE-A in beiden Gruppen. Eine postoperative Reduktion der ChE-A wurde bereits von unterschiedlichen Studien beschrieben. Cerejeira et al. beobachteten bei Patientinnen und Patienten mit elektiver Hüftendoprothesenimplantation einen signifikanten postoperativen Abfall der BuChE-A um 32 % sowie der AChE-A um 24 %. (70) Ebenso zeigte sich in der Studie von Müller et al. bei erwachsenen Personen mit elektivchirurgischem Eingriff eine signifikante Reduktion beider ChE-A von präoperativ zu postoperativ. (71) In der Studie von John et al. fiel die BuChE-A nach kardiochirurgischem Eingriff signifikant ab, während die AChE-A am ersten bis zum dritten postoperativen Tag anstieg. (72) Bei kleineren chirurgischen Eingriffen wurde ein postoperativer Abfall der ChE-A nicht beobachtet. (73) Die Autoren der Studien postulieren, dass die Reduktion der ChE-Aktivität ein Indikator des perioperativen Entzündungszustands sein könnte. Das cholinerge System ist über den cholinergen antiinflammatorischen Reflex an der Regulation der Immunantwort bei Entzündungszuständen beteiligt. Als inflammatorischer Stimulus induziert ein chirurgischer Eingriff eine periphere lokale Entzündungsreaktion. Nun werden afferente Vagusfasern aktiviert und über efferente Signale wird ACh verstärkt freigesetzt. (74) ACh wirkt über nikotinerge ACh-Rezeptoren an endotoxinaktivierten Makrophagen und anderen proinflammatorischen Zellen und inhibiert die Produktion der proinflammatorischen Mediatoren TNF- α , IL-1 β , IL-6 und Interleukin 18. (75–77) Durch die Aktivierung des parasympathischen Vagusnervs wird also ein antiinflammatorischer Reflex initiiert, der die überschießende periphere Entzündungssituation im Kontext des operativen Eingriffs verhindern könnte.

Es ist nicht ausreichend geklärt, wie die unterschiedlichen Veränderungen der Enzymaktivität von AChE und BuChE mit der cholinergen Entzündungskontrolle

zusammenhängen. AChE und BuChE hydrolysieren ACh, wodurch die Signalübertragung an Synapsen beendet wird. Während AChE primär an zentralen Synapsen und neuromuskulären Übergängen aktiv sind, machen BuChE 90 % der Cholinesterasen im Serum aus. (38,39) Im Entzündungszustand könnten sich die BuChE-A kompensatorisch verringern, um durch einen negativen Feedback-Mechanismus eine höhere Aktivität des peripheren ACh an den cholinergen Rezeptoren der entzündungsregulierenden Immunzellen sicherzustellen. Dies würde eine stärkere cholinerge Suppression des perioperativen Entzündungszustands ermöglichen. (78,79) Die AChE-A könnte wiederum als zentraler Regulator von Entzündungszuständen verstanden werden. Dies wird auch von den Autorinnen und Autoren des CESARO-Papers diskutiert. Sie postulieren, dass eine höhere AChE-Aktivität notwendig ist, um den zentralen Recyclingkreislauf von Acetylcholin erfolgreich aufrechtzuerhalten. (71)

Eine andere Hypothese ist, dass die reduzierte ChE-A ein Indikator der herabgesetzten körperlichen Reserve und der negativen klinischen Prognose sein könnte, die beide charakteristisch für das Frailty-Syndrom sind. Die Rolle der erniedrigten ChE als prognostische Marker bei unterschiedlichen Krankheitszuständen wurde von mehreren Studien postuliert, wobei für die BuChE mehr Untersuchungsdaten vorliegen als für die AChE. Eine erniedrigte BuChE ist prädiktiv für postoperative Komplikationen und Delir und gilt als negativer prognostischer Marker bei verschiedenen Tumorerkrankungen. (39,70,80) Außerdem ist die erniedrigte BuChE-A ein Prädiktor der Mortalität bei kritisch Kranken und bei Patientinnen und Patienten mit systemischer Entzündung, bei Zustand nach Herzinfarkt sowie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom unter primärer (Radio-)Chemotherapie. (39,46,81,82) Eine erniedrigte AChE-A gilt als prognostischer Marker bei Schädelhirntrauma. (44) Die Charakterisierung der Teilnehmenden mit Extremwerten bei der ChE-Messung unterstreicht die mögliche Bedeutung der ChE als klinische Prognosemarker. Testpersonen mit Werten im unteren BuChE-Quartil hatten schwerwiegendere postoperative Verläufe. Sie entwickelten häufiger ein postoperatives Delir oder mussten intensivstationär behandelt werden. Zudem waren sie länger hospitalisiert als die Testpersonen mit den höchsten BuChE-Werten. Als Hinweis auf eine herabgesetzte körperliche Reserve zeigten diese Teilnehmenden zudem niedrigere Hämoglobin- und Hämatokritwerte und häufiger pathologische Albuminwerte. Hinweisend auf eine reduzierte kognitive Reserve hatten Testpersonen mit den niedrigsten präoperativen AChE-Werten signifikant schlechtere MMSE-Ergebnisse.

5.4 Klinische Prädiktoren der Frailty-Verschlechterung

5.4.1 BMI

In Übereinstimmung mit mehreren Studien zeigte sich ein erhöhter BMI als unabhängiger Risikofaktor für die Frailty-Verschlechterung. In der Arbeit von Ottenbacher et al. war ein hoher BMI ein unabhängiger Prädiktor für Frailty nach zehn Jahren. (25) In der Studie von Trevisan et al. waren Übergewicht und Adipositas bei robusten Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für Frailty-Verschlechterung assoziiert. (34) Hingegen beobachteten Blaum et al. bei Teilnehmenden mit Übergewicht, also einem BMI von 25–29,9 kg/m², das niedrigste Risiko für Frailty-Verschlechterung. (30) Hubbard et al. stellten fest, dass sowohl ein sehr niedriger als auch ein sehr hoher BMI mit Frailty assoziiert war. (83) In der vorliegenden Studie bestand nur bei zwei Teilnehmenden Untergewicht entsprechend einem BMI von < 18,5 kg/m². Eine Assoziation zwischen Untergewicht und Frailty wurde nicht festgestellt.

Der Zusammenhang zwischen hohem BMI und Frailty-Verschlechterung erscheint mit Blick auf das Frailty-Kriterium ‚Gewichtsverlust‘ zunächst widersprüchlich. Tatsächlich steigt die Anzahl älterer Menschen mit Adipositas stetig. Laut einer Erhebung des Robert Koch-Instituts liegt die Prävalenz von Adipositas bei Personen über 65 Jahren bei 21 %. (84) In der vorliegenden Studie waren 22 % der Testpersonen adipös. Mit zunehmendem Alter sinken der Energieumsatz und die körperliche Aktivität, wodurch eine Gewichtszunahme begünstigt wird. Durch die Zunahme viszeraler Fettmasse steigt die Produktion von Adipokinen und proinflammatorischen Mediatoren wie IL-6 und TNF- α durch Adipozyten und Makrophagen im Fettgewebe. Als Folge entsteht ein niederschwelliger chronischer Entzündungszustand. (85–87) Die bei Adipositas erhöhten inflammatorischen Parameter sind ebenso Marker des Frailty-Syndroms. (88,89) Gleichzeitig führen physiologische Alterungsprozesse und der Rückgang der körperlichen Aktivität zur Entstehung von Sarkopenie, einer Hauptkomponente der körperlichen Frailty-Symptomatik. (90) Sarkopenie beschreibt den progressiven Verlust von Skelettmuskelmasse, Muskelkraft und -funktion und ist mit altersphysiologischen Veränderungen assoziiert. (91,92) Der Verlust von Muskelmasse fördert wiederum die Insulinresistenz, die ihrerseits mit Adipositas und metabolischem Syndrom assoziiert ist. (93) Das Missverhältnis von Gewichtszunahme und gleichzeitiger Abnahme von Muskelmasse sowie fettfreier Masse im Alter wird als sarkopenische Adipositas

bezeichnet und steht im Zusammenhang mit dem Frailty-Syndrom. (90,94) In der Studie von Cesari et al. wiesen Personen mit Frailty eine höhere Fettmasse, eine niedrigere Muskeldichte und geringere Muskelmasse auf als robuste Personen. (95) Hirani et al. stellten bei älteren Männern über 70 Jahren mit sarkopenischer Adipositas ein erhöhtes Frailty-Risiko fest. (96)

Klinische Relevanz

Trotz des Zusammenhangs zwischen hohem BMI und Frailty-Verschlechterung besteht für ältere Personen im perioperativen Kontext ein Risiko für Mangelernährung und damit für das Auftreten oder die Verschlechterung von Frailty-Symptomen. Bei älteren Personen ist die Fähigkeit reduziert, auf extreme Bedingungen wie etwa eine verlängerte präoperative Nüchternheitsphase zu reagieren. Dies wirkt sich insbesondere dann kritisch aus, wenn unerwartete Verzögerungen im operativen Ablauf auftreten. Die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfiehlt daher die strikte Einhaltung des präoperativen Nüchternheitsgebots (feste Nahrung bis zu sechs Stunden und klare Flüssigkeiten bis zu zwei Stunden präoperativ). (97) Auch postoperative Übelkeit und Erbrechen (*Postoperative Nausea and Vomiting*, PONV) stellen Risikofaktoren für Mangelernährung und Muskelschwäche dar, da PONV den optimalen Ernährungsaufbau und die frühe Mobilisierung in der postoperativen Erholungsphase behindern kann. (98) Die frühzeitige postoperative Mobilisierung ist für ältere Hospitalisierte mit präoperativ bestehenden Mobilitätseinschränkungen zusätzlich erschwert. Die Folge kann eine Immobilisierung sein, die durch unzureichende postoperative Analgesie oder anhaltende körperliche Schwächung noch verstärkt wird.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen ein hohes Frailty-Risiko bei Personen mit Übergewicht und Adipositas. Es besteht die Gefahr, dass diese Vulnerabilität durch die Anwendung der Frailty-Kriterien nach Fried nur unzureichend erfasst wird. Dies sollte bei der präoperativen Risikoevaluation der älteren Personen berücksichtigt werden. Andererseits besteht für Ältere während des Krankenhausaufenthalts eine Gefährdung hinsichtlich Mangelernährung und Muskelschwächung. Um vulnerable Personen vor einer Verschlechterung ihres Frailty-Zustands schützen, gilt es, ein Bewusstsein für die potenziell beeinflussbaren Risikofaktoren zu entwickeln.

5.4.2 Kognitiver Status

In der vorliegenden Arbeit war ein besseres MMSE-Ergebnis mit einem niedrigeren Risiko für Frailty-Verschlechterung assoziiert. Eine vergleichbare Beobachtung machten Lee et al. in ihrer Studie mit nicht hospitalisierten Testpersonen über 65 Jahren. Hier hatten die pre-frailen Personen mit einem besserem MMSE-Ergebnis ein geringeres Risiko für eine Frailty-Verschlechterung nach zwei Jahren. (22)

Patientinnen und Patienten mit bestehenden kognitiven Einschränkungen gemäß einer MMSE von ≤ 23 Punkten wurden von der Teilnahme an der BioCog-Studie ausgeschlossen. Allerdings postulieren Kvitting et al., dass ein reduziertes MMSE-Ergebnis von 24–26 Punkten auf eine leichte Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit hinweist. (57) Diese leichtgradige kognitive Einschränkung könnte also für das Auftreten oder die Verschlechterung von Frailty prädisponieren.

Kognitive Einschränkungen und körperliche Frailty stehen in wechselseitiger Beziehung. Einerseits weisen Personen mit Frailty ein erhöhtes Risiko für milde kognitive Einschränkungen und Demenz auf. (99,100) Andererseits sind kognitive Einschränkungen im Sinne eines MMSE-Ergebnisses von < 21 Punkten mit einem größeren Risiko für Frailty nach zehn Jahren assoziiert. (101) Es ist anzunehmen, dass kognitive Einschränkungen bei Älteren eine adäquate Ernährung erschweren und zu einem Rückgang der körperlichen Aktivität führen. Folgen können Gewichtsverlust, Muskelschwäche sowie die Abnahme motorischer Fertigkeiten sein, was auf längere Sicht die Entstehung von Frailty begünstigt. Außerdem könnten kognitive Einschränkungen dazu führen, dass Betroffene präventive und therapeutische Angebote seltener wahrnehmen. Im Kontext von Krankenhausaufenthalten sind kognitive Beeinträchtigungen von besonderer Relevanz. Personen mit präoperativ bestehenden kognitiven Einschränkungen sind vulnerabler für ein postoperatives Delir. Postoperatives Delir erhöht wiederum das Risiko für Frailty und langfristige kognitive Einschränkungen, für postoperative Komplikationen, längere Krankenhausaufenthalte, die Entlassung in eine Pflegeeinrichtung und für Mortalität. (101–103)

Klinische Relevanz

Der beobachtete Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion und Frailty unterstreicht die Bedeutung der kognitiven Domäne bei der Evaluation der

Gebrechlichkeit. Die Kognition wird zunehmend als individuelle Determinante der Vulnerabilität und der Stressresilienz älterer Menschen anerkannt. Studien zeigen, dass die Miteinbeziehung kognitiver Einschränkungen in die Frailty-Evaluation den prädiktiven Wert von Frailty verbessert. (101) Für eine umfassende Risikostratifizierung im perioperativen Kontext sollte neben der körperlichen Domäne daher auch die kognitive Dimension von Frailty erfasst werden.

Im perioperativen Verlauf sind ältere Personen Stressfaktoren ausgesetzt, die die kognitive Funktionsfähigkeit zusätzlich gefährden können. So gilt die präoperative Dehydratation als ein starker Prädiktor für ein postoperatives Delir und eine Prämedikation mit Benzodiazepinen bei Älteren ist mit kognitiven Einschränkungen assoziiert. (104,105) Aufgrund der reduzierten körperlichen Reserven kann außerdem die Verteilung und der Metabolismus von Narkosemedikamenten bei alten und gebrechlichen Hospitalisierten stark variieren. Eine intraoperative Übersedierung ist mit postoperativen kognitiven Defiziten assoziiert. (106) Als weiterer Risikofaktor für POD gelten postoperative Schmerzzustände. (107) Auch spezielle Behandlungsumstände auf der Intensivstation können die kognitiven Funktionen älterer Personen negativ beeinflussen. Wechselnde Bezugspersonen, ein aufgehobener Tag-Nacht-Rhythmus, Schlafentzug und Lärmbelastung begünstigen die Desorientierung älterer Personen und das Auftreten von POD. (108,109)

Um der Entstehung von kognitiven Beeinträchtigungen als Risikofaktoren für Frailty entgegenzuwirken, ist ein Bewusstsein für beeinflussbare perioperative Stressfaktoren unerlässlich. Außerdem ist zu vermuten, dass Interventionen, die auf eine Verbesserung der kognitiven Funktionen abzielen, einer Verschlechterung von Frailty entgegenwirken könnten.

5.4.3 ITS-Aufenthalt

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass eine postoperative Behandlung auf der Intensivstation das Risiko für die Verschlechterung oder das Neuauftreten von Frailty erhöht.

Die erhöhte Vulnerabilität gegenüber Frailty bei kritisch Kranken könnte einen naheliegenden und wichtigen Grund haben. Hospitalisierte Personen, die auf der ITS behandelt werden müssen, befinden sich in einem äußerst kritischen klinischen Zustand, der eine engmaschige Überwachung und eine intensivierete Behandlung erfordert. Kritisch Kranke sind vulnerabler für unerwartete klinische und funktionelle Beeinträchtigungen und zeigen nach Entlassung aus dem Krankenhaus einen erhöhten Unterstützungsbedarf. (110,111) Typische körperliche Beeinträchtigungen nach ITS-Behandlung sind Muskelschwäche und eine verlangsamte Gehgeschwindigkeit, also zwei Merkmale des Frailty-Phänotyps. Anders als beim Frailty-Syndrom entstehen diese Defizite bei kritisch Kranken innerhalb von kurzer Zeit. (110) Die schon zuvor erheblich reduzierten körperlichen Reserven und die herabgesetzte klinische Verfassung dieser Personen könnten also die erhöhte Vulnerabilität für Frailty und für negative Krankheitsverläufe erklären. Zusätzlich könnten die speziellen Behandlungsumstände auf der ITS das Auftreten von Frailty-Merkmalen begünstigen. Zu den potenziell gefährdenden Faktoren zählen die Immobilisierung, eine suboptimale Ernährungssituation, maschinelle Beatmung, die medikamentöse Behandlung mit Kortikosteroiden, Sedativa, Muskelrelaxanzien und anticholinergen Medikamenten sowie Polypharmazie. (111–113)

Klinische Relevanz

Kritisch Kranke sind aufgrund ihrer reduzierten klinischen Verfassung hochvulnerabel gegenüber einer Entwicklung oder Verschlechterung von Frailty. Obgleich die ITS-Behandlung eine wichtige Chance auf die Wiederherstellung der körperlichen Funktionen der kritisch Kranken bietet, könnten bestimmte intensivstationäre Behandlungsumstände zur Verschlechterung von Frailty beitragen. Daher sollten die involvierten Behandler für Risikofaktoren sensibilisiert werden, die den Frailty-Zustand negativ beeinflussen können.

5.5 Kontext

5.5.1 Einordnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass sich die postoperative Verschlechterung des Frailty-Zustands nicht durch die präoperative Testung der ChE-A voraussagen lässt. Die Identifizierung eines validen Risikomarkers für Frailty steht somit noch aus. Diese könnte sich auch deshalb schwierig gestalten, weil Frailty als multidimensionales geriatrisches Syndrom verstanden wird und keine abgrenzbare Krankheitsentität darstellt. Es liegt nahe, dass ein einziger Biomarker nicht zuverlässig die Vielzahl der unterschiedlichen Entstehungsmechanismen, Phänotypen und Definitionen des Frailty-Syndroms erfasst.

Aufgrund der mangelnden Bedeutung der ChE als präoperative Risikomarker der Frailty-Verschlechterung gewinnt die klinische Einschätzung der älteren Patientinnen und Patienten in der präoperativen Routine stetig an Bedeutung. Gefährdete Personen sollten frühestmöglich identifiziert werden, um eine risikoadaptierte perioperative Versorgung zu gewährleisten. Dies kann im Rahmen einer umfassenden Risikostratifizierung beim präoperativen, anästhesiologischen Erstkontakt stattfinden. Mit Blick auf die Studienergebnisse sollten hierbei neben der Erfassung der physischen Gebrechlichkeit auch die kognitiven und psychosozialen Frailty-Domänen evaluiert werden. Zudem sollte die Identifizierung vulnerabler Personen klinische Konsequenzen nach sich ziehen. Hier ist eine Sensibilisierung für die oben diskutierten perioperativen Risikofaktoren der Frailty-Verschlechterung wichtig; dazu gehört auch die intensivstationäre Behandlung. Für das perioperative Management soll auf die Arbeit von Olotu-Steffen et al. hingewiesen werden. Hier werden Empfehlungen für eine optimale Risikoevaluation bei älteren Patientinnen und Patienten sowie für eine risikoadaptierte peri- und postoperative Versorgung unter interdisziplinärer Zusammenarbeit zusammengefasst. (114) Für die optimierte intensivmedizinische Versorgung soll auf die S3-Leitlinie ‚Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin‘ aus dem Jahr 2015 aufmerksam gemacht werden. (115) Hier werden unter anderem Empfehlungen für nichtpharmakologische Behandlungsmaßnahmen im intensivstationären Kontext dargelegt, die ebenso für die Versorgung hochbetagter Erkrankter von Bedeutung sind. Dazu zählen ein adäquates Schmerzmanagement, Delirprävention und kognitive Stimulation, Reorientierungsmaßnahmen, die Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus sowie der Einsatz von Hör- und Sehhilfen. Ferner werden eine frühzeitige

Mobilisierung, Physio- und Ergotherapie, die Verbesserung der Umweltfaktoren auf der ITS sowie die Vermeidung sozialer Deprivation empfohlen.

5.5.2 Ausblick – Frailty-Interventionen

Für das Frailty-Syndrom existieren bereits erfolgversprechende Präventions- und Therapieansätze. Die Übersichtsarbeit von Apóstolo et al. zeigt, dass ein multidisziplinärer Interventionsansatz mit einer Kombination aus Ernährungsaufbau, gezieltem Muskelkraftaufbau und kognitivem Training eine positive Wirkung auf den Frailty-Status älterer Menschen hat. (116) Im perioperativen Kontext wurden diese sogenannten ‚Prähabilitationsmaßnahmen‘ bislang nur unabhängig von Frailty untersucht. So kann gezielte präoperative Ernährungsunterstützung zusammen mit Muskelaufbautraining und Aktivitätssteigerung die körperlichen Voraussetzungen Älterer für die Operations- und Erholungsphase verbessern. (117) Minnella et al. zeigten, dass ein multimodales Prähabilitationsprogramm mit Trainingstherapie und Aktivitätssteigerung, Ernährungsberatung, Nahrungsergänzung sowie Strategien zur Angstbewältigung zu einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit acht Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus führt. (118) In zwei weiteren Studien war die Implementierung eines gezielten perioperativen Interventionsprogramms mit signifikant weniger postoperativen Komplikationen, kürzeren Hospitalisierungsdauern, mehr Entlassungen in die selbstständige häusliche Versorgung sowie mit einer geringeren Wiedereinweisungsrate assoziiert. (119,120) Es liegt nahe, dass auch robuste und pre-frail Patientinnen und Patienten von diesen vielversprechenden perioperativen Interventionen profitieren könnten.

5.6 Limitationen

5.6.1 Studiendesign

Stärken der vorliegenden Studie sind das prospektive, multizentrische Studiendesign mit großer Fallzahl und einem heterogenen chirurgischen Studienkollektiv. Für die Erfassung der Untersuchungsvariablen (präklinische und klinische Parameter, Fragebögen, Messinstrumente und Laborparameter) wurden standardisierte, validierte Messmethoden angewendet. Dadurch konnte eine hohe Datenqualität und eine interne Vergleichbarkeit sichergestellt werden.

Eine Limitation in Hinblick auf das Studienkollektiv ist die unausgewogene Geschlechterverteilung. In beiden Vergleichsgruppen waren Männer mit fast 60 % überrepräsentiert. Da weibliches Geschlecht für Frailty prädisponiert, könnte dieser Umstand zu fälschlich niedrigen Prävalenzen von Pre-Frailty und Frailty geführt haben.

Eine weitere Limitation ist der Beobachtungszeitraum von drei Monaten für den primären Endpunkt ‚Frailty-Verschlechterung‘. Frailty-Merkmale entwickeln sich über einen längeren Zeitraum hinweg, und es ist anzunehmen, dass sich Frailty-Veränderungen bei einigen Studienteilnehmenden erst im weiteren postoperativen Langzeitverlauf manifestierten. Für die Erfassung der Frailty-Veränderung im postoperativen Langzeitverlauf wäre ein Beobachtungszeitraum von einem Jahr oder fünf Jahren interessant.

In der BioCog-Studie gab es eine vergleichsweise hohe Loss-to-Follow-up-Rate. Allerdings konnten die Gründe für den Abbruch nicht in allen Fällen eruiert werden. Der Verdacht liegt nahe, dass einige Teilnehmende im postoperativen Verlauf eine bedeutende Frailty-Verschlechterung erlebten und die ausgeprägte körperliche Gebrechlichkeit sie daran hinderte, die Nachfolgeuntersuchung im Krankenhaus wahrzunehmen. Dementsprechend könnten die hier gemessenen postoperativen Frailty-Inzidenzen zu niedrig ausgefallen sein.

5.6.2 Methodik

Eine methodische Limitation der vorliegenden Studie ist die Verwendung des FP nach Fried, der ausschließlich die körperliche Domäne von Frailty berücksichtigt. Die kognitive

Verfassung (Gedächtnis, kognitive Einschränkungen und Demenz) sowie die psychosozialen Faktoren (Depression, Angst, soziale Bindung, Lebensumstände, finanzielle Ressourcen) beeinflussen die Vulnerabilität älterer Personen nachweislich. Der Zusammenhang zwischen Frailty und kognitiven Einschränkungen bzw. psychosozialer Beeinträchtigung wurde von mehreren Studien bestätigt. Für eine umfassende Risikostratifizierung bei älteren Personen ist die Berücksichtigung der kognitiven und psychosozialen Domänen von Frailty daher unerlässlich.

Eine weitere Limitation ist die Anwendung des Frailty-Kriteriums ‚Gewichtsverlust‘. Die Ergebnisse der aktuellen Studie unterstreichen den Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und dem Frailty-Risiko. Ebenso bestätigen vorangegangene Arbeiten ein erhöhtes Frailty-Risiko bei Personen mit höherem BMI, Adipositas oder sarkopenischer Adipositas. Da für diese Personen das Frailty-Kriterium ‚Gewichtsverlust‘ nicht zutraf, wurden ihre Vulnerabilität und ihr Gebrechlichkeitszustand vermutlich nur unzureichend erfasst.

Die Frailty-Messung ist Forschungsgegenstand der BioCog-Studie. Die in der vorliegenden Studie erfragte Einschränkung beim selbstständigen Gehen als Surrogat für das Frailty-Kriterium ‚reduzierte körperliche Aktivität‘ bedarf weiterer Forschung.

In Bezug auf die Datenerfassung ist zu kritisieren, dass das Auftreten von postoperativen Komplikationen wie Sepsis oder Organversagen oder auch spezifische postoperative Behandlungsmaßnahmen – etwa maschinelle Beatmung – in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Diese könnten einen Einfluss auf die postoperative Frailty-Verschlechterung gehabt haben.

Eine weitere methodische Limitation besteht in Bezug auf die ChE-Messung. Die ChE-Aktivitäten zeigten hohe Varianzen auf, die die geringe Validität der ChE als Frailty-Prädiktoren erklären könnten. Diese Varianzen könnten dadurch zustande gekommen sein, dass die Untersuchungen der ChE-A zu unterschiedlichen Uhrzeiten stattfanden. Dadurch wurden potenzielle zirkadiane Aktivitätsunterschiede nicht berücksichtigt. Weiterhin wurden die Blutproben nicht innerhalb eines festgelegten Zeitfensters bearbeitet. Die unterschiedlichen Lagerungszeiten könnten die Enzymaktivität zusätzlich beeinflusst haben. Um diese Varianzen zu verringern, sollten die Blutproben zu

festgelegten Tageszeitpunkten abgenommen und unmittelbar bearbeitet werden. Es ist anzunehmen, dass eine geringere Messvarianz die Validität der ChE-A als Prädiktoren für Frailty verbessern würde.

Eine weitere Limitation in Hinblick auf die ChE-A ist die fehlende Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren wie antiinflammatorischer Medikamente (nichtsteroidale Antirheumatika, Kortikosteroide) oder anticholinergwirkender Präparate (Cholinesteraseinhibitoren). Ob die Einnahme dieser Medikamente eine Reduktion der ChE-A beeinflusst hat, konnte daher nicht differenziert beurteilt werden. Weitere Einflussfaktoren der ChE-A wurden nicht ausgewertet, etwa hepatische Funktionseinschränkungen, Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt oder vererbte Mutationen, die eine reduzierte ChE-Aktivität verursachen könnten.

6. Literaturverzeichnis

1. He W, Goodkind D, Kowal P. An Aging World : 2015 International Population Reports. Aging (Albany NY) [Internet]. 2016 [zitiert 19. Februar 2017];(March):165. Verfügbar unter: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>
2. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Gaertner B, Dapp U, von Renteln-Kruse W, Saum KU, Thorand B, Strobl R, Grill E. Frailty in Deutschland: Stand und Perspektiven: Ergebnisse eines Workshops der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Z Gerontol Geriatr [Internet]. 14. Dezember 2016;49(8):734–42. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00391-015-0999-4>
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. [Destatis] SB, Herausgeber. Bd. 12, Destatis. 2015. S. 1–88.
4. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2006;54(6):991–1001. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776798>
5. Amrock LG, Deiner S. The implication of frailty on preoperative risk assessment. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2014;27(3):330–5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076287/>
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol Biol Sci. 2001;56(3):808–13.
7. Hogan DB, Maxwell CJ, Afilalo J, Arora RC, Bagshaw SM, Basran J, Bergman H, Bronskill SE, Carter CA, Dixon E, Hemmelgarn B, Madden K, Mitnitski A, Rolfson D, Stelfox HT, Tam-Tham H, Wunsch H. A scoping review of frailty and acute care in middle-aged and older individuals with recommendations for future research. Can Geriatr J [Internet]. 2017;20(1):22–37. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383404/pdf/cgj-20-22.pdf>
8. Clegg A. Frailty in Elderly. Lancet. 2014;381(9868):752–62.
9. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, Dam TT, Marshall LM, Orwoll ES, Cummings SR. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2009;57(3):492–8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245414>
10. Eeles EMP, White S V., O'mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. Age Ageing. 2012;41(3):412–6.
11. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB. Frailty: Emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative observational study. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2005;53(8):1321–30. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x>
12. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. J Am Geriatr Soc.

- 2006;54(6):975–9.
13. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, Takenaga R, Devgan L, Holzmueller CG, Tian J, Fried LP. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2010;210(6):901–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510798>
 14. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2009;48(1):78–83. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068828>
 15. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC, Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg* [Internet]. 2013;206(4):544–50. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961013003632>
 16. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: An emerging research and clinical paradigm - Issues and controversies. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2007;62(7):731–7. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634320>
 17. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;26:53–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674984>
 18. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012;60(8):1487–92. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
 19. Fuchs J, Scheidt-Nave C. Prävalenz von körperlicher Gebrechlichkeit (Frailty). 2016;
 20. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):418–23.
 21. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. The relationship between intervening hospitalizations and transitions between frailty states. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2011;66 A(11):1238–43. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852286>
 22. Lee JSW, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014;15(4):281–6. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525861013006713>
 23. Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2019;21(1):80–106. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30198309>
 24. Al Saedi A, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2019;14:389–98. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/current-and-emerging-biomarkers-of-frailty-in-the-elderly-peer-reviewed-article-CIA>
 25. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir G V., Markides KS. Mexican Americans and frailty: Findings from the hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health* [Internet]. 2009;99(4):673–9. Verfügbar unter:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661466/pdf/673.pdf>
26. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 1998;53(1):S9-16. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469175>
 27. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in latin american older men and women. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(12):1399–406.
 28. Peek MK, Howrey BT, Ternent RS, Ray LA, Ottenbacher KJ. Social support, stressors, and frailty among older mexican american adults. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 2012;67 B(6):755–64. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478725/pdf/gbs081.pdf>
 29. Etman A, Burdorf A, Van der Cammen TJM, Mackenbach JP, Van Lenthe FJ. Socio-demographic determinants of worsening in frailty among community-dwelling older people in 11 European countries. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2012;66(12):1116–21. Verfügbar unter: <http://jech.bmj.com/content/jech/66/12/1116.full.pdf>
 30. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: The Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005;53(6):927–34. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15935013>
<https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/65446/j.1532-5415.2005.53300.x.pdf?sequence=1>
 31. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Qian LX, Hirsch CH, Walston JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: The cardiovascular health study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007;167(7):635–41. Verfügbar unter: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=412120>
http://archinte.jamanetwork.com/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/intemed/5584/loi60222_635_641.pdf
 32. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, Fried LP. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001;56(3):M158–66. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253157>
 33. De Rodríguez JLL, López AM, Valhuerdi A, Guerra M, Llibre-Guerra JJ, Sánchez YY, Bosch R, Zayas T, Moreno C. Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of cuban older adults, 2003-2011. *MEDICC Rev* [Internet]. 2014;16(1):24–30. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24487672>
 34. Trevisan C, Veronese N, Maggi S, Baggio G, Toffanello ED, Zambon S, Sartori L, Musacchio E, Perissinotto E, Crepaldi G, Manzato E, Sergi G. Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017;65(1):179–84. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.14515>
 35. Mello A de C, Engstrom EM, Alves LC. Fatores sociodemográficos e de saúde associados à

- fragilidade em idosos: Uma revisão sistemática de literatura. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2014;30(6):1143–68. Verfügbar unter: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-311X2014000601143&lng=en&nrm=iso&tlng=en
36. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, McLachlan AJ, Abernethy DR, Banks E, Le Couteur DG. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;91(3):521–8. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1038/clpt.2011.258/asset/cptclpt2011258.pdf?v=1&t=ittv9tqf&s=879bf689c74713f0648c799e9a73eff0f70b8e3f>
37. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008;64(9):895–900. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506436>
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-008-0499-1>
38. Patocka J, Kuca K, Jun D. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase—important enzymes of human body. *Acta Medica (Hradec Kralove)* [Internet]. 2004;47(4):215–28. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841900>
39. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: A review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2013;4(1):31–9. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581611/pdf/13539_2012_Article_83.pdf
40. Williams FM. Serum enzymes of drug metabolism. *Pharmacol Ther* [Internet]. 1987;34(1):99–109. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3310046>
41. Soreq H. Acetylcholinesterase — new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2001;2(4):294–302. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283752>
42. Lampón N, Hermida-Cadahia EF, Riveiro A, Tutor JC. Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation. *Ann Hepatol* [Internet]. 2012;11(3):356–63. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481455>
43. Priya Nair V, Hunter JM. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2004;4(5):164–8.
44. Zhang QH, Li AM, He SL, Yao XD, Zhu J, Zhang ZW, Sheng ZY, Yao YM. Serum total cholinesterase activity on admission is associated with disease severity and outcome in patients with traumatic brain injury. *Zhang B, Herausgeber. PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0129082. Verfügbar unter: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0129082>
45. SUMMERBELL J, WYNNE H, HANKEY CR, WILLIAMS FM. The effect of age and frailty upon blood esterase activities and their response to dietary supplementation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1993;36(5):399–404. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1364611/pdf/brjclinpharm00027-0022.pdf>
46. Zivkovic AR, Schmidt K, Sigl A, Decker SO, Brenner T, Hofer S. Reduced serum butyrylcholinesterase activity indicates severe systemic inflammation in critically ill patients. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015;2015:274607. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762852>

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339712/pdf/MI2015-274607.pdf>
47. Abou-Hatab K, O'Mahony S, O'Mahony MS, Giurani F, Patel S, Woodhouse K. The effect of community-acquired pneumonia on plasma esterases in older people. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2001;57(1):55–60. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11372593>
 48. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Tracy JK, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008;168(4):382–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299493>
 49. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Heal Aging* [Internet]. 2009;13(9):782–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812868>
 50. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1991;39(2):142–8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x/abstract>
 51. Siscovick DS, Fried L, Mittelmark M, Rutan G, Bild D, O'Leary DH. Exercise intensity and subclinical cardiovascular disease in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997;145(11):977–86. Verfügbar unter: <https://api.semanticscholar.org/b4f97ba6ba53b32fe8a0f12aa66c18bc0c35b506>
 52. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. Juli 2007;62(7):738–43.
 53. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* [Internet]. 1965;14:56–61. Verfügbar unter: [internal-pdf://0.0.7.120/citations\(71\).nbib](internal-pdf://0.0.7.120/citations(71).nbib)
 54. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37–49.
 55. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Bd. 894, World Health Organization - Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 S.
 56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
 57. Kvitting AS, Fällman K, Wressle E, Marcusson J. Age-Normative MMSE Data for Older Persons Aged 85 to 93 in a Longitudinal Swedish Cohort. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019;67(3):534–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536796>
 58. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The Role of Anesthesia in Surgical Mortality. *JAMA J Am Med Assoc*. Oktober 1961;178(3):261–6.
 59. SAUNDERS JB, AASLAND OG, BABOR TF, DE LA FUENTE JR, GRANT M. Development of the

- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. Juni 1993;88(6):791–804.
60. Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test: An update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2007;31(2):185–99. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1530-0277.2006.00295.x>
61. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* [Internet]. 1969;9(3):179–86. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>
62. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
63. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Gulp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006;46(12):1481–6. Verfügbar unter: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270006292126/abstract>
64. Klaus S, Nis M. ChE Check Mobile - A rapid field test for Detecting Organophosphate Poisoning in Whole Blood. *Chemical, Biological & Nuclear Warfare*; 2018.
65. Beckert AK, Huisingh-Scheetz M, Thompson K, Celauro AD, Williams J, Pachwicewicz P, Ferguson MK. Screening for Frailty in Thoracic Surgical Patients. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;103(3):956–61. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944327/>
66. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019;50:81–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30659942>
67. Falsarella GR, Gasparotto LPR, Barcelos CC, Coimbra IB, Moretto MC, Pascoa MA, Ferreira TCBR, Coimbra AMV. Body composition as a frailty marker for the elderly community. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2015;10:1661–7. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/body-composition-as-a-frailty-marker-for-the-elderly-community-peer-reviewed-article-CIA>
68. Lorenzo-López L, López-López R, Maseda A, Buján A, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Changes in frailty status in a community-dwelling cohort of older adults: The VERISAÚDE study. *Maturitas* [Internet]. 2019;119(October 2018):54–60. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851221830478X>
69. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;31:1–8. Verfügbar unter: http://ac.els-cdn.com/S1568163716301106/1-s2.0-S1568163716301106-main.pdf?_tid=ba1deee6-46a5-11e7-9728-00000aacb35f&acdnat=1496306506_0f62ae04ffc7fa32addc5b9c75dc80b9
70. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing* [Internet]. 2011;40(5):621–6. Verfügbar unter:

- <https://academic.oup.com/ageing/article/40/5/621/46632/Low-preoperative-plasma-cholinesterase-activity-as>
71. Müller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, Von Dossow V, Bitzinger D, Barth E, Meister M, Kranke P, Herrmann C, Wernecke KD, Spies CD. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2019;36(2):114–22. Verfügbar unter: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003643-201902000-00005>
 72. John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, Radtke F, Stehr S, Hueppe M. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. *J Intensive Care* [Internet]. 2017;5(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446746/>
 73. Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Carey D, Woodhouse K. Plasma esterase activities in young and old patients undergoing open inguinal hernia repair. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2000;31(3):193–8. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11154773>
 74. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* [Internet]. 2018;37:547–56. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.021>
 75. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2005;2(1):4. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670336>
 76. Borovikova L V., Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* [Internet]. 2000;405(6785):458–62. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839541>
 77. Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* [Internet]. 2009;265(6):663–79. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493060>
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1365-2796.2009.02098.x/asset/j.1365-2796.2009.02098.x.pdf?v=1&t=j4fdj0mf&s=6b499184975395bec4e734dfe5f5a262550e156f>
 78. Das UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as markers of low-grade systemic inflammation. *Ann Hepatol*. 2012;11(3):409–11.
 79. Zivkovic AR, Decker SO, Zirnstein AC, Sigl A, Schmidt K, Weigand MA, Hofer S, Brenner T. A sustained reduction in serum cholinesterase enzyme activity predicts patient outcome following sepsis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2018;2018:1–10. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2018/1942193/>
 80. Matsuo M, Yamagami T. Low serum cholinesterase predicts complication risk after orthopedic surgery in elderly patients: an observational pilot study. *JA Clin Reports* [Internet]. 2019;5(1):39. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s40981-019-0259-5>
 81. Sun L, Qi X, Tan Q, Yang H, Qi X. Low serum butyrylcholinesterase activity as a prognostic marker of mortality associates with poor cardiac function in acute myocardial infarction. *Clin Lab*

- [Internet]. 2016;62(6):1093–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468571>
82. Poetsch N, Sturdza A, Aust S, Polterauer S, Grimm C, Schwameis R, Pötter R, Koelbl H, Reinthaller A, Seebacher V. The value of pretreatment serum butyrylcholinesterase level as a novel prognostic biomarker in patients with cervical cancer treated with primary (chemo-)radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkol* [Internet]. 2019;195(5):430–40. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6488555/>
83. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2010;65 A(4):377–81. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/65A/4/377/635285/Frailty-Body-Mass-Index-and-Abdominal-Obesity-in>
84. Schienkiewitz A, Mensink GBM KR et al. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Heal Monit* [Internet]. 2017;2(2):21–8. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_02_Uebergewicht_Adipositas_Erwachsene.pdf?__blob=publicationFile
85. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1999;282(22):2131–5. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591334>
<http://jama.jamanetwork.com/data/journals/jama/4715/joc91041.pdf>
86. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity: Figure 1. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2005;33(5):1078–81. Verfügbar unter: <http://www.biochemsoctrans.org/content/33/5/1078>
87. Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: A metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* [Internet]. 2007;262(4):408–14. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17875176>
88. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2333–41.
89. Ershler WB, Keller ET. Age-Associated Increased Interleukin-6 Gene Expression, Late-Life Diseases, and Frailty. *Annu Rev Med* [Internet]. 2000;51(1):245–70. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10774463>
90. Beaufrère B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: Metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2000;54:S48–53. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041075>
91. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* [Internet]. 2001;137(4):231–43. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283518>
[http://www.translationalres.com/article/S0022-2143\(01\)80110-4/fulltext](http://www.translationalres.com/article/S0022-2143(01)80110-4/fulltext)
92. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged

- immune system. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;36:1–10. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223244>
93. Faulkner JL, Belin De Chantemèle EJ. Sex hormones, aging and cardiometabolic syndrome. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2019;10(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604485/>
94. Roubenoff R. Sarcopenia: A major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Heal Aging* [Internet]. 2000;4(3):140–2. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936900>
95. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L. Frailty syndrome and skeletal muscle: Results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006;83(5):1142–8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16685058>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668161/pdf/nihms45638.pdf>
96. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, Handelsman DJ, Cumming RG. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in men project. *Age Ageing* [Internet]. 2017;46(3):413–20. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afw214>
97. DGAI. Perioperative Antibiotikaprophylaxe Präoperatives Nüchternheitsgebot Präoperative Nikotinkarenz. Bd. 57, *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2016. S. 231–3.
98. Veiga-Gil L, Pueyo J, López-Olaondo L. Náuseas y vómitos postoperatorios: fisiopatología, factores de riesgo, profilaxis y tratamiento. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2017;64(4):223–32. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041609>
99. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2010;58(2):248–55. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150526/>
100. Canevelli M, Cesari M, Van Kan GA. Frailty and cognitive decline: how do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2015;18(1):43–50. Verfügbar unter: <http://insights.ovid.com>
101. Ávila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, Carrière I, Tavernier B, Tzourio C, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: The three-city study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009;57(3):453–61. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245415>
102. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Gevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(14):1306–16. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088092>
103. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(11):1157–65. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052321>
104. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early

- postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2010;27(5):411–6. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887950>
105. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* [Internet]. 2008;65(1):34–41. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580517>
106. Rundshagen I. Anästhesiologische Strategien bei Hochbetagten. *Anesthesiol und Intensivmed*. 2015;56(9):534–45.
107. Samuel MJ, Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, Deiner S, Fick D, Hutchison L, Johanning J, Katlic M, Kempton J, Kennedy M, Kimchi E, Ko C, Leung J, Mattison M, Mohanty S, Nana A, Needham D, Neufeld K, Richter H, Radcliff S, Weston C, Patil S, Rocco G, Yue J, Aiello SE, Drootin M, Ickowicz E, Samuel MJ. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015;63(1):142–50. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25495432>
108. Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2012;78(9):1026–33. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772860>
109. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S. The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia* [Internet]. 2014;69(6):540–9. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813132>
110. van der Schaaf M, Dettling DS, Beelen A, Lucas C, Dongelmans DA, Nollet F. Poor functional status immediately after discharge from an intensive care unit [Internet]. Bd. 30, Disability and Rehabilitation. 2008. S. 1812–8. Verfügbar unter: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008566660>
111. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: A novel concept. *Crit Care* [Internet]. 2011;15(1):301. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222010/>
112. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* [Internet]. 2010;38(3):779–87. Verfügbar unter: <http://insights.ovid.com>
113. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, Sibley S, Rockwood K. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017;43(8):1105–22. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676896>
114. Olotu-Steffen C, Gurlit S, Kiefmann R. Präoperative Vorbereitung und Evaluation: der ältere Patient. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie* [Internet]. 2017;52(5):342–55. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-109286>
115. DGAI, DIVI. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [Internet]. AWMF-Leitlinien-Register. 2015. S. 1–217. Verfügbar unter:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf
116. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, Vollenbroek-Hutten M, Germini F, D'Avanzo B, Gwyther H, Holland C. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: A systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Reports* [Internet]. 2018;16(1):140–232. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771690/>
117. Luther A, Gabriel J, Watson RP, Francis NK. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *World J Surg* [Internet]. 2018;42(9):2781–91. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29546448>
118. Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Scheede-Bergdahl C, Carli F. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2017;56(2):295–300. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079430>
119. McDonald SR, Heflin MT, Whitson HE, Dalton TO, Lidsky ME, Liu P, Poer CM, Sloane R, Thacker JK, White HK, Yanamadala M, Lagoo-Deenadayalan SA. Association of integrated care coordination with postsurgical outcomes in high-risk older adults the Perioperative Optimization of Senior Health (POSH) initiative. *JAMA Surg* [Internet]. 2018;153(5):454–62. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875304/>
120. Partridge J, Sbai M, Dhesi J. Proactive care of older people undergoing surgery. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018;30(3):253–7. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856875/>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Dörfler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Periphere Cholinesterasen als Prädiktoren der postoperativen Frailty-Verschlechterung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein größter Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau Univ. Professor Dr. Claudia Spies. Ihr danke ich insbesondere für die Überlassung des Promotionsthemas und die kontinuierliche, konstruktive Unterstützung!

Meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. Anika Müller danke ich für ihre ausgezeichnete Betreuung und ihre professionelle Anleitung während der Promotionsphase! Danke für zahlreiche richtungsweisende Ideen und die ausgesprochen herzliche und motivierende Unterstützung! Danke für die wissenschaftlichen Impulse und all die anregenden Diskussionen!

Herrn Dr. Jochen Kruppa vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie möchte ich herzlich für die intensive, professionelle Hilfestellung bei der statistischen Planung und Auswertung danken!

Ich möchte mich bei allen Studienärzt*innen der BioCog-Studie; Gunnar Lachmann, Alissa Wolf, Rudolf Mörgeli, Fatima Yürek und Maria Olbert, für ihre Unterstützung bei der Einarbeitung, die kollegiale Arbeitsatmosphäre und die konstruktive Zusammenarbeit in allen Studienphasen bedanken!

Außerdem danke ich meinen Mitdoktorand*innen für die zielstrebige Zusammenarbeit, die gegenseitige Unterstützung und die gute Stimmung!