

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

DISSERTATION

Die Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen bei Patient\*innen  $\geq 65$   
Jahren nach nicht kardiochirurgischen Operationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Judith Wagemann

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract (deutsch).....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract (englisch) .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1 Postoperative Komplikationen und deren Vermeidung.....	11
1.2 Postoperative Komplikationen und Frailty .....	12
1.3 Auswahl von Parametern zur Komplikationsvorhersage .....	14
1.3.1 Polypharmazie.....	16
1.3.2 Mini-Cog .....	17
1.3.3 Häusliche Lebenssituation .....	19
1.4 Zielsetzung der Studie .....	20
<b>2 Patient*innen und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1 Ein-und Ausschlusskriterien .....	22
2.2 Charité Frailty – Screening und Datenerfassung .....	23
2.3 Verwendung bestehender Risikobewertungsmethoden .....	24
2.3.1 Frailty-Score .....	25
2.3.2 American Society of Anesthesiologists (ASA) .....	26
2.3.3 Charlson’s Komorbiditäts-Index (CCI) .....	27
2.4 Parameter zur Komplikationsvorhersage .....	28
2.4.1 Polypharmazie.....	28
2.4.2 Mini-Cog .....	28
2.4.3 Häusliche Lebenssituation .....	29
2.5 Analyse von Confoundern.....	30
2.6 Komplikationen nach NSQIP .....	31
2.7 Statistische Analyse .....	32
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1 Patient*inneneinschluss.....	35
3.2 Demographische und biometrische Patient*innendaten .....	36
3.3 Häufigkeiten postoperativer Komplikationen .....	37
3.4 Analyse des Auftretens postoperativer Komplikationen.....	37

3.5	Vorhersagemodelle für postoperative Komplikationen.....	39
3.5.1	Berücksichtigung möglicher Confounder .....	42
3.5.2	Kombinierte Vorhersagemodelle .....	42
3.5.3	Finales Vorhersagemodell mit nur signifikanten Parametern .....	43
3.6	Ergebnis zur Beantwortung der Forschungsfrage.....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>47</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	47
4.2	Erläuterung der Ergebnisse .....	49
4.2.1	Postoperative Komplikationen ausgewertet nach bestehenden Risikobewertungsmethoden.....	50
4.2.2	Postoperative Komplikationen ausgewertet nach Polypharmazie, Mini-Cog und häuslicher Lebenssituation .....	53
4.2.3	Bewertung und Interpretation der verschiedenen Vorhersagemodelle.....	56
4.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	59
4.4	Methodische Studienlimitationen .....	60
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	61
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>75</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
ADL	Activities of Daily Life
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BI	Barthel Index
BMI	Body-Mass-Index
CAD	Coronary artery disease
CCI	Charlson Comorbidity Index
CFS	Clinical Frailty Scale
CM	Clinical Modification
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPT	Current Procedural Terminology
CVA	Cerebrovascular accident
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DM	Diabetes Mellitus
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESRD	End stage renal disease
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GFI	Groningen Frailty Indicator
HFRS	Hospital Frailty Risk Score
HTN	Hypertonie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MET	Metabolisches Äquivalent
mHELP	modified Hospital Elder Life Program
MI	Myocardial infarction
OR	Odds Ratio
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
QoL	Quality of Life

SOP..... Standard Operating Procedure  
TIA..... Transitorische ischämische Attacke  
VIF..... Variance Inflation Factor  
VO<sub>2</sub>max..... Maximale Sauerstoffaufnahme  
vs..... versus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ein-und Ausschlussbaum der berücksichtigten Patient*innen .....	35
Abbildung 2: Inzidenz des Auftretens postoperativer Komplikationen für signifikante Parameter. ....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Frailty-Kriterien .....	25
Tabelle 2: Übersicht der ASA-Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists .....	26
Tabelle 3: Demographische und biometrische Patient*innendaten .....	36
Tabelle 4: Komplikationen und Häufigkeiten im vorliegenden Patient*innenkollektiv ....	37
Tabelle 5: Postoperative Komplikationen in der Auswertung mit bestehenden Risikobewertungsmethoden .....	38
Tabelle 6: Postoperative Komplikationen ausgewertet nach den drei ausgewählten Parametern .....	38
Tabelle 7: Die einzelnen Risikobewertungsmethoden als Vorhersagemodelle.....	40
Tabelle 8: Vorhersagemodell für postoperative Komplikationen bestehend aus den drei Parametern .....	40
Tabelle 9: Analyse der einzelnen Erkrankungen des CCI und deren Bewertung. ....	41
Tabelle 10: Auswertung möglicher Confounder.....	42
Tabelle 11: Vorhersagemodelle aus einer Kombination der bisher signifikanten Einflussfaktoren .....	42
Tabelle 12: Signifikante Parameter in einem Modell .....	44
Tabelle 13: Vergleichende Analyse des Modells bestehend aus den drei Parametern kombiniert mit ASA und Frailty .....	44

## **Abstract (deutsch)**

### **Einleitung**

Postoperative Komplikationen sind ein potentielles Risiko nach jeder Operation und treten umso häufiger auf, je gebrechlicher die Patient\*innen sind. Es existieren verschiedene Scores zur Messung von Gebrechlichkeit (engl. Frailty), viele davon sind für den klinischen Alltag jedoch zu umfangreich oder erfassen nicht alle Dimensionen von Frailty. Herauszufinden, wann eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen besteht, ist in den vergangenen Jahren immer relevanter geworden um gegebenenfalls prä-, peri- und postoperativ geeignete Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Routinedaten zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen werden bisher nur wenig verwendet.

### **Methodik**

Die Daten von 1155 Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren vor elektiven, nichtkardiochirurgischen Operationen von Juni 2016 bis März 2017 wurden in der Prämedikationsambulanz auf dem Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin als Routinedaten erhoben und für diese Arbeit ausgewertet. Mittels literaturbasierter Selektion wurden die drei Routineparameter Polypharmazie ( $\geq 5$  Medikamente/Tag), Mini-Cog und häusliche Lebenssituation ausgewählt. Diese sollen unterschiedliche Aspekte des Alterns repräsentieren und wurden einzeln und mittels logistischer Regression in Vorhersagemodellen hinsichtlich des prädiktiven Wertes für postoperative Komplikationen nach NSQIP getestet.

### **Ergebnisse**

366 der 1155 Patient\*Innen (31,7 %) wiesen postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen postoperativ bzw. während der Dauer ihres Klinikaufenthaltes auf. Die gewählten Parameter zeigten eine signifikante Steigerung des Risikos für das Auftreten postoperativer Komplikationen um den Faktor 1,5 (Polypharmazie), 1,6 (Mini-Cog  $< 3$  Punkten) und 3,4 (Leben im Pflege-oder Wohnheim) und konnten das Auftreten postoperativer Komplikationen besser vorhersagen, als die bestehenden Risikobewertungsmethoden des Frailty-Phänotyps, der American Society of Anesthesiologists-Klassifikation (ASA) und der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) dies tun. Aufgrund einer geringen Modellgüte des jedoch signifikanten Modells der drei

Parameter wurden in das Vorhersagemodell die aus dem CCI signifikanten Komorbiditäten metastasierter solider Tumor und Apoplex bzw. transitorische ischämische Attacke (TIA) integriert. Mit einer Modellgüte von 7,6 % ist der positive prädiktive Wert jedoch nicht hoch genug, um Komplikationen zuverlässig vorherzusagen.

### **Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit konnte erstmals die Assoziation des Wohnens im Pflege-oder Wohnheim mit einer über 3-fach erhöhten Chance für das Auftreten postoperativer Komplikationen demonstriert werden. Zusammen mit den anderen identifizierten Risikofaktoren können diese Routinedaten auf die Gefahr von postoperativen Komplikationen hinweisen. Jedoch scheint die Konstruktion eines Modelles nicht die richtige Herangehensweise zur Vorhersage von Komplikationen zu sein, da es zu viele weitere Einflussfaktoren gibt. Erstrebenswert wäre in Deutschland auch die Vorhersage von postoperativen Komplikationen durch „Machine Learning“.

## **Abstract (englisch)**

### **Introduction**

Postoperative complications are a potential risk after any surgery and occur more frequently the more frail a patient is. Various scores exist to measure frailty, but many are too comprehensive for clinical practice or do not capture all dimensions of frailty. To identify an increased likelihood of postoperative complications has become increasingly relevant in recent years in order to take appropriate preventive measures pre-, peri-, and postoperatively, if necessary. Routine data for the prediction of postoperative complications have been little used so far.

### **Methods**

Data of 1155 patients  $\geq 65$  years prior to elective non-cardiac surgery from June 2016 to March 2017 were collected as routine data in the premedication outpatient clinic at the Campus Mitte of Charité-Universitätsmedizin Berlin and analyzed for this study. Using literature-based selection, three routine parameters polypharmacy ( $\geq 5$  medications/day), Mini-Cog and home living situation were selected. These were designed to represent different aspects of aging and were tested individually and using logistic regression in predictive models regarding the predictive value for postoperative complications according to NSQIP.

### **Results**

366 of the 1155 patients (31.7 %) had postoperative complications within 30 days postoperatively or during their hospital stay. The selected parameters showed a significant increase of the risk for postoperative complications by a factor of 1.5 (polypharmacy), 1.6 (Mini-Cog  $< 3$  points) and 3.4 (living in a nursing or residential home) and were better able to predict the occurrence of postoperative complications than existing risk assessment methods as frailty phenotype, American Society of Anesthesiologists classification (ASA) and Charlson Comorbidity Index (CCI). Because of a low model goodness of the nevertheless significant model out of the three parameters, the comorbidities metastatic solid tumor and apoplexy or transient ischemic attack (TIA), which were significant from the CCI, were incorporated into the prediction model. However, with a model goodness of 7.6 %, the positive predictive value is not high enough to reliably predict complications.

## **Conclusion**

This work was the first to demonstrate the association of living in a nursing/residential home with a risk that is more than 3 times higher for postoperative complications. Together with the other identified risk factors, these routine data may indicate the occurrence of postoperative complications. However, constructing a model is probably not the right approach to predict complications because there are too many other influencing factors. In the future, the prediction of postoperative complications by "machine learning" is also conceivable in Germany.

# 1 Einleitung

## 1.1 Postoperative Komplikationen und deren Vermeidung

Operationen stellen immer einen Eingriff in die Unversehrtheit des Körpers dar und bergen das Risiko von Komplikationen (1). Bei über 17 Millionen Operationen im Jahr 2019 in Deutschland (2) sind postoperative Komplikationen nicht ungewöhnlich, jedoch besonders für Betroffene aber auch Angehörige und Krankenhauspersonal belastend und daher, wenn möglich, zu vermeiden. Ebenso entstehen durch eine meist längere Krankenhausverweildauer mit weitergehenden Behandlungen bei postoperativen Komplikationen höhere Kosten (3).

Das Ziel ist es daher, die bei immerhin ca. 30 % der Operationen vorkommenden Komplikationen zu minimieren oder ganz zu vermeiden. Anzustreben im Rahmen der patient\*innenorientierten Versorgung ist, die Patient\*innen realistisch und individuell über die verschiedenen Aspekte des peri-bzw. postoperativen Verlaufes aufzuklären, also Defizite und Risiken zu besprechen sowie auch den Genesungsprozess und langfristig angestrebte Therapieziele. Risikoadaptierte Interventionsmöglichkeiten ergeben sich hier nicht erst peri- oder postoperativ, sondern bereits im Vorhinein bei der Planung einer Operation und der Vorbereitung der Patient\*innen. Denkbar sind die Auswahl erfahrener Operateur\*innen für schwerwiegendere Eingriffe mit vorbelasteten Patient\*innen, eines geeigneten Operationsverfahrens plus geeigneter Narkoseführung sowie die optimale physische und psychische Vor- und Nachbereitung inklusive Betreuung der Patient\*innen (z.B. Aufklärung, Physiotherapie/Mobilisierung/körperliches Training, Anpassung der Vormedikation, präoperative Ernährungsoptimierung, Schmerzprävention) (4). Weitere Maßnahmen könnten beispielsweise eine präoperative Erwärmung, die Auswahl besonderer Anästhetika, eine erweiterte hämodynamische und neurologische Kontrolle, geeignete Delirium- und Schmerzkontrolle und frühe Mobilisierung sein (5). So kann der durch eine Operation verursachte Stress bestmöglich gesenkt und das Potential für eine schnelle Genesung so gut wie möglich ausgeschöpft werden.

Die Charité-Universitätsmedizin Berlin wendet bereits etablierte prä-, peri- und postoperative Maßnahmen zur Reduktion von Komplikationen an, welche auch in dieser Arbeit eine Wirkung auf die Komplikationsrate gehabt haben können. Verwendet wird das erfolgreiche ERAS- (Enhanced Recovery After Surgery) Programm oder auch „Fast-Track“ genannt, welches eine Vermeidung von Stress, eine optimale Schmerzbehandlung, einen zügigen Kostaufbau sowie eine schnelle Mobilisation

beinhaltet (6, 7). Weiterhin wird das modified Hospital Elder Life Program (mHELP) (8) verwendet, welches frühe Mobilisierung, Mund-und Ernährungshilfe und orientierende Kommunikation einschließt.

Mit diesen zu Verfügung stehenden Maßnahmen stellt sich die Frage, wann das Auftreten postoperativer Komplikationen wahrscheinlich ist und wann nicht, mithin wie das Risiko des Auftretens postoperativer Komplikationen am besten erkannt werden kann. Mit diesem Wissen sollte dann - möglichst ressourcenschonend - abgewogen werden, ob eine Operation in Frage kommt oder nicht (9) bzw. welche besonderen Vorkehrungen getroffen werden müssen. Kann man das Risiko für postoperative Komplikationen besser einschätzen, würden gefährdete Patient\*innen diesbezüglich erhöhte Aufmerksamkeit erhalten und die oben genannten Interventionsmöglichkeiten können realisiert werden. Verschiedene Faktoren beeinflussen, ob das Ziel einer Operation, nämlich die Patient\*innen zu heilen oder zumindest die körperliche Situation zu verbessern, erreicht werden kann, weshalb im Folgenden ein Symptomkomplex erläutert werden soll, der das Outcome einer Operation beeinflussen kann und eine wichtige Komponente dieser Arbeit darstellt.

## **1.2 Postoperative Komplikationen und Frailty**

Bei älteren Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren treten postoperative Komplikationen umso häufiger auf, je gebrechlicher (frail) eine Person ist (9). Frailty (am ehesten zu übersetzen mit Gebrechlichkeit) ist ein komplexes klinisches Syndrom charakterisiert durch multisystemische Dysregulation und reduzierte physiologische Reserven, einhergehend mit einer begrenzten Fähigkeit, Stressfaktoren zu kompensieren und sich von ihnen zu erholen, was zu einer größeren Morbidität und Mortalität führt (10). Bei Vorhandensein von Frailty besteht eine erhöhte Vulnerabilität und eine mangelnde Fähigkeit, z.B. das akute Trauma einer Operation zu kompensieren, weswegen Patient\*innen mit Frailty mehr Komplikationen entwickeln als Patient\*innen ohne Frailty (11). Frailty kann Patient\*innen jeder Altersgruppe betreffen, wird jedoch häufiger bei älteren Menschen in Kombination mit Komorbiditäten und funktioneller Leistungsminderung beobachtet (12). Weitere Einflussfaktoren von Frailty sind Genetik, Lebenswandel und Umwelt (13).

Aufgrund der demographischen Entwicklung stellt Frailty in der Patient\*innenversorgung ein immer bedeutenderes Thema dar, da die Patient\*innen älter und durch eine Akkumulation von Risikofaktoren auch potenziell gebrechlicher werden (14). Die

Prävalenz von Frailty bei den Menschen über 65 Jahren liegt bei ca. 10 % (15) und über die Hälfte aller chirurgischen Eingriffe werden an über 65-jährigen Patient\*innen vorgenommen. Es ist wahrscheinlicher, dass gebrechliche Personen eher als ihre „robusten“ Altersgenossen operiert werden müssen und obwohl die Einschätzungen und Populationen erheblich variieren, ist davon auszugehen, dass 25 – 56 % aller älteren chirurgischen Patient\*innen gebrechlich sind (16). Die Zahl der über 65-Jährigen in Deutschland wird zudem deutlich steigen: Von aktuell 17,8 Millionen auf knapp 23 Millionen im Jahr 2060 (17). Deswegen und aufgrund häufigerer und schwererer Komorbiditäten wird es immer wichtiger, das chirurgische Outcome einschätzen zu können (18). Es gilt demnach, gebrechliche Patient\*innen zu identifizieren, um Risiken und Ressourcen zu beurteilen, multimodale Interventionsmöglichkeiten zu planen und um den Heilungsverlauf sowie das Therapieergebnis der Patient\*innen mit Frailty so optimal wie möglich zu gestalten. Doch leider werden gebrechliche Patient\*innen noch häufig übersehen (19) und viele Studien, welche die Beziehung zwischen präoperativer Frailty und postoperativem Ergebnis untersuchen, bewerten die Gebrechlichkeit lediglich retrospektiv (20). Das Frailty-Syndrom nimmt jedoch in den vergangenen Jahren in der Literatur einen immer größeren Stellenwert im Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen ein, auch in ganz unterschiedlichen operativen Fachrichtungen (21, 22). Um hier eine korrekte Aufklärung betreiben zu können, wird die Vorhersagbarkeit von postoperativen Komplikationen im Zusammenhang mit Frailty in den letzten Jahren vermehrt beforscht. Hier kann der Frailty-Status als Orientierung dienen, wobei gezeigt werden konnte, dass nicht nur die frailen, sondern auch pre-frailen Patient\*innen unabhängig vom Alter einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, postoperative Komplikationen zu erleiden (23). Mittlerweile existieren jedoch mehr als 60 verschiedene Scores zur Messung von Frailty (24), einige davon werden im Folgenden kurz vorgestellt: Der Phänotyp der physischen Gebrechlichkeit nach Fried et al. (25) ist das am weitesten verbreitete Instrument zur Beurteilung von Frailty, wobei eine breite Anwendung nicht automatisch eine bedingungslose Empfehlung bedeuten muss (24). Denn der Frailty Phänotyp von Fried et al. berücksichtigt lediglich die körperliche Dimension (= den Phänotyp) von Frailty (26). Die Clinical Frailty Scale (CFS) (27) wird ebenfalls häufig im klinischen Kontext verwendet und ermöglicht eine Einstufung der Patient\*innen auf einer Skala von 1 – 9. Die Frail-Scale (28) wurde schließlich entwickelt, um ohne klinische Untersuchungen und lediglich durch Selbstauskünfte fraile Patient\*innen identifizieren zu können. Die drei genannten Scores ermöglichen eine einfache Risikoabschätzung

anhand physischer Aspekte. Frailty ist jedoch ein komplexes und dynamisches System aus physischen, kognitiven und psychosozialen Faktoren (29), welches beispielsweise durch das Konzept der Defizitakkumulation nach Rockwood et al. (30) erklärt wird. Denn eine Einschränkung der kognitiven Leistung kann ebenfalls postoperativ mit einer erhöhten Komplikationsrate, Behinderungen und dem Tod assoziiert sein, genau wie auch mangelnde soziale Bindungen die Erholung, den Krankenhausaufenthalt oder die Eigenständigkeit beeinflussen können (31). Rockwood berücksichtigt neben funktionellen Komponenten auch soziale und kognitive Aspekte sowie die Morbidität. Diese Testung ist aber sehr umfassend und somit nicht gut in den klinischen Alltag integrierbar. Der Groningen Frailty Indicator (GFI) (32) ist ein Assessment mit 15 Fragen und bezieht neben den körperlichen Faktoren soziale, emotionale, kognitive und weitere Aspekte der Patient\*innen mit ein. Welche Skala wann verwendet wird, richtet sich nach den gegebenen Möglichkeiten und dem vorliegenden Setting (33). Die Scores unterscheiden sich - wie gezeigt – jedoch stark: Je nach Ausführlichkeit der Frailty-Instrumente (Fremdanamnese/Eigenanamnese, durchzuführenden Testungen, Verwendung erhobener Daten etc.) sind diese mehr oder weniger zeitaufwendig und umfassend hinsichtlich der verschiedenen Dimensionen von Frailty. Einen Goldstandard zur Erfassung von Frailty gibt es nicht, jedoch ist eine möglichst einfache und ressourcensparende Erfassung von Frailty wünschenswert, um möglichst viele Patient\*innen präoperativ zu erfassen und sie durch geeignete Maßnahmen vor eventuell auftretenden postoperativen Komplikationen zu bewahren.

Eine neue Tendenz ist die Erfassung von Frailty bzw. dem Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen durch die Analyse von Routinedaten aus elektronischen Patient\*innenakten, wie z.B. der Hospital Frailty Risk Score (HFRS) in England dies tut (34). Doch ist dies in Deutschland aufgrund einer momentan sich erst etablierenden elektronischen Patient\*innenakte in diesem Umfang noch nicht möglich. Eine Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen aus (größtenteils) Routinedaten würde jedoch eine sehr zeit-, personal-und ressourcenschonende Möglichkeit darstellen, gefährdete Patient\*innen zu identifizieren.

### **1.3 Auswahl von Parametern zur Komplikationsvorhersage**

Folglich wäre die Identifikation von wenigen sensitiven und im klinischen Alltag einfach handhabbaren Parametern wichtig, die zum Großteil auf Routinedaten bzw. in der

Prämedikation ohnehin erhobenen Informationen beruhen und welche - ohne die Notwendigkeit einer kompletten Frailty-Testung – Patient\*innen mit einem hohen postoperativen Komplikationsrisiko identifizieren können. Der Charité-Frailty-Screeningbogen (31), welcher in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin entwickelt wurde, um den präoperativen Status von Patient\*innen besser einschätzen zu können, stellt eine Fülle von Parametern zur Auswahl. Von diesen sollen aussagekräftige, sensitive und in der Literatur hinreichend belegte bzw. vielversprechende Parameter kombiniert werden, welche in dieser Arbeit auf ihr Potential zur Vorhersagbarkeit von postoperativen Komplikationen getestet werden. Ein routinemäßiges Screening nach Parametern, welche signifikant auf postoperative Komplikationen hinweisen, würde prognostisch dazu beitragen, eine optimalere Risikoeinschätzung und Therapieentscheidung für Patient\*innen zu treffen (35). Ausgehend von Frailty mit seinen drei Hauptdimensionen (physisch, psychisch/kognitiv und sozial) (30), ist es wichtig, Parameter auszuwählen, welche ebenfalls umfassend sind und sich nicht nur auf körperliche Aspekte beschränken.

In dieser Arbeit sollen verschiedene Einflussfaktoren auf Patient\*innen durch den Parameter der Polypharmazie (Medikamente als Indikator für körperliche Morbidität mit der Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten pro Tag (36)), die Auswertung des Mini-Cog und den Parameter der häuslichen Lebenssituation dargestellt werden. Die Anzahl der Medikamente wird im Rahmen jeder präoperativen anästhesiologischen Aufklärung erfasst. Kognitive Beeinträchtigungen kommen häufig im Alter vor, werden aber noch zu selten routinemäßig präoperativ evaluiert (37), womit der Mini-Cog der einzige der drei Parameter ist, der oft noch kein Routineparameter ist, jedoch schnell und einfach erhoben werden kann und an der Charité daher mittlerweile zu den Routineparametern zählt. Die Erfassung der präoperativen Kognition durch anamnestische Fragen ist nämlich nicht immer aussagekräftig, da beispielsweise bei frontotemporaler Demenz oder bei einer Alzheimer-Erkrankung die kognitive Leistungsfähigkeit von den Patient\*innen selbst oftmals überschätzt wird (38), was sich mit den Beobachtungen der datenerhebenden Studierenden deckte. Die häusliche Lebenssituation (der Unterschied, ob Patient\*innen zu Hause lebend oder im Pflege-oder Wohnheim) ist der operierenden Klinik ebenfalls bekannt.

Ähnliche Ansätze mit der Intention, einzelne hoch signifikante Assessment-Parameter für das Auftreten von Komplikationen zu identifizieren, gibt es beispielsweise für die

Assessment-Tools Treppensteigen (39), Sarkopenie (40), Handkraft (41, 42), Gehgeschwindigkeit (43, 44) und soziale Gebrechlichkeit (45).

Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Literatur zu den drei Parametern Polypharmazie, Mini-Cog und häusliche Lebenssituation dargestellt. Im Methodikteil wird auf die Definition und die praktische Anwendung dieser drei Parameter eingegangen.

### **1.3.1 Polypharmazie**

Physische und psychische Komorbiditäten sind ein wichtiger Einflussfaktor auf die von Patient\*innen eingenommenen Medikamente. Patient\*innen mit vielen Medikamenten weisen meist eine höhere Krankheitslast auf, da oft mehrere Substanzen von Nöten sind, um eine Krankheit richtig zu behandeln, jedoch können die verschiedenen Grunderkrankungen medikamentös auch gut eingestellt sein. Die intuitiv erscheinende Assoziation Polypharmazie – postoperative Komplikationen kann aber auch anfällig für Verzerrung sein (46), denn neben der Krankheitslast ist bei einer zunehmenden Anzahl an Medikamenten auch das steigende Interaktions- und Nebenwirkungspotential zu berücksichtigen, welches sich möglicherweise nachteilig auswirkt (47). Die Interaktions- und Nebenwirkungsgefahr erhöht sich stetig mit einer steigenden Anzahl an Medikamenten, wird oft übersehen und führt möglicherweise zu einer Behandlung mit weiteren Medikamenten. Außerdem werden die Dosierungen zu selten an die veränderte Körperkonstitution und die reduzierte Funktion von Leber und Niere im Alter angepasst, sodass teilweise zu hohe Medikamentenspiegel im Körper vorherrschen, die wiederum das Nebenwirkungspotential begünstigen (48). Andererseits wird aber auch berichtet, dass bei über 60 % der älteren Patient\*innen eine Unterversorgung mit dringend für eine Krankheit indizierten Medikamenten bestehen kann (49).

Polypharmazie (hier definiert als die Einnahme von mindestens fünf verschiedenen Substanzen pro Tag, s. weiteres unter 2.4.1) und Frailty sind häufig untersuchte Instanzen in der Alterforschung (50, 51), wobei nur wenig über die gegenseitigen Auswirkungen bekannt ist, Polypharmazie jedoch als begünstigend für Frailty angesehen werden kann (52).

Laut Gutiérrez-Valencia et al. (53) kann sich eine Interaktion von Medikamenten und Gebrechlichkeit auf physiologische Veränderungen, multiple Pathologien, chronische Krankheiten, Lebenserwartung und den funktionellen oder kognitiven Status auswirken. Weiterhin ist es möglich, dass Frailty die Pharmakokinetik- und Dynamik von Medikamenten beeinflusst, ebenso wie auch ihre Toxizität und therapeutische

Wirksamkeit (53). Es wird sogar diskutiert, ob eine Reduktion von Polypharmazie eine Strategie sein könnte, um Frailty zu verhindern bzw. mit Frailty besser umzugehen (53). Im perioperativen Setting existieren Studien, welche eindeutig signifikante und nachteilige Assoziationen zwischen der präoperativen Medikationsbelastung und dem Outcome belegen (54, 55). Auch gibt es aktuelle Literatur über den Zusammenhang von nichtchirurgischen Patient\*innen und Polypharmazie mit einer erhöhten Rate an Stürzen, einem schlechten Funktionszustand, einem erhöhten Risiko an Hüftfrakturen, unerwünschten Arzneimittelereignissen, einer erhöhten Rate an ungeplanten Krankenhauseinweisungen, einem schlechten Selbstwertgefühl und einer erhöhten Sterblichkeit (56, 57). Einige der im Review von Fried et al. (56) untersuchten Studien konnten diese Polypharmazie – Outcome – Assoziation jedoch nicht nachweisen.

Insgesamt gibt es nur wenig wissenschaftliche Literatur, welche den Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Komplikationen nach einer Operation beleuchtet: Patient\*innen mit einer Hüftfraktur und Polypharmazie weisen ein erhöhtes Risiko für eine Wiederaufnahme auf (58) und werden mit der gleichen Medikation entlassen, die wohlmöglich zur Fraktur beigetragen hat (59). Mclsaac et al. (47) beschreibt den Zusammenhang zwischen Polypharmazie und verminderter postoperativer Überlebensdauer, einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen und einer höheren Beanspruchung der Gesundheitsressourcen bei älteren Patient\*innen im Zusammenhang mit größeren elektiven nichtkardiochirurgischen Operationen. Es scheint demnach eine Assoziation zwischen Polypharmazie und dem Risiko des Auftretens von postoperativen Komplikation zu geben, jedoch wird die Kausalität der Polypharmazie-Outcome-Assoziation in Frage gestellt (47).

Der medizinische Fortschritt hat zu einer besseren Behandlung chronischer Gesundheitszustände geführt; eine unbeabsichtigte Folge jedoch ist ein eskalierender Trend in der Polypharmazie (46). Aufgrund der obigen Hinweise ist Polypharmazie ein vielversprechender Parameter, dessen Assoziation mit postoperativen Komplikationen eine nähere Betrachtung lohnt.

### **1.3.2 Mini-Cog**

Das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigungen wird zunehmend als ein negativer Beitrag zum Behandlungsergebnis anerkannt und ein schlechtes Testergebnis im Mini-Cog ist teilweise bereits als ein unabhängiger Risikofaktor für ein erhöhtes Auftreten von Komplikationen identifiziert worden (60).

Bisher gibt es einige Studien, welche kognitive Beeinträchtigungen mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen, längeren Krankenhausaufenthalten, einer höheren Entlassungsrate in institutionelle Pflegeeinrichtungen, einer höheren 30-Tage-Wiedereinweisungsrate und einer höheren 6-Monatsmortalität in Verbindung bringen (60, 61). Ebenso ist das Risiko für ein postoperatives Delir erhöht (62). Bei hospitalisierten dementen Patient\*innen sind außerdem die Raten potenziell vermeidbarer Komplikationen wie insbesondere Harnwegsinfektionen, Dekubitus und Pneumonien höher als bei hospitalisierten Nicht-Demenzpatient\*innen (63). Demenzpatient\*innen benötigten insgesamt mehr medizinische Ressourcen, verursachen höhere Ausgaben im Krankenhaus und weisen besonders solche postoperative Komplikationen auf, welche im Anfangsstadium nur mit geringer Wahrscheinlichkeit erkannt werden, z.B. akutes Nierenversagen, Sepsis und Schlaganfall (64).

Ebenso gibt es aber auch Studien, welche diesen Zusammenhang nicht unbedingt unterstützen können: Zietlow et al. (65) beschrieb keinen signifikanten Unterschied der kumulativen postoperativen Komplikationen zwischen Patient\*innen mit und ohne kognitiven Beeinträchtigungen. Ein Review von Luan Erfe et al. (66) bezogen auf primäre Knieendoprothetik attestiert eine moderate Evidenz zwischen präoperativer kognitiver Beeinträchtigung und dem Risiko für ein postoperatives Delir, einer längeren Verweildauer und einer Entlassung in eine anderweitige Gesundheitseinrichtung. Nur eine schwache Evidenz besteht für kurz- und mittelfristige Komplikationen im Krankenhaus sowie Mortalität (66).

Die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung im Vorhinein einer Operation kann eine verbesserte Versorgung während des stationären Aufenthaltes, vor allem im Rahmen einer Delir-Prophylaxe ermöglichen (z.B. perioperative Medikation, reorientierende Maßnahmen wie Brille, Hörgeräte etc.). Angehörige könnten z.B. von vornherein mehr in Entscheidungen mit einbezogen werden, es bestünde mehr Zeit, rechtliche Angelegenheiten (im Sinne von Patientenverfügungen) zu regeln und eine Förderung dementer Patient\*innen seitens speziell geschultem Personal kann erfolgen (67).

Der Mini-Cog dient als sensitives Screening-Instrument für kognitive Beeinträchtigung und Demenz (68), wobei ein schlechtes Ergebnis bei diesem Test noch keine Diagnose ergibt (69). Der Mini-Cog wurde im Jahr 2000 von Borson et al. entwickelt und wird nicht von Bildung oder Sprachkenntnissen beeinflusst (70). Er ist ein schnelles und einfach zu validierendes Testinstrument, wobei die Exekutivfunktion und das Erinnerungsvermögen mit Hilfe einer Uhrzeichenaufgabe und einer drei-Worte-Erinnerung mit einem geringen

Maß an Beobachtbarvariabilität gemessen wird (71). Als kognitiver Stresstest bewertet er die kognitive Reserve in akuten Stresszuständen für die Bereiche exekutive Dysfunktion und Erinnerung (72).

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Testergebnis des Mini-Cog und postoperativen Komplikationen ist – wie oben gezeigt - bereits Thema der aktuellen Forschung (60-63). Die Richtung dieses Zusammenhanges soll in dieser Arbeit weiter erforscht werden.

### **1.3.3 Häusliche Lebenssituation**

Die häusliche Lebenssituation von älteren Menschen wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit Frailty untersucht (73, 74) und nicht in Verbindung mit der Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen. Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass im Pflege- und Wohnheim lebende Menschen (mit möglicherweise weniger funktioneller Kapazität, geringeren Reserven und mehr oder schwerwiegenderen Komorbiditäten) eher postoperative Komplikationen erleiden als zu Hause lebende Personen, was dieser auf den ersten Blick offensichtliche Parameter auch suggeriert. Jedoch ergibt die unten dargestellte Analyse der Literatur, dass es hinsichtlich anderer, nicht postoperativer Komplikationen, unterschiedliche Tendenzen gibt. Es wurde keine Studie gefunden, welche die postoperativen Komplikationen bei Heimbewohnern und bei älteren zu Hause lebenden Menschen vergleicht, weshalb im Folgenden andere, verwandte Aspekte dargestellt werden sollen, die in Bezug auf den Parameter der häuslichen Lebenssituation interessant sind:

Das Alleinleben ist assoziiert mit einer höheren Rate an Frailty, wodurch ein Screening auf Frailty bei alleinlebenden Menschen sinnvoll erscheint (73). Da Frailty jedoch ein Prädiktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen ist (75), liegt es nahe, auch den Zusammenhang des Auftretens von postoperativen Komplikationen und der häuslichen Lebenssituation direkt zu untersuchen.

In einer jüngeren Studie wurde der Zusammenhang „allein lebend“ und nachteilige gesundheitliche Folgen („adverse health outcomes“) eher widerlegt, vielmehr scheint das soziale Netzwerk insgesamt Einfluss auf den Gesundheitsstatus zu haben (76). Soziale Unterstützung bzw. soziale Faktoren erhalten neben rein medizinischen Fakten im Zusammenhang mit Komplikationen in der Literatur immer mehr Aufmerksamkeit, so z.B. dass eine geringe soziale Unterstützung mit einem erhöhten Risiko einhergeht, ein postoperatives Delir zu entwickeln (77). Weiterhin wurde in der Literatur die häusliche

Lebenssituation in Zusammenhang mit der Zeit bis zur Entlassung untersucht, wobei hier das alleine wohnen zu einer längeren Aufenthaltszeit führte (78). Die eigene Einschätzung, sich nach einer Operation nicht alleine versorgen zu können, erhöht ebenfalls das Auftreten von chirurgischen und geriatrischen Komplikationen (79). Auf den Unterschied „zu Hause lebend“ und „Wohnen in einem Pflegeheim“ geht eine Studie ein und bemerkt, dass die funktionelle Mobilität und die Unabhängigkeit (im Sinne der qualitativen Kognition und dem Aktivitätslevel (80)) der Heimbewohner\*innen größer ist als bei Menschen, die zu Hause leben, dass aber bei ersteren gleichzeitig eine höhere Rate an depressiven Symptomen auftritt und die Lebensqualität niedriger ist (81). Eine andere Studie geht explizit auf die drei bis viermal erhöhte Depressionsrate bei Pflegeheimbewohner\*innen ein und nennt als Risikofaktoren für Depressionen das Alter, Schmerzen, Sehbehinderung, Schlaganfall, funktionelle Einschränkungen, negative Lebensereignisse, Einsamkeit, mangelnde soziale Unterstützung und wahrgenommene Unzulänglichkeiten der Versorgung (82). Aufgrund der fehlenden Daten zur häuslichen Lebenssituation im Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen, aber Ergebnissen zu anderen Themen in Verbindung mit der häuslichen Lebenssituation in der Literatur, die jedoch teilweise für zu Hause lebende, teilweise für Heimbewohner bessere Behandlungsergebnisse aufzeigen, soll der Parameter der häuslichen Lebenssituation in dieser Arbeit hinsichtlich des postoperativen Outcomes analysiert werden. Die häusliche Lebenssituation könnte dann als einfacher Parameter dienen, um auf möglicherweise auftretende Komplikationen aufmerksam zu machen.

#### **1.4 Zielsetzung der Studie**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob die drei ausgewählten und oben erläuterten Parameter allein oder im Modell das gehäufte Auftreten von postoperativen Komplikationen vorhersagen können und im Klinikalltag eine greifbare Hilfe für eine bessere Entscheidungsfindung darstellen, als dies bestehende Risikobewertungsmethoden tun. Vorausgehend wird somit analysiert, ob und wie genau postoperative Komplikationen mit Hilfe bereits bestehender Risikobewertungsmethoden wie dem oben erwähnten Phänotyp nach Fried et al. bzw. der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) (83) und dem Charlson's Komorbiditätsindex (CCI) (84) vorhergesagt werden können. Im letzten Schritt soll evaluiert werden, wie eine Kombination aus den drei Parametern, den signifikanten Ausprägungen der

Risikobewertungsmethoden und möglichen Confoundern postoperative Komplikationen vorhersagen kann. Der primäre Endpunkt ist das Auftreten von Komplikationen; der sekundäre Endpunkt betrifft die mögliche Verbesserung des Vorhersagewertes von Komplikationen durch die Analyse von Modellen, welche die Parameter Polypharmazie, Mini-Cog und häusliche Lebenssituation beinhalten.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist demnach, ob die Auswertung der drei Parameter (ggf. in Kombination mit weiteren Variablen) den Vorhersagewert für das Auftreten der fünfzehn häufigsten postoperativen Komplikationen nach dem American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) (85) verbessern kann.

## 2 Patient\*innen und Methoden

### 2.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Die Auswertung der routinemäßig erhobenen Patient\*innendaten beinhaltete Patient\*innen (m/w)  $\geq 65$  Jahren im Rahmen der präoperativen Visite vor einer elektiven und nicht kardiochirurgischen Operation auf dem Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin über einen Zeitraum von zehn Monaten von Juni 2016 bis März 2017. Bei dieser Routine-Frailty-Erhebung handelte es sich um eine „Standard Operation Procedure“ (SOP) im Rahmen der Prämedikationsanamnese an der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Eine Teilnahme konnte jedoch immer abgelehnt werden. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Dieses Vorgehen ist durch eine Genehmigung der Ethik-Kommission (EA1/227/16) der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Vorsitzender Prof. R. Uebelhack) vom 08. August 2016 abgedeckt. Aufgrund der Erhebung von Routinedaten konnte auf das Erfordernis der schriftlichen Zustimmung nach Aufklärung seitens der Patient\*innen verzichtet werden. Die Studie wurde retrospektiv registriert bei ClinicalTrials.gov (NCT03382054).

Zu den Ausschlusskriterien der zu operierenden Gesamtpatient\*innenanzahl gehörten:

- Patient\*innen unter 65 Jahren
- Verfahren ohne Anästhesie
- Verfahren ohne Operation
- Nicht-elektive Operationen
- Aus anderen Gründen nicht erfasste Operationen: Verweigerung, Sprachbarriere, Patient\*innen auf der Station nicht angetroffen, unzureichende Daten

Die erhobenen Frailty-Assessments wurden noch einmal hinsichtlich folgender Punkte kontrolliert und bei Zutreffen des Kriteriums ausgeschlossen:

- Mehrfache Frailty-Assessments (in solch einem Fall wurde das erste Frailty-Assessment verwendet)
- Abgesagte/verlegte Operationen
- Patient\*innen mit kardiochirurgischen Operationen

Patient\*innen, die nicht das komplette Assessment durchgeführt hatten, wurden zunächst mit berücksichtigt. Eine weitere Sichtung der Daten zur Korrektheit der Einschlusskriterien wurde durch Doktoranden des Teams im September 2018 vorgenommen. Dies geschah durch eine Kontrolle der Daten aller in die Analyse eingeschlossenen stationären Patient\*innen und einer Stichprobe von 100 ambulanten

Patient\*innen. Hier wurden im Rahmen einer Plausibilitätsprüfung noch einmal einzelne versehentlich enthaltene Fälle aus dem Datensatz ausgeschlossen. Gründe dafür waren:

- Eine Operation vor dem Frailty-Assessment unter derselben klinischen Fallnummer bzw.
- Fälle, bei denen mehrere Operationen unter derselben Fallnummer erfolgten und das Datum des Frailty-Assessments nicht klar war.

In diesen Fällen war nicht erkennbar, in welchem Zustand sich die Patient\*innen vor der ersten Operation befanden bzw. woraus nun genau die Komplikationen resultierten.

## **2.2 Charité Frailty – Screening und Datenerfassung**

Jeweils ein/e Assistent\*in (Medizinstudierende aus dem Doktoranden-Team) befragte und untersuchte die Patient\*innen in der Prämedikationsambulanz. Zuvor wurden alle Untersuchenden von dem für die Qualitätssicherung von Frailty zuständigen Oberarzt geschult. Der/die Assistent\*in suchte die in der Prämedikationsambulanz wartenden Patient\*innen vor ihrem Gespräch mit dem/der Anästhesist\*in im Rahmen ihrer OP-Vorbereitung auf und führte die Befragung und Untersuchung in einem separaten Raum durch. Ebenso begab sich der/die Assistent\*in - ausgestattet mit dem Frailty-Equipment – zu den bereits auf periphere Stationen aufgenommenen Patient\*innen, um dort den Screeningbogen auszufüllen. Der Aufwand eines Frailty-Assessments war dabei gering: Neben einer Dauer von ca. zehn Minuten wurden als Equipment nur der papierbasierte Fragebogen benötigt sowie das Handkraftmessgerät, eine Stoppuhr, ein Maßband plus kleine Klebestreifen für die Markierung der Gehstrecke und ein Stuhl.

Erhoben wurden die Patient\*innendaten mittels eines Fragebogens, welcher zur fokussierten Erhebung präoperativ relevanter geriatrischer Assessments in der Anästhesieambulanz entwickelt worden war (4). Es wurden verschiedenste Parameter der einzelnen Patient\*innen erfragt, welche einen umfassenden Eindruck des Zustandes dieser abbilden sollen. Unter anderem wurden die folgenden, für diese Arbeit relevanten Parameter abgefragt: Prämedikation in der Ambulanz oder auf der Station, Größe, Gewicht, unbeabsichtigter Gewichtsverlust  $\geq 5$  kg innerhalb eines Jahres, Komorbiditäten anhand des Charlson's-Komorbiditäts-Index (CCI) (86), Rauchen, Polypharmazie ( $\geq 5$  Medikamente) und Anzahl der täglichen Medikamente, Lebenssituation (alleinlebend etc.), Lebenszufriedenheit und Abgeschlagenheit. Unter den Fragen befanden sich mehrere Elemente aus dem DEGS 65 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in

Deutschland) (87) und einige Fragen aus dem GDS-5 (Geriatrische Depressionsskala) (88). Weiterhin wurden folgende Parameter erhoben: Leistungsumsatz durch das metabolische Äquivalent (MET) (89), Erfassung grundlegender Alltagsfunktionen (Barthel-Index) (90), Drei-Wörter-Uhrentest (70) bzw. Mini-Cog, Handkraft der dominanten Hand und Langsamkeit beim Gehen (25). Informationen über den ASA-Status und die chirurgische Disziplin wurden gewonnen aus den jeweils vor der Operation erfolgten Aufklärungen über die Anästhesie und das chirurgische Vorgehen. Angaben über die Diagnose für die Zeit des Krankenhausaufenthaltes und die Komorbiditäten wurden abgeleitet aus der Krankenhaus-Datenbank gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Das primäre Ergebnis war die Inzidenz und die Art der postoperativen Komplikation, welche zum Zwecke der Vergleichbarkeit nach dem NSQIP-System dokumentiert wurden. Das Screening-Personal für gebrechliche Patient\*innen hat die auftretenden Komplikationen weder dokumentiert noch bewertet (Minimierung der Messverzerrung). Das Outcome im Sinne des Vorliegens postoperativer Komplikationen wurde von Spezialist\*innen für Gesundheitsdokumentation in der Krankenhausdatenbank dokumentiert, welche keine Verbindung zu dieser Studie aufwiesen. Die Krankenhausdiagnosen wurden retrospektiv auf das Vorhandensein oder Fehlen von ICD-10-Codes, die den NSQIP-Komplikationen entsprechen, untersucht. Der Gebrechlichkeitsstatus der Patient\*innen wurde in der physischen Patient\*innenakte dokumentiert. Es wurden keine spezifischen Empfehlungen für die Behandlung gebrechlicher Patient\*innen gegeben (Minimierung des Performance Bias).

### **2.3 Verwendung bestehender Risikobewertungsmethoden**

Bereits etablierte körperliche Risikobewertungsmethoden sind ebenfalls Bestandteil des Screeningbogens oder aber wurden routinemäßig präoperativ erhoben. Durch diese im Folgenden genauer beschriebenen Instrumente wurden die Patient\*innen charakterisiert, um ein umfassenderes Bild ihres körperlichen Zustandes zu erhalten. Aus einer Kombination dieser Risikobewertungsmethoden mit den drei gewählten Parametern Polypharmazie, Mini-Cog und häusliche Lebenssituation soll eine Vorhersagemöglichkeit von Komplikationen und des postoperativen Verlaufes generiert werden. Im Folgenden werden die drei verwendeten Risikobewertungsmethoden und deren Hintergrund kurz dargestellt.

### 2.3.1 Frailty-Score

Als eine Basis dieser Arbeit wurden die Patient\*innen eingeteilt in die am weitest verbreiteten Frailty – Kategorien nach Fried et al. aus dem Jahr 2001 (25), wonach Frailty allein als physiologisches Syndrom beschrieben wird (24). Für die Bestimmung von Frailty nach Fried et al. werden fünf verschiedene Punkte eruiert, wovon zwei Punkte eine praktische Durchführung erfordern (Handkraftmessung und Gehgeschwindigkeit) und drei Punkte durch Fragen erfasst werden können. Bei Zutreffen von drei oder mehr der fünf Kriterien nach Fried et al. werden die Patient\*innen als frail, bei Zutreffen von ein bis zwei Kriterien als intermediär frail (pre-frail) klassifiziert. Trifft kein Kriterium zu, gelten die Patient\*innen als nicht-frail (non-frail). Leichte Modifikationen wurden bezüglich der Fried-Kriterien in Anpassung an eine leichtere Datenerhebung hierzulande vorgenommen: Der Gewichtsverlust wurde in Kilogramm und nicht in Pounds gemessen, mit einem Cut-Off von mindestens 5 kg statt über 10 libra. Weiterhin wurden metabolic equivalent tasks (METs) verwendet, anstatt Kilokalorien/Woche (kCal/w), da auch bei den METs die körperliche Aktivität in niedrig, mittelgradig und hoch eingestuft werden kann, was nach Fried et al. wichtig ist. Werte < 3 gelten bei den METs als ein niedriges physisches Aktivitätslevel (91). Patient\*innen mit > 2 fehlenden der 5 möglichen Frailtykriterien wurden ebenso wie in der Originalarbeit von Fried et al. in der Gesamtanalyse nicht mit berücksichtigt.

*Tabelle 1: Darstellung der Frailty-Kriterien (angepasst nach Fried et al. (25) und Birkelbach et al. (23))*

Frailty-Kriterien	Beschreibung										
<b>Gewichtsverlust/Sarkopenie</b> (Verlust von Muskelmasse)	Selbst berichteter unbeabsichtigter Gewichtsverlust $\geq 5$ kg innerhalb des letzten Jahres oder bei einem Follow-Up $\geq 5$ % des Gewichtes zum Vorjahr										
<b>Schwäche: Verminderte Handkraft</b> (dominante Hand), bereinigt nach Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI)	<table border="0"> <tr> <td>Männlich</td> <td>Weiblich</td> </tr> <tr> <td>BMI <math>\leq 24</math>: <math>\leq 29</math> kg</td> <td>BMI <math>\leq 23</math>: <math>\leq 17</math> kg</td> </tr> <tr> <td>BMI 24,1 – 26: <math>\leq 30</math> kg</td> <td>BMI 23,1 – 26: <math>\leq 17,3</math> kg</td> </tr> <tr> <td>BMI 26,1 – 28: <math>\leq 30</math> kg</td> <td>BMI 26,1 – 29: <math>\leq 18</math> kg</td> </tr> <tr> <td>BMI &gt; 28: <math>\leq 32</math> kg</td> <td>BMI &gt; 29: <math>\leq 21</math> kg</td> </tr> </table>	Männlich	Weiblich	BMI $\leq 24$ : $\leq 29$ kg	BMI $\leq 23$ : $\leq 17$ kg	BMI 24,1 – 26: $\leq 30$ kg	BMI 23,1 – 26: $\leq 17,3$ kg	BMI 26,1 – 28: $\leq 30$ kg	BMI 26,1 – 29: $\leq 18$ kg	BMI > 28: $\leq 32$ kg	BMI > 29: $\leq 21$ kg
Männlich	Weiblich										
BMI $\leq 24$ : $\leq 29$ kg	BMI $\leq 23$ : $\leq 17$ kg										
BMI 24,1 – 26: $\leq 30$ kg	BMI 23,1 – 26: $\leq 17,3$ kg										
BMI 26,1 – 28: $\leq 30$ kg	BMI 26,1 – 29: $\leq 18$ kg										
BMI > 28: $\leq 32$ kg	BMI > 29: $\leq 21$ kg										
<b>Schlechte Ausdauer/ Abgeschlagenheit:</b> Antwort mit C oder D zur folgenden Frage	Selbst berichtete Erschöpfung (steht im Zusammenhang mit dem Trainingsstadium/als Indikator für $VO_2$ max und ist prädiktiv für Herz-Kreislauf-Erkrankungen). Wie oft traf in der letzten Woche folgendes zu: „Ich hatte das Gefühl, dass alles, was ich tat, eine Anstrengung war“ oder „Ich konnte nicht loslegen“. <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Selten oder niemals (&lt; 1 Tag)</li> <li>b) Manchmal (1-2 Tage)</li> <li>c) Ca. die Hälfte der Zeit (3-4 Tage)</li> </ul>										

	d) Die meiste Zeit	
<b>Gehgeschwindigkeit:</b> Langsamer Gang für 15 Fuß (= 4,57 m) mit dynamischem Start und angepasst nach Geschlecht und Größe	Männlich Größe ≤ 173 cm: ≥ 7 s Größe > 173 cm: ≥ 6 s	Weiblich Größe ≤ 159 cm: ≥ 7 s Größe > 159 cm: ≥ 6 s
<b>Niedriges physisches Aktivitätslevel</b>	Verbrennen von weniger als einer bestimmten Menge an Kilokalorien durch physische Aktivität pro Woche (Frauen < 270 kcal, Männer < 383 kcal), Metabolisches Äquivalent < Stufe 3	

### 2.3.2 American Society of Anesthesiologists (ASA)

Das ASA-Klassifikationssystem (83) ist ein viel genutztes Scoring-System zur Beurteilung und zur Kommunikation der medizinischen Komorbiditäten von Patient\*innen vor einer Anästhesie (92). Es geht zurück auf eine Veröffentlichung im Jahr 1941, welche zum Ziel hatte, das operative Risiko von Patient\*innen systematisch einzuordnen (93).

Bei den Modellberechnungen soll das Risiko von Patient\*innen mit höherer ASA-Klasse ( $\geq 3$ ) gegenüber Patient\*innen mit niedrigerer ASA-Klasse ( $< 3$ ) verglichen werden. Eine Tabelle zur Übersicht der ASA-Stufen befindet sich in folgender Tabelle 2.

*Tabelle 2: Übersicht der ASA-Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (92)*

ASA-Klassifikation	Definition	Beispiele
<b>ASA I</b>	Normaler, gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, kein oder nur minimaler Alkoholkonsum
<b>ASA II</b>	Patient mit leichter systemischer Erkrankung	Leichte Krankheiten ohne wesentliche funktionelle Einschränkungen, z.B. aktueller Raucher, sozialer Alkoholtrinker, Schwangerschaft, Fettleibigkeit (BMI > 30 - < 40), gut kontrollierter DM/HTN, leichte Lungenerkrankung
<b>ASA III</b>	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	Wesentliche funktionelle Einschränkungen: Eine oder mehrere mittelschwere bis schwere Krankheiten, z.B. schlecht kontrollierter DM oder HTN, COPD, krankhafte Fettleibigkeit (BMI $\geq 40$ ), aktive Hepatitis, Alkoholabhängigkeit oder -missbrauch, implantierter Schrittmacher, mäßige Verringerung der Ejektionsfraktion, ESRD, die regelmäßig einer Dialyse unterzogen wird, Anamnese (> 3 Monate) von MI, CVA, TIA oder CAD/Stents
<b>ASA IV</b>	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine	Z.B. kürzlich (< 3 Monate) MI-, CVA-, TIA- oder CAD/Stents, anhaltende Herzschämie oder schwere Klappenfunktionsstörung, starke Reduktion der

	ständige Bedrohung für das Leben darstellt	Ejektionsfraktion, Sepsis, DIC, ARDS oder ESRD mit nicht regelmäßig durchgeführter geplanter Dialyse
<b>ASA V</b>	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine ständige Bedrohung für das Leben darstellt	Z.B. rupturiertes Abdominal-/Thoraxaneurysma, massives Trauma, intrakranielle Blutung mit Masseneffekt, ischämischer Darm angesichts einer signifikanten Herzpathologie oder Funktionsstörung mehrerer Organe/Organsysteme
<b>ASA VI</b>	Deklariertes hirntoter Patient, dessen Organe zu Spenderzwecken entnommen werden	

### 2.3.3 Charlson's Komorbiditäts-Index (CCI)

Der Komorbiditätsindex von Charlson et al. (84) wurde 1987 entwickelt, um begleitende Erkrankungszustände bei Patient\*innen zu klassifizieren, welche das Mortalitätsrisiko erhöhen. Er wurde an 604 allgemein-internistischen Patient\*innen entwickelt und an 685 Brustkrebspatientinnen getestet. Der CCI wird besonders in prospektiven Ansätzen zur Klassifizierung komorbider Zustände angewandt, um das Patient\*innenoutcome hinsichtlich Komplikationen und Mortalität in longitudinalen Studien vorherzusagen (84). Es ist die in der Literatur am häufigsten verwendete Komorbiditätsskala und wurde besonders bei onkologischen Populationen eingesetzt (94). Der gewichtete Score erfasst sowohl die Anzahl der Komorbiditäten als auch ihre Schwere und in einer altersadaptierten Version zusätzlich das Alter (86). Es werden jeweils 19 verschiedene Vorerkrankungen entsprechend ihres relativen Risikos für die Ein-Jahres-Mortalität mit einem vordefinierten Faktor von 1, 2, 3 oder 6 bewertet. Anschließend wird ein Summenscore für jede Patientin/jeden Patienten errechnet. Die altersadaptierte Version addiert beginnend mit der fünften Altersdekade pro Dekade einen weiteren Punkt zur Gesamtpunktzahl hinzu. Zur leichteren Erfassung und Verständlichkeit wurden bei der Patient\*innenbefragung die einzelnen Variablen des CCI teilweise etwas abgeändert (s. Tabelle 9 auf Seite 41). In dieser Arbeit soll der CCI als Risikobewertungsmethode separat im Modell analysiert werden. Die jeweils einzelnen begleitenden Erkrankungszustände sind jedoch hinsichtlich der Analyse postoperativer Komplikationen noch interessanter, da hier einzelne, für postoperative Komplikationen relevante Erkrankungen herausgefiltert werden können und dies die präoperative Risikoeinschätzung erleichtert. Daher sollen die einzelnen Krankheiten des CCI, ähnlich

einer Confounder-Analyse für Komorbiditäten hinsichtlich ihrer Relevanz für postoperative Komplikationen ausgewertet werden. Erkrankungen in der Anamnese, die eine erhöhte Chance für das Auftreten postoperativer Komplikationen zeigen, könnten mithin in ein Vorhersagemodell integriert werden. Eine Tabelle zur Übersicht der Erkrankungen des CCI (und die Analyse ihres Einflusses auf postoperative Komplikationen) befindet sich im Ergebnisteil dieser Arbeit auf Seite 41 in Tabelle 9.

## **2.4 Parameter zur Komplikationsvorhersage**

### **2.4.1 Polypharmazie**

Es existieren unterschiedliche Definitionen von Polypharmazie in der Literatur. Zumeist variiert der Begriff Polypharmazie in der Bedeutung zwischen der Einnahme von mehr als 4 oder mehr als 6 verschiedenen Substanzen (56). Im Folgenden wird Polypharmazie als die Einnahme von fünf oder mehr verschiedenen (auch nicht verschreibungspflichtigen) Medikamenten (= Präparaten) definiert (36), wobei nicht relevant ist, wenn diese z.B. mehrmals täglich eingenommen werden.

Im Rahmen des Parameters Polypharmazie wird ausgewertet, ob Polypharmazie vorlag (ja/nein) und falls ja, ob dies zum vermehrten Auftreten von Komplikationen geführt hat. Weiterhin wird ergänzend auch die Anzahl der Medikamente pro Tag bzw. der Zusammenhang einer steigenden Anzahl an Medikamenten mit dem vermehrten Auftreten postoperativer Komplikationen untersucht.

### **2.4.2 Mini-Cog**

Bei der Durchführung des Mini-Cog werden den Patient\*innen zunächst drei Wörter genannt, die sie einmal wiederholen und sich anschließend merken sollen. Die Worte lauten zum Beispiel „Buch, Haus, Blume“. Anschließend sollen die Patient\*innen alle zwölf Ziffern einer Uhr in einen vorgegebenen Kreis malen und dazu zwei Zeiger in der Position „zehn Minuten nach elf“. Als letztes werden die Patient\*innen gebeten, die drei zuvor genannten Begriffe noch einmal zu wiederholen. Zur Durchführung dieses Tests werden ca. drei Minuten benötigt, da nach diesem Zeitraum das Malen der Uhr abgebrochen werden soll um nach den drei zuvor genannten Worten zu fragen (95). Der Mini-Cog gehörte im Setting dieser Studie zu den Routinedaten, wird aber an anderen Kliniken präoperativ zumeist nicht routinemäßig evaluiert.

Für die Auswertung des Mini-Cog gibt es verschiedene Möglichkeiten, jedoch besteht zwischen der Original-Auswertung nach Borson et al. (70) und der farbkodierten Auswertung des Mini-Cog nach Kamenski et al. (68) nach Aussage des letztgenannten Autors eine nahezu perfekte Übereinstimmung der beiden Bewertungsmethoden. Daher wird im Folgenden die Originalauswertung nach Borson et al. herangezogen.

Im Rahmen des Parameters Mini-Cog wird zum einen ausgewertet, ob der Mini-Cog mit 0-2 Punkten (empfohlener und validierter Cut-Score für Demenz, aber viele Personen mit klinisch bedeutsamen kognitiven Beeinträchtigungen erreichen auch höhere Werte (70)) oder mit 3-5 Punkten abgeschlossen wurde. 3–5 Punkte bedeutet das bessere Ergebnis in diesem Test und erfordert zumindest das korrekte Malen der Ziffern und Zeiger einer Uhr (mit vorgegebener Uhrzeit) und das Erinnern eines Wortes oder aber das Erinnern von allen drei vorgegebenen Wörtern bei Malen einer falschen Uhr. Das Ergebnis von 0–2 Punkten beinhaltet entweder das Merken von maximal 2 Wörtern oder aber das korrekte Zeichnen des Ziffernblattes plus Zeiger ohne das Merken eines einzigen Wortes. Evaluiert werden soll zum einen, ob bei einem schlechteren Ergebnis des Mini-Cog (0-2 Punkte) das Risiko, eine postoperative Komplikation zu erleiden, erhöht ist. Zum anderen wird auch untersucht, ob eine stetig abnehmende Punktzahl (von 5-0) beim Mini-Cog einen Zusammenhang mit einem vermehrten Auftreten von Komplikationen aufweist.

### **2.4.3 Häusliche Lebenssituation**

Die häusliche Lebenssituation wird im Screeningbogen durch die Information erfasst, ob die Patient\*innen bisher komplett alleine gelebt haben, bei der Familie oder einem rüstigen Partner, bei einem Lebenspartner, der selbst Hilfe braucht oder in einem Pflege- oder Wohnheim. Diese Einteilung wurde partiell entnommen aus dem Fragebogen zur Erfassung der sozialen Situation (SOS) nach Nikolaus (96), wobei in Letzterem nicht die Lebenssituation in einem Pflege- oder Wohnheim evaluiert wird und die verschiedenen Konstellationen des „zu Hause Lebens“ zum Teil unterschiedlich bewertet werden. Um die Gegensätze jedoch deutlicher darzustellen, wird in dieser Arbeit nur auf den Unterschied „zu Hause wohnend“ (entweder alleine, mit rüstigem Partner/Familie oder mit hilfsbedürftigem Partner) und „nicht zu Hause wohnend“ (in Pflege oder im Wohnheim) eingegangen. Die Hypothese hinter dieser Vereinfachung ist Folgende:

Ein Mensch, der komplett alleine lebt bzw. mit einem Partner, der selbst Hilfe braucht (was eine enorme Belastung darstellen kann), ist jedoch noch ausreichend selbständig um sich und ggf. noch seinen Partner zu versorgen oder es sind Strukturen vorhanden

(Familie/Pflegedienst/Freunde etc.), welche den/die Patienten/in in seiner Selbständigkeit unterstützen und darüber hinaus im besten Fall auch sozial einbinden. Lebt die Person mit einem rüstigen Partner oder der Familie zu Hause, gibt es ein soziales Netzwerk bzw. Personen, die sich bei geringerer Selbständigkeit um diesen Menschen kümmern und eine Unterstützung im Leben dieser Person darstellen können. Bei einer Wohnsituation in Pflege oder im Wohnheim kann eine nicht mehr so große Selbständigkeit unterstellt werden und auch nicht solch eine umfassende familiäre Pflege, wie dies zu Hause bei geringerer Selbständigkeit nötig wäre. Insgesamt erscheint es demnach möglich, dass sich Patient\*innen in ihrem gewohnten Umfeld (zu Hause) aufgehobener und gebrauchter fühlen als in einem Pflegeheim und auch mehr Ressourcen bzw. Motivation aufweisen, in ihr häusliches Umfeld zurückzukehren. Die entscheidende Frage ist demnach, ob zu Hause lebende Menschen (mit möglicherweise limitierter Unterstützung, aber einer gewissen Unabhängigkeit) oder Menschen in einer Pflege-oder Wohneinrichtung (mit Aktivitäten, Pflegepersonal, Ärzt\*innen etc., aber weniger Unabhängigkeit) hinsichtlich postoperativer Komplikationen die besseren Ergebnisse erzielen.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob bei Patient\*innen, die in einer Pflegeeinrichtung/in einem Wohnheim leben, ein höheres Risiko besteht, postoperative Komplikationen zu erleiden als bei Patient\*innen, welche zu Hause wohnen.

## **2.5 Analyse von Confoundern**

Confounder bzw. Verzerrungs-oder Störfaktoren sollen bei den Berechnungen mit berücksichtigt werden. Als Confounder werden alle Stör bzw.- Einflussfaktoren definiert, welche gleichzeitig Auswirkungen auf die unabhängige(n) und abhängige(n) Variable(n) haben (97) und im vorliegenden Setting einen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen gehabt haben könnten. Nach Analyse der einschlägigen Literatur fallen als Confounder für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, welche sich aus den in dieser Studie erhobenen Daten ermitteln lassen, besonders ins Gewicht: Ein erhöhter oder auch erniedrigter BMI (98, 99), ein hohes Alter (99, 100), der funktionelle Status hinsichtlich der Lebenssituation (Activities of daily life (ADL), hier in Form des Barthel-Index (BI) (90)) (101, 102), die Lebensqualität (98, 103) (Quality of Life (QoL), vereinfacht durch die Frage „Sind Sie im Wesentlichen mit ihrem Leben zufrieden?“) und der Raucherstatus (104, 105). Die Ergebnisse des Barthel-Index wurden zur

Vereinfachung der Auswertung dichotomisiert. So gibt es von Shah et al. (106) die Einteilung in totale Abhängigkeit (0-20 Punkte), schwere Abhängigkeit (21-60 Punkte), mäßige Abhängigkeit (61-90 Punkte) und leichte Abhängigkeit (91-99 Punkte), wobei hier der 60/61-Scheidepunkt verwendet werden und hinsichtlich der Alltagsaktivitäten die Grenze zwischen schwerer und mäßiger Abhängigkeit gezogen werden soll. Diese möglichen Confounder werden mit Hilfe der Logistischen Regression kombiniert, womit evaluiert wird, wie groß ihr Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen ist.

## **2.6 Komplikationen nach NSQIP**

Nach dem Eingriff wurden die im Patient\*innendatenmanagementsystem (PDMS) mittels ICD-(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) kodierten Komplikationen bei allen Patient\*innen erfasst. Hieraus lassen sich die Komplikationen ableiten, welche nach NSQIP kodiert werden können. Diese Datenbank entstand Mitte der 1980er Jahre in den USA, um die chirurgischen Ergebnisse in 133 Krankenhäusern der ‚Veterans Administration‘ wegen einer hohen beobachteten Sterblichkeitsrate und vieler chirurgischer Komplikationen zu verbessern (107). Mittlerweile ist das ACS-NSQIP ein validiertes, risikoadjustiertes und ergebnisbasiertes Programm zur Messung und Verbesserung der nationalen Versorgungsqualität und bietet den teilnehmenden Kliniken risikoangepasste Vergleiche der 30-Tages-Ergebnisse ihrer chirurgischen Patient\*innen (108). Es versorgt die Krankenhäuser mit Daten, um fundierte Entscheidungen zur Versorgungsqualität zu treffen, diese zu verbessern und gleichzeitig Kosten und Komplikationen zu reduzieren (109). Es werden Informationen von vielen verschiedenen Operationen zusammengetragen (mit Ausnahme von Transplantationen und Traumata (108)) sowie Informationen zur Patient\*innendemographie und chirurgischen Kategorisierung (110). Über 150 Variable werden abgefragt, u.a. präoperative Risikofaktoren, intraoperative Parameter sowie die postoperative 30-Tages Mortalität und Morbidität. Dabei werden sowohl ambulante als auch stationäre Patient\*innen mit größeren chirurgischen Eingriffen („major surgical procedures“) eingeschlossen (111). Die Definition von „major surgical procedures“ wird bestimmt durch die Current Procedural Terminology (CPT®) Codes (112), welche von der American Medical Association herausgegeben werden und an welche die numerische Diagnosecodierung ICD-10-CM (Clinical Modification) anknüpft. Mittlerweile sind 692

Krankenhäuser dem ACS-NSQIP-Programm angeschlossen, davon der Großteil in den USA (113). Im Gegensatz zu anderen bekannten Klassifikationssystemen für Komplikationen beschreibt ACS-NSQIP die Komplikationen an sich; das Clavien-Dindo-System hingegen (114), welches ebenfalls häufig verwendet wird, beinhaltet eine Schweregradskala für auftretende Komplikationen von Grad I bis Grad 5 (115). Die standardisierten 15 ausgewerteten postoperativen Komplikationen nach NSQIP beziehen sich im Falle des untersuchten Patient\*innenkollektivs nicht unbedingt auf 30 Tage postoperativ, sondern wurden nur bis zum Ende des stationären Klinikaufenthaltes an der Charité erfasst. Von den 15 Komplikationen fallen 11 in die Kategorie „serious complication“ und 2 in die Kategorie „any complication“, nämlich Schlaganfall und oberflächliche Wundinfektion (116). Die Komplikation „Koma“ kommt im aktuellsten Benutzerhandbuch des ACS-NSQIP nicht mehr vor (117), wird aber in den vorliegenden Daten noch miterhoben.

Die Patient\*innendaten wurden retrospektiv hinsichtlich des Vorhandenseins oder des Fehlens von ICD-10-Codes untersucht, welche den NSQIP-Komplikationen entsprechen. Eine Aufzählung der ausgewerteten postoperativen Komplikationen erfolgt im Ergebnisteil in Tabelle 4 auf Seite 37 und eine detailliertere Beschreibung der Komplikationen mit den jeweiligen Kriterien ist im Benutzerhandbuch des ACS-NSQIP aus dem Jahr 2014 zu finden (118).

## **2.7 Statistische Analyse**

Die Auswertung der Daten wurde in einem explorativen Ansatz durchgeführt. Alle Daten während der Durchführungsphase zwischen Juni 2016 und März 2017 waren verfügbar und wurden hinsichtlich der Ausschlusskriterien analysiert.

Die deskriptive Statistik erfolgte bei nominalen und kategorialen Daten mittels absoluter Prozentangaben und Häufigkeiten; die Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgte bei diesen Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und bei mehreren geordneten unabhängigen Gruppen durch Verwendung des Chi-Quadrat-Trend-Tests bzw. Linear-mit-Linear-Zusammenhang bei SSPS. Bei metrischen und ordinalen Daten wurden der Median und die Spannweite sowie die 25 %-und 75 %-Perzentile (Quartile) angegeben. Die Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen bei diesen Daten erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Bei Testung zweier dichotomer Variablen ist die Korrelation als Maß des

Zusammenhangs mit dem Phi-Korrelationskoeffizienten angegeben. Bei einer Kreuztabelle größer als 2 x 2 wurde zur Berechnung Cramers` V und bei der Paarung metrisch mit nominal der Eta-Koeffizient genutzt. Bei den Korrelationsmaßen entspricht  $r = 0,10$  einem schwachen Effekt,  $r = 0,30$  einem mittleren Effekt und  $r = 0,50$  einem starken Effekt.

Mittels logistischer Regression wurden Vorhersagemodelle gebildet und zunächst analysiert, ob das Regressionsmodell insgesamt signifikant ist und einen Erklärungsbeitrag zur Vorhersage der abhängigen Variablen (dem Auftreten von Komplikationen) leisten kann. Im Falle der Signifikanz des Modells wurden die Regressionskoeffizienten auf ihre jeweilige Signifikanz hin überprüft. Der Einfluss der Variablen wurde über die Errechnung der Odds Ratio (OR) und des 95 % - Konfidenzintervalls (KI) interpretiert und damit die unabhängige Auswirkung von Parametern auf postoperative Komplikationen gezeigt. Beinhaltet das Konfidenzintervall den Wert eins nicht, ist ein signifikanter Einfluss anzunehmen. Die Modellgüte wurde anhand von Nagelkerkes  $R^2$  bewertet. Bei einem Wert  $< 0,1$  hat das Modell eine schlechte Erklärungsgüte, zwischen 0,1 und 0,3 eine mittlere Erklärungsgüte und  $> 0,5$  spricht für eine hohe Erklärungsgüte. Klassifizierungstabellen geben Aufschluss über den Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle.

Um Confounder zu ermitteln, wurden verschiedene Einflussfaktoren, die nicht in bis dato durchgeführte Berechnungen mit einbezogen wurden, im Rahmen einer Logistischen Regression analysiert. Ausgangscharakteristika, die nach dem Abgleich in der Logistischen Regression signifikant blieben, wurden in ein anschließendes logistisches Regressionsmodell (mit den drei Parametern Polypharmazie, Mini-Cog und häusliche Lebenssituation als weitere erklärende Variable) aufgenommen. Die Zielvariable der Regression waren eine oder mehrere Komplikationen.

Im Rahmen einer Multikollinearitätsanalyse bei linearer Regression werden die ersten kombinierten Modelle aus bestehenden Risikobewertungsmethoden, eigenen Parametern und Confoundern mit sich möglicherweise beeinflussenden Variablen auf das Bestehen einer starken Korrelation der unabhängigen Parameter hin überprüft. Eine Multikollinearität wurde unter einem Toleranzwert von 0,1 und einem Variance Inflation Factor (VIF) von über 10,0 angenommen.

Ein  $p < 0,05$  gilt als statistisch signifikant, wobei p-Werte explorativ betrachtet werden sollen. Präoperative und operative Daten wurden retrospektiv analysiert. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht. Die jeweilige Anzahl fehlender Werte für

sämtliche Berechnungen wurde angegeben, aber in den Rechnungen ausgeschlossen.  
Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Softwareprogramms IBM SPSS  
Statistics® (Mac SPSS, Version 25).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patient\*inneneinschluss

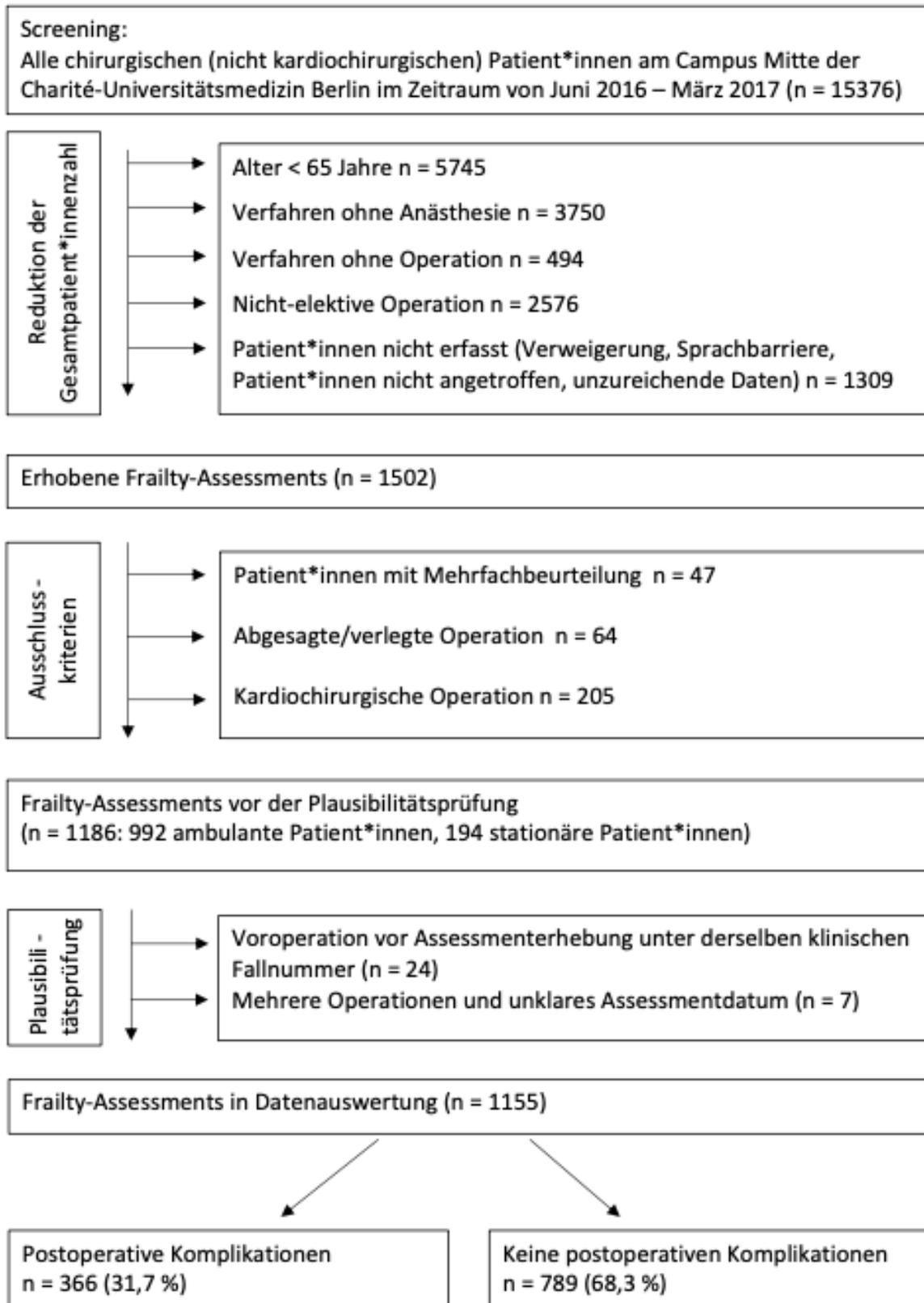


Abbildung 1: Ein- und Ausschlussbaum der berücksichtigten Patient\*innen

### 3.2 Demographische und biometrische Patient\*innendaten

Tabelle 3: Demographische und biometrische Patient\*innendaten

		Komplikation ja (%)	Komplikation nein (%)	Fehlend	Gesamt (%)
<b>Patient*innen</b>	Weiblich	175 (32,1)	370 (67,9)	0	545 (47,2)
	männlich	191 (31,3)	419 (68,7)		610 (52,8)
	Summe	366 (31,7)	789 (68,3)		1155 (100)
<b>Alter (Jahre)</b>	Median	74,00	74,00	0	74,00
	Spannweite	33; 65 – 98	27; 65 – 92		33 (65 – 98)
	Interquartilbereich	8	7		7
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Median	26,09	26,33	1	26,23
	Spannweite	27,70; 13,62 – 41,32	33,72; 17,07 – 50,78		37,16
	Interquartilbereich	5,82	5,90		5,81
<b>OP-Fach</b>	Orthopädie	74 (19,6)	303 (80,4)	0	377 (32,6)
	Urologie	157 (60,2)	104 (39,8)		261 (22,6)
	HNO/Phoniatrie	35 (17,5)	165 (82,5)		200 (17,3)
	Allgemeinchirurgie	73 (40,8)	106 (59,2)		179 (15,5)
	Gynäkologie	23 (24,2)	72 (75,8)		95 (8,2)
	Dermatologie	1 (2,9)	34 (97,1)		35 (3,0)
	Neurochirurgie	3 (37,5)	5 (52,5)		8 (0,7)

In die Studie wurden 1155 Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre eingeschlossen, welche im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017 im Rahmen der präoperative Visite vor einer elektiven nicht kardiochirurgischen Operation ambulant und stationär auf dem Campus Mitte der Charité-Universitätsmedizin Berlin gesehen wurden. Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika und die Komplikationsraten der verschiedenen operativen Fachrichtungen.

### 3.3 Häufigkeiten postoperativer Komplikationen

*Tabelle 4: Ausgewählte Komplikationen nach NSQIP (117) und Häufigkeiten im vorliegenden Patient\*innenkollektiv*

<b>Komplikation</b>	<b>Häufigkeit (%) bezogen auf alle Patient*innen mit Komplikationen</b>
URNINFEC (Harnwegsinfektion)	194 (40,17)
RETURNOR (Rückkehr in den OP)	105 (21,74)
RENAINSF (Niereninsuffizienz)	59 (12,21)
OUPNEUMO (Pneumonie)	24 (4,97)
REINTUB (Ungeplante Reintubation)	24 (4,97)
SUPINF (Oberflächliche Wundinfektion)	22 (4,55)
OTHSYSEP (Sepsis)	13 (2,69)
OTHDVT (Tiefe Venenthrombose/Thrombophlebitis)	9 (1,86)
WNDINFD (Tiefe Wundinfektion)	8 (1,66)
CDARREST (Herzstillstand)	6 (1,24)
PULEMBOL (Pulmonalembolie)	5 (1,04)
DEATH (Tod)	5 (1,04)
CDMI (Herzinfarkt)	3 (0,62)
CNSCVA (Schlaganfall)	3 (0,62)
CNSCOMA (Koma)	3 (0,62)
<b>Anzahl Patient*innen mit mind. einer Komplikation</b>	<b>366</b>
<b>Summe aller Komplikationen</b>	<b>483</b>

Die Art der Komplikation und die jeweiligen Häufigkeiten sind in Tabelle 4 zu sehen. Die Komplikationen wurden nur innerhalb des Zeitraumes erfasst, in dem sich die Patient\*innen stationär auf einer Station der Charité-Universitätsmedizin Berlin befanden. Eventuell später aufgetretene Komplikationen, weswegen unter Umständen eine Wiederaufnahme in ein anderes Krankenhaus stattfand, wurden nicht erfasst.

### 3.4 Analyse des Auftretens postoperativer Komplikationen

Mittels der drei verschiedenen Scores bzw. Risikobewertungsmethoden ließen sich die Patient\*innendaten durch die aus dem Fragebogen und dem OP-System (Copra) erfassten Daten hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen analysieren. Dies erfolgte jeweils einzeln nach dem Frailty-Status (modifiziert nach Fried et al.), nach dem körperlichen Zustand für die Durchführung einer Anästhesie mittels ASA-

Klassifikation und nach den Vorerkrankungen (mittels des CCI). Außerdem wurde das Auftreten postoperativer Komplikationen hinsichtlich der drei Parameter Polypharmazie, Mini-Cog und häuslicher Lebenssituation ausgewertet.

*Tabelle 5: Postoperative Komplikationen in der Auswertung mit bestehenden Risikobewertungsmethoden*

Assessment		Komplikation ja (%)	Komplikation nein (%)	p-Wert	Korrelation	Fehlend	Gesamt (%)
Frailty	non-frail	133 (27,0)	359 (73,0)	0,000 #2	0,124 #5	0	492 (42,6)
	pre-frail	173 (32,5)	360 (67,5)				533 (46,1)
	frail	60 (46,2)	70 (53,8)				130 (11,3)
ASA	ASA 1-2	191 (28,4)	481 (71,6)	0,004 #1	0,084 #4	2	672 (58,3)
	ASA 3-4	175 (36,4)	306 (63,6)				481 (41,7)
CCI	Median	5,00	5,00	0,000 #3	0,145 #5	0	-
	Spannweite	14; 2-16	14; 2-16				
	Interquartilbereich	4	4				

#1 Chi-Quadrat-Test, #2 Chi-Quadrat-Trend-Test, #3 Mann-Whitney-U-Test, #4 Phi, #5 Cramer's V

*Tabelle 6: Postoperative Komplikationen ausgewertet nach den drei ausgewählten Parametern*

Parameter		Komplikation ja (%)	Komplikation nein (%)	p-Wert	Korrelation	Fehlend	Gesamt (%)
Polypharmazie	Ja	193 (37,2)	326 (62,8)	0,000 #1	0,106 #4	9	519 (45,3)
	Nein	171 (27,3)	456 (72,7)				627 (54,7)
Medikamente/d	Median	5,00	4,00	0,000 #3	0,163 #6		-
	Interquartilbereich	6	4				
	Spannweite	30; 0 - 30	20; 0 - 20				
Mini-Cog	0-2 Punkte	128 (40,1)	191 (59,5)	0,000 #1	0,116 #4	25	319 (28,2)

	<b>3-5 Punkte</b>	228 (28,1)	583 (71,9)				811 (71,8)
<b>Mini-Cog stetig</b>	<b>0</b>	20 (60,6)	13 (39,4)	0,000 #2	0,142#5		33 (2,9)
	<b>1</b>	30 (36,1)	53 (63,9)				83 (7,2)
	<b>2</b>	78 (38,4)	125 (61,6)				203 (17,6)
	<b>3</b>	68 (28,1)	174 (71,9)				242 (21,0)
	<b>4</b>	70 (29,3)	169 (70,7)				239 (20,7)
	<b>5</b>	90 (27,3)	240 (72,7)				330 (28,6)
	<b>Median</b>	3,00	4,00				-
	<b>Interquartilbereich</b>	3,00	2,00				
<b>Spannweite</b>	6; 0 - 5	6; 0 - 5					
<b>Häusl. Lebenssituation</b>	<b>Pflege-o. Wohnheim</b>	11 (64,7)	6 (35,3)	0,003 #1	0,086#4	5	17 (1,5)
	<b>Zu Hause</b>	355 (31,3)	778 (68,7)				

#1 Chi-Quadrat-Test, #2 Chi-Quadrat-Trend-Test, #3 Mann-Whitney-U-Test, #4 Phi, #5 Cramer's V, #6 Eta

### 3.5 Vorhersagemodelle für postoperative Komplikationen

Für die Erstellung brauchbarer Vorhersagemodelle bzw. zur Analyse der vorhandenen Daten wurden zunächst die verschiedenen Risikobewertungsmethoden separat sowie die drei Parameter Polypharmazie, Mini-Cog und häusliche Lebenssituation zusammen als Vorhersagemodell ausgewertet. Daraufhin wurden die jeweils aussagekräftigen Varianten der Risikobewertungsmethoden mit dem Modell der drei ausgewählten Parameter in zwei Varianten plus Confoundern und den relevanten Ausprägungen des CCI mittels logistischer Regression kombiniert.

Tabelle 7: Die einzelnen Risikobewertungsmethoden als Vorhersagemodelle

Modelle	Fehlend	Signifikanz	OR mit KI	Modellgüte (%)	Prozentsatz d. Richtigen
<b>Frailty - Modell</b>	0	<b>0,000</b>		2,1	68,3 %
pre-frail vs. non-frail		0,058	1,297 (0,991 – 1,698)		
frail vs. non-frail		<b>0,000</b>	<b>2,314</b> <b>(1,554 – 3,445)</b>		
<b>ASA-Modell Gruppe 3/4 vs. 1/2</b>	0	<b>0,004</b>	<b>1,440</b> <b>(1,121 – 1,850)</b>	1,0	68,3 %
<b>CCI - Modell</b>	0	<b>0,000</b>	<b>1,098</b> <b>(1,050 – 1,149)</b>	2,0	68,2 %

Tabelle 8: Vorhersagemodell für postoperative Komplikationen bestehend aus den drei Parametern

Modelle	Fehlend (%)	Signifikanz	OR mit KI	Modellgüte (%)	Prozentsatz d. Richtigen
<b>Modell Variante 1</b>	34 (2,9)	0,000		3,8	68,9 %
<b>Polypharmazie</b>		<b>0,003</b>	<b>1,481</b> <b>(1,146 – 1,914)</b>		
<b>Mini-Cog &lt; 3/≥ 3 Punkte</b>		<b>0,000</b>	<b>1,645</b> <b>(1,250 – 2,165)</b>		
<b>Im Pflege-oder Wohnheim</b>		<b>0,016</b>	<b>3,460</b> <b>(1,255 – 9,539)</b>		
<b>Modell Variante 2</b>	34 (2,9)	<b>0,000</b>		4,3	69,0 %
<b>Anzahl Medikamente/d Punkte Mini-Cog</b>		<b>0,000</b>	<b>1,068</b> <b>(1,032 – 1,106)</b>		
		<b>0,001</b>	<b>1,167</b> <b>(1,066 – 1,277)</b>		
<b>Im Pflege-oder Wohnheim</b>		<b>0,030</b>	<b>3,097</b> <b>(1,113 – 8,616)</b>		

In einer Subanalyse mittels logistischer Regression wurden aufgrund der Signifikanz des CCI mit einer erhöhten OR von 1,098 pro Punkt mehr in der Auswertung die einzelnen Vorerkrankungen des CCI separat analysiert. Dabei zeigte sich eine signifikante Bedeutung hinsichtlich postoperativer Komplikationen lediglich für die Entitäten metastasierter solider Tumor (OR 2,348, KI: 1,535 – 3,951) und Apoplex/TIA (OR 1,852, KI: 1,193 – 2,875) (Tabelle 9), weshalb diese in die kombinierten Vorhersagemodelle integriert wurden.

Tabelle 9: Analyse der einzelnen Erkrankungen des CCI und deren Bewertung (84). Zur leichteren Erfassung im Charité-Screeningbogen teilweise etwas abgeändert.

Komorbidität	Bewertung	Signifikanz	OR mit KI
<b>Myokardinfarkt</b>	1	0,666	1,103 (0,708 – 1,717)
<b>Herzinsuffizienz</b>	1	0,055	1,464 (0,991 – 2,161)
<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</b>	1	0,106	0,704 (0,459 – 1,077)
<b>TIA/Apoplex</b> <i>(im CCI: Cerebrovaskuläre Erkrankung)</i>	1	<b>0,006</b>	<b>1,852 (1,193 – 2,875)</b>
<b>Demenz</b>	1	0,940	1,039 (0,381 – 2,835)
<b>Chronische Lungenerkrankung</b>	1	0,819	1,037 (0,759 – 1,417)
<b>Kollagenosen/ Bindegewebserkrankungen</b>	1	0,083	1,502 (0,421 – 5,360)
<b>Ulkuskrankheit</b>	1	0,734	1,092 (0,656 – 1,819)
<b>Lebererkrankung ohne portale Hypertonie</b> <i>(im CCI: Leichte Lebererkrankung)</i>	1	0,276	1,447 (0,754 – 2,814)
<b>Diabetes Mellitus (ohne Endorganschäden)</b>	1	0,618	1,108 (0,739 – 1,662)
<b>Hemiplegie</b>	2	0,897	1,130 (0,178 – 7,183)
<b>Dialysepflicht</b> <i>(im CCI: Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung)</i>	2	0,531	1,697 (0,932 – 3,089)
<b>Insulintherapie</b> <i>(im CCI: Diabetes Mellitus mit Endorganschäden)</i>	2	0,912	0,966 (0,521 – 1,790)
<b>Tumorerkrankung allgemein</b>	2	0,761	1,559 (0,089 – 27,331)
<b>Leukämie</b>	2	0,483	1,702 (0,443 – 6,538)
<b>Lymphom</b>	2	0,932	0,959 (0,366 – 2,513)
<b>Tumorerkrankung ohne Metastasen</b> <i>(so nicht im CCI enthalten)</i>	-	0,193	1,202 (0,911 – 1,585)
<b>Lebererkrankungen mit portaler Hypertonie</b> <i>(im CCI: Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung)</i>	3	n. a.	Keine Patient*innen mit postoperativen Komplikationen
<b>Metastasierter solider Tumor</b>	6	<b>0,000</b>	<b>2,348 (1,535 – 3,591)</b>
<b>AIDS</b>	6	0,051	0,439 (1,192 – 1,004)

### 3.5.1 Berücksichtigung möglicher Confounder

Tabelle 10: Auswertung möglicher Confounder

Parameter	Fehlend (%)	Signifikanz	OR mit KI	Modellgüte (%)	Prozentsatz der Richtigen
<b>„Modell“ Confounder</b>	10 (0,9)	0,009		2,1	68,4 %
<b>BMI</b>		0,059	0,974 (0,949 – 1,001)		
<b>Alter</b>		0,565	1,007 (0,983 – 1,031)		
<b>Barthel-Index ≤ 60 / &gt; 60</b>		<b>0,004</b>	<b>2,305</b> <b>(1,298 – 4,092)</b>		
<b>Unzufrieden mit Leben</b>		0,189	1,266 (0,890 – 1,800)		
<b>Früher geraucht</b>		0,889	1,020 (0,772 – 1,347)		
<b>Aktiv rauchend</b>		0,260	1,246 (0,849 – 1,830)		

Bei der Analyse von Confoundern stellte sich heraus, dass als signifikanter Störfaktor lediglich der funktionelle Status, hier in Form des Barthel-Indexes ≤ 60 Punkte, in Betracht kommt. Dieser wurde zunächst in die kombinierten Vorhersagemodelle integriert.

### 3.5.2 Kombinierte Vorhersagemodelle

Tabelle 11: Vorhersagemodelle aus einer Kombination der bisher signifikanten Einflussfaktoren

Parameter	Fehlend (%)	Signifikanz	OR mit KI	VIF	Toleranz	Modellgüte (%)	Prozentsatz d. Richtigen
<b>Modell Variante 1</b>	38 (3,3)	0,000				7,4	69,2 %
<b>Frail vs. non-frail</b>		0,064	1,503 (0,977 – 2,312)	1,228	0,814		
<b>ASA 3/4 ggü. 1/2</b>		0,559	1,093 (0,812 – 1,471)	1,304	0,767		
<b>Poly- pharmazie</b>		0,073	1,312 (0,975 – 1,766)	1,315	0,760		
<b>Mini-Cog &lt; 3/≥ 3 Punkte</b>		<b>0,000</b>	<b>1,702</b> <b>(1,284 – 2,257)</b>	1,022	0,979		
<b>Im Pflege- oder Wohnheim</b>		<b>0,027</b>	<b>3,493</b> <b>(1,152 – 10,593)</b>	1,065	0,939		
<b>Metastas. solider Tumor</b>		<b>0,000</b>	<b>2,371</b> <b>(1,557 – 3,611)</b>	1,023	0,977		

<b>Apoplex /TIA</b>		<b>0,034</b>	<b>1,634 (1,037 – 2,574)</b>	1,026	0,975		
<b>Barthel-Index ≤ 60 / &gt; 60</b>		0,662	1,157 (0,601 – 2,231)	1,242	0,805		
<b>Modell Variante 2</b>	38 (3,3)	0,000				7,7	69,8 %
<b>frail</b>		0,159	1,367 (0,885 – 2,112)	1,247	0,802		
<b>ASA 3/4 ggü. 1/2</b>		0,932	1,013 (0,750 – 1,370)	1,336	0,749		
<b>Anzahl Medikamente</b>		<b>0,005</b>	<b>1,060 (1,018 – 1,105)</b>	1,378	0,726		
<b>Punkte Mini-Cog</b>		<b>0,001</b>	<b>1,175 (1,070 – 1,290)</b>	1,032	0,969		
<b>Im Pflege- oder Wohnheim</b>		<b>0,043</b>	<b>3,156 (1,039 – 9,586)</b>	1,068	0,936		
<b>Metastas. solider Tumor</b>		<b>0,000</b>	<b>2,449 (1,606 – 3,735)</b>	1,030	0,971		
<b>Apoplex /TIA</b>		<b>0,033</b>	<b>1,638 (1,041 – 2,576)</b>	1,023	0,978		
<b>Barthel-Index ≤ 60 / &gt; 60</b>		0,657	1,159 (0,603 – 2,228)	1,239	0,807		

### 3.5.3 Finales Vorhersagemodell mit nur signifikanten Parametern

Aufgrund obiger Ergebnisse wird im Folgenden ein Modell konstruiert, in welches nur die oben getesteten signifikanten und aussagekräftigen Parameter ( $OR > 1$ ,  $KI > 1$ ) eingehen. Hier sind zusätzlich zu den Parametern Medikamente pro Tag, Mini-Cog und im Pflege- oder Wohnheim lebend noch die Parameter metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA enthalten. So bestehen die drei Hauptkomponenten von Frailty weiterhin, nur der körperlichen Komponente wird ein größeres Gewicht eingeräumt. Kombiniert wurden hier die Kategorien Anzahl der Medikamente pro Tag mit dem Ergebnis im Mini-Cog  $< 3 / \geq 3$  Punkte, da dies zu etwas besseren Ergebnissen führt als die Kombination Polypharmazie und die stetige Punktzahl des Mini-Cog.

Tabelle 12: Signifikante Parameter in einem Modell

Parameter	Fehlend (%)	Signifikanz	OR mit KI	Modellgüte (%)	Prozentsatz d. Richtigen
<b>Modell der signifikanten Parameter</b>	35 (3,0)	0,000		7,6	70,3 %
Anzahl Medikamente/d		0,000	1,073 (1,036 – 1,112)		
Mini-Cog < 3/≥ 3 Punkte		0,000	1,727 (1,305 – 2,285)		
Im Pflege-oder Wohnheim		0,029	3,428 (1,158 – 10,147)		
Metastasierter solider Tumor		0,000	2,619 (1,729 – 3,969)		
Apoplex/TIA		0,023	1,684 (1,074 – 2,693)		

Vergleichend wurde zum Schluss analysiert, ob die drei Parameter kombiniert mit den beiden viel verwendeten herkömmlichen Risikobewertungsmethoden eventuell doch ein hochwertigeres Modell ergeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Vergleichende Analyse des Modells bestehend aus den drei Parametern kombiniert mit ASA (83) und Frailty nach Fried et al. (25)

Modell	Fehlend (%)	Signifikanz	OR mit KI	Modellgüte (%)	Prozentsatz d. Richtigen
<b>3 Parameter + ASA + frail</b>	37 (3,2)	0,000		5,2	69,5 %
Anzahl Medikamente/d		0,017	1,050 (1,009 – 1,093)		
Mini-Cog < 3/≥ 3 Punkte		0,001	1,598 (1,212 – 2,108)		
Im Pflege-oder Wohnheim		0,022	3,554 (1,203 – 10,498)		
ASA Gruppe 3-4 vs. 1-2		0,040	1,529 (1,019 – 2,293)		
Frail vs. non-frail		0,446	1,121 (0,836 – 1,503)		

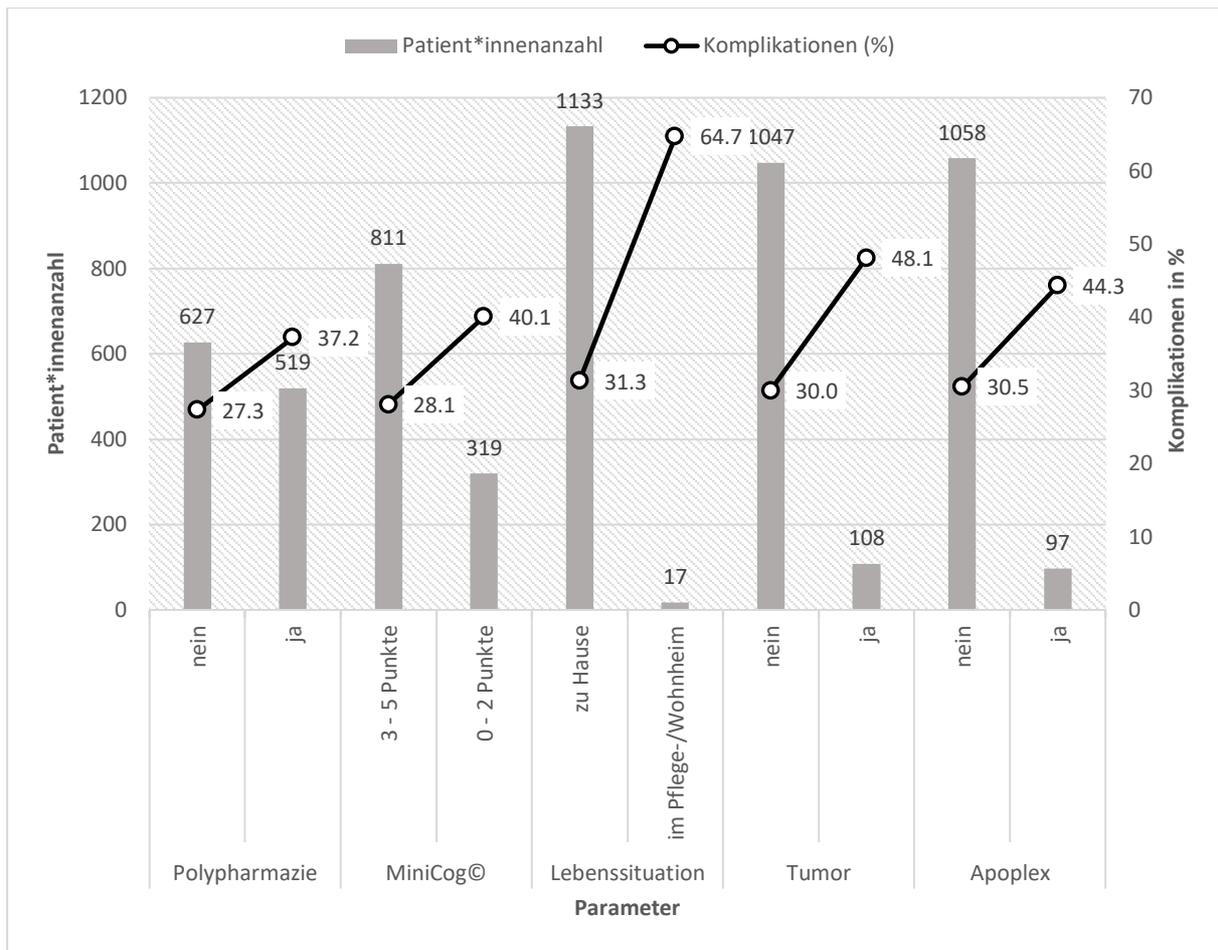


Abbildung 2: Inzidenz des Auftretens postoperativer Komplikationen für signifikante Parameter. Zur einfacheren Darstellbarkeit wurde anstatt der Anzahl der Medikamente pro Tag (wie im Modell mit nur signifikanten Parametern) hier der Parameter Polypharmazie verwendet.

### 3.6 Ergebnis zur Beantwortung der Forschungsfrage

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob die Auswertung bestimmter Parameter den Vorhersagewert für das Auftreten der fünfzehn häufigsten postoperativen Komplikationen nach ACS-NSQIP gegenüber bekannten Risikobewertungsmethoden verbessern kann. Das beste Ergebnis erzielt ein Modell aus den drei Parametern Medikamente pro Tag, Mini-Cog < 3/≥ 3 Punkte und häusliche Lebenssituation, kombiniert mit den zwei Parametern metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA des CCI. Hier beträgt der Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle > 70 %, alle einzelnen Parameter sind signifikant und haben eine OR > 1. Die Modellgüte beträgt 7,6 % und ist damit relativ gering, aber nach 7,7 % stellt dies den zweithöchsten der unterschiedlichen Werte für die Modellgüte dar. Das Modell unter 3.5.2 Variante 2 erreicht zwar eine Modellgüte von 7,7

%, jedoch sind hier nicht alle Parameter signifikant und der Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle ist geringer.

Die Auswertung der fünf signifikanten Parameter Medikamente pro Tag, Mini-Cog  $< 3/\geq 3$  Punkte, häusliche Lebenssituation, metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA kann demnach das Auftreten von postoperativen Komplikationen besser vorhersagen als Frailty nach Fried et al. bzw. ASA und CCI dies tun, die Modellgüte ist jedoch gering (wie in allen untersuchten Modellen).

## 4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die wesentlichen Ergebnisse auf die Forschungsfrage dieser Arbeit bewertet, diskutiert und mit publizierten Daten in der Literatur verglichen und eingeordnet. Schließlich werden Limitationen erörtert und das Gesamtergebnis auf seine allgemeine Übertragbarkeit hin geprüft.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die Vorhersagbarkeit des Auftretens postoperativer Komplikationen bei Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren vor einer elektiven und nicht kardiochirurgischen Operation zu berechnen und den Vorhersagewert bisheriger Risikobewertungsmethoden mittels der Analyse ausgewählter Parameter möglicherweise zu verbessern. Das Auftreten von Komplikationen wurde hinsichtlich der präoperativ erhobenen Risikobewertungsmethoden Frailty nach Fried et al., ASA und CCI sowie den Parametern Polypharmazie, Mini-Cog und häuslicher Lebenssituation, einer Kombination aus diesen plus möglichen Confoundern untersucht. Ausgewertet wurden die im Rahmen eines Routine-Frailty-Assessments an der Charité-Universitätsmedizin Berlin von Juni 2016 bis März 2017 gewonnenen Daten von 1155 Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren. Dies stellt eine große Kohorte von Patient\*innen verschiedenster chirurgischer Disziplinen einer großen europäischen Universitätsklinik dar, aus welcher die Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen ermittelt werden konnte. Zudem handelt es sich um die Bestrebung, ein einfaches, aber mehrdimensionales Raster aus Routinedaten für postoperative Komplikationen nach elektiven Operationen verschiedenster Fachrichtungen zu entwickeln. Dieses Raster soll die unterschiedlichen Aspekte des Alterns einbeziehen: Das Physische, die Kognition und das Soziale, wovon sonst der erstgenannte hauptsächlich Beachtung findet.

Folgende einzelne Ergebnisse lassen sich festhalten:

- 1) Hinsichtlich des primären Endpunktes, des Auftretens von Komplikationen:
  - a) Die drei verschiedenen Risikobewertungsmethoden Frailty nach Fried et al., ASA und CCI zeigen alle einen statistisch signifikanten Trend an, dass mit zunehmender Frailty, höherer ASA-Stufe und zunehmendem Punktwert im CCI auch die Gefahr des Auftretens postoperativer Komplikationen erhöht ist.

- b) Die Parameter Polypharmazie/Medikamente pro Tag, Mini-Cog (kategoriiell/stetig) und das Wohnen in Pflege oder im Wohnheim weisen ebenfalls alle ein Signifikanzniveau von  $< 0,05$  zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen auf.
  - c) Die Korrelationen aller einzelnen Parameter sind jeweils schwach.
- 2) Hinsichtlich des zweiten Endpunktes, der Erstellung von Modellen zur Verbesserung des Vorhersagewertes postoperativer Komplikationen:
- a) Die einzelnen Modelle der Risikobewertungsmethoden weisen alle eine Signifikanz von  $< 0,05$  auf, die verschiedenen Werte der Modellgüte sind aber mit 1-2 % sehr niedrig. Innerhalb der Risikobewertungsmethoden sind die Ausprägungen frail vs. non-frail, ASA Stufe 3-4 vs. 1-2 und der CCI signifikant und erreichen eine erhöhte OR.
  - b) Die Modelle mit den Parametern Polypharmazie bzw. Medikamente pro Tag, Mini-Cog (kategoriiell und stetig) und Wohnen in Pflege bzw. im Wohnheim erreichen eine Modellgüte von 3,8 % bzw. 4,3 %. Jedoch sind die Modelle an sich und alle einzelnen Parameter signifikant und die OR der einzelnen Parameter liegen jeweils deutlich über 1,0.
  - c) Als relevante Ausprägungen des CCI wurden die Variablen metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA erkannt und in die folgenden Modelle integriert.
  - d) Als Störfaktor mit einer Signifikanz von  $< 0,05$  wurde ein Punktwert des Barthel-Index von  $\leq 60$  Punkten identifiziert.
  - e) Die kombinierten Vorhersagemodelle bestehend aus den relevanten Ausprägungen der Risikobewertungsmodelle und des CCI, den drei Parametern und dem Störfaktor erreichen eine Modellgüte von 7,4 % bzw. 7,7 %. Jedoch sind nicht alle einzelnen Variablen dieses Modells signifikant bzw. erreichen eine zufriedenstellende OR.
  - f) Ein letztes Modell mit nur signifikanten Parametern bestehend aus der Anzahl an Medikamenten pro Tag, dem Ergebnis des Mini-Cog  $< 3/\geq 3$ , der häuslichen Lebenssituation sowie einem metastasierten soliden Tumor und Apoplex/TIA in der Anamnese erreicht eine Modellgüte von 7,6 % und einen Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle von 70,3 %.
  - g) Ein vergleichendes Modell bestehend aus den drei Parametern, ASA Gruppe 3-4 vs. 1-2 und den frailen Patient\*innen erreichte mit einer Modellgüte 5,2 % und einem Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle von 69,5 % kein besseres

Ergebnis als das zuvor errechnete Modell bestehend aus den nur signifikanten Parametern.

- 3) Es muss aufgrund der geringen Modellgüte und den nur schwachen Korrelationen mithin noch viele andere und hier nicht untersuchte Einflussfaktoren geben, welche das Auftreten postoperativer Komplikationen bei Patient\*innen  $\geq 65$  Jahren nach einer elektiven nichtkardiochirurgischen Operation beeinflussen können. Daher ist zu überlegen, ob die Konstruktion von Modellen möglicherweise nicht die richtige Herangehensweise zur Vorhersage von Komplikationen ist.
- 4) Die Ergebnisse der einzelnen Parameter Polypharmazie/Medikamente pro Tag, Punkte Mini-Cog (kategoruell/stetig) und Wohnen in Pflege bzw. im Wohnheim sowie ein metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA in der Anamnese sollten aufgrund der erhöhten OR (meist deutlich über 1) eine Alarmbereitschaft für das Auftreten von postoperativen Komplikationen auslösen. Sie können auf ein erhöhtes Auftreten von Komplikationen hindeuten und sind vielversprechende Variable für die Implementierung in präoperativen Assessments. Die Gruppengrößen sind jedoch besonders bei dem Parameter des Wohnens im Pflege-oder Wohnheim zu klein für eine definitive Empfehlung, weswegen hier weitere Studien nötig sind.
- 5) Eine weiter-und tiefergehende Analyse mit einer größeren Patient\*innenpopulation, einer Aufschlüsselung nach chirurgischer Disziplin und der Schwere der Komplikationen könnte helfen, um diese Ergebnisse zu unterstützen und ggf. weitere aussagekräftige Parameter und Einflussfaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen zu identifizieren.

Dies sind die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung, von denen im Folgenden einige Punkte näher erläutert und deren Limitationen aufgezeigt werden sollen.

## **4.2 Erläuterung der Ergebnisse**

In dieser Arbeit wurde eine Reihe von zum Zeitpunkt der Operation vorliegenden Risikofaktoren identifiziert, welche für sich genommen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert sind.

Im Folgenden soll auf die Ergebnisse der verschiedenen Risikoklassifikationssysteme und Parameter einzeln und in den Vorhersagemodellen eingegangen werden.

## **4.2.1 Postoperative Komplikationen ausgewertet nach bestehenden Risikobewertungsmethoden**

### **4.2.1.1 Frailty nach Fried et al.**

Bei der Einteilung der Patient\*innen in die Frailty-Klassen nach Fried et al. ist der Trend, dass bei zunehmender Frailty auch die Komplikationsrate zunimmt, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Es besteht allerdings nur eine schwache Korrelation ( $r = 0,124$ ) zwischen diesen beiden Parametern.

Schaut man sich Frailty im Regressionsmodell an, ist das gesamte Modell signifikant, jedoch weist von den beiden Ausprägungen nur frail gegenüber non-frail eine Signifikanz auf. Bei Analyse der OR haben fraile Patient\*innen eine mehr als doppelt so hohe Chance, eine postoperative Komplikation zu erleiden als die non-frailen Patient\*innen (OR: 2,314, KI: 1,554 – 3,445). Dieses Resultat deckt sich mit bisherigen Ergebnissen der Literatur (9, 23, 75). Die Möglichkeit von pre-frailen Patient\*innen gegenüber non-frailen Patient\*innen, eine postoperative Komplikation zu entwickeln, ist zwar erhöht, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. Dieses Ergebnis stellt sich in der Literatur teilweise anders dar, wonach auch pre-fraile Patient\*innen einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen ausgesetzt sind (23, 119). Ein Grund dafür könnte sein, dass in dieser Arbeit keine Zuordnung im Sinne eines propensity score matching der non-frailen und pre-frailen Patient\*innen hinsichtlich Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Operation, dem kardialen Operationsrisiko etc. stattgefunden hat. Die geringe Modellgüte mit 2,1 % macht ersichtlich, dass Frailty allein kein gutes Vorhersagemodell für postoperative Komplikationen darstellt, es scheint zu viele anderweitige Einflussfaktoren zu geben. Einen geringen positiv prädiktiven Wert und einen hohen negativ prädiktiven Wert für postoperative Komplikationen bei Frailty beschrieb auch Yi et al. (120).

### **4.2.1.2 ASA**

Hinsichtlich der ASA-Klassifikation wurden bei dem vorliegenden Patient\*innenkollektiv die ASA-Gruppen von 1 bis 4 vergeben. Der Unterschied zwischen den ASA-Gruppen 1-2 und 3-4 ist mit  $p < 0,05$  statistisch signifikant. Es besteht jedoch eine sehr schwache Korrelation zwischen einer höheren ASA-Risikoklasse und dem Auftreten von Komplikationen ( $r = 0,084$ ). Bei der Bündelung der ASA-Klassen weisen Patient\*innen in den ASA-Klassen 3 und 4 gegenüber den ASA-Klassen 1 und 2 mit einer OR von 1,44 (KI: 1,121 – 1,850) eine signifikant erhöhte Möglichkeit auf, postoperative Komplikationen

zu entwickeln. Die Modellgüte ist bei beiden Varianten mit 1,0 % jedoch sehr gering. Diese Ergebnisse stützen die überwiegenden Ergebnisse der Literatur der vergangenen Jahre, nach denen die ASA-Klassifikation zwar als ein praktisches Werkzeug zur Analyse der präoperativen Fitness gesehen wird, jedoch inkomplett ist und mit anderen klinischen Variablen kombiniert werden sollte (121, 122).

Die Einteilung in die Risikoklassen ist auch bei ständigem Training der Anästhesist\*innen subjektiv, es gibt eine teilweise hohe Inkonsistenz in der Einteilung der Patient\*innen (30-80 % Unterschiede) (123, 124). Daher kann der ASA-Status nicht allein herangezogen werden, um den physischen Status und die Vorhersagbarkeit von Komplikationen der Patient\*innen zu ermitteln, da es noch viele andere Faktoren gibt, welche die Prognose von Patient\*innen bestimmen, beispielsweise die Dauer der Operation, die Qualifikation der Anästhesist\*innen und Operierenden, die materielle Ausstattung des Krankenhauses, die Qualität der Nachsorge und das Alter der Patient\*innen. Es gibt zwar Studien (125) die zeigen, dass der ASA-Status ein unabhängiges Instrument zur Vorhersage der postoperativen Morbidität ist und auch zur Vorhersage der Mortalität dienen kann, doch wird auch von der American Society of Anesthesiologists erklärt, dass die ASA-Klasse nicht allein das von der Patientin/von dem Patienten ausgehende Risiko einer Operation vorhersagen kann, sondern zusammen mit anderen Faktoren wie z.B. der Art des Eingriffs, dem Frailty-Status und dem Grad der Dekonditionierung gesehen werden muss, um operative Risiken einzuschätzen (92).

Nichtsdestotrotz ist der ASA-Score weit verbreitet und wird hierzulande von den meisten anästhesiologischen Kliniken zur Einschätzung des perioperativen Risikos verwendet, da er einfach anzuwenden ist, die Kommunikation zwischen Ärzt\*innen in Bezug auf Patient\*innen verbessert und eine grobe Einschätzung dieser ausdrückt.

#### **4.2.1.3 CCI**

Im Rahmen der Analyse des CCI liegt der Median in beiden Patient\*innengruppen mit und ohne Komplikationen bei 5 Punkten und beide Gruppen weisen ein Spektrum von 2-16 Punkten auf der CCI-Skala auf. Es besteht jedoch eine schwach positive Korrelation zwischen einem steigenden Punktwert des CCI und dem Auftreten von Komplikationen ( $r = 0,145$ ). Dieser Unterschied ist mit  $p < 0,05$  auch statistisch signifikant.

Das CCI-Vorhersagemodell weist ebenfalls eine Signifikanz auf und zeigt pro erhöhtem Punktwert eine signifikante Steigerung der Odds für postoperative Komplikationen an (OR 1,098, KI 1,050 – 1,149). Dies deckt sich mit Ergebnissen der Literatur, nach denen

ein erhöhter CCI beispielsweise bei chirurgisch behandelten Hüftfrakturen und Operationen bei kolorektalem Karzinom signifikant mit dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Operationen assoziiert ist (126, 127). Es wird beschrieben, dass ein höherer CCI-Score mit einem erhöhten individuellen Risiko schwerer postoperativer Komplikationen assoziiert ist (128), die Morbidität bei einem höheren Score größer ist als bei einem niedrigeren Score und der CCI somit ein schnelles und einfaches Punktesystem ist, um postoperative Komplikationen vorherzusagen (129).

Doch gibt es auch Stimmen, die den CCI nicht als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen sehen. Vielmehr scheinen die Erfahrung der Chirurg\*innen, verbesserte Anästhesietechniken, Fortschritte in der Operationstechnologie und das operative Management für ein vermehrtes oder vermindertes Auftreten von Komplikationen verantwortlich zu sein (130). So weist der CCI beispielsweise einen niedrigen positiven Vorhersagewert für Komplikationen bei chirurgisch versorgten Humerusfrakturen auf (120). Die Modellgüte des CCI-Vorhersagemodells ist in dieser Arbeit mit 2,0 % gering, sodass auch hier ein niedriger positiver Vorhersagewert gegeben ist.

#### **4.2.1.4 Fazit**

Die einzelnen Risikobewertungsmethoden weisen jeweils eine Korrelation für das Auftreten postoperativer Komplikationen auf, jedoch ist diese schwach. Dies bedeutet, dass die jeweilige Risikobewertungsmethode und die postoperativen Komplikationen lediglich einen schwachen linearen Zusammenhang aufweisen, wobei aber keine Aussage bezüglich Ursache, Wirkung und Kausalität getroffen werden kann.

Die drei Risikobewertungsmethoden weisen einen sehr ähnlichen Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle von 68,2 % bis 68,3% auf. Die Ausprägungen der Variablen frail (vs. non-frail), ASA-Klasse 3/4 (gegenüber Klasse 1/2) und der CCI bzw. seine Ausprägungen solider Tumor mit Metastasen und Apoplex/TIA weisen eine signifikante OR für das Auftreten von postoperativen Komplikationen auf, weshalb diese Charakteristika in das finale Vorhersagemodell integriert werden. Schaut man sich die Regressionsmodelle der bestehenden Risikobewertungsmethoden an, so sind diese jeweils signifikant, womit die Modelle insgesamt einen Erklärungsbeitrag zum Auftreten von postoperativen Komplikationen leisten. Die geringe Modellgüte in allen drei Modellen lassen ein Vorhersagemodell mit den hier verwendeten bestehenden Risikobewertungsmethoden jedoch nicht sinnvoll erscheinen. Ein zu geringer

Prozentsatz der postoperativen Komplikationen kann damit erklärt werden und macht deutlich, dass das Vorhandensein noch vieler anderer Variablen das Auftreten postoperativer Komplikationen beeinflussen muss.

## **4.2.2 Postoperative Komplikationen ausgewertet nach Polypharmazie, Mini-Cog und häuslicher Lebenssituation**

### **4.2.2.1 Polypharmazie**

Betrachtet man den Zusammenhang von postoperativen Komplikationen bei Vorliegen von Polypharmazie ist dieser statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Korrelation hierzu ist schwach ( $r = 0,106$ ). Wird der Zusammenhang zwischen einer steigenden Anzahl an eingenommenen Medikamenten pro Tag und dem Auftreten von Komplikationen ausgewertet, so ist dieser Zusammenhang bzw. Trend statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ); die Korrelation jedoch ergibt ebenfalls nur einen schwachen Zusammenhang ( $r = 0,163$ ). Auch im Vorhersagemodell der drei zu testenden Parameter erreicht der Parameter Polypharmazie eine OR von 1,481 (KI: 1,146 – 1,914) bzw. 1,068 (KI: 1,032 – 1,106) pro eingenommenem Medikament mehr, was einer signifikant erhöhten Möglichkeit für das Auftreten von postoperativen Komplikationen entspricht.

Aufgrund des hier ermittelten gesteigerten Risikos bei Polypharmazie können die überwiegend in der Literatur gefundenen Ansätze auch für postoperative Komplikationen unterstützt werden (53-55) , jedoch gibt es noch viel Forschungsbedarf hinsichtlich der Kausalität, den spezifischen Auswirkungen verschiedener Substanzklassen und dem zu Grunde liegenden Gesundheitsstatus (56). Es wird von einer möglicherweise falschen Assoziation mit vielen Confoundern in Form von Komorbiditäten als Einflussfaktoren gesprochen und die Kausalität daher in Frage gestellt (47). McIsaac et al. merkt an, dass bei einer tieferen Analyse der Interaktion von präoperativer Medikationsanzahl und dem Risiko für postoperative Komplikationen mit dem Ausgangs-Gesundheitsstatus die Auswirkungen dieser Polypharmazie-Outcome Assoziation klein oder auch kaum vorhanden sein könnte. Weitere prospektive Studien müssten Patient\*innen mit geringer risikoreichen Operationen und einer hochgenauen Adjustierung für Komorbiditäten, Gebrechlichkeit, Funktion, Kognition und Expositionsstatus untersuchen (47). Auch wenn einige Fragen bezüglich des Parameters Polypharmazie noch nicht geklärt sind, so sollte die erhöhte OR eine klinische Aufmerksamkeit erzeugen.

#### **4.2.2.2 Mini-Cog**

Die Chance einer postoperativen Komplikation ist bei einem Mini-Cog-Ergebnis von 0-2 Punkten ca. 1,4-fach höher als bei einem Mini-Cog-Test mit dem Ergebnis von 3-5 Punkten (OR: 1,429, KI: 1,200 – 1,698). Dieser Zusammenhang ist statistisch auch signifikant ( $p < 0,05$ ), die Korrelation mit 0,116 jedoch schwach.

Testet man die einzelnen Ergebnisse der Mini-Cog-Skala (0-5 Punkte) hinsichtlich des Auftretens von postoperativen Komplikationen und versucht, einen Trend zu erkennen, ergibt sich eine schwache Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,142. Diese ist statistisch signifikant mit  $p < 0,05$ . Je mehr Punkte im Mini-Cog erreicht werden, desto mehr nimmt die Möglichkeit, eine Komplikation zu erleiden, ab.

In den Vorhersagemodellen mit den drei Parametern erreicht ein schlechteres Abschneiden im Mini-Cog eine OR von 1,645 (KI: 1,250 – 2,165) bzw. pro Punkt weniger eine OR von 1,167 (KI: 1,066 – 1,277).

Dieses Ergebnis unterstützt die Stimmen der Literatur, welche einen Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und präoperativ bestehender kognitiver Beeinträchtigung sehen (60-63). Bei gesicherter Diagnose von kognitiver Beeinträchtigung (z.B. Alzheimer oder Demenz) könnte dieser Test entfallen, was im klinischen Alltag Zeit einsparen würde.

#### **4.2.2.3 Häusliche Lebenssituation**

Das Auftreten von postoperativen Komplikationen verändert sich innerhalb der Lebenssituationen „allein“, „bei Familie oder mit rüstigem Partner“ und „mit Lebenspartner, der selbst Hilfe braucht“, nicht maßgeblich. Die Rate, mit der Komplikationen auftreten, liegt bei ca. 30 % (in 31,8 % bei allein lebenden Patient\*innen, in 31,3 % bei der Familie oder rüstigen Partnern lebenden Patient\*innen, in 29,0 % bei Patient\*innen, die mit einem Lebenspartner leben, der selbst Hilfe braucht).

Die Patient\*innen, die als Lebenssituation „in Pflege oder Wohnheim“ angegeben haben, weisen hingegen in 64,7 % postoperative Komplikationen auf. Wertet man hier die Antwortmöglichkeit „in Pflege oder Wohnheim“ gegenüber den drei anderen Antwortmöglichkeiten aus, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,003$ ) von in Pflege-oder im Wohnheim lebenden Menschen gegenüber in den verschiedenen Konstellationen zu Hause lebenden Patient\*innen. Die Korrelation ist mit

0,086 allerdings schwach, was u.a. durch die geringe Anzahl von 17 Patient\*innen erklärt werden kann.

Betrachtet man den Zusammenhang im Vorhersagemodell der drei Parameter, erreicht das Wohnen im Wohnheim oder in einer Pflegeeinrichtung eine OR von 3,460 (KI: 1,255 – 9,539) bzw. 3,097 (KI: 1,113 – 8,616) gegenüber dem Wohnen zu Hause. Die Möglichkeit einer postoperativen Komplikation ist für Pflege-oder Wohnheimbewohner\*innen demnach beinahe 3,5 mal höher als für zu Hause lebende Patient\*innen. Das obige Ergebnis wurde in der Literatur bisher nicht so beschrieben und macht deutlich, dass Bewohner\*innen eines Pflegeheims oder Wohnheims hinsichtlich postoperativer Komplikationen besonders gut betreut werden sollten. Die Hypothese, dass „zu Hause“ lebende Menschen demnach mehr Ressourcen haben, sei es körperlich oder mental und eventuell fitter sind als Patient\*innen aus dem Pflege-oder Wohnheim, wird durch diese Ergebnisse bestärkt. Demnach ist das Alleinleben nicht unbedingt ein sozialer Risikofaktor für die Gesundheit, vielmehr scheint das bestehende soziale Netzwerk wichtiger und bedeutender für den Gesundheitszustand von älteren Menschen zu sein (76).

Die Gesamtheit der Patient\*innen, die im Pflege-oder Wohnheim wohnt, macht insgesamt jedoch nur 17 Patient\*innen aus. Elf davon weisen postoperative Komplikationen auf. Die 17 Patient\*innen stellen 1,5 % des gesamten Patient\*innenkollektives dar und somit ist fraglich, ob aus diesem Ergebnis eine zu verallgemeinernde Aussage getroffen werden kann. Bei den Patient\*innen aus einem Pflege-oder Wohnheim könnte zudem die Gefahr bestehen, dass diese insgesamt älter und kränker sind als die zu Hause lebenden Patient\*innen und somit eine Verzerrung erzeugt wird. Diesbezüglich wäre eine nach Alter und Komorbiditäten adjustierte Analyse nötig. Andererseits ist es ja gerade Sinn dieses Parameters, der hochsignifikant und leicht zu eruieren ist, als ein Risikomarker zu dienen und auf ein höheres postoperatives Risiko hinzudeuten. Limitierend muss erwähnt werden, dass die Unterscheidung des Wohnens zu Hause oder in Pflege/einem Wohnheim sehr unscharf sein kann und viele Aspekte nicht berücksichtigt. So können die individuellen Bedürfnisse und Befindlichkeiten zu Hause oder in einem Heim sehr unterschiedlich sein. Ganz allein lebende Personen profitieren zwar von einer größeren Unabhängigkeit, können aber mangels sozialer Kontakte auch sehr einsam sein. Auch die Pflege eines hilfebedürftigen Partners zu Hause kann physisch und mental äußerst anstrengend sein, sodass die zuletzt beschriebenen zwei Situationen sicherlich nicht förderlich für die Genesung nach einer Operation sind. Andersherum können Menschen

im Pflege-oder Wohnheim sehr von dieser Situation profitieren, da sie körperlich zu Hause mit ihrer Versorgung überfordert gewesen wären, dies nun im Heim erfolgt und hier auch neue soziale Kontakte geknüpft werden können.

Es wäre daher wünschenswert, Studien mit mehr Patient\*innen aus Pflege-und Wohneinrichtungen in diesem Setting hinsichtlich postoperativer Operationen zu evaluieren, um dem obigen Ergebnis noch mehr Aussagekraft verleihen zu können.

#### **4.2.2.4 Fazit**

Die drei Parameter weisen jeweils eine statistische Signifikanz plus erhöhte OR für das Auftreten von postoperativen Komplikationen auf und haben demnach einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten dieser unerwünschten Vorkommnisse. Schaut man sich die Qualitäten des Zusammenhangs an, weisen sie allerdings nur eine schwache Korrelation auf, was – wie bereits bei den Risikobewertungsmethoden erläutert – auf den Einfluss einer Vielzahl von anderen Parametern hindeutet.

#### **4.2.3 Bewertung und Interpretation der verschiedenen Vorhersagemodelle**

Die beiden Modelle der drei Parameter Polypharmazie/Medikamente pro Tag, Mini-Cog (kategorisch und stetig) und Wohnen in Pflege bzw. im Wohnheim in Tabelle 8 sind jeweils signifikant, leisten insgesamt also einen Erklärungsbeitrag zur Vorhersage des Auftretens postoperativer Komplikationen. Mit einer Modellgüte von jeweils 3,8 % und 4,3 % und einem Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle von 68,9 % und 69,0 % präsentieren sie auch bessere Werte als die in Tabelle 7 dargestellten Modelle der Risikobewertungsmethoden. Eine Kombination dieser drei Parameter kann demnach postoperative Komplikationen besser vorhersagen als die bekannten Risikobewertungsmethoden dies tun. Bestärkend ist auch, dass alle drei einzelnen Variablen in ihren unterschiedlichen Ausprägungen eine signifikante OR aufweisen und demnach einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen haben. Insbesondere der Parameter „im Pflege-oder Wohnheim wohnend“ weist in diesen Modellen 3,4-fach höhere Odds für das Auftreten postoperativer Komplikationen auf.

Bei den zwei Modellvarianten unter 3.5.2 bestehend aus einer Kombination der signifikanten Ausprägungen der Risikobewertungsmethoden, den drei zu untersuchenden Parametern, relevanten Ausprägungen des CCI und des Confounders

ist jeweils eine Signifikanz des Regressionsmodells festzustellen, jedoch wird deutlich, dass nicht alle eingeschlossenen Variablen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen haben. Lediglich die Parameter Medikamentenanzahl pro Tag, Mini-Cog (stetig sowie dichotomisiert), das Wohnen im Pflege-oder Wohnheim und die Komorbiditäten metastasierter solider Tumor und Apoplex/TIA weisen eine Signifikanz von  $< 0,05$  auf und haben somit einen relevanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Die Modellgüte (nach Nagelkerkes  $R^2$ ) ist mit 7,4 % bzw. 7,7 % gering, sodass mit diesem Vorhersagemodell nur eine niedrige Erklärungsgüte erreicht werden kann.

Das finale Modell unter 3.5.3 mit den zuvor signifikant getesteten Variablen ist als Vorhersagemodell an sich ebenfalls signifikant. Auch alle einzelnen Variablen dieses Modells bleiben signifikant und weisen demnach einen Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen auf. Ebenfalls erzielt es bessere Ergebnisse, als das vergleichend berechnete Modell der drei Parameter kombiniert mit den beiden herkömmlichen Risikobewertungsmethoden in Tabelle 13.

So steigt die Chance mit jedem eingenommenen Medikament, eine postoperative Komplikation zu entwickeln (OR 1,073, KI 1,036 – 1,112). Die Variable Polypharmazie ist für den klinischen Alltag jedoch noch leichter zu erheben, als erhöhte Chancen pro eingenommenem Medikament zu berechnen. In dem Prädiktionsmodell der drei zu untersuchenden Variablen erreicht Polypharmazie auch eine signifikante OR von 1,481 (KI 1,146 – 1,914), sodass die Erfassung des Parameters Polypharmazie als potenzielles Risiko eine bessere Alternative darstellt, als die Anzahl der Medikamente nicht zu berücksichtigen. Bei einem schlechteren Ergebnis im Mini-Cog (0-2 Punkte) ist die Möglichkeit einer postoperativen Komplikation ebenfalls signifikant erhöht (OR 1,727, KI 1,305 – 2,285). Die Lebenssituation in einem Pflege-oder Wohnheim birgt nach dieser Analyse ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (OR 3,428, KI 1,158 – 10,147). Ein metastasierter solider Tumor in der Anamnese steigert die Odds für das Auftreten von postoperativen Komplikationen um das 2,6-fache (OR 2,619, KI 1,729 – 3,969) und ein vorausgegangener Apoplex/TIA um das 1,7-fache (OR 1,684 KI 1,074 – 2,693).

Die OR für jede einzelne Variable in diesem Modell ähneln sich sehr mit den errechneten OR aus vorherigen Modellen, was im Falle einer Sensitivitätsanalyse für eine Robustheit der Daten sprechen würde. Die Modellgüte des Vorhersagemodells aller signifikant

getesteten Variablen beträgt 7,6 %. Dies bedeutet, dass über 92 % der Einflussfaktoren auf postoperative Komplikationen dennoch nicht durch das Modell erklärt werden können. In Zusammenschau der geringen Modellgüte mit der Klassifizierungstabelle bzw. dem Prozentsatz der richtig vorhergesagten Fälle wird deutlich, dass die Modelle einen hohen negativ prädiktiven Wert und einen geringen positiv prädiktiven Wert für das Auftreten von Komplikationen besitzen, was auch auf den Frailty-Phänotyp zutrifft (s. unter 4.2.1.1) und dies möglicherweise ein Charakteristikum des Versuches ist, Vorhersagemodelle für postoperative Komplikationen zu konstruieren. Beachtenswert ist hier, dass die OR für alle einzelnen Parameter erhöht ist und auf ein signifikant gesteigertes Risiko für postoperative Komplikationen hindeutet, die Modellqualität nach Nagelkerkes  $R^2$  aber nicht zufriedenstellend ist. Dies sollte bei Studien zu Risikofaktoren bei postoperativen Komplikationen, welche lediglich die OR angeben, beachtet werden.  $R^2$  beschreibt den Anteil der Variablen in Regressionsmodellen, der durch Kovariaten erklärt werden kann (131).  $R^2$  berücksichtigt demnach die Interaktion eines Parameters in einem ganzen System bzw. macht deutlich, dass man sich durch einen Parameter mit hoher Odds Ratio hinsichtlich seiner Aussagekraft nicht täuschen lassen darf.

Als Ursache für die geringe Modellgüte sind vielfältige weitere abhängige und unabhängige Einflussfaktoren anzusehen, welche das Auftreten von Komplikationen ebenfalls beeinflussen können. In der Tat scheinen chirurgiespezifische Risikofaktoren bzw. Prädiktoren die wichtigsten Faktoren bei der Vorhersage schwerer postoperativer Komplikationen zu sein (100). Auch die operativen Fähigkeiten der Chirurg\*innen können einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben (100), ebenso wie das intraoperative anästhesiologische Management. Hier wären Studien wünschenswert, welche als prädiktiven Faktor für postoperative Komplikationen das Erfahrungsniveau der Chirurg\*innen und Anästhesist\*innen untersuchen. Gleichfalls können Faktoren, welche sehr patient\*innenspezifisch sind und in der Regel präoperativ nicht erhoben werden, einen Einfluss auf das postoperative Outcome haben: Hierzu zählen beispielsweise sozioökonomische Faktoren wie der Bildungsstand, Erwerbstätigkeit/Arbeitslosigkeit, das Leben in Ehe oder Partnerschaft und Zuwanderung (132).

Möglicherweise ist es auch nicht hinreichend möglich, eine Vorhersagemöglichkeit mittels eines Screenings für so eine heterogene Gruppe wie die der älteren Menschen mit ihren unterschiedlichen Konstitutionen zu entwickeln (133). Es existieren Autoren, welche der Ansicht sind, dass allein auf präoperativen Daten beruhende Risikomodelle nicht ausreichend sind, um postoperative Komplikationen vorherzusagen (100, 132). Daher

sollte überlegt werden, ob sich das Ziel einer Vorhersagemöglichkeit von Komplikationen nicht verlagern muss hin zu einer Sensibilisierung der behandelnden Personen, um das Bewusstsein für den Pflegebedarf bestimmter älterer Menschen zu schaffen und möglicherweise weitere und umfangreichere geriatrische Assessments anzuschließen (134). Zudem sollte das präoperative Assessment zur Aufdeckung möglicher Risikofaktoren für postoperative Komplikationen besonders dann durchgeführt werden, wenn daraufhin auch geeignete Maßnahmen zur gesteigerten Überwachung oder anderweitigen Prävention von postoperativen Komplikationen ergriffen werden.

### **4.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse**

Die in dieser Arbeit untersuchten Patient\*innen können aufgrund des langen Erhebungszeitraumes und der großen Anzahl als charakteristisch für das Spektrum nicht kardiochirurgischer Operationen einer Universitätsklinik angesehen werden. Vergleichend und zum Zwecke einer höheren externen Validität wären jedoch multizentrische Daten wünschenswert, welche zudem die Analysen kleinerer Kliniken beinhalten. Es besteht die Gefahr, dass Patient\*innen in einer Universitätsklinik kränker und/oder multimorbider sind als in einer kleineren Klinik, in der sehr kranke Patient\*innen unter Umständen nicht mehr operiert werden. Auch das Setting in einer Universitätsklinik ist hinsichtlich der Erfahrung und Spezialisierung wahrscheinlich oftmals ein anderes.

Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass postoperative Komplikationen in verschiedenen Publikationen häufig nur innerhalb einer spezifischen Fachrichtung oder nach einer bestimmten Operation analysiert wurden (61, 102, 127). Es gibt weniger Literatur zu postoperativen Komplikationen hinsichtlich eines Patient\*innenkollektivs aus unterschiedlichen chirurgischen Fachrichtungen. Selbstverständlich hat jede chirurgische Disziplin und jede Operation ihre eigenen chirurgiespezifischen Risiken. Doch erfolgt eine präoperative Risikoevaluierung in der Prämedikationsambulanz und die operative Nachsorge im Aufwachraum oder auf der anästhesiologischen Intensivstation zumeist fachübergreifend von Seiten der Anästhesiologie. Somit wäre für das anästhesiologische Personal eine einheitliche Risikoevaluierung aller chirurgischen Patient\*innen wichtig, wie es in dieser Arbeit erfolgt ist. Kardiochirurgische Komplikationen bilden hier eine Ausnahme, da Operationen in diesem Fachbereich zumeist größer und aufwendiger sind, oft unter Hinzunahme einer Herz-Lungenmaschine durchgeführt werden und auch dementsprechend ein anderes, höheres Risikoprofil aufweisen.

#### 4.4 Methodische Studienlimitationen

Die vorliegende Untersuchung ist eine retrospektive Kohortenstudie (auch retrospektive Beobachtungsstudie), welche mit Routinedaten der Charité erstellt wurde. Durch die im Folgenden dargestellten Limitationen soll die interne Validität der Ergebnisse genauer betrachtet werden.

Ein Selektionsbias dieser Arbeit könnte entstanden sein, indem bereits stationär aufgenommene Patient\*innen im Gegensatz zu ambulanten Patient\*innen aufgrund von vorherigen umfangreicheren Untersuchungen nicht so oft auf den peripheren Stationen angetroffen wurden, da die Operationen der ersteren größer bzw. komplizierter waren oder dieses Patient\*innenkollektiv gebrechlicher war.

Ein Interviewer-Bias könnte entstanden sein, indem das Frailty-Assessment anhand des Charité-Screening-Bogens von einem Doktoranden-Team durchgeführt wurde. Je nach Sympathie, Geschlecht etc. könnten Patient\*innen hier offener oder weniger offen mit der Wahrheit und detaillierten Informationen gewesen sein.

Die in der medizinischen Datenbank PubMed erfolgte Literaturrecherche - obwohl mit größter Sorgfalt durchgeführt - ist immer zu einem Teil auch subjektiv (Wählen von Schlagworten für die Literaturrecherche etc.).

Durch die Retrospektivität der Arbeit wurden keine weitergehenden Daten wie z.B. Komplikationen außerhalb des Krankenhausaufenthaltes, eine erneute Wiederaufnahme in eine andere Klinik oder der Tod nach Entlassung erfasst.

Die große Fallzahl von  $n = 1155$  birgt die Gefahr, dass relativ kleine Unterschiede z.B. in Form von statistischen Zusammenhänge schnell signifikant werden und in solchen Fällen eine Überbewertung vorliegen könnte. Daher müssen die p-Werte eher explorativ bzw. hypothesengenerierend betrachtet werden und nicht confirmierend. Ein nicht-signifikanter p-Wert bedeutet nicht unbedingt, dass kein Unterschied zwischen der Auswertung zweier Variablen besteht. Weiterhin darf von einer Korrelation, wie sie in der vorliegenden Arbeit mehrfach vorliegt, nicht auf Kausalität geschlossen werden.

Limitierend ist zu erwähnen, dass z.B. die Komplikationen nicht hinsichtlich operativer Fachrichtung untersucht wurden (mit Ausnahme des Ausschlusses von kardiochirurgischen Operationen), jede Fachrichtung bzw. Operation jedoch ihre eigenen spezifischen Risiken birgt. Die Dauer der Operation und Schwere der Komplikationen (z.B. mittels Einteilung nach Clavien-Dindo) wurden dabei nicht berücksichtigt. Die

Anzahl der Komplikationen ist durch die Verwendung der Komplikationen nach NSQIP limitiert, bietet andererseits durch die Standardisierung auch die Möglichkeit einer Vergleichbarkeit.

#### **4.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die hier zur Komplikationsvorhersage kombinierten und signifikanten Modelle sind zu wenig sensibel, um Komplikationen zuverlässig vorherzusagen, jedoch zur Vorhersage von postoperativen Komplikationen besser geeignet als bestehende Risikobewertungsmethoden. Besondere Beachtung verdienen die im Pflege- oder Wohnheim lebenden Patient\*innen, da diese dreieinhalb mal so gefährdet sind, postoperative Komplikation zu erleiden als die in verschiedenen Konstellationen zu Hause lebenden Patient\*innen. Dies kann eine greifbare klinische Hilfe sein, um gefährdete Patient\*innen zu identifizieren. Werden zudem die Ergebnisse der anderen signifikanten Parameter Polypharmazie/Medikamente pro Tag und Mini-Cog betrachtet, welche ebenfalls mit einem signifikant erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergehen, so stellen diese im Falle des Zutreffens/schlechten Abschneidens ein gutes Gesamtbild der Patient\*innen dar, wobei die Gefahr der Multikollinearität ausgeschlossen wurde. Auch wenn es noch viele andere nicht erforschte Einflussfaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen gibt, so kann durch diese Parameter zumindest eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Ärzteschaft/der Pfleger\*innen erreicht werden und prä- bzw. intraoperativ geeignete und die unter 1.1 genannten Maßnahmen zur Prävention von postoperativen Komplikationen ergriffen werden. Ein noch vollständigeres Bild würde sich ergeben, wenn die unter 4.2.3 angesprochenen sozioökonomischen Faktoren (Bildungsstand, Erwerbstätigkeit/Arbeitslosigkeit, das Leben in Ehe oder Partnerschaft und Zuwanderung) ebenfalls in die Analyse postoperativer Komplikationen mit einbezogen würden.

Für die Zukunft ist die Erstellung eines Algorithmus denkbar, welcher nicht auf das Finden von Variablen zur Vorhersage eines bestimmten Ereignisses abzielt, sondern aus den Daten vorheriger Patient\*innen und deren Outcome lernt (132). Dieses „Machine Learning“, welches idealerweise nicht nur präoperative, sondern auch intraoperative (Routine-)Daten einbezieht, gewinnt besonders im angloamerikanischen Raum immer mehr Aufmerksamkeit und zeigt gute Ergebnisse hinsichtlich einer Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen (135-137).

## 5 Literaturverzeichnis

1. Beckmann JB, T. Allgemeine postoperative Komplikationen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date 2012;6(2):119-40.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020. Gesundheit - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) 2019.
3. De la Plaza Llamas R, Ramia JM. Cost of postoperative complications: How to avoid calculation errors. *World J Gastroenterol.* 2020;26(21):2682-90.
4. Birkelbach O, Morgeli R, Balzer F, Olbert M, Treskatsch S, Kiefmann R, Muller-Werdan U, Reissbauer A, Schwedtke C, Neuner B, Spies C. [Why and How Should I Assess Frailty? A Guide for the Preoperative Anesthesia Clinic]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52(11-12):765-76.
5. Morgeli R, Wollersheim T, Spies C, Balzer F, Koch S, Treskatsch S. [How to Reduce the Rate of Postoperative Complications in Frail Patients?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52(11-12):785-97.
6. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009;144(10):961-9.
7. Liu VX, Rosas E, Hwang J, Cain E, Foss-Durant A, Clopp M, Huang M, Lee DC, Mustille A, Kipnis P, Parodi S. Enhanced Recovery After Surgery Program Implementation in 2 Surgical Populations in an Integrated Health Care Delivery System. *JAMA Surg.* 2017;152(7):e171032.
8. Chen CC, Chen CN, Lai IR, Huang GH, Saczynski JS, Inouye SK. Effects of a modified Hospital Elder Life Program on frailty in individuals undergoing major elective abdominal surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):261-8.
9. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC, Jr., Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg.* 2013;206(4):544-50.
10. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
11. Birkelbach O SC, Rumpff D, Brauner M, Treskatsch S, Balzer F. Präoperative Frailty als Prädiktor für postoperative Komplikationen. *DIVI 2016 Abstractbuch EP/01/06 Berlin: Deutscher Ärzteverlag* 2016.
12. Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi AM, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bandinelli S, Guralnik JM. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10 Suppl):10-5.
13. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-41.
14. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2010;58(4):681-7.
15. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-92.
16. Amrock LG, Deiner S. The implication of frailty on preoperative risk assessment. *Current opinion in anaesthesiology.* 2014;27(3):330-5.

17. Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden 2019. Bevölkerung im Wandel - Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung.
18. Severinsen KD, Tufton A, Hannan E, Schwind JS, Schmucker D, Cutler A. Evaluating Outcomes from an Integrated Health Service for Older Patients. *Ochsner J.* 2015;15(4):423-8.
19. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(6):392-7.
20. Rothenberg KA, Stern JR, George EL, Trickey AW, Morris AM, Hall DE, Johanning JM, Hawn MT, Arya S. Association of Frailty and Postoperative Complications With Unplanned Readmissions After Elective Outpatient Surgery. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e194330.
21. Isharwal S, Johanning JM, Dwyer JG, Schmid KK, LaGrange CA. Preoperative frailty predicts postoperative complications and mortality in urology patients. *World journal of urology.* 2017;35(1):21-6.
22. Okabe H, Ohsaki T, Ogawa K, Ozaki N, Hayashi H, Akahoshi S, Ikuta Y, Ogata K, Baba H, Takamori H. Frailty predicts severe postoperative complications after elective colorectal surgery. *Am J Surg.* 2019;217(4):677-81.
23. Birkelbach O, Morgeli R, Spies C, Olbert M, Weiss B, Brauner M, Neuner B, Francis RCE, Treskatsch S, Balzer F. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines - a retrospective observational study. *BMC anesthesiology.* 2019;19(1):204.
24. 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 research reviews.* 2016;26:53-61.
25. 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 A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
26. Fuchs J, Scheidt-Nave C, Gaertner B, Dapp U, von Renteln-Kruse W, Saum KU, Thorand B, Strobl R, Grill E. [Frailty in Germany: status and perspectives : Results from a workshop of the German Society for Epidemiology]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 2015.
27. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2005;173(5):489-95.
28. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.
29. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing research reviews.* 2011;10(1):104-14.
30. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
31. Oliver Birkelbach RM, Felix Balzer, Maria Olbert, Sascha Treskatsch, Rainer Kiefmann, Ursula Müller-Werdan, Anett Reishauer, Christine Schwedtke, Bruno Neuner, Claudia Spies. Warum und wie sollte ich Frailty erfassen? – ein Ansatz für die Anästhesieambulanz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:765–76.
32. Steverink N, Slaets J, Schuurmans H, Lis M. Measuring frailty: Developing and testing the GFI (Groningen frailty indicator). *Gerontologist.* 2001;41:236-7.

33. Benzinger P, Eidam A, Bauer JM. [Clinical importance of the detection of frailty]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2021;54(3):285-96.
34. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, Keeble E, Smith P, Ariti C, Arora S, Street A, Parker S, Roberts HC, Bardsley M, Conroy S. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *Lancet*. 2018;391(10132):1775-82.
35. Buigues C, Juarros-Folgado P, Fernandez-Garrido J, Navarro-Martinez R, Cauli O. Frailty syndrome and pre-operative risk evaluation: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(3):309-21.
36. Cesari M. How polypharmacy affects frailty. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(11):1179-81.
37. Crosby G, Culley DJ, Hyman BT. Preoperative cognitive assessment of the elderly surgical patient: a call for action. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1265-8.
38. Shany-Ur T, Lin N, Rosen HJ, Sollberger M, Miller BL, Rankin KP. Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. *Brain*. 2014;137(8):2368-81.
39. Reddy S, Contreras CM, Singletary B, Bradford TM, Waldrop MG, Mims AH, Smedley WA, Swords JA, Wang TN, Heslin MJ. Timed Stair Climbing Is the Single Strongest Predictor of Perioperative Complications in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):559-66.
40. Buettner S, Wagner D, Kim Y, Margonis GA, Makary MA, Wilson A, Sasaki K, Amini N, Gani F, Pawlik TM. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):397-407 e2.
41. Chung CJ, Wu C, Jones M, Kato TS, Dam TT, Givens RC, Templeton DL, Maurer MS, Naka Y, Takayama H, Mancini DM, Schulze PC. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(5):310-5.
42. Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(5):429-35.
43. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, Perrault LP, Alexander KP, Langlois Y, Dendukuri N, Chamoun P, Kasparian G, Robichaud S, Gharacholou SM, Boivin JF. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(20):1668-76.
44. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.
45. Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Nakakubo S, Hotta R, Suzuki T. Social Frailty in Community-Dwelling Older Adults as a Risk Factor for Disability. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(11):1003.e7-11.
46. Stawicki SP GA. Polypharmacy and medication errors: Stop, listen, look, and analyze. *OPUS 12 Scientist*. 2009;3:6–10.

47. Mclsaac DI, Wong CA, Bryson GL, van Walraven C. Association of Polypharmacy with Survival, Complications, and Healthcare Resource Use after Elective Noncardiac Surgery: A Population-based Cohort Study. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1140-50.
48. Specka M, Groll M, Scherbaum N, Wiltfang J, Benninghoff J. [Identification of polypharmacy-associated risks among nursing home residents]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2021.
49. Wright RM, Sloane R, Pieper CF, Ruby-Scelsi C, Twersky J, Schmader KE, Hanlon JT. Underuse of indicated medications among physically frail older US veterans at the time of hospital discharge: results of a cross-sectional analysis of data from the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(5):271-80.
50. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(6):637-46.
51. Saum KU, Schottker B, Meid AD, Holleczer B, Haefeli WE, Hauer K, Brenner H. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):e27-e32.
52. Palmer K, Marengoni A, Russo P, Mammarella F, Onder G. Frailty and Drug Use. *J Frailty Aging*. 2016;5(2):100-3.
53. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero A, Inzitari M, Martinez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44.
54. Jeong YM, Lee E, Kim KI, Chung JE, In Park H, Lee BK, Gwak HS. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr*. 2016;16:134.
55. Kennedy JM, van Rij AM, Spears GF, Pettigrew RA, Tucker IG. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(4):353-62.
56. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-72.
57. Justiniano CF, Coffey RA, Evans DC, Jones LM, Jones CD, Bailey JK, Miller SF, Stawicki SP. Comorbidity-polypharmacy score predicts in-hospital complications and the need for discharge to extended care facility in older burn patients. *J Burn Care Res*. 2015;36(1):193-6.
58. Härstedt M, Rogmark C, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Polypharmacy and adverse outcomes after hip fracture surgery. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):151.
59. Munson JC, Bynum JP, Bell JE, Cantu R, McDonough C, Wang Q, Tosteson TD, Tosteson AN. Patterns of Prescription Drug Use Before and After Fragility Fracture. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1531-8.
60. Robinson TN, Wu DS, Pointer LF, Dunn CL, Moss M. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2012;215(1):12-7; discussion 7-8.
61. Viramontes O, Luan Erfe BM, Erfe JM, Brovman EY, Boehme J, Bader AM, Urman RD. Cognitive impairment and postoperative outcomes in patients undergoing primary total hip arthroplasty: A systematic review. *J Clin Anesth*. 2019;56:65-76.
62. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, Wright J, Bader AM, Hyman BT, Blacker D, Crosby G. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients. *Anesthesiology*. 2017;127(5):765-74.

63. Bail K, Berry H, Grealish L, Draper B, Karmel R, Gibson D, Peut A. Potentially preventable complications of urinary tract infections, pressure areas, pneumonia, and delirium in hospitalised dementia patients: retrospective cohort study. *BMJ open*. 2013;3(6).
64. Hu CJ, Liao CC, Chang CC, Wu CH, Chen TL. Postoperative adverse outcomes in surgical patients with dementia: a retrospective cohort study. *World J Surg*. 2012;36(9):2051-8.
65. Zietlow K, McDonald SR, Sloane R, Browndyke J, Lagoo-Deenadayalan S, Heflin MT. Preoperative Cognitive Impairment As a Predictor of Postoperative Outcomes in a Collaborative Care Model. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):584-9.
66. Luan Erfe BM, Boehme J, Erfe JM, Brovman EY, Bader AM, Urman RD. Postoperative Outcomes in Primary Total Knee Arthroplasty Patients With Preexisting Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation*. 2018;9:2151459318816482.
67. George J, Long S, Vincent C. How can we keep patients with dementia safe in our acute hospitals? A review of challenges and solutions. *J R Soc Med*. 2013;106(9):355-61.
68. Kamenski G, Dorner T, Lawrence K, Psota G, Rieder A, Schwarz F, Sepandj A, Spiegel W, Strotzka S. Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Mental health in family medicine*. 2009;6(4):209-17.
69. MiniCog© - Screening for Cognitive Impairment in Older Adults. <https://mini-cog.com/mini-cog-instrument/fags/>, accessed on 18th July 2021.
70. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-7.
71. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1451-4.
72. Heng M, Eagen CE, Javedan H, Kodela J, Weaver MJ, Harris MB. Abnormal Mini-Cog Is Associated with Higher Risk of Complications and Delirium in Geriatric Patients with Fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(9):742-50.
73. Yamanashi H, Shimizu Y, Nelson M, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Kadota K, Tamai M, Ariyoshi K, Maeda T. The association between living alone and frailty in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *Journal of primary health care*. 2015;7(4):269-73.
74. Bilotta C, Case A, Nicolini P, Mauri S, Castelli M, Vergani C. Social vulnerability, mental health and correlates of frailty in older outpatients living alone in the community in Italy. *Aging Ment Health*. 2010;14(8):1024-36.
75. 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*. 2010;210(6):901-8.
76. Sakurai R, Kawai H, Suzuki H, Kim H, Watanabe Y, Hirano H, Ihara K, Obuchi S, Fujiwara Y. Poor Social Network, Not Living Alone, Is Associated With Incidence of Adverse Health Outcomes in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(11):1438-43.
77. Do TD, Lemogne C, Journois D, Safran D, Consoli SM. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *J Clin Anesth*. 2012;24(2):126-32.
78. Dauty M, Smitt X, Menu P, Dubois C. Which factors affect the duration of inpatient rehabilitation after total knee arthroplasty in the absence of complications? *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(3):234-45.
79. Min L, Hall K, Finlayson E, Englesbe M, Palazzolo W, Chan CL, Hou H, Miller A, Diehl KM. Estimating Risk of Postsurgical General and Geriatric Complications Using the VESPA Preoperative Tool. *JAMA Surg*. 2017;152(12):1126-33.

80. Matsubayashi K, Okumiya K, Kawamoto A, Kimura S, Wada T, Fujisawa M, Doi Y, Shimada K, Ozawa T. [Longitudinal change in independence in the elderly--Kahoku Longitudinal Aging Study (KLAS)]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1994;31(10):752-8.
81. Karakaya MG, Bilgin SC, Ekici G, Köse N, Otman AS. Functional mobility, depressive symptoms, level of independence, and quality of life of the elderly living at home and in the nursing home. *J Am Med Dir Assoc*. 2009;10(9):662-6.
82. Jongenelis K, Pot AM, Eisses AM, Beekman AT, Kluiters H, Ribbe MW. Prevalence and risk indicators of depression in elderly nursing home patients: the AGED study. *J Affect Disord*. 2004;83(2-3):135-42.
83. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
84. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
85. Khuri SF, Daley J, Henderson WG. The comparative assessment and improvement of quality of surgical care in the Department of Veterans Affairs. *Arch Surg*. 2002;137(1):20-7.
86. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
87. Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM. [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):775-80.
88. 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.
89. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS, Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993;25(1):71-80.
90. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
91. 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. *American journal of epidemiology*. 1997;145(11):977-86.
92. American Society of Anesthesiologists 2020. ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>, assessed on June 24th 2021.
93. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941;2(3):281-4.
94. Sarfati D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):924-33.
95. MiniCog© - Screening for Cognitive Impairment in Older Adults. <https://mini-cog.com/mini-cog-instrument/administering-the-mini-cog/>, accessed on 15th June 2021.
96. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. [Social aspects in diagnosis and therapy of very elderly patients. Initial experiences with a newly developed questionnaire within the scope of geriatric assessment]. *Z Gerontol*. 1994;27(4):240-5.
97. Greifer N, Stuart EA. Matching Methods for Confounder Adjustment: An Addition to the Epidemiologist's Toolbox. *Epidemiol Rev*. 2021.

98. Sehoul J, Heise K, Richter R, Woopen H, Anders L, Inci MG. Preoperative quality of life as prediction for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(4):1057-63.
99. Stenberg E, Szabo E, Agren G, Näslund E, Boman L, Bylund A, Hedenbro J, Laurenius A, Lundegårdh G, Lönroth H, Möller P, Sundbom M, Ottosson J, Näslund I. Early complications after laparoscopic gastric bypass surgery: results from the Scandinavian Obesity Surgery Registry. *Ann Surg.* 2014;260(6):1040-7.
100. Geubbels N, de Brauw LM, Acherman YI, van de Laar AW, Bruin SC. Risk Stratification Models: How Well do They Predict Adverse Outcomes in a Large Dutch Bariatric Cohort? *Obes Surg.* 2015;25(12):2290-301.
101. Lee YH, Oh HK, Kim DW, Ihn MH, Kim JH, Son IT, Kang SI, Kim GI, Ahn S, Kang SB. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment to Predict Short-Term Postoperative Outcome in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol.* 2016;32(5):161-9.
102. Mokutani Y, Mizushima T, Yamasaki M, Rakugi H, Doki Y, Mori M. Prediction of Postoperative Complications Following Elective Surgery in Elderly Patients with Colorectal Cancer Using the Comprehensive Geriatric Assessment. *Dig Surg.* 2016;33(6):470-7.
103. Saxton A, Velanovich V. Preoperative frailty and quality of life as predictors of postoperative complications. *Ann Surg.* 2011;253(6):1223-9.
104. Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, Becker U, Flensburg-Madsen T. Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2014;259(1):52-71.
105. Galivanche AR, FitzPatrick S, Dussik C, Malpani R, Nduaguba A, Varthi AG, Grauer JN. A Matched Comparison of Postoperative Complications Between Smokers and Nonsmokers Following Open Reduction Internal Fixation of Distal Radius Fractures. *J Hand Surg Am.* 2021;46(1):1-9.e4.
106. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(8):703-9.
107. Fuchshuber PR, Greif W, Tidwell CR, Klemm MS, Frydel C, Wali A, Rosas E, Clopp MP. The power of the National Surgical Quality Improvement Program--achieving a zero pneumonia rate in general surgery patients. *Perm J.* 2012;16(1):39-45.
108. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY, Cohen ME. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg.* 2013;217(5):833-42 e1-3.
109. American College of Surgeons. National Surgical Quality Improvement Program. <https://www.facs.org/quality-programs/acs-nsqip>, accessed on 21st of April 2020.
110. Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, Divino CM. New 5-Factor Modified Frailty Index Using American College of Surgeons NSQIP Data. *J Am Coll Surg.* 2018;226(2):173-81 e8.
111. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. User Guide for the 2017 ACS NSQIP Participant Use Data File (PUF). October 2018. [https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip\\_puf\\_userguide\\_2017.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip_puf_userguide_2017.ashx), accessed on 21st of April 2020.
112. American College of Surgeons. Inclusion/Exclusion Criteria. <https://www.facs.org/quality-programs/acs-nsqip/joinnow/incl excl>, accessed on 18th July 2021.
113. American College of Surgeons: ACS NSQIP Hospitals. <https://www.facs.org/search/nsqip-participants?allresults=>, accessed on 10th May 2021.

114. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.
115. Gurien LA, Ra JH, Crandall M, Kerwin AJ, Tepas JJ, 3rd. Clavien-Dindo Analysis of NSQIP Data Objectively Measures Patient-Focused Quality. *Am Surg.* 2019;85(8):789-93.
116. American College of Surgeons. About the ACS Risk Calculator. <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/about.html>, accessed on 21st April 2020.
117. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. User Guide for the 2019 ACS NSQIP Participant Use Data File (PUF). October 2020. [https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip\\_puf\\_userguide\\_2019.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip_puf_userguide_2019.ashx), accessed on 18th of July 2021.
118. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. User Guide for the 2014 ACS NSQIP Participant Use Data File (PUF). October 2015. [https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip\\_puf\\_userguide\\_2014.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/nsqip/nsqip_puf_userguide_2014.ashx), accessed on 21st of April 2020.
119. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, Cerruto MA, Mordasini L, Mattei A, Baumeister P, Marra G, Krajewski W, Mari A, Soria F, Pradere B, Xylinas E, Tafuri A, Moschini M. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Arab J Urol.* 2020;19(1):9-23.
120. Yi BC, Gowd AK, Agarwalla A, Chen E, Amin NH, Nicholson GP, Romeo AA, Liu JN. Efficacy of the modified Frailty Index and the modified Charlson Comorbidity Index in predicting complications in patients undergoing operative management of proximal humerus fracture. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021;30(3):658-67.
121. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019;74(3):373-9.
122. Rosa F, Tortorelli AP, Quero G, Galiandro F, Fiorillo C, Sollazzi L, Alfieri S. The impact of preoperative ASA-physical status on postoperative complications and long-term survival outcomes in gastric cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(17):7383-90.
123. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia.* 1995;50(3):195-9.
124. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG, American Society of A. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care.* 2002;30(5):633-40.
125. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* 2015;18:184-90.
126. Hasan O, Barkat R, Rabbani A, Rabbani U, Mahmood F, Noordin S. Charlson comorbidity index predicts postoperative complications in surgically treated hip fracture patients in a tertiary care hospital: Retrospective cohort of 1045 patients. *Int J Surg.* 2020;82:116-20.
127. Niemeläinen S, Huhtala H, Andersen J, Ehrlich A, Haukijärvi E, Koikkalainen S, Koskensalo S, Kössi J, Mattila A, Pinta T, Uotila-Nieminen M, Vihervaara H, Hyöty M, Jämsen E. The Clinical Frailty Scale is a useful tool for predicting postoperative complications following elective colon cancer surgery at the age of 80 years and above: A prospective, multicentre observational study. *Colorectal Dis.* 2021.
128. Levine MA, Schuler T, Gourishankar S. Complications in the 90-day postoperative period following kidney transplant and the relationship of the Charlson Comorbidity Index. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(12):388-93.

129. Mandal S, Sankhwar SN, Kathpalia R, Singh MK, Kumar M, Goel A, Singh V, Sinha RJ, Singh BP, Dalela D. Grading complications after transurethral resection of prostate using modified Clavien classification system and predicting complications using the Charlson comorbidity index. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(2):347-54.
130. Guo R, Yu W, Meng Y, Zhang K, Xu B, Xiao Y, Wu S, Pan B. Correlation of ASA Grade and the Charlson Comorbidity Index With Complications in Patients After Transurethral Resection of Prostate. *Urology*. 2016;98:120-5.
131. Royston P, Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med*. 2004;23(5):723-48.
132. Stenberg E, Cao Y, Szabo E, Näslund E, Näslund I, Ottosson J. Risk Prediction Model for Severe Postoperative Complication in Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28(7):1869-75.
133. Heeren P, Devriendt E, Wellens NIH, Deschodt M, Flamaing J, Sabbe M, Milisen K. Old and New Geriatric Screening Tools in a Belgian Emergency Department: A Diagnostic Accuracy Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(7):1454-61.
134. van Dam CS, Trappenburg MC, Ter Wee MM, Hoogendijk EO, de Vet HC, Smulders YM, Nanayakkara PW, Muller M, Peters MJ. The Accuracy of Four Frequently Used Frailty Instruments for the Prediction of Adverse Health Outcomes Among Older Adults at Two Dutch Emergency Departments: Findings of the AmsterGEM Study. *Ann Emerg Med*. 2021.
135. Datta S, Loftus TJ, Ruppert MM, Giordano C, Upchurch GR, Jr., Rashidi P, Ozrazgat-Baslanti T, Bihorac A. Added Value of Intraoperative Data for Predicting Postoperative Complications: The MySurgeryRisk PostOp Extension. *The Journal of surgical research*. 2020;254:350-63.
136. Thottakkara P, Ozrazgat-Baslanti T, Hupf BB, Rashidi P, Pardalos P, Momcilovic P, Bihorac A. Application of Machine Learning Techniques to High-Dimensional Clinical Data to Forecast Postoperative Complications. *PloS one*. 2016;11(5):e0155705.
137. Xue B, Li D, Lu C, King CR, Wildes T, Avidan MS, Kannampallil T, Abraham J. Use of Machine Learning to Develop and Evaluate Models Using Preoperative and Intraoperative Data to Identify Risks of Postoperative Complications. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e212240.

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Judith Wagemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Vorhersagbarkeit postoperativer Komplikationen bei Patient\*innen  $\geq$  65 Jahren nach nicht kardiochirurgischen Operationen“ bzw. „The predictability of postoperative complications in patients  $\geq$  65 years after non-cardiac surgery“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## **7 Lebenslauf**

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



## 8 Publikationsliste

### *Fallbeschreibung*

- 2021      Wagemann J, Keller S, de las Mercedes Noriega M, Stenzel W, Schneider U, Krusche M: A new therapeutic approach with tocilizumab in a 39-year old patient with recurrent diabetic myonecrosis. Angenommen im September 2021 in: Modern Rheumatology Case Reports.

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Dr. med. Oliver Birkelbach, der mich zu Beginn in das Frailty-Projekt einband und unserem Doktoranden-Team über all die Jahre hinweg immer wieder beratend und unterstützend zur Seite gestanden hat. Großen Dank an Rudolf Mörgeli B. Sc., der mir in den finalen Monaten der Fertigstellung der Dissertation eine immense Hilfe war und immer ein offenes Ohr hatte. Ebenso danke ich Dr. rer. nat. Sophie Piper und Dr. rer. hum. biol. Jochen Krupp für die statistische Beratung und nicht zuletzt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Felix Balzer, der wegweisende Verbesserungsvorschläge einbrachte.

Weiterhin danke ich allen Probanden, an denen wir die Frailty-Testungen durchführen durften. Ein großer Dank gilt auch dem Frailty-Doktorandenteam für die gegenseitige Hilfe und den fachlichen Austausch.

Ein inniger Dank gilt meinen Eltern, die mir das Zweitstudium der Humanmedizin erst ermöglicht haben. Und eine tiefe Verbundenheit spreche ich Tobias aus, der mir trotz seiner beruflichen Eingebundenheit immer wieder Freiräume für die finale Fertigstellung der Dissertation ermöglichte. Nicht zuletzt danke ich meinen Kindern, die mich stets auf wunderbar andere Gedanken bringen und mich sehr fokussiert haben werden lassen.