

Aus dem  
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

## **Habilitationsschrift**

# **Rolle der cholinergen Achse und präoperativen Medikamenteneinnahme bei perioperativen neurokognitiven Störungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Frau Dr. med. Maria Heinrich, B.Sc.**

geboren in Neubrandenburg

Eingereicht: August 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Freiburg

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Carla Nau, Lübeck

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Perioperative neurokognitive Störungen.....	1
1.2 Ätiologie.....	2
1.2.1 Cholinerge Achse.....	3
1.2.2 Medikamenteneinnahme.....	5
1.3 Diagnostik.....	7
1.4 Therapie.....	8
1.5 Klinische Praxis.....	9
1.6 Anforderungen.....	10
1.7 Zielsetzungen der Veröffentlichungen.....	10
2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten.....	12
2.1 Validierung des Delirtestinstruments 3D-CAM zur Detektion des postoperativen Delirs .....	12
2.2 Cholinerge Parameter im Zusammenhang mit vorbestehenden neurokognitiven Beeinträchtigungen.....	18
2.3 Einfluss genetischer Varianten auf die Entwicklung postoperativer neurokognitiver Störungen.....	27
2.4 Abbildung der präoperativen anticholinergen Last im Zusammenhang mit dem postoperativen Delir.....	38
2.5 Zusammenhang zwischen der präoperativen Medikation und postoperativen neurokognitive Störungen.....	47
3 Diskussion.....	59
3.1 Stärken und Limitationen.....	68
3.2 Fazit.....	68
3.3 Ausblick.....	69
4 Zusammenfassung.....	71
5 Literatur.....	72
6 Danksagung.....	78
7 Erklärung.....	79

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abk.</b>	<b>Bedeutung</b>
ACBS	<i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale</i>
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer Krankheit
ADS	<i>Anticholinergic Drug Scale</i>
ARS	<i>Anticholinergic Risk Scale</i>
BFCs	cholinerges System des basalen Vorderhirns
BFCSV	<i>basal forebrain cholinergic system volume</i>
BuChE	Butyrylcholinesterase
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>
ChE	Cholinesterase
CHRM	<i>Cholinergic Receptor Muscarinic</i>
CI	confidence interval
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
3D-CAM	<i>3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium</i>
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
ICU	<i>intensive care unit</i>
KEGG	<i>Kyoto encyclopedia of genes and genomes</i>
MCI	<i>mild cognitive impairment</i>
miRNA	<i>microRNA</i>
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MMST	Mini Mental Status Test
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
NCD	<i>neurocognitive disorder</i>
NPV	Negativer prädiktiver Wert
Nu-DESC	<i>Nursing Delirium Screening Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
POCD	<i>postoperative cognitive disorder</i>
POD	Postoperatives Delir
PPV	Positiver prädiktiver Wert
preNCD	Präoperative NCD
SD	Standardabweichung
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$

# 1 Einleitung

Postoperative neurokognitive Störungen zu denen das postoperative Delir (POD) und die langfristige postoperative neurokognitive Störung (engl. *neurocognitive disorder* (NCD)) zählen, sind schwerwiegende Komplikationen nach Operationen, von denen weltweit bis zu 45 Millionen Patient\*innen pro Jahr betroffen sind. Das POD ist mit einer Beeinträchtigung des funktionellen Status (1), einer längeren Krankenhausverweildauer (2) sowie einer kurz- und langfristigen Erhöhung der Sterblichkeit verbunden (3, 4). Besonders dramatisch ist, dass das POD mit der Entwicklung langfristiger postoperativer neurokognitiver Störungen (NCD) verbunden ist (5, 6) und sich somit durch die enorme Belastung nachhaltig auf die Lebensqualität und Autonomie für Patient\*innen und Angehörige auswirkt. Die Tragweite dieser Einbußen konnte in einer Analyse zur Behandlungspräferenz von Patient\*innen mit begrenzter Lebenserwartung demonstriert werden. Hier konnte gezeigt werden, dass 88,8 % der Teilnehmer auf eine Behandlung verzichten würden (was folglich zum Tod durch die Grunderkrankung führen würde), wenn das Ergebnis ein Überleben mit schweren kognitiven Einschränkungen wäre (7, 8).

Dies unterstreicht aus Sicht der Patient\*innen und Angehörigen nachdrücklich, dass der Prävention, der Diagnostik und der zielgerichteten Therapie von POD und NCD in der täglichen klinischen Praxis eine besondere Bedeutung zukommen sollte (8).

## 1.1 Perioperative neurokognitive Störungen

Für kognitiven Veränderungen im Zusammenhang mit der Anästhesie und Operationen gab es bisher keine einheitliche und etablierte Definition und Nomenklatur. 2018 wurde somit eine Empfehlung für die entsprechende Nomenklatur veröffentlicht (9). Die verschiedenen Entitäten werden dabei nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens definiert: vorbestehende NCD bestehen bereits vor der Operation, eine Verwirrung unmittelbar nach dem Erwachen aus der Narkose (engl. *emergence delirium*) und ein POD treten unmittelbar nach der Operation auf, eine verzögerte neurokognitive Erholung tritt  $\leq 30$  Tage nach der Operation auf, postoperative leichte oder schwere NCD treten  $> 30$  Tage bis zu einem Jahr nach der Operation auf und leichte oder schwere NCD treten ein Jahr nach der Operation auf (9). Diese einheitliche Nomenklaturempfehlung war ein entscheidender Schritt, da sie die Sprache standardisiert, die Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse erhöht und die Diagnose und Kodierung von NCD ermöglicht (8).

Präoperative neurokognitive Störungen (engl. *pre-existing neurocognitive disorder* (preNCD)) sind all jene neurokognitiven Beeinträchtigungen, welche bereits vor der Anästhesie oder Operation im Vergleich zur Normalbevölkerung auffällig sind. Die Definition orientiert sich an den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) der *American Psychiatric Association* für neurokognitive Störungen (10). Demnach handelt es sich um kognitive Beeinträchtigungen mit oder ohne funktionelle Beeinträchtigungen (näheres dazu siehe Diagnostik). Entsprechend der Nomenklaturempfehlung von Evered und Kolleg\*innen (9) werden eine leichte Form (in der

allgemeinen Literatur auch häufig als engl. *mild cognitive impairment* (MCI) bezeichnet) und eine schwere Form (in der allgemeinen Literatur auch häufig als Demenz beschrieben) unterschieden. Auch für postoperative NCDs, welche zwischen 30 Tagen bis zu einem Jahr nach einer Operation auftreten können, werden zwei Schweregrade unterschieden (leicht und schwer). Die Definition von POD folgt auch den DSM-5-Kriterien (10). In zahlreichen früheren Studien wurden die postoperativen neurokognitiven Störungen als *postoperative cognitive disorder* (POCD) bezeichnet. Im Gegensatz zu dem veralteten Terminus POCD ist für die Definition des postoperative NCDs, zusätzlich die Evaluation von kognitiven Problemen, welche von Patient\*innen, Auskunftspersonen oder Kliniker\*innen berichtet werden sowie von funktionellen Beeinträchtigungen notwendig.

Goldstandard zur Definition des POD sind ebenfalls die Kriterien des DSM-5 (10). Ein Delir wird demnach als eine akute und plötzliche Veränderung des mentalen Zustands, die durch schwankende Aufmerksamkeits-, Bewusstseins- und Kognitionsstörungen gekennzeichnet ist und nicht durch vorbestehende neurokognitive Störungen verursacht wird definiert. Das POD tritt häufig bereits im Aufwachraum auf, kann sich aber auch bis zum fünften postoperativen Tag entwickeln (3).

## 1.2 Ätiologie

Die Entwicklung sowohl von POD als auch von preNCD/NCD sind multifaktoriell bedingt. Die Ätiologien können noch nicht klar beschrieben werden und es überwiegen Hypothesenmodelle. Höchstwahrscheinlich spielen Pathomechanismen wie Neuroinflammation, Neutransmitterdysbalance, Alterungsprozesse, metabolische und endokrine Fehlregulierungen, oxidativer Stress und mitochondriale Störungen, Netzwerkdiskonnektivitäten sowie Fehlregulierungen von Autophagieprozessen und des zirkadianen Rhythmus eine Rolle (11). All jene Prozesse können bereits vorbeeinträchtigt sein (zum Beispiel bei Patient\*innen mit preNCD). Kommt dann ein akutes Ereignis, wie eine große Operation oder eine zu tiefe Narkose hinzu, können die Mechanismen weiter beeinträchtigt werden, so dass es zu einer Ausbildung von POD und langfristig postoperative NCD kommen kann. Daraus ist ersichtlich, dass insbesondere ältere Patient\*innen ein hohes Risiko für POD und postoperative NCD aufweisen, da diese durch ein fortgeschrittenes Alter eher unter chronischen Erkrankungen leiden, die die Mechanismen bereits vorschädigen können und auch wahrscheinlicher invasiv operiert werden müssen. Jedoch können alle Patient\*innen, jedes Alters von POD und NCD betroffen sein, da die Mechanismen durch die Operation oder Narkose auch ohne Vorschädigung so stark beeinträchtigt werden können, dass das akute Ereignis allein POD und NCD auslösen kann. Letztlich führt die Störung der Mechanismen zu einer synaptischen und/oder neuronalen Dysfunktion, die sich als Ausbildung neurokognitiver Störung manifestiert.

Dies wird passend in dem Hypothesenmodell, welches bereits in der 90ern von Sharon Inouye entwickelt wurde, zusammengefasst. In dem Modell wird davon ausgegangen, dass jeder Patient prädisponierenden Faktoren, also all jenen Faktoren, die der Patient bereits zur Behandlung mitbringt, unterworfen ist und sich zu diesen prädisponierenden Faktoren behandlungsassoziierte präzipitierende

Faktoren hinzusummieren (12, 13). Dabei bestimmen die prädisponierenden Faktoren die Grundvulnerabilität der Patient\*innen, die bei Überschreitung durch das Hinzukommen von präzipitierenden Faktoren ein POD oder langfristige NCDs auslösen können. Zu den evidenzbasierten prädisponierenden Faktoren zählen: fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten wie kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Diabetes mellitus, präoperative Anämie, chronische Schmerzen, Angststörungen, Morbus Parkinson, Alkoholabhängigkeit oder Depressionen sowie die Einnahme von Medikamenten mit anticholinergem Wirkmechanismus. Bei älteren Patient\*innen kommen Faktoren, wie preNCD, reduzierter funktioneller Status oder Gebrechlichkeit, Mangelernährung oder Sinnesbeeinträchtigungen hinzu (3). Die preNCD stellt sowohl für das POD als auch die postoperative NCD einen starken Risikofaktor dar. Zu den präzipitierenden Faktoren zählen: Dehydratation durch langanhaltende präoperative Nüchternheit, Hypo- und Hypernatriämie, Verabreichung von Medikamenten mit anticholinergem Wirkmechanismus, Operationsgebiet (Abdominal-, Thorax- oder Kardiochirurgie), lange Operationsdauer, intraoperative Blutungen und postoperativer Schmerz (3).

Im Folgenden werden zwei prädisponierende Faktoren, die für die Arbeiten dieser Habilitationsschrift relevant sind, näher erläutert. Zum einen die Rolle der cholinergen Achse und zum anderen die präoperative Medikamenteneinnahme.

### 1.2.1 Cholinerge Achse

Die sogenannte cholinerge Achse (engl. *cholinergic pathway*) scheint eine entscheidende Rolle in der Entwicklung des POD zu spielen. Eine Rolle in der Entwicklung von NCD ist auch denkbar, da der cholinerge Neurotransmitter Acetylcholin in wichtige exekutive Funktionen sowie Gedächtnisleistungen (14) und die Regulation von Aktivität und Erregbarkeit zahlreicher Neuronen sowie die Plastizität und Übertragung von Synapsen involviert ist (15). Erstmals wurde der Zusammenhang zwischen Zytokinen, Acetylcholin und der Entwicklung eines Delirs von van Gool und Kolleg\*innen 2010 in einem Hypothesenmodell dargestellt (16). Hier wurde hypothetisiert, dass eine systemische Inflammation beispielsweise ausgelöst durch eine Operation, ein Trauma oder eine Infektion über eine Passage von Zytokinen (z.B. *tumor necrosis factor α* (TNF $\alpha$ )) durch eine gestörte Bluthirnschranke auf das Gehirn übergehen kann. Hier würden wiederum die Zytokine Mikrogliazellen aktivieren, welche weitere proinflammatorische Zytokine ausschütten können, was schließlich in einer Neuroinflammation mündet. Diese Mikrogliaaktivierung könne in einem gesunden Gehirn durch die Aktivierung von cholinergen Neuronen über die Ausschüttung von Acetylcholin supprimiert werden. Somit würden Beeinträchtigungen in der zentralen cholinergen Neurotransmission, wie zum Beispiel durch Veränderungen des Gehirns durch altersbedingte Neurodegeneration oder andere neurodegenerative Erkrankungen sowie die Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten auf diesem Wege die Entstehung eines Delirs begünstigen können (16). Schließlich kann die Neuroinflammation wiederum zu weiteren Neurotransmitterstörungen führen und auch zelluläre

metabolische Störungen wie oxidativem Stress und mitochondriale Dysfunktion hervorrufen (11), die über eine synaptische und/oder neuronale Dysfunktion in perioperativen Störungen wie POD und NCD münden können.

Dies steht im Einklang mit Untersuchungen zum sogenannten cholinergen anti-inflammatorischen Reflex (17). Es konnte gezeigt werden, dass eine periphere Inflammation zu einer Aktivierung des afferenten Vagusnerven führt, was schließlich in einer Aktivierung des efferenten Vagusnerven mündet. Über die efferenten Fasern des Vagusnerven wird schließlich über eine Aktivierung von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren von gewebeständigen Makrophagen aus Leber, Milz, Herz und dem Gastrointestinaltrakt (retikuloendotheliales System) die Freisetzung von Zytokinen gehemmt (17-19). Somit wird über eine periphere cholinerge Aktivierung ebenso die systemische Inflammation reguliert. Diese periphere cholinerge Aktivierung wiederum wird über die zentrale Aktivierung des Vagusnerven vermittelt. Daher sollten die zentrale und periphere cholinerge Neurotransmission nicht isoliert betrachtet, sondern systemisch untersucht und interpretiert werden.

Eine direkte Messung zentraler cholinergischer Aktivitäten ist bis jetzt nicht möglich. Ein Surrogat für die Bewertung der zentralen cholinergen Neurone kann die Volumenbestimmung des sogenannten cholinergen Systems des basalen Vorderhirns (BFCS) mittels magnetresonanztomografischer (MRT) Bildgebung sein. Dabei wird das Volumen der Strukturen: mediales Septum, Nuclei der diagonalen und horizontalen Schenkel des Bandes von Broca, den Nucleus basalis (Meynert) und den Nucleus subputaminalis (Ayala) zusammengefasst (20), welche den Hauptteil der zentralen cholinergen Neurone umfasst. Da das Volumen von cholinergen Neuronen beispielsweise durch die Einschätzung von Neurodegenerationen lediglich ein Surrogat für die Einschätzung der cholinergen Neurotransmission ist, können weiterführende sogenannte funktionelle MRT Untersuchungen tiefere Hinweise geben. Mit funktionellen MRT Untersuchungen kann unter anderem die Aktivität cholinergischer Neurone und die Konnektivität der unterschiedlichen Hirnareale visualisiert werden. Es konnte sogar ein Einfluss der Einnahme von anticholinerg wirksamen Substanzen auf die Konnektivität mittels funktioneller MRT Untersuchung gezeigt werden (21). Ein Zusammenhang zwischen der zentralen cholinergen Achse, welche mittels MRT Bildgebung dargestellt wurde und der Entwicklung von POD und postoperativen NCD konnte aber bisher noch nicht gut beschrieben werden. In der Literatur wird vorrangig ein Zusammenhang zwischen Hirnvolumen, Auffälligkeiten der weißen Substanz oder Hirndurchblutung mit POD (22, 23) oder Volumenreduktion von Thalamus und Hippocampus sowie der Hirndurchblutung mit POCD (22) beschrieben. Für vorbestehende NCDs in chirurgischen Kohorten ist die Datenlage rar. Die Untersuchungen konzentrieren sich häufig auf nicht-chirurgische Patient\*innen mit Fokus auf die Entwicklung der Alzheimer Krankheit. So konnte beschrieben werden, dass das Volumen des BFCS mit dem Auftreten von Demenz (24, 25) und der kognitiven Funktion (26) assoziiert ist.

Auch die Messung der peripheren cholinergen Aktivität ist schwierig. Der Neurotransmitter Acetylcholin ist so instabil, dass er de facto nicht direkt bestimmt werden kann. Es ist jedoch möglich

die Aktivität der Cholinesterase (ChE) zu messen. Jenes Enzym welches Acetylcholin hydrolytisch spaltet und somit die Aktivierung von cholinergen Rezeptoren durch Acetylcholin beendet. Es existieren zwei Varianten der Cholinesterase. Die Acetylcholinesterase (AChE) und die Butyrylcholinesterase (BuChE). Während die AChE ausschließlich Cholinester hydrolysiert (27), hydrolysiert die BuChE auch Nichtcholinester (28). Im Gehirn ist hauptsächlich die AChE exprimiert und bildet somit die zentrale cholinerge Signaltransmission ab. Die BuChE ist vor allem in spezifischen Regionen wie Kortex, Thalamus, Amygdala und Hippocampus exprimiert (28). Die zentralen ChE Aktivitäten wären allerdings nur gewebeständig, das heißt über Gewebeproben des zentralen Nervensystems bestimmbar. Dies ist in der klinischen Praxis nahezu unmöglich. Jedoch wird auch peripher messbar eine an die Erythrozytenmembran gebundene AChE exprimiert, die als Surrogat betrachtet werden kann (29, 30). Die Aktivität der BuChE ist im Plasma messbar, da die BuChE den Hauptteil des zirkulierenden Acetylcholins spaltet. Wir konnten bereits einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten BuChE Aktivität sowie einer erhöhten AChE Aktivität und der Entwicklung eines POD zeigen (31). Ein ähnlicher Zusammenhang stellte sich auch in anderen Arbeiten dar (32) und konnte auch für Analysen im Liquor gezeigt werden (33). Die Datenlage zu NCD ist allerdings spärlich.

In der Anästhesiologie ist die Relevanz von genetischen Varianten der Butyrylcholinesterase (auch Plasmacholinesterase genannt) seit langem bekannt (34). Die BuChE hydrolysiert nicht nur den Neurotransmitter AChE sondern spaltet auch Muskelrelaxantien wie Succinylcholin oder Mivacurium. Funktionelle genetische Varianten der BuChE können somit zu einer protrahierten Wirkung der Relaxantien führen (35). Ein Zusammenhang zwischen genetischen Varianten der ChE und der Entstehung von POD und postoperativen NCD ist somit auch denkbar, konnte bisher aber noch nicht beschrieben werden. Da des Weiteren die Durchführung hypothesenfreier Ansätze mittels genomweiter Assoziationsstudien bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern konnte (36, 37), scheint die Verfolgung hypothesengetriebener Ansätze zum Beispiel mittels Kandidatengenanalysen sinnvoll zu sein. Aufgrund des Stellenwerts der cholinergen Achse in der Entwicklung von POD und postoperativen NCD ist somit neben der Untersuchung von genetischen Varianten der ChE vervollständigend auch die Untersuchung von Varianten in anderen cholinergen Genen notwendig.

### 1.2.2 Medikamenteneinnahme

Eine weitere Beeinflussung der cholinergen Achse ist durch die Einnahme oder Gabe von Medikamenten mit anticholinergem Wirkung möglich. Je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes kommt es zu einer Blockade der Acetylcholinrezeptoren, was in einer verminderten cholinergen Neurotransmission mündet (38). Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten und der Entstehung des Delirs konnte bereits in den frühen 80er Jahren beschrieben werden (39, 40). Weiterführende Untersuchungen in den folgenden Jahrzehnten führten dazu, dass die Berücksichtigung von anticholinergen Medikamenten 2017 Einzug in die evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie für das postoperative Delir erhielt (3). Hier wird vorgeschlagen



Medikamente mit anticholinergen Wirkungen als präoperativen Risikofaktor für die Entwicklung des POD zu berücksichtigen (3). Zudem wird empfohlen, die nicht notwendige perioperative Gabe von Anticholinergika zu vermeiden (3). Zur Evaluierung sollen Skalen angewendet werden, die die Medikamente bezüglich ihrer anticholinergen Last einteilen (3). Herausfordernd stellt sich dabei aber dar, dass über die Zeit eine Reihe von verschiedenen Skalen entwickelt wurden, die Medikamente nach unterschiedlichen Kriterien als anticholinerg wirksam einstufen. Dazu zählen unter anderem die *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), die *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) und die *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACBS). Die ADS ist eine 4-Punkt Skala dessen methodische Entwicklung nicht klar nachzuvollziehen ist, die aber mittels Assoziation zur sogenannten Serumanticholinergen Aktivität validiert wurde (41). Die ARS wurde mittels Durchsicht der 500 häufigsten Medikamente durch drei Experten und Assoziation zur Dissoziationskonstante zum cholinergen Rezeptor sowie zu sogenannten anticholinergen unerwünschten Ereignissen entwickelt. Diese 4-Punkt Skala wurde dann in einer prospektiven und retrospektiven Analyse mit anticholinergen unerwünschten Ereignissen validiert (42). Die 3-Punkt skalierte ACBS wurde mittels Medline Datenbank Recherche nach anticholinergischer Aktivität und kognitiver Funktion in älteren Patient\*innen und anschließender Einstufung durch ein interdisziplinäres Expertenteam entwickelt und bisher nicht validiert (43). Die Entwicklung von diesen unterschiedlichen Skalen hatte zur Folge, dass Untersuchungen vor allem im Zusammenhang mit der Entstehung des POD zu heterogenen Ergebnissen führten (44, 45). Dies konnte kürzlich in einer Übersichtsarbeit, die die Zusammenhänge zwischen anticholinergen Medikamenten und der Entwicklung von Delirien zusammenfasste bestätigt werden (46). Hier wurden allerdings Ergebnisse zu Studien zur Entwicklung von Delirien diskutiert und nicht nur explizit zur Entwicklung von postoperativen Delirien. Hinzu kam, dass die Studien, die wiederum das POD untersuchten sehr unterschiedlichen Patientkollektive untersuchten. Ein Vergleich der Anwendung der unterschiedlichen anticholinergen Skalen derselben Medikation sowie die Assoziation zum POD, welches mit einer hochwertigen und standardisierten Methodik erhoben wurde fehlt bislang.

Neben einer anticholinergen Wirksamkeit, können Medikamente auch weitere (Neben-) Wirkungen aufweisen, welche die Entwicklung von POD begünstigen können. Hierzu werden vor allem Wirkungen gezählt, die die Neurotransmittersysteme beeinflussen können (Dopamin- und Noradrenalinüberschuss oder Serotonin- und  $\gamma$ -Aminobuttersäure- (GABA) Fehlregulation) (47). Da die Bestimmung von (Neuro-) Transmitteraktivitäten kaum möglich ist und es eine unüberschaubare Anzahl von Medikamenten auf dem Markt gibt, ist die Einteilung von Medikamenten anhand von Listen, ähnlich der anticholinergen Wirksamkeit, ein probates Mittel. So kann beispielsweise die Einnahme von Dauermedikamenten hinsichtlich des Auftretens von Polypharmazie oder aber von potenziell inadäquater Medikation bewertet werden. Es gibt bislang keine einheitliche Definition für Polypharmazie. Im Allgemeinen wird eine Bedarfs- und Dauermedikation von  $\geq 5$  sowohl rezeptfreien als auch rezeptpflichtigen Wirkstoffen als Polypharmazie eingestuft. Für die Evaluierung potenziell inadäquater Medikation wurde 2010 die deutsche PRISCUS-Liste (48) veröffentlicht, die nach

selektiver Literaturrecherche und einer qualitativen Analyse internationaler Listen inadäquater Medikamente entstanden und anschließend durch eine umfassende, strukturierte Expertenbefragung (Delphi-Methode) verabschiedet wurde (48). 2015 wurde darauf aufbauend eine europäische Liste mit insgesamt 282 chemischen Substanzen oder Medikamenten (europäische Liste für potenziell inadäquate Medikamente (EU(7)-PIM) (49)) veröffentlicht. Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen Polypharmazie oder potentiell inadäquater Medikation und der Entwicklung von POD und NCD ist heterogen und zum Teil nicht ausreichend. Während es für Polypharmazie und der Entwicklung von POD eine signifikante Anzahl an Studien gibt, ist die Datenlage für potentiell inadäquate Medikation sowohl für POD als auch NCD nicht ausreichend.

### 1.3 Diagnostik

Für das POD gibt es die evidenz- und konsensusbasierte Empfehlung jeden operierten Patienten ab dem Aufwachraum bis zum 5. postoperativen Tag mindestens einmal pro Schicht hinsichtlich der Entwicklung eines POD zu untersuchen. Dabei soll ein validiertes Testinstrument eingesetzt werden (3). Die Bewertung der DSM-5 Kriterien soll formal vorrangig durch Personal mit neuropsychologischer Expertise evaluiert werden. Durch die Anwendung von validierten Testinstrumenten, die in der Regel die Bewertung der Delirkriterien nach DSM-5 operationalisieren, kann auch geschultes Personal bei Patient\*innen ein sogenanntes Delir-Screening durchführen. Häufig verwendete Testinstrumente sind die *Nursing Delirium Screening Scale* (Nu-DESC) (50, 51), die *Confusion Assessment Method* (CAM) (52) oder die *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) (53). Die Testinstrumente unterscheiden sich je nach Anwendungsgebiet (Aufwachraum, Normalstation oder Intensivstation), Umfang und Anwendungsdauer (54). Dabei können die Kriterien der Testinstrumente für die Intensivstation beispielsweise durch non-verbale Tests und somit auch für beatmete Patient\*innen bewertet werden. Weiterhin unterscheiden sich die einzelnen Tests auch in ihrem Schulungsbedarf. Diese Faktoren beeinflussen schließlich die Sensitivität und Spezifität der Instrumente zur Identifizierung eines POD.

Die Erhebung sowohl von preNCD, als auch postoperativen NCD ist aufwendiger. Es stehen Screening Instrumente wie der Mini Mental Status Test (MMST) (55) oder das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (56) zur Verfügung, die aber letztlich nicht die DSM-5 Kriterien vollständig bedienen. Hierfür sind umfangreichere neurokognitive Tests, welche in der Regel unterschiedliche kognitive Domänen, wie Exekutivfunktion, visuelles und auditives Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit überprüfen, notwendig. Diese Tests werden papier- oder computerbasiert durch geschultes Personal durchgeführt. Neben den objektivierbaren Testergebnissen fließen auch Informationen zu kognitiven Problemen, welche von Patient\*innen, Auskunftspersonen oder Kliniker\*innen berichtet werden in die Bewertung mit ein. Die funktionelle Beeinträchtigung wird mit einem geeigneten Instrument bewertet. Das häufigste eingesetzte Testinstrument ist der Test für instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) (57).

Die Schweregrade für preNCD können wie folgt definiert werden (58):

**Leichte preNCD:**

1. Die kognitiven Testleistungen liegen 1-2 SD unter denen einer Kontrollgruppe
2. UND kognitive Probleme (berichtet von Patient\*innen, Auskunftspersonen, Kliniker\*innen)
3. UND fehlende funktionelle Beeinträchtigung

ODER

1. Die kognitiven Testleistungen liegen  $\geq 2$  SD unter denen einer Kontrollgruppe
2. UND Mangel an kognitive Problemen (berichtet von Patient\*innen, Auskunftspersonen, Kliniker\*innen)
3. UND fehlende funktionelle Beeinträchtigung

**Schwere preNCD:**

1. Beeinträchtigung der kognitiven Testleistung  $\geq 2$  SD unter denen einer Kontrollgruppe
2. UND funktionelle Beeinträchtigung (unabhängig von der kognitiven Besorgnis)

Für postoperative NCD werden postoperative Testleistungen für die unterschiedlichen kognitiven Domänen mit präoperativen Testleistungen verglichen und ins Verhältnis mit den Leistungen einer nicht operierten Kontrollgruppe gesetzt (59). Die aktuelle Nomenklaturempfehlung empfiehlt für postoperative NCD zusätzlich die Berücksichtigung von kognitiven Problemen, die durch Patient\*innen, Auskunftspersonen oder Kliniker\*innen berichtet werden und funktionellen Beeinträchtigungen (siehe Definition präoperative neurokognitive Störungen). Es werden ebenfalls zwei Schweregrade unterschieden: Leichte postoperative NCD umfasst kognitive Probleme, welche durch Patient\*innen, Auskunftspersonen oder Kliniker\*innen berichtet werden und eine mäßige kognitive Beeinträchtigung, der die Unabhängigkeit, also die Aktivitäten des täglichen Lebens, nicht beeinträchtigt; schwere postoperative NCD umfasst berichtete kognitive Probleme und eine erhebliche kognitive Beeinträchtigung, die die Unabhängigkeit beeinträchtigt.

## 1.4 Therapie

Eine unabdingbare Voraussetzung für die Therapie von POD sowie preNCD und postoperatives NCD ist, dass diese Entitäten überhaupt diagnostiziert werden!

Sowohl für POD, als auch preNCD und postoperatives NCD stehen nicht-pharmakologische Maßnahmen im Vordergrund. Dabei können diese nicht-pharmakologischen Maßnahmen beispielsweise für POD sowohl in der Prävention vor POD, als auch der Therapie von POD eingesetzt werden. Dazu zählen Maßnahmen, wie Orientierung schaffen (Bereitstellung einer Uhr, eines Kalenders, Verfügung eines Fenster zur Einschätzung der Tageszeit), Kommunikation ermöglichen (Bereitstellung von Seh- und Hörhilfen), kognitive und sensorische Stimulation, Mobilisation, Ernährung, Tag-Nacht Rhythmisierung (Reduktion von Lärm und Licht), strenge Überprüfung von

invasiven Kathetern und Drainagen. Auch die Behandlung von auslösenden Faktoren, wie Angst, Schmerzen, Elektrolytentgleisung, Intoxikation, Hypo- oder Hyperkapnie, Hypoxie, Hypo- oder Hyperglykämie, Infektionen oder Anämie wird empfohlen. Pharmakologische Maßnahmen, die nicht die auslösenden Faktoren therapieren, stehen aktuell lediglich zur Symptomkontrolle und noch nicht für kausale Therapien zur Verfügung. Dazu zählen Wirkstoffe, wie Haloperidol und atypische Neuroleptika zur Behandlung von Halluzinationen, Clonidin und Dexmedetomidin zur Behandlung vegetativer Symptome, kurzwirksame Benzodiazepine zur Behandlung extremer Ängstlichkeit (unter strenger Indikationsstellung) oder Melatonin zur Behandlung von Tag-Nachumkehr oder Ein- oder Durchschlafstörungen.

## 1.5 Klinische Praxis

Durch die umfangreichen Forschungsbestrebungen der letzten Jahrzehnte konnte für die fatalen Folgen von perioperativen neurokognitiven Störungen eine klare Evidenz herausgearbeitet werden. Somit kommt der Prävention, der Diagnostik und Therapie eine besondere Bedeutung zu. Für das Delir, welches auf Intensivstationen auftritt konnte bereits 2015 die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie) aktualisiert werden (60). Auch für das postoperative Delir konnte schließlich 2017 eine evidenz- und konsensusbasierte Leitlinie verabschiedet werden (3). Trotzdem werden einfachste Leitlinienempfehlungen, wie zum Beispiel das tägliche Delir-Screening in der klinischen Praxis kaum umgesetzt. So wurde in einer Umfrage von 2014 in 73% intensivstationärer Patient\*innen kein validiertes Delirtestinstrument regelhaft angewendet (61). In einer Umfrage von 2021 hat sich die Implementierungsrate leider nicht verbessert. Hier wurde sogar nur in 10% der Fälle ein standardisiertes Delirscreening in Patient\*innen auf der postanästhesiologischen Station (PACU) berichtet (62). In 44% der PACU Patient\*innen wurde zwar nicht regelhaft, aber dafür ein validiertes Testinstrument angewendet. Im Falle einer hohen Delirwahrscheinlichkeit wurde immerhin in 46% der PACU Patient\*innen ein Delirscreening durchgeführt (in Patient\*innen auf der Intensivstation in 20% der Fälle) (62).

Obwohl es für das Delir bzw. postoperative Delir klare Empfehlungen für Prävention, Diagnostik und Therapie mit starker Evidenz gibt, werden Maßnahmen in der klinischen Praxis absolut unzureichend umgesetzt. Für die Entitäten präoperative und postoperative neurokognitive Störungen, für die es noch keine Leitlinienempfehlungen gibt, ist die Situation noch unzureichender. Dabei sollten präoperative neurokognitive Störungen in der präoperativen Evaluierung berücksichtigt werden. Zum einen, um negativ verstärkende Faktoren zu modifizieren und ggf. ein kognitives Training zu veranlassen und zum anderen, um im weiteren perioperativen Verlauf angemessen mit der bereits bestehenden Störung umzugehen und größte Sorgfalt anzuwenden, um eine Verschlechterung zu vermeiden. Auch eine postoperative Nachverfolgung der Patient\*innen, um langfristige neurokognitive Störungen zu erfassen und folglich zu behandeln, geschieht nicht regelhaft, da die intersektorale Zusammenarbeit derzeit nicht ausreichend ist. Es werden häufig nur schwerste Fälle beispielsweise durch hausärztliche

Kolleg\*innen erfasst. Milde Formen können durch ausbleibende standardisierte Tests schnell übersehen werden.

## 1.6 Anforderungen

Aus diesem Ist-Zustand ergeben sich auch für die Forschung Implikationen. 1. Kliniker\*innen müssen validierte Testinstrumente, welche ihren speziellen Anforderungen entsprechen zur Verfügung gestellt werden. Die Ausgangsvoraussetzungen an den Kliniken sind sehr unterschiedlich. Viele der veröffentlichten Testinstrumente zur Erhebung des Delirs sind sehr knapp gehalten, um eine möglichst kurze und einfache Durchführung zu gewährleisten. Dies setzt aber voraus, dass die Anwender\*innen gut geschult sind und dass im besten Fall auch ein Ansprechpartner bei Unklarheiten vor Ort ist. Dies ist nicht immer sichergestellt. An solchen Standorten kann dies mit Testinstrumenten gelöst werden, die zwar etwas umfangreicher ausfallen, aber weniger Schulungsbedarf voraussetzen. Diese müssen laut Leitlinienempfehlung für die jeweilige Zielgruppe validiert sein. 2. Risikofaktoren müssen gut charakterisiert sein, damit Kliniker\*innen individuell darauf reagieren können. Viele Risikofaktoren für POD und NCD sind bekannt. Einige von ihnen sind sehr komplex, wie zum Beispiel präoperative NCD und Frailty. Sind diese Faktoren gut charakterisiert, kann daraus abgeleitet werden, welche individuellen Bedingungen eine POD- oder NCD- Gefährdung steigern oder minimieren. Dies ist für einen ganzheitlichen und systemmedizinischen Ansatz unabdingbar. 3. Die Ätiologie von perioperativen neurokognitiven Störungen muss besser verstanden werden. Durch ein besseres Verständnis der Entwicklung von POD und NCD, können sowohl Präventions- als auch Therapiemaßnahmen individuell umgesetzt werden. Aktuell werden in der Forschung hauptsächlich Assoziationsstudien durchgeführt, die letztlich ebenso Risikofaktoren oder gar Biomarker identifizieren. Nichtsdestotrotz können einfache Assoziationen Ausgangspunkt für weiterführende (grundlagenwissenschaftliche) Untersuchungen sein, die langfristig die Entstehung von POD und NCD besser charakterisieren können. Des Weiteren können durch Assoziationsstudien identifizierte Faktoren Grundlage für eine Ressourcenallokation darstellen. So können aufwendige Präventions- oder Therapiemaßnahmen vor allem bei Patient\*innen durchgeführt werden, die ein mittleres bis hohes Risiko zur Entwicklung von POD und NCD haben, oder bereits präoperative NCD aufweisen. Diese Patient\*innen können unter Berücksichtigung von Risikomodellen, welche letztlich auf Faktoren basieren, identifiziert werden.

## 1.7 Zielsetzungen der Veröffentlichungen

Die hier vorliegende Habilitationsschrift soll einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Parametern der cholinergen Achse sowie der präoperativen Medikamentenevaluation mit perioperativen neurokognitiven Störungen (preNCD, POD, POCD) geben. Da bei derartigen Untersuchungen der Qualität der Erhebung der neurokognitiven Störungen eine besondere Rolle zukommt und auch in der klinischen Praxis die Anwendung von validierten Messinstrumenten empfohlen wird, soll hier exemplarisch die Validierung des Delirtestinstrumentes *3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium* (3D-CAM) vorgestellt werden. Denn das Ziel der Arbeit **“Validation of 3-minute diagnostic**

**interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: A prospective diagnostic study**“ ist die Validierung des 3D-CAM zur Detektion des postoperativen Delirs im Aufwachraum. Als Goldstandard sollen die DSM-5 Kriterien herangezogen werden.

In Bezug auf die cholinerge Achse soll diese zunächst umfangreich mittels der Volumenbestimmung des cholinergen Systems des basalen Vorderhirns (BFCS) anhand von magnetresonanztomografischer Untersuchungen, der Aktivität der peripheren Cholinesterasen anhand von Blutuntersuchungen sowie der anticholinergen Last der Dauermedikation unter Anwendung von drei Skalen beschrieben werden und in der Arbeit **„Radiological, Chemical, and Pharmacological Cholinergic System Parameters and Neurocognitive Disorders in Older Presurgical Adults**“ im Zusammenhang mit bereits bestehenden neurokognitiven Störungen (preNCD) bei älteren chirurgischen Patient\*innen dargestellt werden.

Weiterführend soll die Untersuchung **„Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients**“ überprüfen, ob genetische Varianten von cholinergen Kandidatengenen mit der Entwicklung von POD und POCD zusammenhängen.

Um die eingangs genannte Problematik bezüglich der heterogenen Ergebnisse des Zusammenhangs zwischen anticholinerg wirksamen Medikamenten und der Entwicklung des POD zu adressieren, ist es das Ziel der Untersuchung **„Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study**“ die präoperative Dauermedikation hinsichtlich ihrer anticholinergen Last anhand der drei häufigsten angewendeten Skalen: ADS, ARS und ACBS zu klassifizieren und darüber hinaus den Zusammenhang der anticholinergen Last mit der Entwicklung eines POD zu untersuchen.

Abschließend soll in der Arbeit **„Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction**“ untersucht werden, ob es eine Assoziation zwischen einer potenziell inadäquaten Medikation sowie dem Auftreten von Polypharmazie in der präoperativen Dauermedikation mit der Entwicklung von POD und POCD gibt.

## 2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

### 2.1 Validierung des Delirtestinstruments 3D-CAM zur Detektion des postoperativen Delirs

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Validation of 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: A prospective diagnostic study** und wurde von der Autorin übersetzt.

Maria Olbert, Sophie Eckert, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Claudia D Spies

Eur J Anaesthesiol; 2019 Sep;36(9):683-687; DOI: 10.1097/EJA.0000000000001048

“**Hintergrund:** Aktuelle Leitlinien zum postoperativen Delir (POD) empfehlen ein Screening zum POD in allen Patienten beginnend ab dem Aufwachraum mit einem validierten Testinstrument. Eine Operationalisierung der Kriterien der *Confusion Assessment Method* (CAM): das 3 Minuten-Interview für CAM definierte Delirien (3D-CAM) wurde für den allgemeinstationären Bereich entwickelt.

**Ziele:** Es war das Ziel dieser Studie das 3D-CAM für die Evaluierung des POD im Aufwachraum für erwachsene Patienten zu validieren.

**Design:** Prospektive diagnostische Studie.

**Rahmenbedingungen:** Aufwachraum eines Universitätskrankenhauses der Maximalversorgung in Berlin (im Jahr 2017).

**Patienten:** Volljährige Patienten, die elektiv operiert wurden.

**Erhebungen:** Die Patienten wurden von gegeneinander verblindeten Untersuchern einmal unter Anwendung des 3D-CAM und einmal unter Anwendung der Diagnosekriterien des fünften Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen (DSM-5) als Goldstandard hinsichtlich des Auftretens eines POD evaluiert. Für das 3D-CAM wurden die Sensitivität, Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPV) und negative prädiktive Wert (NPV) sowie die Test-Retest und Inter-Untersucher Reliabilität für das 3D-CAM zur Detektion des POD im Aufwachraum ermittelt.

**Ergebnisse:** 16 von 176 Patienten (9,1%) haben ein POD entwickelt. Die Anwendung des 3D-CAM hat eine solide Leistung (Spezifität: 0,88, Sensitivität 1,0, Fläche unter der Kurve (AUC): 0,94, PPV: 0,44 und NPV: 1,0) mit einer Test-Retest Reliabilität von 90% (N=10) und Inter-Untersucher Reliabilität von 80% (N=10) gezeigt.

**Schlussfolgerung:** In dieser diagnostischen Studie hat die Anwendung des 3D-CAM eine solide Leistung in der Erhebung des POD im Aufwachraum gezeigt. Durch den geringen Schulungsbedarf, die schnelle Durchführungsdauer und hohe Sensitivität scheint es für klinisches Personal, welches wenig Erfahrung in der Erhebung des POD hat, ein geeignetes Testinstrument zu sein.” (63)

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden und ist mit der doi: 10.1097/EJA.0000000000001048 unter folgendem Link abrufbar:

<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001048>











## 2.2 Cholinerge Parameter im Zusammenhang mit vorbestehenden neurokognitiven Beeinträchtigungen

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Radiological, Chemical, and Pharmacological Cholinergic System Parameters and Neurocognitive Disorders in Older Presurgical Adults** und wurde von der Autorin übersetzt.

Maria Heinrich, Anika Müller, Florian Lammers-Lietz, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Norman Zacharias, Georg Winterer, Arjen J C Slooter, Claudia D Spies

J Gerontol A Biol Sci Med Sci; 2021 May 22;76(6):1029-1036; DOI: 10.1093/gerona/glaa182

**“Hintergrund:** Eine vorbestehende neurokognitive Störung (NCD) ist ein relevanter Faktor für den Ausgang bei chirurgischen Patienten. Um das Verständnis für diese Voraussetzungen zu verbessern, haben wir den Zusammenhang zwischen Parametern des cholinergen Systems und NCD untersucht.

**Method:** Diese Untersuchung ist Teil des BioCog-Projektes ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie, die Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren, bei denen eine elektive Operation geplant ist untersucht. Patienten mit einem Mini-Mental Status Test (MMST) Punktwert  $\leq 23$  Punkten wurden ausgeschlossen. Neurokognitive Störungen wurden nach den Kriterien des fünften Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen beurteilt. Das Volumen des cholinergen Systems des basalen Vorderhirns (BFCSV) wurde mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, die Aktivitäten der peripheren Cholinesterase (ChE) mit *Point-of-Care*-Messungen und die anticholinerge Belastung durch die Analyse der Langzeitmedikation mittels anticholinergen Skalen (*Anticholinergic Drug Scale* [ADS], *Anticholinergic Risk Scale* [ARS], *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* [ACBS]) ermittelt. Die Assoziationen von BFCSV, ChE-Aktivitäten und anticholinergen Skalen mit NCD wurden mit einer logistischen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Störgrößen untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 797 Patienten (Durchschnittsalter 72 Jahre, 42 % Frauen) untersucht. 111 Patienten (13,9 %) erfüllten die Kriterien für eine leichte NCD und 82 Patienten (10,3 %) die Kriterien für eine schwere NCD. Wir fanden heraus, dass die AcetylChE-Aktivität mit einer schweren NCD assoziiert ist (Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]: [U/gHB] 1,061 [1,010, 1,115]), ebenso wie der ADS-Score ([Punkte] 1,353 [1,063, 1,723]) bzw. der ARS-Score ([Punkte] 1,623 [1,100, 2,397]) mit einer schweren NCD. Wir fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen BFCSV oder ButyrylChE-Aktivität und leichter oder schwerer NCD.

**Schlussfolgerung:** Die AcetylChE-Aktivität und die anticholinerge Belastung waren mit einer schweren NCD verbunden. Zukünftige Studien sollten sich auf den Zusammenhang zwischen dem cholinergen System und der Entwicklung von postoperativem Delir und postoperativer NCD konzentrieren.” (58)

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden und ist mit der doi: 10.1093/gerona/glaa182 unter folgendem Link abrufbar:

<https://doi.org/10.1093/gerona/glaa182>

















## 2.3 Einfluss genetischer Varianten auf die Entwicklung postoperativer neurokognitiver Störungen

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients** und wurde von der Autorin übersetzt.

Maria Heinrich, Miriam Sieg, Jochen Kruppa, Peter Nürnberg, Peter H. Schreier, Stefanie Heilmann-Heimbach, Per Hoffmann, Markus M. Nöthen, Jürgen Janke, Tobias Pischon, Arjen J. C. Slooter, Georg Winterer and Claudia D. Spies

BMC Med Genomics; 2021 Oct 21;14(1):248; doi: 10.1186/s12920-021-01071-1

**“Hintergrund:** Das Postoperative Delir (POD) und die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) sind häufige und schwerwiegende Komplikationen nach Operationen. Wir wollen den Zusammenhang zwischen genetischen Varianten von cholinergen Kandidatengen gemäß des Kyoto-Enzyklopädie der Gene und Genome - Pfades: “cholinerge Neurotransmission” mit der Entwicklung von POD oder POCD bei älteren Patienten untersuchen.

**Methoden:** Diese Analyse ist Teil des europäischen BioCog-Projektes ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie mit älteren chirurgischen Patienten. Patienten mit einer Mini-Mental-Status-Test Punktzahl von  $\leq 23$  Punkten wurden ausgeschlossen. Das POD wurde bis zu sieben Tage nach der Operation anhand der *Nursing Delirium Screening Scale*, der *Confusion Assessment Method* und einer Überprüfung der Patientenakte erhoben. POCD wurde drei Monate nach der Operation mit einer neuropsychologischen Testbatterie bewertet. Die Genotypisierung wurde mit dem *Illumina Infinium Global Screening Array* durchgeführt. Assoziationen mit POD und POCD wurden mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse analysiert, bereinigt für Alter, Komorbiditäten und Anästhesiedauer (bei der POCD-Analyse zusätzlich für Bildung). Die Odds Ratios (OR) beziehen sich auf die Anzahl der Minor-Allele (0, 1, 2).

**Ergebnisse:** 745 Patienten konnten in die POD-Analyse und 452 in die POCD-Analyse eingeschlossen werden. Die POD Inzidenz lag bei 20,8 % (155 Patienten), die POCD Inzidenz bei 10,2 % (46 Patienten). In einem Kandidatengen-Ansatz wurden drei genetische Varianten der cholinergen Gene CHRM2 und CHRM4 mit POD in Verbindung gebracht (OR [95% Konfidenzintervall], rs8191992: 0,61[0,46; 0,80]; rs8191992: 1,60[1,22; 2,09]; rs2067482: 1,64[1,10; 2,44]). Für POCD wurde kein Zusammenhang gefunden.

**Schlussfolgerungen:** Wir fanden einen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten von CHRM2 und CHRM4 und POD. Weitere Studien sind erforderlich, um zu untersuchen, ob Störungen der Acetylcholinfreisetzung und der synaptischen Plastizität an der Entwicklung von POD beteiligt sind.”

(64)

## RESEARCH

## Open Access



# Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients

Maria Heinrich<sup>1,2</sup>, Miriam Sieg<sup>2,3,4</sup>, Jochen Kruppa<sup>1,2,3</sup>, Peter Nürnberg<sup>5,6</sup>, Peter H. Schreier<sup>5,7</sup>, Stefanie Heilmann-Heimbach<sup>8</sup>, Per Hoffmann<sup>8,9</sup>, Markus M. Nöthen<sup>8</sup>, Jürgen Janke<sup>10</sup>, Tobias Pischon<sup>2,10,11,12</sup>, Arjen J. C. Slooter<sup>13,14,15</sup>, Georg Winterer<sup>1,7,16†</sup> and Claudia D. Spies<sup>1†</sup>

## Abstract

**Background:** Postoperative delirium (POD) and postoperative cognitive dysfunction (POCD) are frequent and serious complications after surgery. We aim to investigate the association between genetic variants in cholinergic candidate genes according to the Kyoto encyclopedia of genes and genomes - pathway: cholinergic neurotransmission with the development of POD or POCD in elderly patients.

**Methods:** This analysis is part of the European BioCog project ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), a prospective multicenter observational study with elderly surgical patients. Patients with a Mini-Mental-State-Examination score  $\leq 23$  points were excluded. POD was assessed up to seven days after surgery using the Nursing Delirium Screening Scale, Confusion Assessment Method and a patient chart review. POCD was assessed three months after surgery with a neuropsychological test battery. Genotyping was performed on the Illumina Infinium Global Screening Array. Associations with POD and POCD were analyzed using logistic regression analysis, adjusted for age, comorbidities and duration of anesthesia (for POCD analysis additionally for education). Odds ratios (OR) refer to minor allele counts (0, 1, 2).

**Results:** 745 patients could be included in the POD analysis, and 452 in the POCD analysis. The rate of POD within this group was 20.8% (155 patients), and the rate of POCD was 10.2% (46 patients). In a candidate gene approach three genetic variants of the cholinergic genes CHRM2 and CHRM4 were associated with POD (OR [95% confidence interval], rs8191992: 0.61[0.46; 0.80]; rs8191992: 1.60[1.22; 2.09]; rs2067482: 1.64[1.10; 2.44]). No associations were found for POCD.

**Conclusions:** We found an association between genetic variants of CHRM2 and CHRM4 and POD. Further studies are needed to investigate whether disturbances in acetylcholine release and synaptic plasticity are involved in the development of POD.

*Trial registration:* ClinicalTrials.gov: NCT02265263.

\*Correspondence: [claudiaspies@charite.de](mailto:claudiaspies@charite.de)

<sup>†</sup>Georg Winterer and Claudia D. Spies contributed equally to this work  
<sup>1</sup> Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

**Keywords:** CHR2, CHR4, Genome-wide association study, Neurocognitive disorder

## Introduction

Postoperative delirium (POD) is a common and serious complication, presenting as an acute change in the mental state in terms of attention and other cognitive functions [1]. The condition has been associated with increased morbidity and mortality rates [2, 3], as well as with a chronic deterioration of cognitive capacity, termed postoperative cognitive dysfunction (POCD), which can lead to dementia [4, 5].

The incidence of POD and POCD is related to a number of predisposing and precipitating risk factors [6, 7], and although the condition can develop at any age, older patients are particularly susceptible. It is unknown to what extent POD and POCD are subject to genetic factors [8]. However, results of a systematic review suggest that genetic factors are likely to influence the development of POD and POCD [9, 10]. Neurotransmitter imbalance, in addition to neuroinflammation is one of the leading hypotheses for the development of delirium [11]. It was hypothesized that neuroinflammation is driven by a disrupted cholinergic neurotransmission [12]. However, the factors responsible for the disturbance of cholinergic neurotransmission are not sufficiently understood. Genome-wide association studies (GWAS) have so far been unable to identify a link between the cholinergic system and the development of POD and POCD [13, 14], although numerous polymorphisms are located in the cholinergic system [15] and a connection to inflammation has already been established [16]. To confirm the evidence so far of the two previous GWAS, we first performed a GWAS.

Furthermore, the objective of this study was to investigate whether genetic variants in the cholinergic candidate genes were associated with the development of POD or POCD in elderly patients. For that reason we additionally conducted a candidate gene association study (CGAS). Since there is no evidence in the literature indicating which cholinergic genes or variants could be responsible for the disturbance of cholinergic neurotransmission, we decided to investigate all cholinergic genes involved in cholinergic neurotransmission according to the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway [17–19].

## Methods

### Study design and population

This analysis was conducted as part of the BioCog project ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), which is an international, prospective, multicenter observational study that recruited patients

at the anesthesiology departments of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, in Germany, and the University Medical Center Utrecht in the Netherlands. The project was designed to identify biomarker panels associated with an increased risk of POD and POCD, as well as possible clinical outcome predictors [20]. The project was registered (ClinicalTrials.gov: NCT02265263), approved by Ethics Committees in both countries (ref.: EA2/092/14 and 14-469), and was conducted in accordance with the declaration of Helsinki Written. All relevant data protection regulations were followed, and informed consent was obtained from all patients.

The study included patients aged  $\geq 65$  years undergoing elective surgery with an expected surgical duration of at least 60 min, and a Mini-Mental-State-Examination (MMSE) score  $> 24$  points. Detailed inclusion and exclusion criteria are described in a previous publication [20, 21]. Within the study, further publications with other questions have been published. Worth mentioning here seem the manuscripts, which investigate the association between preoperative medication use and development of POD and POCD [22] or between three Anticholinergic Drug Scales and development of POD [23] and between radiological, chemical and pharmacological cholinergic system parameters and preoperative neurocognitive disorder [21].

### Baseline measurements

Baseline measurements included: age, sex, Charlson Comorbidity Index (CCI) [24], duration of anesthesia and education according to the International Standard Classification of Education (ISCED).

### Postoperative delirium

POD was assessed daily through a validated delirium screening (using the Nursing Delirium Screening Scale, Confusion Assessment Method and a patient chart review) until the 7th postoperative day. For a detailed description of the assessment, please refer to previous publications [22, 23].

### Postoperative cognitive dysfunction (POCD)

A neuropsychological test battery was used to identify POCD, consisting of paper-based and computerized assessments performed prior to surgery and at a three-month follow-up. For a detailed description of the assessment, please refer to a previous publication [22].



### Genotyping

Blood samples were obtained from patients preoperatively. The DNA was extracted from whole blood or buffy coat with the ReliaPrep™ Blood gDNA Mini-prep System (Promega GmbH, Walldorf, Germany) and with the Maxwell®RSC Buffy Coat DNA Kit (Promega GmbH) according to the manufacturer's instructions. For ReliaPrep™ System we adopted the protocol: Lysis 15 min at 56 °C, all steps for mixing at least 20 s. The Maxwell®RSC Kit was applied automatically using the Maxwell® RSC 48 (Promega GmbH). Genotyping was performed on the Illumina Infinium Global Screening Array (GSA) v2.0 (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) using a semiautomated protocol. All laboratory procedures were performed in accordance with the manufacturer's instructions. Illumina raw intensity files (.idat) were uploaded together with the Illumina GSA v2.0 manifest (.bmp) and cluster file (.egt) into the GenomeStudio v2.0 software and genotypes were subsequently exported to PLINK format. Afterwards, coordinates of genetic variants were converted according to the newest human genome build (hg38), as genetic variants were initially aligned to hg19. For this, we used an executable of the liftOver tool provided in the University of California Santa Cruz (UCSC) Genome Browser tool suite [25] and a wrapper script provided on GitHub [26] for files in PLINK-format.

Quality Control was performed in R software environment (version 3.5.1) [R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>] and with PLINK 27 [Package: PLINK (v1.90b6.12), Author: Shaun Purcell, URL: <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>] [27].

We filtered for chromosomes 1–22 and included them for further analysis. Therefore, we removed genetic variants with no chromosomal information, and variants that lay on mitochondrial chromosomes, on allosomes or on uncommon chromosome variants. Afterwards, we filtered out monomorphic variants that were not in Hardy–Weinberg Equilibrium ( $p < 0.0001$ ). Lastly, we checked the Multidimensional scaling (MDS) plots for possible outliers (see Additional file 1: Figure S1, Additional file 2: Figure S2).

### Analysis

The baseline characteristics are shown as median with interquartile ranges, or frequencies with percentages. Group differences were tested using Mann–Whitney  $U$  test or Chi-Square Test, as appropriate.

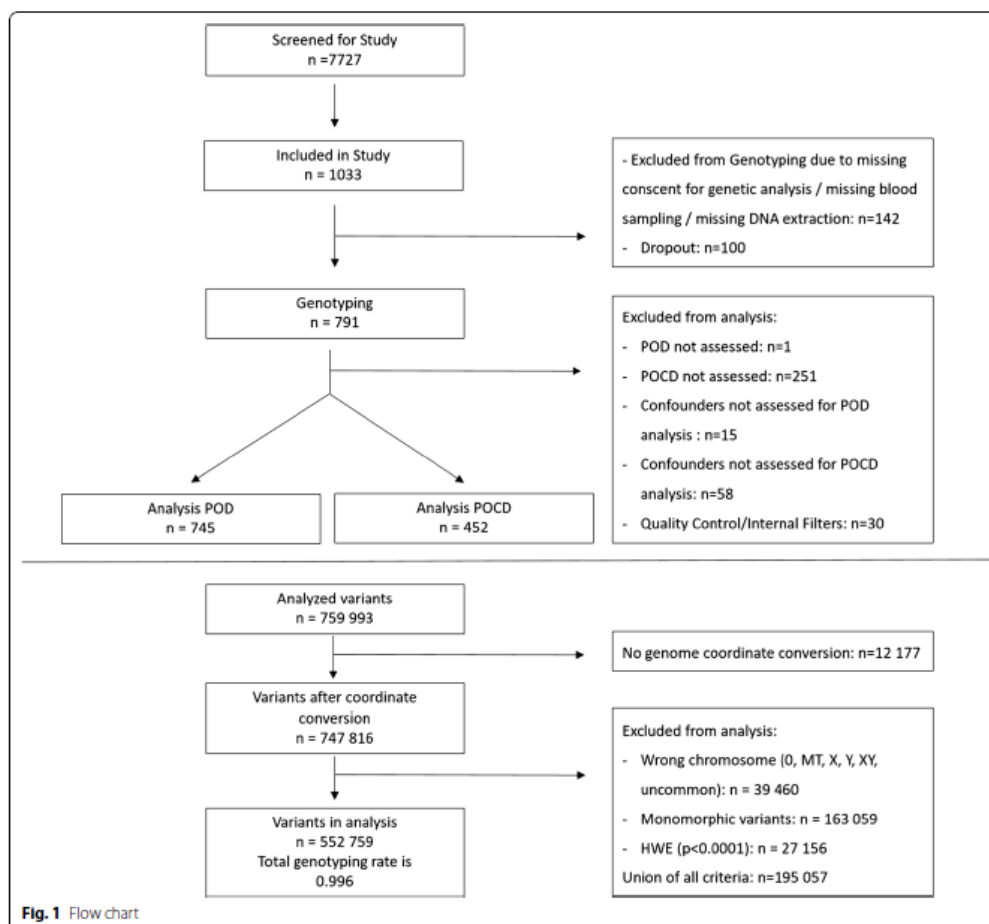
### GWAS

After quality control, we first performed multiple logistic regression analysis with PLINK in a GWAS approach, with either POD or POCD as the response and each variant as the predictor, adjusting for possible confounding variables. We adjusted for variables that were chosen a priori and included age, CCI and duration of anesthesia for the regression analysis of POD, and age, sex, CCI, education (according to ISCED, with regard to level 1–4 which corresponds to a lower educational level) and duration of anesthesia for the regression analysis of POCD. We considered a  $p$ -value threshold of  $5 \times 10^{-8}$  as genome-wide significant and  $1 \times 10^{-5}$  as exploratory significant. The retrieved odds ratios associated with variants refer to minor allele counts (0, 1, 2). We visually checked the results by generating a quantile–quantile (Q–Q-plot) and calculating the inflation factor  $\lambda$  (see Additional file 3: Figure S3, Additional file 4: Figure S4).

### CGAS

Secondly we investigated genetic variants of cholinergic genes in a candidate gene approach. We have identified cholinergic genes of the cholinergic synapse according to the KEGG pathway [17–19]. These includes genes for: acetylcholinesterase (ACHE), choline acetyltransferase (CHAT), high affinity choline transporter (SLC5A7), vesicular acetylcholine transporter (SLC18A3), cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit (CHRNA3), cholinergic receptor nicotinic alpha 4 subunit (CHRNA4), cholinergic receptor nicotinic alpha 6 subunit (CHRNA6), cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit (CHRNA7), cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit (CHRN2), cholinergic receptor nicotinic beta 4 subunit (CHRN4), cholinergic receptor muscarinic 1 (CHRM1), cholinergic receptor muscarinic 2 (CHRM2), cholinergic receptor muscarinic 3 (CHRM3), cholinergic receptor muscarinic 4 (CHRM4) and cholinergic receptor muscarinic 5 (CHRM5). We retrieved the respective gene ranges including exons and introns from gene database of the National Center for Biotechnology Information [28].

Here we have applied the identical regression models with the same confounders as for the GWAS approach. For the CGAS, we assumed an exploratory significance level of 0.05 and liberally adjusted the  $p$ -values of the variants in each gene via Benjamini–Hochberg correction. Again, odds ratios associated with variants refer to minor allele counts. Statistical analyses were conducted with IBM® SPSS® Statistics, Version 23 [Copyright 1989, 2015 by SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA], as well as R software environment (version 3.5.1) and PLINK 27 [27].



## Results

Between October 2014 and April 2017, a total of 1033 patients could be enrolled at the two study sites (Berlin, Germany and Utrecht, Netherlands). Following removal of drop-outs, loss to follow-up and missing data, 745 patients could ultimately be included in the POD analysis, and 452 in the POCD analysis (Fig. 1). The rate of POD within this group was 20.8% (155 patients), and the rate of POCD was 10.2% (46 patients) (see Tables 1 and 2). Patients developing POD were shown to be significantly older, have more comorbidities in terms of CCI scores, and longer duration of anesthesia.

Similarly, patients that developed POCD were shown to be older and have higher CCI scores than those that did not, and although there were no differences in duration of anesthesia, there were differences in sex.

## GWAS

747,816 variants were included in Quality Control (QC) and 552,759 variants passed QC. Therefore, in total 552,759 genetic variants were analyzed with a total genotyping rate of 0.996 (Fig. 1). In the GWAS approach no locus reached genome-wide significance ( $5 \times 10^{-8}$ ). When we applied the same level of significance as in a previous report of  $1 \times 10^{-5}$  [14], we found three variants:

**Table 1** Patient characteristics for POD analysis (n = 745)

Characteristic	POD (n = 155) (20.8%) n = 745	No POD (n = 590) (79.2%)	P
Age [years]	74 [70; 76]	71 [68; 75]	<0.001 <sup>a</sup>
Sex			
Female	73 (47.1%)	247 (41.9%)	0.24 <sup>b</sup>
Charlson Comorbidity Index	1.84 ± 1.5	1.33 ± 1.5	<0.001 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia [min]	305 [202; 470]	175 [107; 269]	<0.001 <sup>a</sup>

Data is shown as median [IQR 25; IQR 75], or as mean ± SD. Categorical data is shown as frequencies (percentages). Differences between patient groups with and without POD were evaluated with Mann-Whitney *U* test (a) or Chi-Square Test (b), whereas a *P* ≤ 0.05 was considered as statistically significant  
IQR, interquartile range; SD, standard deviation

**Table 2** Patient characteristics for POCD analysis (n = 452)

Characteristic	POCD (n = 46) (10.2%) n = 452	No POCD (n = 406) (89.8%)	P
Age [years]	74 [70; 77]	71 [68; 75]	0.006 <sup>a</sup>
Sex			
Female	26 (56.5%)	158 (38.9%)	0.02 <sup>b</sup>
Charlson Comorbidity Index	1.74 ± 1.6	1.18 ± 1.4	0.006 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia (min)	202 [120; 308]	198 [121; 292]	0.99 <sup>a</sup>

Data is shown as median [IQR 25; IQR 75], or as mean ± SD. Categorical data is shown as frequencies (percentages). Differences between patient groups with and without POD were evaluated with Mann-Whitney *U* test (a) or Chi-Square Test (b), whereas a *P* ≤ 0.05 was considered as statistically significant  
IQR, interquartile range; SD, standard deviation

rs12423672, rs75787432 and rs12155347 significantly associated with POD (see Fig. 2 and Additional file 5: Table S1). Additionally, two genetic variants: rs116044365 and rs73217998 were significantly associated with POCD (see Fig. 3 and Additional file 5: Table S2). Of these, only rs75787432 (Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 669) and rs73217998 (acyl-CoA dehydrogenase family member 11) are located in gene regions.

### CGAS

In the candidate gene approach, we could identify three genetic variants of the cholinergic system associated with POD when considering confounding factors (Table 3).

The single-nucleotide polymorphism (SNP) rs8191992 of the CHRM2 gene was significantly associated with POD (Odds ratio (OR): minor allele carriers compared to non-carriers [95% confidence interval (CI)], 0.61 [0.46; 0.80], adjusted *p*-value = 0.01). rs8191992 is a 3' prime UTR variant (T > A) with a European minor allele

frequency (MAF) [29] of 0.46 (T). In addition, another SNP of the CHRM2 gene: rs6962027, which is a 3' prime UTR variant, too (T > A/T > G) with a European MAF of 0.45 (T), was significantly associated with POD (OR [95% CI], 1.60 [1.22; 2.09], adjusted *p*-value = 0.01). Furthermore, rs2067482, a synonymous SNP (G > A) of the CHRM4 gene with a European MAF of 0.18 (A), was found to be significantly associated with POD (OR [95% CI], 1.64 [1.10; 2.44], adjusted *p*-value = 0.03). In our cohort the MAFs are comparable to the European MAFs: rs8191992 = 0.50 (T), rs6962027 = 0.50 (T) and rs2067482 = 0.18 (A).

In POCD analysis, we did not find any genetic variant of the cholinergic system to be significantly associated with POCD in the candidate gene approach.

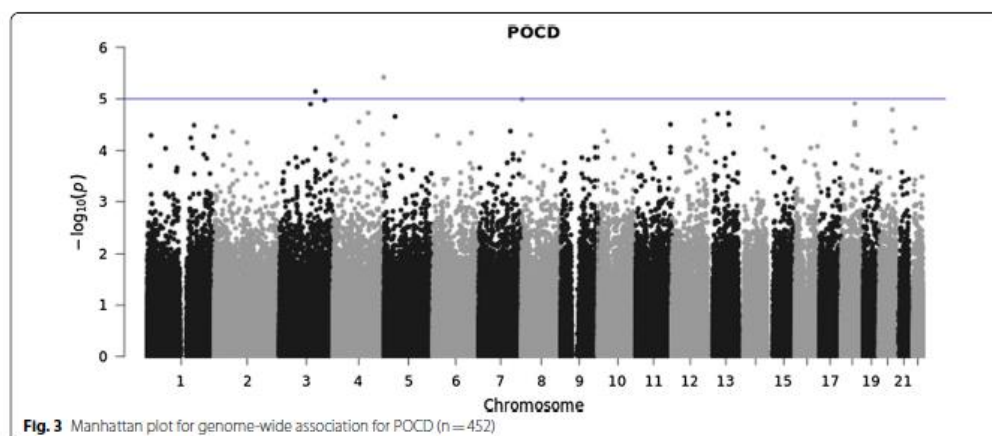
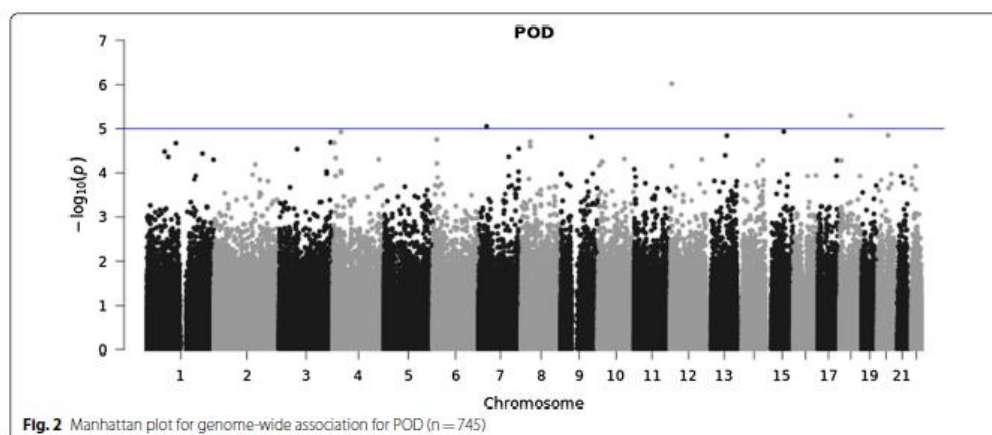
### Discussion

The aim of this study was to investigate whether genetic variants in the cholinergic candidate genes are associated with POD or POCD in elderly patients, and found using a candidate gene approach three genetic variants of the cholinergic genes CHRM2 and CHRM4 to be associated with the development of a POD.

In the research field of delirium, there are so far only two studies that have conducted a GWAS [13, 14], whereas in the field of postoperative neurocognitive disorders (which includes POCD), to the best of our knowledge, no GWAS have yet been published. With regard to POD, a study by McCoy et al. was able to identify a single locus on Chr2 associated with the development of delirium in hospitalized patients [13]. It contained multiple genes, none of these, however, was part of the cholinergic system. The most important aspect to be taken into account in this study is, that delirium was solely defined by an electronic health record-based case definition. There is no information on routine assessment for delirium in the study center, so it is difficult to judge whether the evaluation of the electronic health record can lead to a valid evaluation of delirium incidence in the study population. The stated delirium incidence of 7.5%, may suggest that many delirious cases in this study could be falsely negatively assigned.

A study by Westphal et al. described two SNPs in long intergenic non-protein coding RNAs, which were associated not with genome-wide significance, but with a *p*-value of  $< 1 \times 10^{-5}$  to the development of POD in patients after non-emergent cardiac surgery [14]. In this study it should be noted that cardio surgical patients are extremely vulnerable to the development of POD, in contrast to our heterogeneous surgical cohort.

In our study, no locus reached genome-wide significance in the GWAS approach, neither for POD nor for POCD. Considering the constraints of the two previous

**Table 3** Overview over SNPs significantly associated with POD in CGAS approach

Chr	SNP	Gene name	Position	OR [95% CI]	P-value	Adjusted P-value
7	rs8191992	CHRM2	137,016,561	0.61 [0.46; 0.80]	<0.001	0.01
7	rs6962027	CHRM2	137,017,188	1.59 [1.22; 2.09]	<0.001	0.01
11	rs2067482	CHRM4	46,385,217	1.64 [1.10; 2.44]	0.01	0.03

Entered variables into logistic regression analysis: age (years), Charlson Comorbidity Index and duration of anesthesia. Data are expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). OR refer to minor allele counts (0, 1, 2). P-values were adjusted for multiple testing by applying the Benjamini-Hochberg method according to the number of SNPs examined per cholinergic gene. Adjusted  $P \leq 0.05$  was considered as statistically significant

Chr, Chromosome; SNP, single-nucleotide polymorphism

studies: uncertain delirium assessment and failure to achieve genome-wide significance, our results are consistent with this. This can most likely be explained by the fact that these are multifactorial and most likely polygenic diseases, which are difficult to study in a GWAS approach. In addition, the number of participants, both in our study and in the cited ones, is very small for a GWAS approach. If there would be an associated locus with a much lower MAF, we might overlook it in our population due to the small number of cases. However, it is also possible that there is actually no connection or that the effect is too small to see a significant association in these extensive tests. Furthermore, we must take into account that there are factors other than genetic variants that may influence the expression of relevant genes, which could lead to the development of POD and POCD. For example, there are already studies suggesting that epigenetic regulation of mainly proinflammatory [30] and also neurotransmitter genes, especially cholinergic genes [31] may be involved in the development of delirium.

Under these considerations, it seemed reasonable to apply a candidate gene approach. In this approach we have referred to the cholinergic hypothesis. Hereby one supposes that cholinergic neurotransmission plays an important role in cognitive performance, and that cholinergic inhibition could suppress the formation of a *circulus vitiosus*, where neuroinflammation is maintained by the activation of microglia cells. Van Gool postulated that any dysfunction in cholinergic neurotransmission could hinder this mechanism and promote the development of delirium [12]. Since there is no evidence in the literature indicating which cholinergic genes or variants could be responsible for the disturbance of cholinergic neurotransmission, we decided to investigate all cholinergic genes involved in cholinergic neurotransmission according to the KEGG pathway [19].

In the candidate gene approach we were able to identify an association between genetic variants of the muscarinic cholinergic receptor genes *CHRM2* and *CHRM4* to be associated with the development of POD. In addition to *CHRM1*, *CHRM2* and *CHRM4* are among the most relevant receptors in the CNS. As G-protein-coupled receptors, they activate signaling pathways that are important for synaptic plasticity, the modulation of neuronal excitability, and the feedback regulation of Acetylcholine (ACh) release [32, 33]. The activation of both receptors terminates in the same pathway. Both feedback regulation and synaptic plasticity are transmitted by activating the guanine nucleotide-binding protein [19]. In addition, *CHRM2* and *CHRM4* receptors are also thought to be related to cognitive performance [34–36]. So far, no explicit connection with the development of delirium could be shown. Only in an Asian candidate gene study

an association between the *CHRM2* gene (rs1824024) and the development of delirium tremens, which is the severe form of alcohol withdrawal, was also shown [37]. Of particular interest was the finding that the genetic variant was not associated with alcohol dependence per se.

The genetic variants (rs8191992, rs6962027 and rs2067482) we have identified have also not been described in the literature in connection with POD and POCD, so far. For rs8191992 an association with intelligence quotient (IQ) [38, 39] and with cognitive flexibility (suppression of no longer relevant information and usage of prior information) [40] was merely described. In addition, rs8191992 was described to predict cardiac mortality after acute myocardial infarction and to determine cardiac function in a postexercise recovery phase [41]. Consistent with this, in another study investigating patients with schizophrenia, it was shown that rs8191992 was associated with decreased activity of the autonomic nervous system [42]. In addition, it was described that rs8191992 has an impact on visual attention when it acts synergistically with another variant of the nicotinic receptor *CHRNA4* [43]. In contrast, other studies on cognitive function could not show any impact of rs8191992 [44, 45]. rs6962027 in turn was found to be associated with asthma susceptibility [46] and with poor bronchodilator response in asthmatic patients [47]. And rs2067482 was described to be associated with schizophrenia susceptibility [48].

#### Strengths and Limitations

Important strengths of this study include the prospective multicenter design, as well as the rigorous assessment of POD and POCD. The POCD neuropsychological test battery took into account several cognitive domains, and followed a validated standard with limited rater effects. The R algorithm employed is freely available, allowing comparability of results with other major investigations [49].

However, there are important limitations to this study. One of the major limitations is that with the achieved sample size, GWAS are usually not performed. Nonetheless, given the scarcity of studies and our unique database, we performed a GWAS in an exploratory manner. Furthermore, the incidence of POCD was low (10%), which is likely to limit statistical power. Although many patients were ultimately excluded from the analyses, the incidence of POD and POCD did not differ between the enrolled and analyzed collectives, so that this limitation is not expected to alter the results. Likewise, although patients with POCD tended to have slightly lower CCI scores, the remaining patient characteristics did not differ significantly after patient exclusion. The results were

not corrected for multiple testing, as there are no uniform guidelines as to how multiple testing can be considered within CGAS. We decided to consider how many genetic variants were studied per candidate gene. Against this background, the adjusted *p*-values should not be interpreted as absolute values, but as an orientation to order the impact of the different genetic variants.

### Conclusion

In conclusion, we found an association between genetic variants of CHRM2 and CHRM4 and the development of POD in a candidate gene approach. Our results are in agreement with the hypothesis that cholinergic neurotransmission and synaptic plasticity are involved in POD. Further studies are needed to investigate these hypotheses.

### Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01071-1>.

**Additional file 1: Figure S1.** Multidimensional Scaling (MDS) Plots for the detection of outliers in POD analysis (n = 745). Different colourscales indicate disease status POD (0 = No POD, 1 = POD). No individuals were removed. (A–F) indicate different components in comparison.

**Additional file 2: Figure S2.** Multidimensional Scaling (MDS) Plots for the detection of outliers in POCD analysis (n = 452). Different colourscales indicate disease status POD (0 = No POD, 1 = POD). No individuals were removed. (A–F) indicate different components in comparison.

**Additional file 3: Figure S3.** Quantile–Quantile-Plot (Q–Q-Plot) of genome-wide association results for POD (n = 745).

**Additional file 4: Figure S4.** Quantile–Quantile-Plot (Q–Q-Plot) of genome-wide association results for POCD (n = 452).

**Additional file 5: Table S1.** Overview over SNPs exploratively associated with POD in GWAS approach. **Table S2.** Overview over SNPs exploratively associated with POCD in GWAS approach. **Table S3.** Overview of the total number of SNPs examined per cholinergic gene

### Acknowledgements

The authors would like to thank Konstanze Scheurer (Charité-Universitätsmedizin Berlin) for the administrative support with study coordination and management. Judy Veldhuijzen (UMC Utrecht), Antje Kraft (Charité-Universitätsmedizin Berlin), Simone Kühn (University of Hamburg) and Insa Feinkohl (Max-Delbrück Center Berlin) provided additional neuropsychological expertise. Kathrin Scholtz supported the study as the clinical monitor. Henning Krampe supported the study by recruiting and supervising students for neuropsychological testing. Data management was provided by Olaf Bender and Alexander Krannich at Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Berlin) supported by Pharmimage Biomarkers Solutions GmbH. We thank our team of investigators, medical doctoral students and study nurses: Alissa Wolf, Fatima Yürek, Daniel Hadzidiakos, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Anika Müller, Ilse Kant, Simone van Montfort, Gunnar Lachmann, Anika Alon, Sina Rosenblender, Tubal Aslan, Markus Laubach, Felix Müller, Emmanuel Keller, Eleftheria Papadaki, Saya Speidel, Bennet Borak, Steffi Herferth, Johannes Lange, Mario Lamping, Helene Michler, Juliane Dörfler, Anton Jacobshagen, Petra Kozma, Marinus Fislage, Wolf Rüdiger Brockhaus, Luisa Rothe, Pola Neuling, Ken-Dieter Michel, Zdravka Bosancic, Firas Nosirat, Maryam Kurpanik, Sophia Kuenz, Lukas Roediger, Irene Mergele, Anja Nottbrock, Leopold Rupp, Marie Graunke, and Victoria Windmann. The authors further wish to thank the team of the student and interns of the Department of Anesthesiology at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. We also thank Sarah Moreno Garcia

for DNA preparation and Biobank management. Stefan Mundlos provided additional expertise for genetic analyses within the BIH-Charité Junior Clinician Scientist Program. Maria Heinrich is participant in the BIH-Charité Digital Clinician Scientist Program funded by the Charité – Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health. This program was initiated and led by Prof. Dr. Duska Dragun to enable resident physicians to pursue a career in digital health and academic research. With great sadness we have received the news that Prof. Dragun passed away on December 28th of 2020. This publication is dedicated to her as a mentor, role model and stellar scientist.

### Authors' contributions

Maria Heinrich, Stefanie Heilmann-Heimbach, Per Hoffmann, Markus M. Nöthen, Jürgen Janke, Tobias Pischon and Peter Nürnberg were involved in data collection and plausibility checks. Maria Heinrich, Peter Nürnberg, Peter Schreier, Georg Winterer and Claudia Spies developed the research question. Maria Heinrich, Miriam Sieg and Jochen Kruppa carried out the analyses. The first draft of the manuscript was written by Maria Heinrich and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. Georg Winterer, Arjen Slooter, Tobias Pischon and Claudia Spies designed and directed the BioCog project. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was conducted with support of the European Union Seventh Framework Programme [FP7/2007–2013] as part of the BioCog project (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly), under grant Agreement N° 602461. Markus M. Nöthen is a member of the DFG-funded Excellence Cluster ImmunoSensation2 (EXC 2151 – 390873048). The sponsor had no influence on the study design, data collection, analysis or interpretation of data, nor was it at any point involved in the manuscript development.

### Availability of data and materials

Since consent for publication of datasets generated and analyzed during the current study has not been given and cannot be obtained since some study participants have already passed away, data are not publicly available but are available from the corresponding author (claudia.spies@charite.de) on reasonable request. This procedure is necessary due to the National General Data Protection Regulation (DS-GVO).

### Declarations

#### Ethics approval

The project was approved by the Ethics Committees from the Charité – Universitätsmedizin Berlin (Ethikkommission, Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Reference EA2/092/14) and from the University Medical Center Utrecht, Netherlands (Medisch Ethische Toetsingscommissie, UMC Utrecht, Reference 14/469). The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and registered in an international database (ClinicalTrials.gov: NCT02262563).

#### Consent to participate/Consent for publication

All patients were required to provide written informed consent, and all relevant data protection regulations were followed.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Berlin, Germany. <sup>2</sup>Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>3</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Medical Informatics, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>4</sup>QUEST Center for Transforming Biomedical Research, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany. <sup>5</sup>Institute of Genetics, University of Cologne, Cologne, Germany. <sup>6</sup>Atlas Biolabs GmbH, Berlin, Germany. <sup>7</sup>Pharmimage Biomarker Solutions GmbH, Berlin, Germany. <sup>8</sup>Institute of Human Genetics,

School of Medicine and University Hospital Bonn, University of Bonn, Bonn, Germany.<sup>9</sup>Human Genomics Research Group, Department of Biomedicine, University of Basel, Basel, Switzerland.<sup>10</sup>MDC/BIH Biobank, Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany.<sup>11</sup>Molecular Epidemiology Research Group, Max-Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany.<sup>12</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany.<sup>13</sup>Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.<sup>14</sup>UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands.<sup>15</sup>Department of Neurology, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium.<sup>16</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, ECRC Experimental and Clinical Research Center, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Germany.

Received: 3 May 2021 Accepted: 19 August 2021

Published online: 21 October 2021

## References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192–214.
- Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, Jones EL, Arcomano TR, Moore JT, et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg*. 2017;214(6):1036–8.
- Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain J Neurol*. 2012;135(Pt 9):2809–16.
- Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimer's Dement J Alzheimer's Assoc*. 2016;12(7):766–75.
- Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):393–400.
- Wang J, Li Z, Yu Y, Li B, Shao G, Wang Q. Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr*. 2015;7(4):375–82.
- Dunne SS, Coffey JC, Konje S, Gasior S, Clancy CC, Gulati G, et al. Biomarkers in delirium: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110530.
- van Munster BC, de Rooij SE, Korevaar JC. The role of genetics in delirium in the elderly patient. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(3):187–95.
- Sepulveda E, Adamis D, Franco JG, Meagher D, Aranda S, Vilella E. The complex interaction of genetics and delirium: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(5):929–39.
- Maldonado JR. Acute brain failure: pathophysiology, diagnosis, management, and sequelae of delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33(3):461–519.
- van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet (Lond, Engl)*. 2010;375(9716):773–5.
- McCoy TH Jr, Hart K, Pellegrini A, Perlis RH. Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiol Aging*. 2018;68:160.e9–160.e14.
- Westphal S, Stoppe C, Gruenewald M, Bein B, Renner J, Cremer J, et al. Genome-wide association study of myocardial infarction, atrial fibrillation, acute stroke, acute kidney injury and delirium after cardiac surgery—a sub-analysis of the RIPHeart-Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):26.
- Goodall R. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 2):98–110.
- Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, Bornstein NM, Soreq H. Cholinesterases as biomarkers for parasympathetic dysfunction and inflammation-related disease. *J Mol Neurosci MN*. 2014;53(3):298–305.
- Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27–30.
- Kanehisa M, Sato Y, Furumichi M, Morishima K, Tanabe M. New approach for understanding genome variations in KEGG. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D590–5.
- KEGG. Cholinergic synapse—Reference pathway 2020. [https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight\\_pathway?scale=1.0&map=map04725&keyword=cholinergic](https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=map04725&keyword=cholinergic).
- Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, et al. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment—rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2018;50:34–9.
- Heinrich M, Müller A, Lammers-Lietz F, Borchers F, Mörgeli R, Kruppa J, et al. Radiological, chemical and pharmacological cholinergic system parameters and neurocognitive disorders in older pre-surgical adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;76:1029–36.
- Heinrich M, Nottbrock A, Borchers F, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, et al. Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Clin Transl Sci*. 2021. <https://doi.org/10.1111/cts.13031>.
- Heinrich M, Müller A, Cvijan A, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, et al. Preoperative comparison of three anticholinergic drug scales in older adult patients and development of postoperative delirium: a prospective observational study. *Drugs Aging*. 2021;38(4):347–54.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
- (UCSC) UoCSC. Lift Genome Annotations. <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hg.LiftOver>.
- (UCSC) UoCSC. liftOverPlink. <https://github.com/sritchie73/liftOverPlink>.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559–75.
- Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) NCBI. Gene [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> (2004).
- Phan YL, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D, Revove D, Villamarin R, Ivanchenko E, Kimura M, Wang ZY, Hao L, Sharopova N, Bihan M, Sturcke A, Lee M, Popova N, Wu W, Bastiani C, Ward M, Holmes JB, Lyoshin V, Kaur K, Moyer E, Feolo M, Kattman BL. "ALFA: Allele Frequency Aggregator." National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. [www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/) (2020).
- Shinozaki G, Braun PR, Hing BWQ, Ratanatharathorn A, Klisares MJ, Duncan GN, et al. Epigenetics of delirium and aging: potential role of DNA methylation change on cytokine genes in glia and blood along with aging. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:311.
- Saito T, Toda H, Duncan GN, Jellison SS, Yu T, Klisares MJ, et al. Epigenetics of neuroinflammation: immune response, inflammatory response and cholinergic synaptic involvement evidenced by genome-wide DNA methylation analysis of delirious inpatients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:61–5.
- Volpicelli LA, Levey AL. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res*. 2004;145:59–66.
- Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, Popiolek M, Xi S. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;136(Pt C):362–73.
- Seeger T, Fedorova I, Zheng F, Miyakawa T, Koustova E, Gomez J, et al. M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *J Neurosci*. 2004;24(45):10117–27.
- Carey GJ, Billard W, Binch H 3rd, Cohen-Williams M, Crosby G, Grzelak M, et al. SCH 57790, a selective muscarinic M2 receptor antagonist, releases acetylcholine and produces cognitive enhancement in laboratory animals. *Eur J Pharmacol*. 2001;431(2):189–200.
- Popiolek M, Mandelblat-Cerf Y, Young D, Garst-Orozco J, Lotarski SM, Stark E, et al. In vivo modulation of hippocampal excitability by M4 muscarinic acetylcholine receptor activator: implications for treatment of Alzheimer's disease and schizophrenic patients. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(3):1091–8.
- Malhotra S, Basu D, Ghosh A, Khullar M, Chugh N, Kakkar N. An exploratory study of candidate gene(s) for Delirium Tremens: adding the new cholinergic dimension to the conundrum. *Asian J Psychiatr*. 2018;31:137–41.

38. Comings DE, Wu S, Rostamkhani M, McGue M, Lacono WG, Cheng LS, et al. Role of the cholinergic muscarinic 2 receptor (CHRM2) gene in cognition. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):10.
39. Dick DM, Aliev F, Kramer J, Wang JC, Hinrichs A, Bertelsen S, et al. Association of CHRM2 with IQ: converging evidence for a gene influencing intelligence. *Behav Genet*. 2007;37(2):265–72.
40. Zink N, Bensmann W, Arning L, Stock AK, Beste C. CHRM2 genotype affects inhibitory control mechanisms during cognitive flexibility. *Mol Neurobiol*. 2019;56(9):6134–41.
41. Hautala AJ, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Rankinen T, Bouchard C, Mäkkilä TH, et al. Acetylcholine receptor M2 gene variants, heart rate recovery, and risk of cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med*. 2009;41(3):197–207.
42. Miyauchi M, Kishida I, Suda A, Shiraishi Y, Hattori S, Fujibayashi M, et al. Association of the cholinergic muscarinic M2 receptor with autonomic nervous system activity in patients with schizophrenia on high-dose antipsychotics. *Neuropsychobiology*. 2016;74(1):60–7.
43. Greenwood PM, Lin MK, Sundararajan R, Fryxell KJ, Parasuraman R. Synergistic effects of genetic variation in nicotinic and muscarinic receptors on visual attention but not working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(9):3633–8.
44. Lind PA, Luciano M, Horan MA, Marioni RE, Wright MJ, Bates TC, et al. No association between Cholinergic Muscarinic Receptor 2 (CHRM2) genetic variation and cognitive abilities in three independent samples. *Behav Genet*. 2009;39(5):513–23.
45. Harris SE, Fox H, Wright AF, Hayward C, Starr JM, Whalley LJ, et al. A genetic association analysis of cognitive ability and cognitive ageing using 325 markers for 109 genes associated with oxidative stress or cognition. *BMC Genet*. 2007;8:43.
46. Jiménez-Morales S, Jiménez-Ruiz JL, Del Río-Navarro BE, Navarro-Olivos E, Escamilla-Guerrero G, Savan R, et al. CHRM2 but not CHRM1 or CHRM3 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Mexican patients. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):2109–17.
47. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P, Kramer L, Popiel A. Association of A/T polymorphism of the CHRM2 gene with bronchodilator response to ipratropium bromide in asthmatic children. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(1):5–10.
48. Scarr E, Um JY, Cowie TF, Dean B. Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomic marker for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;146(1–3):279–84.
49. Spies CD, Knaak C, Mertens M, Brockhaus WR, Shadenok A, Wiebach J, et al. Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: a double-blinded randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38:943–56.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





## 2.4 Abbildung der präoperativen anticholinergen Last im Zusammenhang mit dem postoperativen Delir

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study** und wurde von der Autorin übersetzt.

Maria Heinrich, Anika Müller, Andela Cvijan, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Georg Winterer, Arjen J C Slooter, Claudia D Spies, BioCog Consortium

Drugs Aging; 2021 Apr; 38(4):347-354; doi: 10.1007/s40266-021-00839-5

**“Hintergrund:** Das postoperative Delir (POD) ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach Operationen. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Anticholinergika und der Entwicklung von Delirien ist nicht eindeutig belegt. Studien zum POD sind selten.

**Zielsetzung:** Es war das Ziel dieser Studie, die anticholinerge Belastung durch die präoperative Einnahme von Medikamenten bei älteren erwachsenen Patienten und deren Zusammenhang mit der Entwicklung von POD zu untersuchen.

**Methoden:** Diese Untersuchung war Teil des europäischen BioCog-Projektes (<http://www.biocog.eu>), einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie bei älteren erwachsenen Patienten mit chirurgischen Eingriffen (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02265263, 15. Oktober 2014). Patienten mit einer Mini-Mental Status Test Punktzahl  $\leq 23$  Punkten wurden ausgeschlossen. Das POD wurde bis zu 7 Tage nach der Operation anhand der *Nursing Delirium Screening Scale*, der *Confusion Assessment Method* und einer Überprüfung der Patientenakte erhoben. Die präoperative anticholinerge Belastung wurde mithilfe der *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), der *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) und der *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACBS) bewertet. Die Assoziationen mit dem POD wurden mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse analysiert. Alter, Komorbiditäten, Dauer der Anästhesie und Anzahl der verwendeten Medikamente wurden als Störfaktoren berücksichtigt.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 837 Patienten in die Analyse einbezogen von denen 165 Patienten (19,7 %) die Kriterien für ein POD erfüllten. Nach Adjustierung für Störfaktoren fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der präoperativen anticholinergen Belastung und der Entwicklung eines POD (ADS [Punkte] Odds Ratio [OR] 0,928; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,749-1,150; ARS [Punkte] OR 0,832; 95% CI 0,564-1,227; ACBS [Punkte] OR 1,045; 95% CI 0,842-1,296).

**Schlussfolgerung:** In dieser Studie wurde kein Zusammenhang zwischen der anticholinergen Belastung der präoperativ eingenommenen Medikamente und der Entwicklung eines POD bei älteren erwachsenen Patienten ohne schwere kognitive Vorschädigung festgestellt. Zukünftige Analysen sollten den Einfluss der intra- und postoperativen Verabreichung von Anticholinergika sowie die Dosierung und Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten untersuchen.” (65)

Drugs & Aging  
<https://doi.org/10.1007/s40266-021-00839-5>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



## Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study

Maria Heinrich<sup>1,2</sup> · Anika Müller<sup>1</sup> · Andela Cvijan<sup>1</sup> · Rudolf Mörgeli<sup>1</sup> · Jochen Kruppa<sup>3</sup> · Georg Winterer<sup>1,4,5</sup> · Arjen J. C. Slooter<sup>6,7</sup> · Claudia D. Spies<sup>1</sup> on behalf of the BioCog Consortium

Accepted: 28 January 2021  
 © The Author(s) 2021, Corrected Publication 2021

### Abstract

**Background** Postoperative delirium (POD) is a frequent and serious complication after surgery. Evidence of a relationship between anticholinergic medication and the development of delirium is inconclusive, but studies on POD are rare.

**Objectives** The objective of this study was to evaluate the anticholinergic load of preoperative medication in older adult patients and its association with the development of POD.

**Methods** This investigation was part of the European BioCog project (<http://www.biocog.eu>), a prospective multicenter observational study in older adult surgical patients (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02265263, 15 October 2014). Patients with a Mini-Mental State Examination score  $\leq 23$  points were excluded. POD was assessed up to 7 days after surgery using the Nursing Delirium Screening Scale, Confusion Assessment Method and a patient chart review. The preoperative anticholinergic load was calculated using the Anticholinergic Drug Scale (ADS), the Anticholinergic Risk Scale (ARS) and the Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACBS), and associations with POD were analyzed using logistic regression analysis adjusting for age, comorbidities, duration of anesthesia and number of drugs used.

**Results** In total, 837 participants were included for analysis, and 165 patients (19.7%) fulfilled the criteria of POD. After adjusting for confounders, we found no association between preoperative anticholinergic load and the development of POD (ADS [points] odds ratio [OR] 0.928; 95% confidence interval [CI] 0.749–1.150; ARS [points] OR 0.832; 95% CI 0.564–1.227; ACBS [points] OR 1.045; 95% CI 0.842–1.296).

**Conclusion** This study found no association between the anticholinergic load of drugs used preoperatively and the development of POD in older adult patients without severe preexisting cognitive impairment. Future analyses should examine the influence of intra- and postoperative administration of anticholinergic drugs as well as dosages of and interactions between medications.

### 1 Introduction

Postoperative delirium (POD) is a common and serious neurocognitive complication, presenting as an acute disturbance in attention and cognition that is not based on a preexisting neurocognitive disorder [1, 2]. POD is associated with increased length of hospitalization [3], impaired functional status [4], long-term cognitive impairments [5–7] and increased short-term and long-term mortality [1]. The incidence of POD is dependent on predisposing risk factors (e.g., age, cognitive impairment, comorbidity or impaired functional status) and precipitating risk factors (e.g., major

#### Key Points

Depending on the scale used, the anticholinergic load of long-term medications varied considerably.

This study found no association between the anticholinergic load (according to Anticholinergic Drug Scale, Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Cognitive Burden Scale) of preoperative long-term medication and the development of postoperative delirium in older adult patients.

Future analyses should examine the influence of intra- and postoperative administration of anticholinergic drugs as well as dosages of and interactions between medications.

✉ Claudia D. Spies  
[claudia.spies@charite.de](mailto:claudia.spies@charite.de)

Extended author information available on the last page of the article

surgery) [1, 8]. Older adult patients are particularly at risk of developing POD. The number of older adults undergoing surgery is rising, and demographic changes indicate that this trend will continue. Preoperative optimization, particularly the adaptation of long-term medication, plays an important role in the prevention of delirium.

Given the accumulation of comorbidities in older adults, these patients are more likely to be subject to polypharmacy and inappropriate prescriptions, and anticholinergic adverse effects are frequently described in the literature [9]. Cholinergic neurotransmission plays an important role in cognitive performance [10–13], and associations between anticholinergic adverse effects and the development of dementia or other cognitive disorders have been described [14, 15]. Few studies have evaluated the relationship between anticholinergic medication and the development of delirium. A recent investigation described an association between anticholinergic burden, according to Anticholinergic Drug Scale (ADS) score [16], and the development of POD in older patients with cancer [17]. Overall, studies investigating an association with POD are rare, and the evidence regarding anticholinergic medication is so far inconclusive. Over the years, a number of scales have been developed to simply and efficiently map the anticholinergic burden of drugs, although reviews on this topic [18, 19] have criticized that “variation exists in scale development, in the selection of anticholinergic drugs, and [in] the evaluation of their anticholinergic load” [19].

Preoperative adaptation of long-term medication, especially anticholinergic drugs, would be a feasible option to improve treatment. However, an immediate prerequisite for this is the valid mapping of the anticholinergic load of medications.

The aim of this analysis was to evaluate the preoperative long-term medication of older adult patients according to the most cited anticholinergic scales (ADS, Anticholinergic Risk Scale [ARS] [20] and the Anticholinergic Cognitive Burden Scale [ACBS] [21]) and to investigate an association between scores on these scales and the development of POD.

## 2 Methods

### 2.1 Study Design and Population

This investigation was performed as part of the BioCog project (<http://www.biocog.eu>), a prospective multicenter observational study conducted at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine, Berlin, Germany, and the University Medical Center Utrecht, Department of Intensive Care Medicine, Utrecht, Netherlands. The goal of the

BioCog study is to establish biomarker panels for risk and clinical outcome prediction of POD and postoperative cognitive dysfunction [22]. The study was approved by the local ethics committees (ref.: EA2/092/14 and 14-469) and conducted in accordance with the declaration of Helsinki (ClinicalTrials.gov: NCT02265263). Written informed consent was obtained from each patient, and all local data privacy regulations were followed.

We included patients who were aged  $\geq 65$  years, of European descent, undergoing elective surgery with an expected surgical duration  $\geq 60$  min, and able and willing to provide informed consent and undergo magnetic resonance imaging. Patients with a Mini-Mental State Examination score  $\leq 23$  points were excluded, as well as those who were homeless or could not be reached by phone or postal services for follow-up examinations. In addition, we excluded participants enrolled in any concurrent prospective interventional clinical study during their hospital stay, those who were accommodated in an institution because of an official or judicial order and those with conditions limiting the conduction of the neurocognitive testing, such as neuropsychiatric conditions, hearing impairment or language barriers.

### 2.2 Baseline Measurements

The following baseline and perioperative measurements were collected to describe study population: age, sex, physical status according to the American Society of Anesthesiologists (ASA PS), Charlson Comorbidity Index (CCI) [23], duration of anesthesia and site of surgery (intrathoracic/intraabdominal/intrapelvic, peripheral and intracranial operations).

### 2.3 Postoperative Delirium

POD was defined according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition* criteria [24]. Patients were considered delirious if they had  $\geq 2$  cumulative points on the Nursing Delirium Screening Scale and/or a positive Confusion Assessment Method (CAM) score and/or a positive CAM for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) score and/or descriptions of delirium on patient chart review (e.g., confused, agitated, drowsy, disorientated, delirious, or received antipsychotic therapy for delirium).

Delirium screening commenced in the recovery room and was repeated twice a day, at 08:00 and 19:00 ( $\pm 1$  h), up to 7 days after surgery. Delirium assessment was conducted independently of the routine hospital procedures by a research team that was trained and supervised by psychiatrists and other delirium experts.

## 2.4 Anticholinergic Load

The preoperative anticholinergic load was calculated using the ADS [16], the ARS [20] and the ACBS [21], which are the most cited anticholinergic scales. These all assign a certain number of points to a drug, ranging from “0 points” (no anticholinergic activity) to “3 points” (highest anticholinergic activity). An initial analysis merely determined the presence of any anticholinergic medication listed in each of the scales in the patient medication list. This was followed by an analysis considering the total number of points given for each scale. Long-term medication was determined during the preoperative anesthesia consultation by means of anamnesis or reviewing the patient’s medical record or medication prescriptions. Long-term medication included both prescription and over-the-counter medication taken regularly at the time of enrollment.

## 2.5 Statistical Analysis

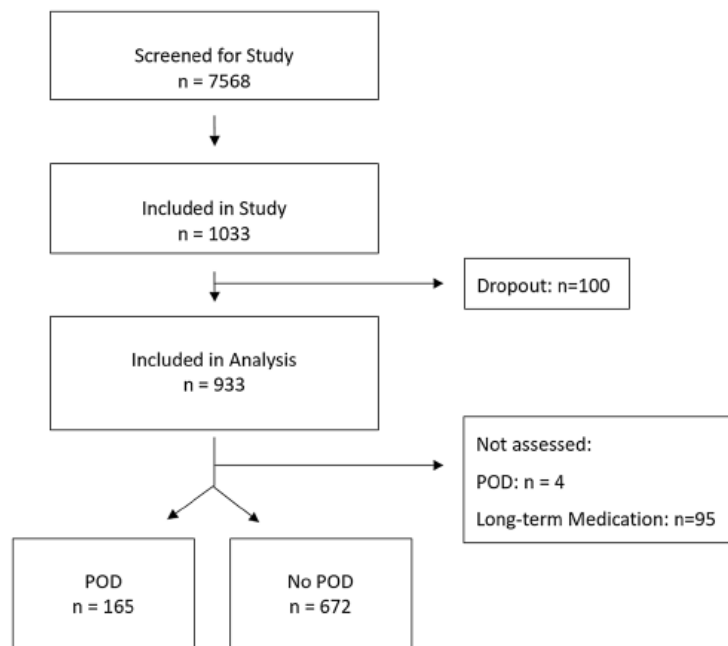
Baseline characteristics were expressed as median and 25th quartile and 75th quartile, mean  $\pm$  standard deviation (SD), or frequencies with percentages. Differences between the

groups were tested using the Mann–Whitney *U* test or chi-squared test. The associations between POD and anticholinergic burden (according to ADS, ARS and ACBS) were investigated via multivariable logistic regression analyses, adjusting for possible confounding variables selected a priori, including age, CCI, duration of anesthesia and number of long-term medications. No adjustments were made for multiple testing. All analyses were performed with SPSS Statistics, version 23 (IBM; Armonk, NY, USA) and in the R software environment (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2017).

## 3 Results

A total of 1033 participants were enrolled in two study centers between October 2014 and April 2017. Accounting for early dropouts and missing data, 837 participants could be included in the analysis. Of these, 165 patients (19.7%) developed a POD (Fig. 1). Patients with POD were significantly older, had higher ASA PS and CCI scores and longer duration of anesthesia. Group differences were also seen according to site of surgery. Surgery was most frequently

**Fig. 1** Flow chart of study participant selection. *POD* postoperative delirium



performed on the musculoskeletal system and digestive tract (see Table S1 in the Electronic Supplementary Material). No sex differences were observed (see Table 1).

In total, 23.8% ( $n = 199$ ) of patients were taking medication with anticholinergic properties preoperatively according to the ADS, 7.2% ( $n = 60$ ) according to the ARS and 28.7% ( $n = 240$ ) according to the ACBS. The mean  $\pm$  SD anticholinergic load score was  $0.4 \pm 0.9$  points for the ADS,  $0.13 \pm 0.5$  points for the ARS and  $0.4 \pm 0.8$  points for the ACBS. In all three scales, amitriptyline was the most frequently prescribed level III agent. In levels I and II, the most frequently taken agents differed between the scales (Table 2 lists the most frequently taken anticholinergic agents per score and level). There were no differences between subjects with and without POD in the distribution of the most frequently taken drugs per level of the anticholinergic scores. A preoperative adjustment of the anticholinergic medication was not routinely undertaken.

A descriptive analysis showed no differences between patients with and without POD in regard to administration of anticholinergic medication according to ADS, ARS and ACBS or the total score of ADS, ARS or ACBS (Table 3). In addition, when considering confounding factors, anticholinergic load (according to ADS, ARS and ACBS) was not associated with the development of POD in the multivariable logistic regression analyses (ADS, odds ratio [OR] 0.955; 95% confidence interval [CI] 0.621–1.468; ADS [points] OR 0.928; 95% CI 0.749–1.150; ARS OR 0.784; 95% CI 0.376–1.635; ARS [points] OR 0.832; 95% CI 0.564–1.227; ACBS OR 1.132; 95% CI 0.762–1.681; ACBS [points] OR 1.045; 95% CI 0.842–1.296).

**Table 2** Distribution of most frequently taken anticholinergic agents per score and level of preoperative long-term medication ( $n = 837$  patients)

Scale	Level	<i>n</i>	Agent (% within level)
ADS	I	248	Oxycodone (15%), prednisolone (13%), tramadol (11%)
	II	8	Ranitidine (62%), carbamazepine (38%)
	III	24	Amitriptyline (83%)
ARS	I	38	Pramipexole (29%), mirtazapine (21%)
	II	5	Loperamide (60%)
	III	20	Amitriptyline (100%)
ACBS	I	244	Metoprolol (68%)
	II	15	Ipratropium bromide (80%)
	III	26	Amitriptyline (77%)

ACBS Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS Anticholinergic Drug Scale, ARS Anticholinergic Risk Scale

## 4 Discussion

In summary, we did not find an association between anticholinergic load (according to ADS, ARS and ACBS) and the development of POD. This investigation included patients undergoing elective surgery across a wide range of surgical disciplines, of which nearly 20% developed POD. This is in line with other cohorts and investigations [1].

**Table 1** Patient characteristics ( $n = 837$ ) for analysis of postoperative delirium

Characteristic	POD ( $n = 165$ [19.7%])	No POD ( $n = 672$ [80.3%])	<i>p</i> -Value
Age (years)	74 (70; 77)	71 (68; 75)	< 0.001 <sup>a</sup>
Female sex	79 (47.9)	283 (42.1)	0.180 <sup>b</sup>
ASA PS			
1–2	77 (46.7)	463 (68.9)	< 0.001 <sup>b</sup>
3–4	88 (53.3)	209 (31.1)	
Charlson Comorbidity Index	1.86 $\pm$ 1.5	1.31 $\pm$ 1.5	< 0.001 <sup>a</sup>
Duration of anesthesia (min)	306 (211; 473)	168 (105; 255)	< 0.001 <sup>a</sup>
Site of surgery			
Intracranial	2 (1.2)	8 (1.2)	
Intrathoracic/intraabdominal/intrapelvic	105 (63.6)	248 (36.9)	< 0.001 <sup>b</sup>
Peripheral	58 (35.2)	416 (61.9)	
Number of agents	5.41 $\pm$ 3.7	4.44 $\pm$ 3.8	0.002 <sup>a</sup>

Data are expressed as median (25th quartile; 75th quartile) or as mean  $\pm$  standard deviation except for categorical data, which are expressed as frequencies (percentages)

ASA PS American Society of Anesthesiologists physical status, POD postoperative delirium

$p \leq 0.05$  was considered as statistically significant

<sup>a</sup>Mann–Whitney *U* test between patients with or without POD

<sup>b</sup>Chi-squared test between patients with or without POD

## Anticholinergic Drug Scales and Development of Postoperative Delirium in Older Patients

**Table 3** Anticholinergic load and postoperative delirium ( $n = 837$  patients)

Characteristic	POD ( $n = 165$ [19.7%])	No POD ( $n = 672$ [80.3%])	$p$ -Value
ADS (points)	$0.45 \pm 0.92$	$0.39 \pm 0.86$	0.484 <sup>a</sup>
Anticholinergic medication according to the ADS	42 (25.5)	157 (23.4)	0.572 <sup>b</sup>
ARS (points)	$0.12 \pm 0.50$	$0.13 \pm 0.54$	0.973 <sup>a</sup>
Anticholinergic medication according to the ARS	12 (7.3)	48 (7.1)	0.954 <sup>b</sup>
ACBS (points)	$0.53 \pm 0.97$	$0.39 \pm 0.77$	0.085 <sup>a</sup>
Anticholinergic medication according to the ACBS	56 (33.9)	184 (27.4)	0.095 <sup>b</sup>

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation except for categorical data, which are expressed as frequencies (percentages)

ACBS Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ADS Anticholinergic Drug Scale, ARS Anticholinergic Risk Scale, POD postoperative delirium  
 $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant

<sup>a</sup>Mann-Whitney  $U$  test between patients with or without POD

<sup>b</sup>Chi-squared test between patients with or without POD

Cholinergic neurotransmission plays an important role in cognitive performance, and a leading hypothesis model explains the connection between anticholinergic effects and the pathogenesis of delirium [25]. van Gool et al. [25] hypothesized that cholinergic inhibition could suppress the formation of a vicious cycle where neuroinflammation is maintained by the activation of microglia cells. He postulated that any dysfunction in cholinergic neurotransmission could hinder this mechanism and promote the development of delirium [25]. It is conceivable that anticholinergic adverse effects can promote the development of delirium, as this has already been observed in different settings. For example, associations were reported between the anticholinergic load according to the ACBS and the development of delirium in acutely ill patients [26, 27], between the anticholinergic load according to the ARS and the development of delirium in frail older adults living in a nursing home [28], and between the increase in ARS score and development of delirium in palliative care inpatients [29].

However, our analysis could not confirm an association between anticholinergic load and the development of POD in older surgical patients. This is in line with a study investigating patients aged  $\geq 65$  years with hip fracture, which could not find an association between a high anticholinergic burden, according to a total score of at least 3 in the clinician-rated ADS, and the development of POD [30]. Furthermore, another study found no association between anticholinergic activity in serum or cerebrospinal fluid, determined according to a muscarinic radio receptor bioassay, and the development of POD [31].

Notably, our results are in contrast with the recently published study on anticholinergic burden and development of POD in older patients with cancer [17], which found an association between anticholinergic burden (ADS) and development of POD. Differing results may be explained by differing

target populations (patients with cancer), and generalizability might have been limited by the national design, whereas BioCog was an international multicenter study. Furthermore, in the positive study, 16% of patients were using anticholinergic medication preoperatively and the reported mean ADS score was 0.2 points, whereas preoperative use in our cohort reached 24% and the mean ADS score was 0.4 points. This can be primarily explained by the international design of the BioCog study. The patients treated at the Utrecht study center had significantly higher ADS scores and were significantly more frequently affected by anticholinergic load than the patients treated at the Berlin study center. Lastly, the incidence of POD in the positive study was low at 10%, which could be attributed to patient empowerment through intervention, whereas we observed an incidence of 20% in our cohort.

It must be noted that a well-known issue in the investigation of anticholinergic drugs is that an agent can be rated as having a different level of anticholinergic properties according to the scale used. To deal with this, we calculated the anticholinergic load of the long-term medication using the three most comprehensive scales: ADS, ARS and ACBS. Nevertheless, each scale has advantages and disadvantages that must be taken into account. While the ADS has been validated by a laboratory chemical method showing an association with serum anticholinergic activity, there is no reference in the literature to the establishment of the scale or to the criteria utilized to assign drugs to the different scale levels [16]. Substantial methodological effort was used in the creation of the ARS. After a review of the 500 most commonly prescribed drugs, agents with known potential to cause anticholinergic adverse effects (AEs) were identified and associated with the dissociation constant for the cholinergic receptor. A literature search regarding anticholinergic AEs was then conducted, all information was reviewed by independent assessors and the medication was classified accordingly [20]. The ARS was then validated using both

retrospective and prospective designs via associations with anticholinergic AEs [20]. ACBS was based on a literature review of anticholinergic activity and cognitive function in older patients. The identified drugs were then classified by an interdisciplinary team of experts [21]. The ACBS has not been formally validated.

Consequentially, it is not surprising that reported results differ according to the scale used, with not only total scores varying but also the overall prevalence of anticholinergic load. Despite these differences, the results were similar for all three scales, and no association with POD was observed, likely supporting the validity of the results. However, we cannot rule out that the reason we found no association between anticholinergic load and POD is that the anticholinergic load classification is inappropriate in all three scales. It has been discussed that the intake of any anticholinergic drug or the number of anticholinergic drugs is not as decisive as the combination and subsequent interaction of certain anticholinergic agents [9]. In addition, it seems reasonable to consider the dosage of anticholinergic drugs. To our knowledge, the Drug Burden Index is the only scale that takes dosages into account [32]. The index is based on a mathematical formula that includes the anticholinergic and sedative effects of drugs. In contrast to other anticholinergic scales, there is no positive or negative list of drugs for the index. Instead, drugs are identified using local formularly, which vary between countries. Practical application requires the development of a local list from current approved product information [33]. This makes the practical application of this tool very difficult. Another interesting investigation would be to determine whether patients benefit from preoperative adjustment of anticholinergic drugs in terms of developing POD, preferably employing a randomized controlled trial design. Ultimately, the immediate prerequisite for the development of preventive strategies, in the sense of preoperative adaptation of long-term anticholinergic drugs, remains the valid mapping of the anticholinergic load of the substance.

It is conceivable that factors other than preoperative anticholinergic load have a greater influence on the development of POD. Future analyses should also examine the influence of intra- and postoperative administration of anticholinergic drugs.

A key strength of this study is the prospective multicenter design. POD was characterized by a comprehensive, standardized and validated assessment according to current recommendations. The study database contains further information on possible confounders, and we were able to investigate the associations over a wide range of surgical disciplines, reflecting the setting conditions that apply to routine preoperative risk evaluation.

Nevertheless, some important limitations must be considered. The application of further anticholinergic scales and the consideration of interactions, including dosages, could

have provided further insight. A criterion of the parent Bio-Cog study excluded patients with severe preoperative cognitive deficits, although they are known to have a very high risk of developing POD. Although the incidence of POD would probably have been higher if these patients had been included, we do not know whether there would have been an association with preoperative anticholinergic load and POD.

## 5 Conclusion

Our analysis found no association between preoperative anticholinergic load (according to the ADS, ARS and ACBS) and the development of POD in older surgical patients. Future analyses should examine the influence of intra- and postoperative administration of anticholinergic drugs as well as dosages of and interactions between medications.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00839-5>.

**Acknowledgements** The authors thank Konstanze Scheurer (Charité-Universitätsmedizin Berlin) for administrative support with study coordination and management. Kathrin Scholtz supported the study as the clinical monitor. Henning Krampe supported the study by recruiting and supervising students for neuropsychological testing. Data management was provided by Olaf Bender and Alexander Krannich at Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Berlin) supported by PharmaImage Biomarkers Solutions GmbH. We thank our team of investigators, medical doctoral students and study nurses: Alissa Wolf, Fatima Ytrek, Daniel Hadzidiakos, Friedrich Borchers, Ilse Kant, Simone van Montfort, Gunnar Lachmann, Anika Alon, Sina Rosenblender, Tuba Aslan, Markus Laubach, Felix Müller, Emmanuel Keller, Eleftheria Papadaki, Saya Speidel, Bennet Borak, Steffi Herferth, Johannes Lange, Mario Lamping, Helene Michler, Juliane Dörfler, Anton Jacobshagen, Petra Kozma, Marinus Fislage, Wolf Rüdiger Brockhaus, Luisa Rothe, Pola Neuling, Ken-Dieter Michel, Zdravka Bosancic, Firas Nosirat, Maryam Kurpanik, Sophia Kuenz, Lukas Roediger, Irene Mergele, Anja Nottbrock, Florian Lammers-Litz, Leopold Rupp, Marie Graunke and Victoria Windmann. The authors further wish to thank the team of students and interns of the Department of Anesthesiology at the Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Declarations

**Conflict of interest** Maria Heinrich is a participant in the Charité Digital Clinician Scientist Program funded by Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maria Heinrich, Anika Müller, Andela Cvijan, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Georg Winterer, Arjen J. C. Slooter and Claudia D. Spies have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

**Ethics approval** This was a prospective multicenter observational study conducted at the clinical study centers Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine, Berlin, Germany, and the University Medical Center Utrecht, Department of Intensive Care Medicine, Utrecht, Netherlands. The

## Anticholinergic Drug Scales and Development of Postoperative Delirium in Older Patients

study was approved by the local Ethics Committees (ref.: EA2/092/14 and 14-469) and conducted in accordance with the declaration of Helsinki (ClinicalTrials.gov: NCT02265263).

**Consent to participate** Written informed consent was obtained from each patient, and all local data privacy regulations were followed.

**Consent for publication** Written informed consent was obtained from each patient.

**Availability of data and material** The datasets generated and analyzed during the current study are not publicly available as no consent for this was obtained from participants but are available from the corresponding author on reasonable request.

**Code availability** Not applicable.

**Author contributions** Maria Heinrich, Anika Müller, and Rudolf Mörgele were involved in data collection and plausibility checks. Maria Heinrich, Anika Müller, and Claudia Spies developed the research question. Maria Heinrich and Jochen Kruppa carried out the analyses. The first draft of the manuscript was written by Maria Heinrich, and all authors commented on subsequent versions and read and approved the final manuscript. Georg Winterer, Arjen Slooter, and Claudia Spies designed and directed the BioCog project.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## References

- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borzodina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192–214. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000594>.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(5):411–6. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283335cee>.
- Liang CK, Chu CL, Chou MY, Lin YT, Lu T, Hsu CJ, et al. Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e110339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110339>.
- Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus WR, et al. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(3):147–51. <https://doi.org/10.1097/eja.000000000000107>.
- Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(7):766–75. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.005>.
- Lingehall HC, Smulter NS, Lindahl E, Lindkvist M, Engstrom KG, Gustafson YG, et al. Preoperative cognitive performance and postoperative delirium are independently associated with future dementia in older people who have undergone cardiac surgery: a longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1295–303. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002483>.
- Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275(11):852–7.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 21):11–4.
- Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, Role LW. Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron*. 2016;91(6):1199–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.006>.
- Picciozzo MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012;76(1):116–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.036>.
- Soreq H. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. *Trends Neurosci*. 2015;38(7):448–58. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.05.007>.
- Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science (New York, NY)*. 1982;217(4558):408–14.
- Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ (Clin Res Ed)*. 2018;361:k1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315>.
- Wu YH, Wang CJ, Hung CH, Chen LY, Lin MH, Wang PN, et al. Association between using medications with anticholinergic properties and short-term cognitive decline among older men: a retrospective cohort study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(Suppl 1):57–64. <https://doi.org/10.1111/ggi.13032>.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481–6. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>.
- Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke KD, et al. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. *J Clin Anesth*. 2020;61:109632. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109632>.
- Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic drug burden tools/scales and adverse outcomes in different clinical settings: a systematic review of reviews. *Drugs Aging*. 2018;35(6):523–38. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0549-z>.
- Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485–96. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3>.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508–13. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.106>.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and



M. Heinrich et al.

- practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311–20. <https://doi.org/10.2217/1745509x.4.3.311>.
22. Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, et al. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment—rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2018;50:34–9. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.10.004>.
  23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
  24. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(5):441–9. <https://doi.org/10.1002/gps.3845>.
  25. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet (Lond, Engl)*. 2010;375(9716):773–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61158-2).
  26. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, et al. Relation between delirium and anticholinergic drug burden in a cohort of hospitalized older patients: an observational study. *Drugs Aging*. 2019;36(1):85–91. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0612-9>.
  27. Rigor J, Rueff Rato I, Ferreira PM, Pereira R, Ribeiro C, Teixeira D, et al. Prehospital anticholinergic burden is associated with delirium but not with mortality in a population of acutely ill medical patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(4):481–5. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.018>.
  28. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):825–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.002>.
  29. Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, Kostas T, Paquin A, Simone MJ, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat Med*. 2014;28(4):335–41. <https://doi.org/10.1177/0269216314522105>.
  30. Juliebo V, Bjoro K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1354–61. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02377.x>.
  31. Watne LO, Hall RJ, Molden E, Raeder J, Frihagen F, MacLulich AM, et al. Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):94–102. <https://doi.org/10.1111/jgs.12612>.
  32. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):781–7. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781>.
  33. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1503–15. <https://doi.org/10.2147/cia.S66660>.

## Authors and Affiliations

Maria Heinrich<sup>1,2</sup> · Anika Müller<sup>1</sup> · Andela Cvijan<sup>1</sup> · Rudolf Mörgeli<sup>1</sup> · Jochen Kruppa<sup>3</sup> · Georg Winterer<sup>1,4,5</sup> · Arjen J. C. Slooter<sup>6,7</sup> · Claudia D. Spies<sup>1</sup> on behalf of the BioCog Consortium

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup> Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>3</sup> Institute of Medical Informatics, Charité-Universitätsmedizin Berlin and Berlin Institute of Health, Charitéplatz 1, Berlin 10117, Germany

<sup>4</sup> Pharmimage Biomarker Solutions GmbH, Berlin, Germany

<sup>5</sup> Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>6</sup> Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>7</sup> UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

## 2.5 Zusammenhang zwischen der präoperativen Medikation und postoperativen neurokognitive Störungen

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit: **Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction** und wurde von der Autorin übersetzt.

Maria Heinrich, Anja Nottbrock, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Georg Winterer, Arjen J C Slooter, Claudia Spies, BioCog Consortium

Clin Transl Sci; 2021 Sep;14(5):1830-1840; doi: 10.1111/cts.13031

“Das Postoperative Delir (POD) und postoperative (neuro-)kognitive Störungen (POCD) sind häufige und ernsthafte Komplikationen nach Operationen. Unser Ziel ist es, den Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie und potenziell inadäquater Medikation und der Entwicklung von POD/POCD bei älteren Patienten zu untersuchen. Diese Untersuchung ist Teil des europäischen BioCog-Projektes ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie, die ältere chirurgischen Patienten untersucht hat. Patienten mit einer Mini-Mental-Status-Test Punktzahl von 23 Punkten oder weniger wurden ausgeschlossen. Das Auftreten eines POD wurde bis zu 7 Tage nach der Operation anhand der Nursing Delirium Screening Scale, der Confusion Assessment Method (für die Intensivstation) und einer Überprüfung der Patientenakte erhoben. POCD wurde 3 Monate nach der Operation mit einer neuropsychologischen Testbatterie bewertet. Die präoperative Langzeitmedikation wurde in Hinblick auf Polypharmazie ( $\geq 5$  Wirkstoffe) und potenziell inadäquater Medikation (definiert durch die PRISCUS-Liste und die europäische Liste potenziell unangemessener Medikamente [EU(7)-PIM]) bewertet. Die Zusammenhänge mit POD und POCD wurden mittels logistischer Regressionsanalyse analysiert. Für die Analyse von POD wurden 837 Patienten und für POCD 562 Patienten eingeschlossen. Von diesen erfüllten 165 Patienten (19,7 %) die Kriterien für ein POD und 60 (10,7 %) die Kriterien für POCD. Nach Adjustierung für Störfaktoren konnte kein Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie oder der Einnahme potenziell inadäquater Medikation und der Entwicklung von POD oder POCD gezeigt werden. Künftige Studien sollten sich auf die Bewertung von Arzneimittelinteraktionen konzentrieren, um zu untersuchen, ob Patienten von einer präoperativen Anpassung profitieren würden.” (66)

Received: 6 August 2020 | Revised: 3 February 2021 | Accepted: 3 February 2021  
DOI: 10.1111/cts.13031

## ARTICLE



## Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction

Maria Heinrich<sup>1,2</sup> | Anja Nottbrock<sup>1</sup> | Friedrich Borchers<sup>1</sup> | Rudolf Mörgeli<sup>1</sup> |  
Jochen Kruppa<sup>2,3</sup> | Georg Winterer<sup>1,4,5</sup> | Arjen J. C. Slooter<sup>6,7</sup> | Claudia Spies<sup>1</sup> |  
on behalf of the BioCog Consortium

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

<sup>2</sup>Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

<sup>3</sup>Institute of Medical Informatics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

<sup>4</sup>Pharmimage Biomarker Solutions GmbH, Berlin, Germany

<sup>5</sup>Experimental and Clinical Research Center (ECRC), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

<sup>6</sup>Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

<sup>7</sup>UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

### Correspondence

Claudia Spies, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Germany.

### Abstract

Postoperative delirium (POD) and postoperative (neuro-)cognitive disorder (POCD) are frequent and serious complications after operations. We aim to investigate the association between pre-operative polypharmacy and potentially inappropriate medications and the development of POD/POCD in elderly patients. This investigation is part of the European BioCog project ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), a prospective multicenter observational study with elderly surgical patients. Patients with a Mini-Mental State Examination score less than or equal to 23 points were excluded. POD was assessed up to 7 days after surgery using the Nursing Delirium Screening Scale, Confusion Assessment Method (for the intensive care unit [ICU]), and a patient chart review. POCD was assessed 3 months after surgery with a neuropsychological test battery. Pre-operative long-term medication was evaluated in terms of polypharmacy ( $\geq 5$  agents) and potentially inappropriate medication (defined by the PRISCUS and European list of potentially inappropriate medications [EU(7)-PIM] lists), and associations with POD and POCD were analyzed using logistic regression analysis. Eight hundred thirty-seven participants were included for analysis of POD and 562 participants for POCD. Of these, 165 patients (19.7%) fulfilled the criteria of POD and 60 (10.7%) for POCD. After adjusting for confounders, pre-operative polypharmacy and intake of potentially inappropriate medications could not be shown to be associated with the development of POD nor POCD. We found no associations between pre-operative polypharmacy and potentially inappropriate medications and development of POD and POCD. Future studies should focus on the evaluation of drug interactions to determine whether patients benefit from a pre-operative adjustment.

### Study Highlights

#### WHAT IS THE CURRENT KNOWLEDGE ON THE TOPIC?

Polypharmacy and drugs listed on PRISCUS or European list of potentially inappropriate medications (EU(7)-PIM) lists are associated with higher hospitalization rates, increased morbidity, and poorer outcome regarding quality of life. Studies examining

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Clinical and Translational Science* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

Email: claudia.spies@charite.de

#### Funding information

This work was conducted with support of the European Union (Seventh Framework Programme) as part of the BioCog project (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly), no. 602461.

such medication in addition to polypharmacy and the occurrence of postoperative delirium/postoperative (neuro-)cognitive disorder (POD/POCD) are lacking.

#### WHAT QUESTION DID THIS STUDY ADDRESS?

Is there an association between preoperative polypharmacy and potentially inappropriate medications (defined by PRISCUS and EU(7)-PIM lists) and the development of POD and POCD in elderly patients?

#### WHAT DOES THIS STUDY ADD TO OUR KNOWLEDGE?

Pre-operative polypharmacy and intake of potentially inappropriate medications were not associated with the development of POD or POCD. It may be reasonable to focus on the evaluation of drug interactions rather than sole avoidance of listed medications.

#### HOW MIGHT THIS CHANGE CLINICAL PHARMACOLOGY OR TRANSLATIONAL SCIENCE?

Based on these results, simply considering the number of drugs or screening for potentially inadequate medication is insufficient as a preventive strategy regarding POD and POCD. Future studies should consider drug interactions and use randomized controlled approaches to determine the interaction of predisposing and precipitating factors.

## INTRODUCTION

Postoperative delirium (POD) is an acute and sudden change in the mental state, characterized by fluctuating levels of attention, consciousness, and cognition.<sup>1</sup> The occurrence of POD is associated with increased complication and mortality rates,<sup>2,3</sup> and may be related to the development of mild and major postoperative (neuro-)cognitive disorder (POCD).<sup>4-6</sup>

Incidence depends on predisposing and precipitating risk factors.<sup>7,8</sup> Age-related changes in brain metabolism, such as neurodegeneration, neurotransmitter imbalances, microcirculation disorders, altered penetration of the blood-brain-barrier, and modulations in intracellular signal transduction, increase the vulnerability of the brain to stress factors.<sup>9</sup> Therefore, older people are particularly susceptible to POD.

At the same time—due to the accumulation of comorbidities—an increasing amount of medication is prescribed to elderly patients. Polypharmacy and potentially inadequate medication may have an additional influence on cognition. Although there is no uniform definition for polypharmacy, it is generally described in literature as the long-term intake of greater than or equal to 5 prescription-free and/or prescription drugs.<sup>10,11</sup> To address the increased risk of adverse drug reactions, especially for older people, the German PRISCUS list was published in 2010,<sup>12</sup> which served as basis for the 2015 European list of potentially inappropriate medications (EU(7)-PIM).<sup>13</sup> Drugs from the PRISCUS and EU(7)-PIM lists should be avoided whenever possible in elder patients. It has been shown that patients with polypharmacy and drugs listed on the PRISCUS or EU(7)-PIM lists have a higher hospitalization rate due to adverse drug events, have poorer

outcome in terms of quality of life, and an increased morbidity after hospitalization.<sup>14</sup>

Awareness and modulation of predisposing and precipitating risk factors<sup>15</sup> in pre-operative, intra-operative, and postoperative settings are crucial for the prevention of POD and POCD. Prevention strategies can reduce the in-hospital incidence of delirium by 30%–40%.<sup>16</sup> Although former studies in the field of peri-operative medicine focused on the relationship of POD and polypharmacy, there is still a lack of studies using a structured assessment of long-term medication in terms of potentially inadequate medication, according to the PRISCUS and EU(7)-PIM lists, in addition to polypharmacy, on the development of POD and POCD. If the application of the lists or the screening for polypharmacy can reliably identify patients at risk for the development of POD and POCD, severe implications can be prevented or reduced through the early initiation of primary prevention strategies.

In this study, we aim to investigate the association between pre-operative polypharmacy and potentially inappropriate medications (defined by the PRISCUS and EU(7)-PIM lists) and the development of POD and POCD in elderly patients.

## METHODS

### Study design and population

This investigation was performed as part of the BioCog project ([www.biocog.eu](http://www.biocog.eu)), a prospective multicenter observational study conducted at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care



Medicine, Berlin, Germany, and the University Medical Center Utrecht, Department of Intensive Care Medicine, Utrecht, The Netherlands. The BioCog study aims to establish biomarker panels for risk and clinical outcome prediction of POD and POCD.<sup>17</sup> The study was approved by the local Ethics Committees (ref.: EA2/092/14 and 14-469), and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (ClinicalTrials.gov: NCT02265263). Written informed consent was obtained from each patient, and all local data privacy regulations were followed.

We included patients aged greater than or equal to 65 years of European descent, who underwent elective surgery with an expected surgical duration greater than or equal to 60 min, provided they were able to provide informed consent, and could undergo magnetic resonance imaging. We excluded patients with a Mini-Mental State Examination score less than or equal to 23 points, homeless patients, and others who could not be reached by telephone or postal services for follow-up examinations. In addition, we excluded patients enrolled in other prospective interventional studies, those who were accommodated in an institution due to an official or judicial order, and patients with conditions limiting the conduction of neurocognitive testing, such as neuropsychiatric disease, anacusis/hypoacusis, and language barriers.

### Baseline measurements

The following baseline measurements were collected to describe the study population: age, sex, physical status according to the American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA PS), Charlson Comorbidity Index (CCI),<sup>18</sup> pre-existing neurocognitive disorder (NCD; for details see Supplementary Material), frailty status (for details see Supplementary Material), duration of anesthesia, site of surgery (intrathoracic/-abdominal/-pelvic, peripheral, and intracranial operations), and education according to the International Standard Classification of Education (ISCED).<sup>19</sup> In addition, Geriatric Depression Scale<sup>20</sup> was recorded 3 months after surgery.

### Postoperative delirium

POD was defined according to the 5th edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria.<sup>1</sup> Patients were considered delirious in case of:

- greater than or equal to 2 cumulative points on the Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) and/or
- a positive Confusion Assessment Method (CAM) score and/or
- a positive CAM for the ICU (CAM-ICU) and/or

- patient chart review that showed descriptions of delirium (e.g., confused, agitated, drowsy, disoriented, delirious, and received antipsychotic therapy).

Delirium screening was started in the recovery room and repeated twice per day at 08:00 and 19:00 ( $\pm 1$  h) up to 7 days after surgery. Delirium assessment was conducted independently of the routine hospital procedures by a research team, which was trained and supervised by psychiatrists and delirium experts.

### Postoperative cognitive dysfunction

To identify POCD, a neuropsychological test battery consisting of noncomputerized and computerized tests was performed before surgery, at discharge from the hospital or on the seventh postoperative day, and 3 months after surgery. The composition and retest reliabilities of the test battery are described in an additional publication.<sup>21</sup> Trained doctoral students and study nurses performed the testing based on a standard operating procedure, which was approved by two neuropsychologists.

POCD was defined using an R algorithm described in another publication<sup>22</sup> that applied the Reliable Change Index (RCI) with the International Analysis of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) criteria proposed by Rasmussen.<sup>23</sup> Missing values that were attributable to technical difficulties or external disturbances were imputed at random using the missForest package in R software environment (R Core Team 2017; R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Missing information due to disturbed attention or confusion of the patients (e.g., inability to understand standardized test instructions) for some but not all tests were imputed with the value of the worst performance.

### Long-term medication

The pre-operative long-term medication was assessed during the pre-operative anesthesia consultation by means of anamnesis, patient's medical record, or medication prescriptions. Long-term medication included both prescription and prescription-free drugs, which were taken regularly at the time of the consultation. Long-term medication was evaluated with regard to polypharmacy and potentially inappropriate medication. Polypharmacy was defined as greater than or equal to 5 agents<sup>10,11</sup> and potentially inappropriate medication was defined according to the PRISCUS<sup>12</sup> and EU(7)-PIM<sup>13</sup> lists. An initial analysis merely regarded the presence of polypharmacy and the intake of (any) potentially inappropriate medication. This was followed by an analysis to

consider the number of regularly taken medication and the number of potentially inadequate agents.

For a descriptive analysis, the pre-operative long-term medication was additionally divided into groups according to the Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification system.<sup>24</sup>

### Statistical analysis

Baseline characteristics were expressed as median and lower and upper quartile, or frequencies with percentages. Differences between the groups were tested using Mann-Whitney *U* test or  $\chi^2$  test.

The associations between pre-operative polypharmacy and potentially inappropriate medications (defined by the PRISCUS and EU(7)-PIM lists) and the development of POD and POCD were investigated using multivariable logistic regression analysis, adjusting for possible confounding variables. Confounders were chosen a priori and included age, CCI, frailty status, pre-existing NCD, duration of anesthesia and site of surgery for the regression analysis of POD, and age, ASA PS, frailty status, depression 3 months after surgery (defined as >4 points in GDS), and education (according to ISCED, with regard to levels 1–4, which corresponds to a lower educational level) for the regression analysis of POCD. A separate regression analysis was performed for each investigated variable (polypharmacy, potentially inappropriate medication, number of agents, and the number of

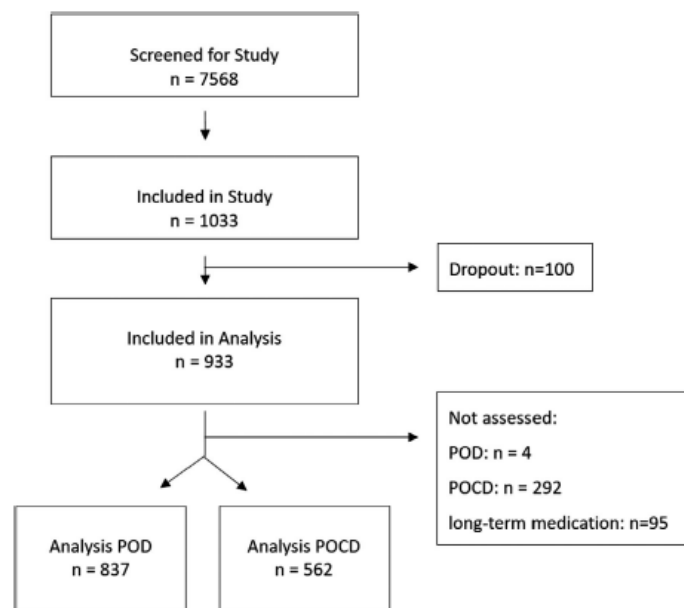
potentially inadequate agents according to the PRISCUS and EU(7)-PIM lists). No adjustments were made for multiple testing.

All analyses were performed with IBM SPSS Statistics, version 23 (Copyright 1989, 2015 by SPSS Inc., Chicago, IL) and in R software environment.

### RESULTS

From October 2014 to April 2017, 1033 participants were enrolled at 2 study centers (Berlin, Germany and Utrecht, The Netherlands). Accounting for early dropouts, missing data, and loss to follow-up, 837 participants could be included for analysis of POD and 562 participants for analysis of POCD (see Figure 1). Of these, 165 patients (19.7%) fulfilled the criteria of POD and 60 (10.7%) for POCD (see Tables 1 and 2). Patients with POD were significantly older, had higher ASA PS and CCI scores, and longer duration of anesthesia. In addition, there were group differences regarding to frailty status and site of surgery. Patients with POCD were older, had higher ASA PS scores, and were found to fulfill frailty criteria more often than patients without POCD. Patients with POCD did not differ in sex, CCI, duration of anesthesia, and site of surgery compared with patients without POCD.

Operations were most frequently performed on the musculoskeletal system (27.8%) and digestive tract (18.5%; see Table S1 for additional information). Surgical procedures



**FIGURE 1** Flow Chart. POCD, postoperative delirium; POD, postoperative (neuro-)cognitive disorder

**TABLE 1** Patient characteristics for POD analysis (*n* = 837)

Characteristic	POD ( <i>n</i> = 165) (19.7%)		<i>p</i> value
	<i>n</i> = 837	No POD ( <i>n</i> = 672) (80.3%)	
Age [years]	74 [70; 77]	71 [68; 75]	<0.001 <sup>a</sup>
Sex			
Female	79 (47.9%)	283 (42.1%)	0.180 <sup>b</sup>
ASA PS			
1–2	77 (46.7%)	463 (68.9%)	<0.001 <sup>b</sup>
3–4	88 (53.3%)	209 (31.1%)	
CCI	1.86 ± 1.5	1.31 ± 1.5	<0.001 <sup>a</sup>
Pre-existing NCD			
No NCD	102 (69.4%)	462 (76.7%)	0.176 <sup>b</sup>
Mild NCD	25 (17.0%)	80 (13.3%)	
Major NCD	20 (13.6%)	60 (10.0%)	
Frailty status			
Robust	37 (22.7%)	256 (38.6%)	<0.001 <sup>b</sup>
Pre-frail	87 (53.4%)	337 (50.8%)	
Frail	39 (23.9%)	71 (10.7%)	
Duration of anesthesia [min]	306 [211–473]	168 [105–255]	<0.001 <sup>a</sup>
Site of surgery			
Intracranial	2 (1.2%)	8 (1.2%)	<0.001 <sup>b</sup>
Intrathoracic/-abdominal/-pelvic	105 (63.6%)	248 (36.9%)	
Peripheral	58 (35.2%)	416 (61.9%)	
Polypharmacy	88 (53.3%)	285 (42.4%)	0.011 <sup>b</sup>
Medication (PRISCUS list)	22 (11.6%)	78 (13.3%)	0.540 <sup>b</sup>
Medication (EU(7)-PIM list)	98 (59.4%)	319 (47.5%)	0.006 <sup>b</sup>
Number of agents	5.41 ± 3.7	4.44 ± 3.8	0.002 <sup>a</sup>
Number of agents according to PRISCUS list	0.16 ± 0.4	0.13 ± 0.4	0.503 <sup>a</sup>
Number of agents according to EU(7)-PIM list	0.96 ± 1.0	0.78 ± 1.0	0.008 <sup>a</sup>

Note: Data are expressed as median [25th quartile; 75th quartile], or as mean ± SD except for categorical data, which are expressed as frequencies (percentages). Any *p* ≤ 0.05 was considered as statistically significant. Abbreviations: ASA PS, physical status according to the American Society of Anesthesiologists; CCI, Charlson Comorbidity Index; EU(7)-PIM, European list of potentially inappropriate medications; NCD, neurocognitive disorder; POD, postoperative delirium.  
<sup>a</sup>The *p* values refer to the Mann–Whitney *U* test between patients with or without POD.  
<sup>b</sup>The *p* values refer to the  $\chi^2$  test between patients with or without POD.

**TABLE 2** Patient characteristics for POCD analysis (*n* = 562)

Characteristic	POCD ( <i>n</i> = 60) (10.7%)		<i>p</i> value
	<i>n</i> = 562	No POCD ( <i>n</i> = 502) (89.3%)	
Age [years]	74 [70; 79]	72 [68; 75]	0.001 <sup>a</sup>
Sex			
Female	28 (46.7%)	197 (39.2%)	0.267 <sup>b</sup>
ASA PS			
1–2	32 (53.3%)	361 (71.9%)	0.003 <sup>b</sup>
3–4	28 (46.7%)	141 (28.1%)	
CCI	1.52 ± 1.6	1.19 ± 1.4	0.075 <sup>a</sup>
Frailty status			
Robust	20 (33.3%)	204 (41.0%)	0.008 <sup>b</sup>
Pre-frail	27 (45.0%)	249 (50.1%)	
Frail	13 (21.7%)	44 (8.9%)	
Duration of anesthesia [min]	179 [100; 294]	188 [117; 277]	0.476 <sup>a</sup>
Site of surgery			
Intracranial	2 (3.3%)	3 (0.6%)	0.101 <sup>b</sup>
Intrathoracic/-abdominal/-pelvic	23 (38.3%)	204 (40.6%)	
Peripheral	35 (58.3%)	295 (58.8%)	
Polypharmacy	32 (53.3%)	206 (41.0%)	0.068 <sup>b</sup>
Medication (PRISCUS list)	9 (15.0%)	66 (13.1%)	0.690 <sup>b</sup>
Medication (EU(7)-PIM list)	30 (50.0%)	235 (46.8%)	0.640 <sup>b</sup>
Number of agents	5.50 ± 4.0	4.32 ± 3.3	0.032 <sup>a</sup>
Number of agents according to the PRISCUS list	0.15 ± 0.4	0.14 ± 0.4	0.719 <sup>a</sup>
Number of agents according to the EU(7)-PIM list	0.95 ± 1.2	0.75 ± 1.0	0.285 <sup>a</sup>

Note: Data are expressed as median [25th quartile; 75th quartile], or as mean ± SD except for categorical data, which are expressed as frequencies (percentages). Any *p* ≤ 0.05 was considered as statistically significant. Abbreviations: ASA PS, physical status according to the American Society of Anesthesiologists; CCI, Charlson Comorbidity Index; EU(7)-PIM, European list of potentially inappropriate medications; POCD, postoperative cognitive dysfunction.

<sup>a</sup>The *p* values refer to the Mann–Whitney *U* test between patients with or without POCD.

<sup>b</sup>The *p* values refer to the  $\chi^2$  test between patients with or without POCD.

were categorized into three types prior to analysis, whereas 43.4% of all operations were intrathoracic, -abdominal, or pelvic, 55.5% were peripheral, and 1.1% were intracranial.

Information on long-term medication was available for 838 patients. Only 87 patients did not take any medication, and the remaining 751 patients with long-term medication took

a median of 4 agents (3851 agents in total; see Table S2).<sup>24</sup> Usually, no adjustment of medication was made at admission. Pantoprazole was the most frequently taken medication (5%), followed by metoprolol (4.2%), simvastatin (4.0%), hydrochlorothiazide (3.2%), levothyroxine (3.2%), and acetylsalicylic acid (2.9%). As shown in Figures 2 and 3, the distribution of the frequencies of the agents did not differ with respect to POD and POCD.

Overall, 45% of all patients ( $n = 838$ ) fulfilled the criteria for polypharmacy, 11.9% took potentially inappropriate medication according to the PRISCUS list, and 49.8% according to EU(7)-PIM list. The most common inappropriate drug taken according to the PRISCUS list were amitriptyline (18.2%), doxazosin (12.7%), and temazepam (8.2%). According to the EU(7)-PIM list, pantoprazole (28.3%), omeprazole (7.6%), and spironolactone (3.8%) were the most commonly consumed drugs.

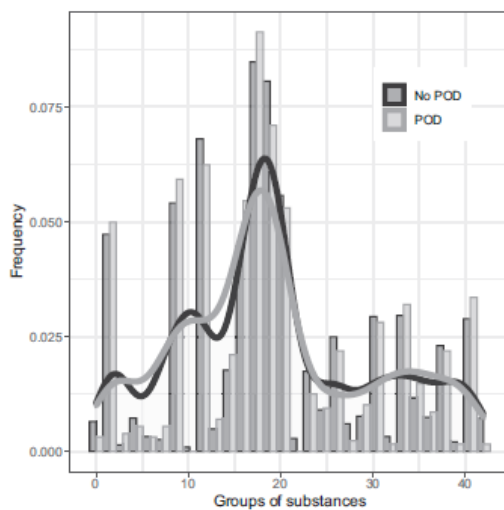
When analyzing group differences, patients with POD were more often affected by polypharmacy and more often took potentially inappropriate medication according to the EU(7)-PIM list (see Table 1). Furthermore, patients with POD took more agents in general, as well as more agents according to the EU(7)-PIM list. There were no group differences with regard to the PRISCUS list. In the multivariable logistic regression analysis, none of the investigated

variables (polypharmacy, potentially inappropriate medication according to the PRISCUS and EU(7)-PIM lists, number of agents, and number of agents according to the PRISCUS and EU(7)-PIM lists) associated with POD reached a level of significance (see Table 3). However, in each regression model, age, duration of anesthesia, positive frailty criteria, and intrathoracic/-abdominal/-pelvic operations (vs. peripheral operations) were significantly associated with POD.

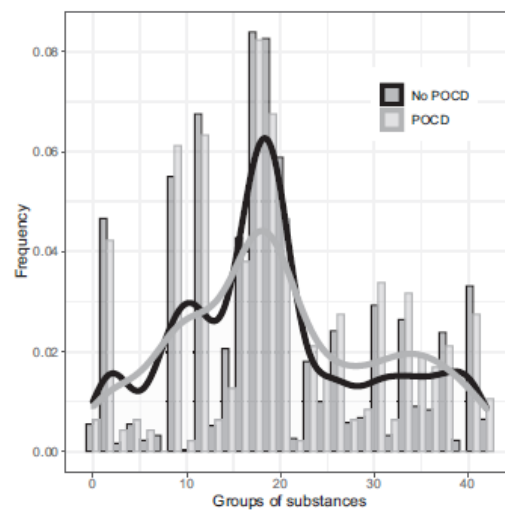
When analyzing group differences, patients with POCD took more agents in general. No other group differences between POCD and non-POCD could be identified regarding polypharmacy or potentially inappropriate medication (see Table 2). Similarly, in the multivariable logistic regression analysis, none of the investigated variables displayed an association with POCD (see Table 4). However, in each regression model, age and ASA PS were significantly and consistently associated with POCD.

## DISCUSSION

This study aimed to investigate the association between preoperative polypharmacy and the intake of potentially inappropriate medications (defined by the PRISCUS and EU(7)-PIM



**FIGURE 2** Illustration of frequencies of the groups of substances of the pre-operative long-term medication in regard to POD. Groups of substances according to Anatomical Therapeutic Chemical classification system.<sup>24</sup> For an overview of the groups, see Table S2. Presentation as bar plots: grey = POD and black = no POD. The density is additionally shown as a graph. POD, postoperative delirium



**FIGURE 3** Illustration of frequencies of the groups of substances of the preoperative long-term medication in regard to POCD. Groups of substances according to Anatomical Therapeutic Chemical classification system.<sup>24</sup> For an overview of the groups, see Table S2. Presentation as bar plots: grey = POCD and black = no POCD. The density is additionally shown as a graph. POCD, postoperative (neuro-)cognitive disorder





**TABLE 3** Multivariable logistic regression analysis regard to POD

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Polypharmacy	1.076 [0.707; 1.639]	0.732
Medication (PRISCUS list)	0.924 [0.511; 1.670]	0.794
Medication (EU(7)-PIM list)	1.217 [0.791; 1.873]	0.371
Number of agents	1.025 [0.964; 1.089]	0.431
Number of agents according to the PRISCUS list	1.017 [0.619; 1.672]	0.947
Number of agents according to the EU(7)-PIM list	0.949 [0.792; 1.137]	0.569

*Note:* Entered variables into analysis: age (years), CCI, frailty status, pre-existing neurocognitive disorder, duration of anesthesia, and site of surgery. Data are expressed as OR and 95% CI. Any  $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant. A separate regression analysis was performed for each investigated variable (polypharmacy, medication [PRISCUS list], medication [EU(7)-PIM list], number of agents, number of agents according to PRISCUS or EU(7)-PIM list).

Abbreviations: CI, confidence interval; CCI, Charlson Comorbidity Index; EU(7)-PIM, European list of potentially inappropriate medications; OR, odds ratio; POD, postoperative delirium.

lists) and the development of POD and POCD in elderly patients. This investigation included patients undergoing elective surgery across a wide range of surgical disciplines.

After adjustment for confounding factors, pre-operative polypharmacy and the intake of potentially inappropriate medications could not be shown to be associated with the development of POD or POCD. Incidences within our study sample were comparable with other cohorts, with nearly 20% of patients developing POD and nearly 10% developing POCD.<sup>25–28</sup> Overall, 45% of all patients were affected by polypharmacy. This is in line with other studies investigating elderly patients in peri-operative context.<sup>10,11</sup> In our cohort, 12% took potentially inappropriate medication according to the PRISCUS list. The German PRISCUS list was created with a selective literature search, an analysis of international PIM lists, and a Delphi survey in two rounds (a comprehensive, structured expert survey), and includes 83 drugs.<sup>12</sup> When the PRISCUS list was introduced in 2010, retrospective studies in elderly patients reported prevalences of 22%–25%,<sup>29–31</sup> whereas more recent studies show a prevalence of 10%–14%.<sup>32,33</sup> This indicates that after the introduction of the PRISCUS list, prescriptions practices have changed to avoid inadequate drugs. According to the EU(7)-PIM list, however, 50% of the patients in our cohort took potentially inappropriate medication. The EU(7)-PIM list was based on the PRISCUS list and other international PIM lists. Experts from seven countries have extended the list, suggesting further medications, which was followed by a Delphi survey in two rounds. The list contains 282 drugs.<sup>13</sup> The number of drugs included in each list help explain the

**TABLE 4** Multivariable logistic regression analysis regard to POCD

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Polypharmacy	0.971 [0.497; 1.896]	0.931
Medication (PRISCUS list)	1.139 [0.497; 2.608]	0.759
Medication (EU(7)-PIM list)	0.564 [0.288; 1.105]	0.095
Number of agents	1.018 [0.928; 1.117]	0.702
Number of agents according to PRISCUS list	0.969 [0.466; 2.015]	0.933
Number of agents according to EU(7)-PIM list	0.932 [0.706; 1.229]	0.616

*Note:* Entered variables into analysis: age (years), ASA PS, frailty status, depression 3 months after surgery (defined as >4 points in GDS) and education (according to ISCED, with regard to level 1–4 which corresponds to a lower educational level). Data are expressed as OR and 95% CI. Any  $p \leq 0.05$  was considered as statistically significant.

A separate regression analysis was performed for each investigated variable (polypharmacy, medication [PRISCUS list], medication [EU(7)-PIM list], number of agents, number of agents according to PRISCUS or EU(7)-PIM list. Abbreviations: ASA PS, physical status according to the American Society of Anesthesiologists; CI, confidence interval; EU(7)-PIM, European list of potentially inappropriate medications; GDS, Geriatric Depression Scale; ISCED, International Standard Classification of Education; OR, odds ratio; POCD, postoperative (neuro-)cognitive dysfunction.

observed difference between the prevalences according to the PRISCUS and EU(7)-PIM lists, and that in the simple group comparison patients with POD took drugs from the EU(7)-PIM list more frequently. Furthermore, prevalence of inadequate medication according to the EU(7)-PIM list varies considerably in literature, with values fluctuating between 37% and 81%.<sup>33–37</sup> Similarly to the above described trend, a declining prevalence could be observed in studies conducted after the introduction of the EU(7)-PIM list in 2015. Large national differences in the prescription of agents listed on the (internationally available) EU(7)-PIM list have been reported. For example, the prescription prevalence of drugs listed on the EU(7)-PIM list was 41% in a Swedish cohort,<sup>36</sup> 60% in a Brazilian cohort,<sup>34</sup> and 80% in a Belgian cohort.<sup>37</sup> Differences might be explained in part by the age of the respective cohorts ( $\geq 80$  years in the Belgian study). Furthermore, differences in prescriptions are related to regional differences in guidelines and the availability of drugs. In contrast to the German PRISCUS list, the internationally known EU(7)-PIM list must consider location as a factor when comparing studies. Pantoprazole, omeprazole, and spironolactone were the most commonly consumed drugs according to the EU(7)-PIM list in our cohort, compared with apixaban and zopiclone in a Swedish cohort,<sup>38</sup> benzodiazepines, proton pump inhibitors, and tramadol in a Croatian cohort,<sup>39</sup> and proton pump inhibitors, benzodiazepines, and glibenclamide in a Brazilian cohort.<sup>34</sup> In addition, the

application of the national PRISCUS list shows differences within Germany. Although in our cohort amitriptyline, doxazosin, and temazepam were the most commonly consumed drugs, according to the PRISCUS list, zopiclone and lorazepam,<sup>40</sup> or zopiclone, zolpidem, and amitriptyline<sup>41</sup> were reported as most common agents in two other German cohorts. In our view, the differences can be explained not only by regional conditions but also by the age and setting of the cohorts. Our study is, to the best of our knowledge, the only one which analyze a peri-operative cohort. On the other hand, the most frequently used substance classes in general, as well as the frequency of use, are comparable to other European cohorts.<sup>42,43</sup> Interestingly, older patients in American cohorts, for example, tend to take significantly more medication than their European counterparts.<sup>44,45</sup>

So far, there is no evidence that the drugs most frequently taken in our cohort (pantoprazole, metoprolol, simvastatin, hydrochlorothiazide, levothyroxine, acetylsalicylic acid, omeprazole, spironolactone, or doxazosin) could be associated with the development of POD or POCD. According to current hypotheses, only amitriptyline and temazepam would promote delirium through their anticholinergic effects.<sup>46</sup> So, currently, there are no investigations on temazepam. For amitriptyline, no association could be confirmed in another study.<sup>47</sup>

In our analysis, special attention should be given to the fact that the incidences of POD and POCD depend on predisposing and precipitating risk factors that are often inter-related. According to the evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium of the European Society of Anaesthesiology,<sup>7</sup> advanced age and comorbidities are predisposing factors, whereas duration and site of surgery are precipitating risk factors for POD. Advanced age and comorbidities are also risk factors for POCD, in addition to alcohol abuse, low education level, or perioperative complications.<sup>25,48</sup> This is also reflected in our results. In addition, we could not find any group differences between patients with POCD and without POCD regarding duration of anesthesia or site of surgery. In this context, it should be noted that there are also indications in the literature that POD and POCD co-occur and share risk factors, but their relationship remains unclear.<sup>4</sup> In addition, a biphasic pattern was described in the relationship between POD and POCD.<sup>6</sup> Here, we observed that the cognitive performance of patients with POD recovers 3 months after surgery, but shows severe deterioration in the long term. This could help explain why an association of EU(7)-PIM with POD was observed, but not with POCD in the descriptive, unadjusted analyses.

Furthermore, pre-existing NCD, reduced functional status, and malnutrition are also considered predisposing risk factors for elderly surgical patients. This could explain why group differences could be observed in descriptive, unadjusted analysis, but not in the logistic regression

analysis. Comorbidities are more frequently observed in elderly patients, and medication is often the primary method of treatment. Polypharmacy or medication according to the EU(7)-PIM list may therefore be an expression of these risk factors and help explain the group differences.

Another plausible approach is that patients with pre-existing NCD or frailty are particularly vulnerable to the side effects of drugs and their related toxicity, thus increasing the risk of developing POD or POCD. In the context of polypharmacy, this toxicity-vulnerability interaction might be amplified by drug-drug interactions,<sup>49</sup> the likelihood of potentially inappropriate medication, and the increase of medication discrepancies (mismatch between the medication actually taken by the patient and the medication recorded in the patient's medical record or medication prescriptions).<sup>50</sup>

Furthermore, although current recommendations call for checking the presence of polypharmacy and to critically review prescription indications (also with regard to potentially inappropriate medication), no general recommendations exists to reduce polypharmacy or the intake of potentially inappropriate medication once identified.<sup>51-53</sup> The "Primary Medical Care" (Primärmedizinische Versorgung [PMV]) Research Group recommends the PRISCUS list "as an aid for critically evaluating medications and not as a list of forbidden drugs."<sup>54</sup> This recommendation is not yet based on appropriate evidence, but underlines the importance of an individualized treatment of each patient.

Our analysis could not confirm that screening for polypharmacy or the application of the PRISCUS or EU(7)-PIM list can reliably identify patients at risk for development of POD or POCD prior to surgery. Future analyses should therefore adopt other approaches, considering time-dependent effects, dose levels of inappropriate drugs, as well as the impact of bridging of inappropriate or beneficial drugs before surgery, in addition to drug interactions. Furthermore, the association of drugs that are not on these lists, but which are known to cause alterations of the physiological processes, should also be investigated in regard to the development of POD and POCD. These approaches could be applied to verify whether patients benefit from a pre-operative adjustment of long-term medication aimed at reducing possible harmful and toxic drug reactions in patients with high vulnerability.

### Strength and limitations

A key strength of this study is the prospective multicenter design. In addition, POD and POCD were characterized by a comprehensive, standardized, complex, and validated assessment. For POCD, the neuropsychological test battery covered various cognitive domains, and was carried out following a



well-described standard with limited rater effects. A comprehensible algorithm in R is available to improve comparison of our results with other studies. The study database also contains extensive information on possible confounders. In addition, we were able to investigate the associations over a wide range of surgical disciplines, which reflects the conditions that apply to the pre-operative risk evaluation settings in clinical practice.

Nevertheless, some important limitations must be considered. In our cohort, the incidence of POCD is relatively low with ~ 10%, which limits the statistical power. The wide range of surgical disciplines increased the study population's variance in characteristics.

## CONCLUSIONS

In conclusion, when considering confounders, there were no associations between pre-operative polypharmacy and the intake of potentially inappropriate medications and the development of POD and POCD. However, further studies are needed to determine whether and how patients benefit from a pre-operative adjustment of long-term medication.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Konstanze Scheurer (Charité-Universitätsmedizin Berlin) for the administrative support with study coordination and management, Judy Veldhuijzen (UMC Utrecht), Antje Kraft (Charité Universitätsmedizin Berlin), Simone Kühn (University of Hamburg) and Insa Feinkohl (Max-Delbrück Center Berlin) provided additional neuropsychological expertise. Kathrin Scholtz supported the study as the clinical monitor. Data management was provided by Olaf Bender and Alexander Krannich at Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Berlin) supported by Pharmimage Biomarkers Solutions GmbH. Henning Krampe supported the study by recruiting and supervising students for neuropsychological testing. We thank our team of investigators, medical doctoral students and study nurses: Alissa Wolf, Fatima Ytrek, Anika Müller, Daniel Hadzidiakos, Ilse Kant, Simone van Montfort, Gunnar Lachmann, Anika Alon, Sina Rosenblender, Tuba Aslan, Markus Laubach, Felix Müller, Emmanuel Keller, Eleftheria Papadaki, Saya Speidel, Bennet Borak, Steffi Herferth, Johannes Lange, Mario Lamping, Helene Michler, Juliane Dörfler, Anton Jacobshagen, Petra Kozma, Marinus Fislage, Wolf Rüdiger Brockhaus, Luisa Rothe, Pola Neuling, Ken-Dieter Michel, Zdravka Bosancic, Firas Nosirat, Maryam Kurpanik, Sophia Kuenz, Lukas Roediger, Irene Mergele, Leopold Rupp, Marie Graunke, and Victoria Windmann. The authors further wish to thank the team of the student and interns of the Department of Anesthesiology at the

Charité-Universitätsmedizin Berlin. Maria Heinrich is participant in the BIH-Charité Digital Clinician Scientist Program funded by the Charité-Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health.

## CONFLICT OF INTEREST

All authors declared no competing interests for this work.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

M.H., A.N., F.B., R.M., J.K., G.W., A.J. and C.S. wrote the manuscript. M.H., A.N., G.W., A.J., and C.S. designed the research. M.H., A.N., F.B., and R.M. performed the research. M.H. and J.K. analyzed the data.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:26-31.
3. Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg*. 2017;214:1036-1038.
4. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology*. 2019;131:477-491.
5. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of delirium with long-term cognitive decline: a meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1373.
6. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*. 2016;12:766-775.
7. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:192-214.
8. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:393-400.
9. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:1190-1222.
10. Barnett SR. Polypharmacy and perioperative medications in the elderly. *Anesthesiol Clin*. 2009;27(3):377-389.
11. Zafirova Z, Vazquez-Narvaez KG, Borunda D. Preoperative management of medications. *Anesthesiol Clin*. 2018;36:663-675.
12. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:543-551.
13. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:861-875.
14. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of incident potentially inappropriate medication prescriptions and hospitalization: an analysis based on the PRISCUS list. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2:249-259.

15. Baron R, Binder A, Biniek R, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc19.
16. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 2006;35:350-364.
17. Winterer G, Androsova G, Bender O, et al. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry.* 2018;50:34-39.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
19. United Nations Educational, S.a.C.O. International standard classification of education. 1997; 02/05/2020.
20. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49.
21. Feinkohl I, Borchers F, Burkhardt S, et al. Stability of neuropsychological test performance in older adults serving as normative controls for a study on postoperative cognitive dysfunction. *BMC Res Notes.* 2020;13:55.
22. Spies CD, Knaak C, Mertens M, et al. Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: a double-blinded randomised controlled trial [published online ahead of print Jan 28, 2021]. *Eur J Anaesthesiol.* <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001456>
23. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:275-289.
24. The World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. November 26, 2019.
25. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998;351:857-861.
26. Monk TG, Weldon B, Garvan C, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18-30.
27. Schenning KJ, Deiner SG. Postoperative delirium in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin.* 2015;33:505-516.
28. Yang Y, Zhao X, Dong T, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:115-126.
29. Amann U, Schmedt N, Garbe E. Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:69-75.
30. Schubert I, Kupper-Nybeln J, Ihle P, Thurmann P. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:719-727.
31. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between potentially inappropriate medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLoS One.* 2016;11:e0146811.
32. Graf J, Lucke T, Herrera R, et al. Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;49:123-129.
33. Muhlack DC, Hoppe LK, Saum K-U, et al. Investigation of a possible association of potentially inappropriate medication for older adults and frailty in a prospective cohort study from Germany. *Age Ageing.* 2019;49:20-25.
34. Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL, et al. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: an analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15:370-377.
35. Bobrova V, Heinämäki J, Honkanen O, et al. Older adults using multi-dose dispensing exposed to risks of potentially inappropriate medications. *Res Soc Adm Pharm.* 2019;15:1102-1106.
36. Sonnerstam E, Sjolander M, Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:735-742.
37. Wauters M, Elseviers M, Azermai M, Vander Stichele R. Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:243-245.
38. Wamil N, Mattsson S, Gustafsson M. Assessment of potentially inappropriate medications using the EU (7)-PIM list and the Swedish quality indicators. *Int J Clin Pharm.* 2019;41:903-912.
39. Mucalo I, Hadziabdić MO, Brajković A, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:991-999.
40. Wickop B, Härterich S, Sommer C, et al. Potentially inappropriate medication use in multimorbid elderly inpatients: differences between the FORTA, PRISCUS and STOPP ratings. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3:317-325.
41. Pohl-Dermick K, Meier F, Maas R, Schöffski O, Emmert M. Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res.* 2016;16:109.
42. Mielke N, Huscher D, Douros A, et al. Self-reported medication in community-dwelling older adults in Germany: results from the Berlin initiative study. *BMC Geriatr.* 2020;20:22.
43. Morin L, Vetrano DL, Rizzuto D, et al. Choosing wisely? Measuring the burden of medications in older adults near the end of life: nationwide, longitudinal cohort study. *Am J Med.* 2017;130:927-936.e929.
44. Qato DM, Caleb Alexander G, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA.* 2008;300:2867-2878.
45. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176:473-482.
46. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1481-1486.
47. Rothberg MB, Herzig SJ, Pekow PS, et al. Association between sedating medications and delirium in older inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:923-930.
48. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:119-125.



49. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf*. 2007;30:911-918.
50. Franco JVA, Terrasa SA, Kopitowski KS. Medication discrepancies and potentially inadequate prescriptions in elderly adults with polypharmacy in ambulatory care. *J Fam Med Prim Care*. 2017;6:78-82.
51. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): position statement and 10 recommendations for action. *Drugs Aging*. 2018;35:575-587.
52. Stewart D, Mair A, Wilson M, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Safety*. 2017;16:203-213.
53. Muth C, Blom JW, Smith SM, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med*. 2019;285:272-288.
54. Bergert FW, Braun M, Ehrental K, et al. Recommendations for treating adult and geriatric patients on multimедication. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(Suppl 1):1-64.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Heinrich M, Nottbrock A, Borchers F, et al. Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Clin Transl Sci*. 2021;14:1830-1840. <https://doi.org/10.1111/cts.13031>

### 3 Diskussion

Die Arbeiten, die in dieser Habilitationsschrift zusammengefasst werden, geben einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Markern der cholinergen Achse sowie der präoperativen Medikamentenevaluation und perioperativen neurokognitiven Störungen (preNCD, POD, POCD). Wir konnten zeigen, dass die Aktivität der peripheren Acetylcholinesterase als auch die anticholinerge Last der Dauermedikation (gemessen anhand ADS und ARS) mit dem Vorliegen von schweren neurokognitiven Störungen (schwere preNCD) assoziiert sind (58). Für die Aktivität der Butyrylcholinesterase und das Volumen des cholinergen Systems des basalen Vorderhirns (BFCS) konnten wir keinen Zusammenhang mit preNCD feststellen. Weiterführend konnten wir in einem Kandidatengenansatz zwei cholinerge Gene (*Cholinergic Receptor Muscarinic* (CHRM); CHRM2 und CHRM4) identifizieren, deren genetische Varianten mit der Entwicklung eines POD assoziiert sind (64). Während wir für preNCD einen Zusammenhang mit der Einnahme von anticholinerg wirksamen Dauermedikamenten sehen konnten, konnten wir für die Entwicklung eines POD keine Assoziation feststellen (65). Weiterführend konnten wir auch keinen Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie oder der präoperativen Einnahme von potentiell inadäquaten Medikamenten und der Entwicklung von POD oder POCD feststellen (66). Abschließend konnten wir für das Delirtestinstrument 3D-CAM eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion des POD nachweisen (63).

Letzteres ist vor allem relevant, da sowohl für die zeitgerechte Einleitung einer Delir Therapie als auch für die Durchführung von Studien zu Prävention, Therapie und Untersuchung von Ursachen des POD, die valide Detektion des POD eine unmittelbare Voraussetzung ist. Dafür kommen Delirtests zum Einsatz, die die Bewertung der DSM-5 Kriterien instrumentalisieren. Wichtige Voraussetzung dabei ist, dass die Testinstrumente validiert sind. Das 3D-CAM (*3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined Delirium*) (67) wurde 2014 veröffentlicht und sollte schnell durchführbar, durch ein standardisiertes Vorgehen weniger abhängig vom Untersucher sein und weniger Schulungsbedarf voraussetzen als bisherige Testinstrumente, bei erhaltener hoher Sensitivität und Spezifität. Da dieses Testinstrument bisher nur in englischer Sprache zur Verfügung stand und nur für die Detektion eines Delirs, nicht aber eines postoperativen Delirs validiert war, führten wir zunächst eine leitlinienkonforme Übersetzung in die deutsche Sprache (68) und anschließend eine Validierung für die Detektion eines POD im Aufwachraum und normalstationären Bereich durch (63). Auch wir konnten eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität bestätigen. Aus unserer Sicht schien die Durchführungsdauer von ca. drei Minuten aber etwas zu lang, vor allem für erfahrenes Personal im Aufwachraum. Allerdings denken wir, dass die sehr gute Operationalisierung zur Bewertung der DSM-5 Kriterien, vor allem im Vergleich zu anderen Testinstrumenten wie Nu-DESC oder CAM (-ICU) (50, 52, 53), POD unerfahrenen Mitarbeiter\*innen eine geeignete Grundlage bietet und somit eine vorhandene Lücke schließt.

Neben der adäquaten Detektion des Delirs spielt die Identifizierung und das bessere Verständnis von Risikofaktoren sowohl für Präventionsmaßnahmen als auch Therapieansätze eine zentrale Rolle. Wie in der Einleitung beschrieben, stellt preNCD vor allem bei älteren Patient\*innen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines POD dar. Bezüglich des Zusammenhangs von preNCD mit postoperativen NCD gibt es in der Literatur kontroverse Ergebnisse (69, 70). Erschwerend kommt hinzu, dass ältere Studien noch nicht den in 2018 veröffentlichten Nomenklaturempfehlungen folgen konnten. In diesen Studien, ebenso in den hier zusammengefassten, wird noch der Terminus POCD verwendet. Hierbei ist zu beachten, dass es sich nicht nur um eine reine Unterscheidung der Bezeichnung handelt, sondern, dass in den meisten Studien POCD als reine perioperative Verschlechterung der Ergebnisse neuropsychologischer Tests unterschiedlicher kognitiver Domänen im Vergleich zu einer nicht-operierten Kontrollgruppe definiert wird. Bei der Definition des postoperative NCDs, wird zusätzlich die Evaluation von kognitiven Problemen, welche von Patient\*innen, Auskunftspersonen oder Kliniker\*innen berichtet werden sowie von funktionellen Beeinträchtigungen berücksichtigt.

Wir konnten in einer Arbeit unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass preNCD mit POD und POCD assoziiert ist und darüber hinaus, dass bei vorliegendem preNCD das Auftreten von POD die Wahrscheinlichkeit von POCD potenziert (71). Dies ist im Einklang mit den Erkenntnissen, dass POD ein relevanter Risikofaktor für NCD/POCD ist (72, 73). Basierend auf diesem Zusammenhang haben wir in zwei unserer Arbeiten (64, 66) sowohl POD als auch POCD als *Outcome*-parameter berücksichtigt.

Auf Grundlage der Wechselbeziehung von preNCD mit POD und NCD/POCD war es unser Ansatz preNCD als Entität in einer präoperativen Kohorte näher zu charakterisieren. Da es in der Literatur Hinweise gibt, dass die cholinerge Neutransmission sowohl eine Rolle bei exekutiven Funktionen, als auch Gedächtnisleistungen, Neuroplastizität und Neuroregulation spielt und die cholinerge Achse schon vielfach bei weiteren neurokognitiven Störungen untersucht wurde (74, 75), fokussierten auch wir uns auf die Untersuchung von cholinergen Parametern in Patient\*innen mit preNCD. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in unserer Kohorte eine Vorselektion der Patient\*innen stattfand, da Patient\*innen mit einer MMST Punktzahl von  $\leq 23$  Punkten ausgeschlossen wurden. Somit wurden Patient\*innen mit schwersten neurokognitiven Beeinträchtigungen ausgeschlossen. Dennoch konnten wir auf Basis neuropsychologischer Testungen unter Einhaltung der NCD Bestimmungen (9) feststellen, dass 13% der Patient\*innen eine milde preNCD und 10% der Patient\*innen eine schwere preNCD aufwiesen (58).

Wir konnten in unserer Arbeit das zentrale cholinerge System mittels Bildgebung des ZNS durch MRT abbilden. Dabei haben wir das Volumen des sogenannten cholinergen Systems des basalen Vorderhirns (BFCS) bestimmt (20). In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, dass das BFCS in Funktionen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis involviert ist (14). Wir konnten in unserer Analyse im univariaten Ansatz einen Zusammenhang zwischen dem Volumen des BFCS und dem Auftreten von milden preNCD und schwerem preNCD zeigen. Nach Korrektur für Alter, Bildung, Depression,

Vorerkrankungen und Hirnvolumen konnte die Assoziation nicht bestätigt werden (58). Somit argumentieren wir, dass Faktoren wie Alter, Bildung und Vorerkrankungen (darunter auch zerebrovaskuläre Ereignisse) einen scheinbar stärkeren oder additiven Einfluss auf die Entwicklung von preNCD haben. Dies deckt sich mit Ergebnissen zu einer Untersuchung, in dem der Zusammenhang zwischen dem Volumen des BFCS mit kognitiven Fähigkeiten im normalen Alterungsprozess untersucht wurde. Hier konnte nach Korrektur für Alter, Bildungsstatus und Hirnvolumen lediglich eine Assoziation mit der generellen Intelligenz, nicht aber mit Parametern wie Gedächtnisleistung, Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung gezeigt werden (76). Hier wurde hypothetisiert, dass das BFCS als Parameter der kognitiven Reserve zu verstehen ist, da Intelligenz bekanntermaßen als ein protektiver Faktor für die Entwicklung von neurokognitiven Störungen gilt (77).

Neben dem Volumen des cholinergen Systems per se ist die Funktionalität des cholinergen Systems entscheidend. Wie eingangs beschrieben, gibt es sogenannte anticholinerge Wirkstoffe, die Acetylcholinrezeptoren blockieren. In zwei Übersichtsarbeiten konnte zudem der Zusammenhang zwischen der Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten und kognitiven Störungen beschrieben werden (78, 79). Dabei wurde herausgearbeitet, dass die sogenannte anticholinerge Last durch eine Vielzahl von Skalen abgebildet wurde. Es wurde hypothetisiert, dass häufig nicht ein einzelnes Medikament allein für die kognitive Beeinträchtigung verantwortlich sei, sondern dass die Akkumulation von anticholinergen Substanzen durch mehrere Medikamente berücksichtigt werden sollte (78). Die Erhebung der kognitiven Störungen hat sich in den Studien stark unterschieden. Hinzu kommt, dass die anticholinerge Last durch zahlreiche unterschiedliche Skalen abgebildet wurde. Mit unserer Untersuchung konnten wir die Assoziation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen, die mit standardisierten und reproduzierbaren neuropsychologischen Testungen unter Einhaltung der aktuellen NCD Bestimmungen (9) ermittelt wurden und der anticholinergen Last unter Hinzuziehung der drei häufigsten zitierten Skalen untersuchen und zeigen, dass das Risiko für preNCD durch die Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten um 35% (pro Medikament der ADS) bzw. um 62% (pro Medikament der ARS) in unserer untersuchten Kohorte steigt. In einer Beobachtungsstudie konnte beobachtet werden, dass Patient\*innen, welche über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren ihre anticholinerge Medikation unterbrochen haben, seltener kognitive Störungen entwickelten, als die Patient\*innen, welche kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum anticholinerg wirksame Medikamente einnahmen (80). Bisher gibt es allerdings nach bestem Wissen noch keine Studien, die den Effekt einer gezielten Anpassung anticholinergischer Substanzen auf die Entwicklung von neurokognitiven Störungen untersuchen.

In einer retrospektiven Analyse zu an Demenz erkrankten Patient\*innen konnte weiterführend gezeigt werden, dass die Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten den Effekt von Cholinesteraseinhibitoren, die zur Therapie neurokognitiver Störungen eingesetzt werden (81, 82),



mindert (83). Die Rolle der Aktivität von Cholinesterasen (ChE) bei neurokognitiven Störungen wurde bisher zahlreich untersucht. Die Funktionen der ChE sind neben der hydrolytischen Spaltung von ACh komplex. So wird den ChE ebenfalls eine Rolle in der Zelladhäsion, bei der Synaptogenese, bei der Regulation dopaminerger Neurone, beim Aufbau von Amyloidfasern und der Hämato- und Thrombopoese zugesagt (84). Die Bestimmung der peripheren ChE Aktivitäten ist mittlerweile eine anerkannte Methode, nachdem gezeigt werden konnte, dass auch das periphere cholinerge System über die parasympathische Modulation (85) und die Regulation von Inflamationsparametern (86) mit zentralen cholinergen Prozessen verschaltet ist (87). Die Datenlage zur Beziehung zwischen peripherer ChE Aktivität und neurokognitiven Störungen (insbesondere NCD) ist spärlich. Wir konnten mit unseren Untersuchungen die bisherigen Erkenntnisse vervollständigen. Wir sahen erhöhte AChE Aktivitäten in Patient\*innen mit schwerem NCD, während es für BuChE keinen Zusammenhang gab. Wir hypothesieren, dass den Probanden durch die erhöhte AChE Aktivität weniger ACh für eine suffiziente Neurotransmission zur Verfügung steht. Dies ist konform mit den Ergebnissen aus einer Arbeit, die die AChE Aktivität direkt im Hirngewebe untersucht hat. Hier konnte gezeigt werden, dass die AChE Aktivität in sogenannten *Super Agers*, also in älteren Probanden mit über der Norm ausfallenden kognitiven Leistungen die AChE Aktivität signifikant erniedrigt ist (88). Auch hier wurde hypothesiert, dass durch die niedrige AChE Aktivität potentiell mehr ACh für die Neurotransmission zur Verfügung steht. Diese Ergebnisse stehen in Kontrast zu einer Studie, die einen Zusammenhang zwischen erniedrigter AChE Aktivität und Alzheimer Krankheit (AD) zeigen konnte (84). Hier könnte man argumentieren, dass es sich bei AD um eine separate Entität in Abgrenzung zu NCD handelt und dass die erniedrigte AChE Aktivität in AD Patient\*innen ggf. ein Zeichen einer Kompensationsreaktion sein könnte. Somit ergibt sich aus dem von uns identifizierten Zusammenhang zwischen der AChE Aktivität mit schwerem NCD noch keine klinische Implikation. Im Einklang mit unseren Untersuchungen, konnte auch in dieser Studie für die BuChE Aktivität keine Assoziation zu AD gezeigt werden.

Ergänzend konnten wir in einer Arbeit zeigen, dass ein perioperativer Abfall der BuChE Aktivität und ein perioperativer Anstieg der AChE Aktivität mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs assoziiert ist (31). Dies stärkt die Hypothese, dass die Neurotransmission durch eine überhöhte AChE Aktivität beeinträchtigt werden könnte, so dass es in einer perioperativen Stresssituation dadurch bedingt zur Entwicklung eines PODs führen könnte. Insgesamt ist die Rolle der ChE in der Entwicklung von neurokognitiven Störungen, wie preNCD und POD komplex, womit sich die zum Teil heterogenen Studienergebnisse erklären lassen. Wahrscheinlich ist es bedeutsam in welchem Stadium der neurokognitiven Störungen sich die Patient\*innen befinden. Und ob veränderte ChE Aktivitäten Ausdruck von Kompensationsmechanismen oder Ausdruck eines dekompenzierten Systems sind.

Neben Einflussfaktoren wie Ernährungsstatus, Lebersyntheseleistung und Medikamenteneinnahmen können die Aktivität der ChE durch genetische Varianten beeinflusst werden (89, 90). Dabei können die

Varianten sowohl zu einer Aktivitätssteigerung, als auch zu einer Suppression führen (34). Um neben den ChE auch weitere Zielstrukturen des cholinergen Systems zu erfassen, führten wir eine Kandidatengenanalyse mit Kandidatengen des cholinergen Systems durch und analysierten die Daten im Zusammenhang mit der Entwicklung eines POD (64). Wir konzentrierten uns auf die Gene, die basierend auf der *Kyoto encyclopedia of genes and genomes* (KEGG) Datenbank in die cholinerge Neurotransmission involviert sind. Dies umfasste neben den Genen für die Cholinesterasen auch die Gene für die Synthese (*choline acetyltransferase*) und den Transport (*high affinity choline transporter*, *vesicular acetylcholine transporter*) des ACh sowie die nikotinergen und muskarinergen Rezeptoren. In der Literatur gibt es bereits Hinweise dafür, dass genetische Varianten cholinergere Gene einen Einfluss auf kognitive Leistungen haben könnten. In einer Übersichtsarbeit konnte zusammengefasst werden, dass genetische Varianten des Cholintransporters CHT, der Cholin für die Acetylcholinsynthese nach intrazellulär transportiert, in Mäusen zu Störungen der Aufmerksamkeit führt (91). Ebenso wurde zusammengefasst, dass eine künstliche Erhöhung der Transportleistung in Mäusen zu einer verstärkten Resistenz gegenüber Ablenkungen führt und dass Menschen mit der genetischen Variante rs1013940, die zu einer verminderten Transportleistung führt, anfälliger für Ablenkungen bei kognitiven Tests sind (91). Des Weiteren konnte beschrieben werden, dass Varianten der Cholin-Acetyltransferase, welche Acetylcholin synthetisiert, mit Gedächtnisleistungen assoziiert sind (92). Weiterführend werden genetische Varianten des nikotinergen Rezeptors CHRNA7 sowohl mit der Entwicklung einer Demenz, als auch dem Therapieansprechen mittels Cholinesteraseinhibitoren in Verbindung gebracht (93-96).

In unseren Analysen konnten wir lediglich eine Assoziation zwischen dem Auftreten von genetischen Varianten in den Genen der muskarinergen Rezeptoren CHRM2 und CHRM4 und der Entwicklung von POD zeigen. Der CHRM2 Rezeptor gehört zu den am häufigsten exprimierten muskarinergen Rezeptoren im Gehirn und ist am häufigsten im Hippocampus, im Thalamus, in der Amygdala, im okzipitalen Kortex und im Kleinhirn lokalisiert (97). Der CHRM4 Rezeptor wird hingegen hauptsächlich im präfrontalen und zerebralen Kortex sowie im Hippocampus exprimiert. Beide Rezeptoren fungieren als regulatorische Autorezeptoren, die bei Aktivierung die Acetylcholinfreisetzung inhibieren. Dabei konnte eine Stimulation von CHRM2 bereits mit kognitiven Beeinträchtigungen (98) und von CHRM4 mit kognitiven Beeinträchtigungen über die Inhibierung der dopaminergen Achse (99) in Verbindung gebracht werden. Somit wird die selektive Inhibierung von CHRM2 und CHRM4 derzeit im Zusammenhang mit der Behandlung von kognitiven Störungen und dopaminabhängigen Bewegungsstörungen erforscht (100). Bei den identifizierten Varianten in CHRM2 (rs8191992, rs6962027) handelt es sich um 3'UTR Varianten (64). Das heißt, diese Varianten könnten einen Einfluss auf regulatorische Prozesse wie Transport und Stabilität der mRNA oder Bindungsverhalten vom miRNA haben. Dies muss in weiterführenden Versuchen untersucht werden. Bei der Variante in CHRM4 (rs2067482) handelt es sich um eine „synonyme“ Mutation, bei der es durch die Mutation nicht zu einer Veränderung für die kodierende Aminosäure kommt. Allerdings gibt es immer mehr Hinweise, dass diese Mutationen nicht still sind, sondern dass diese auch einen erheblichen

Einfluss auf Funktionalität oder Expression des jeweiligen Proteins aufweisen können (101, 102). Somit erscheint auch hier eine weiterführende Untersuchung der identifizierten Variante auf die Funktionalität oder Expression von CHRM4 sinnvoll.

Weiterführend haben wir untersucht ob genetische Varianten der cholinergen Kandidaten Gene auch mit der Entwicklung von POCD drei Monate nach Operationen assoziiert sind. Hier konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Varianten in cholinergen Kandidatengenen und POCD ermitteln. Um auch genetische Varianten anderer Gene zu erfassen, haben auch wir vervollständigend einen hypothesenfreien genomweiten Ansatz durchgeführt. In der Literatur gibt es bereits Hinweise dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen genetischen Varianten des Apolipoproteins E, des Dopamintransporters SCLA3 und des Dopaminrezeptors D2, des Glukokortikoid- und Melatoninrezeptors und Haplotypen mitochondrialer DNA und der Entwicklung des Delirs gibt (103). Dennoch konnten wir im genomweiten Ansatz weder für POD noch für POCD einen Zusammenhang mit genetischen Varianten feststellen. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass die Fallzahl für einen genomweite Assoziationsstudie (GWAS) insbesondere für POCD sehr klein war. Zudem handelt es sich bei POCD wie auch bei POD um multifaktorielle (und wahrscheinlich polygenetische) Erkrankungen, so dass Assoziationsstudien nur bedingt Einblicke geben können. Dennoch waren wir auf dem Feld von POCD nach unserem besten Wissen die erste Forschergruppe, die die genetischen Einflüsse bei POCD untersucht hat.

Ein weiterer Aspekt, der hier diskutiert werden kann, ist, dass in der Erforschung des Zusammenhangs von genetischen Varianten mit neurokognitiven Krankheitsbildern die Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Kognition in der Genotyp-Phänotyp Interaktion berücksichtigt werden sollte. Dies wird insbesondere in der neuropsychiatrischen Forschung, in der zahlreiche genetische Assoziationsstudien durchgeführt werden immer mehr berücksichtigt. Dies trifft beispielsweise auf die Einnahme von Medikamenten mit anticholinergen Wirkungen auf. In der Literatur gibt es jedoch sehr heterogene Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs der Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten und der Entwicklung eines POD (46). Zudem konnte in einer Studie an Patient\*innen mit Schizophrenie gezeigt werden, dass die Berücksichtigung anticholinerg Medikamente in den Modellierungen zu keinen unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der genetischen Varianten führt (104).

Wie eingangs beschrieben, wurde eine Reihe von Skalen zur Abbildung der anticholinergen Last entwickelt. Es konnten bisher Zusammenhänge zwischen der Einnahme von anticholinerg wirksamen Medikamenten und der Funktionalität inklusive Sturzereignissen (38) und auch kognitive Leistungen gezeigt werden (105). Für das Delir zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse, je nach verwendeter Skala. Dies wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammengetragen (46). Für die ADS und ACBS waren die Ergebnisse unschlussig. Lediglich für die ARS zeigten die meisten Studien einen Zusammenhang mit der Entwicklung eines Delirs (46). Als eine Ursache für diese heterogenen Ergebnisse wurde der

Einfluss der verschiedenen Skalen zur Evaluierung der anticholinergen Wirksamkeit diskutiert (45). Es muss ebenso berücksichtigt werden, dass die wenigsten Studien explizit das POD untersuchten. Für chirurgische Tumorpatient\*innen konnte ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von einer anticholinerg wirksamen Langzeitmedikation gemessen anhand der ADS und der Entwicklung eines POD gezeigt werden (106). In chirurgischen Patient\*innen mit Schenkelhalsfrakturen konnte dieser Zusammenhang wiederum nicht gezeigt werden (107). Dies spiegelt wieder, dass die heterogenen Ergebnisse der Übersichtsarbeit unter anderem auch dadurch bedingt sein kann, dass der Zusammenhang mit der Entwicklung eines Delirs oder POD bisher in verschiedenen Studiensettings untersucht wurde (46). Das heißt es wurden Studien miteinander verglichen, die zum größten Teil lediglich eine Skala angewendet haben, unterschiedliche Patientenkollektive untersuchten und das Delir bzw. POD auf unterschiedliche Weise erhoben haben (46, 79). Unsere Arbeit hat diese Lücke geschlossen (65). Wir konnten in einem Patientenkollektiv, in dem das POD auf qualitätsvolle und standardisierte Weise erhoben wurde, den Zusammenhang zwischen der anticholinergen Last der Dauermedikation gemessen anhand der drei am häufigsten verwendeten anticholinergen Skalen und der Entwicklung des POD untersuchen. Wir konnten zum einen die Erkenntnisse aus der Literatur, dass die Anwendung von verschiedenen Skalen zu einer unterschiedlichen Abbildung der anticholinergen Last derselben Medikation führt, bestätigen. Des Weiteren konnten wir in unserem Kollektiv, welches ältere Patient\*innen ohne vorbestehende schwerste kognitive Beeinträchtigungen untersuchte, zeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen anticholinenger präoperativer Dauermedikation unter Anwendung von der drei am häufigsten verwendeten anticholinergen Skalen unter Berücksichtigung von relevanten Störgrößen, wie Alter, Komorbiditäten, Dauer der Anästhesie und Anzahl der Dauermedikamente, gibt. Ein Grund für diese fehlende Assoziation könnte sein, dass die angewendeten Skalen die anticholinerge Last nicht adäquat abbilden (65). Alternative Verfahren, stellen der sogenannte *drug burden index* (DBI) (108) und die serumanticholinerge Aktivität (SAA). Der DBI basiert auf einer mathematischen Formel, die die anticholinergen und sedierenden Wirkungen von Medikamenten berücksichtigt (65). Die Information zur Wirkung wird dabei aus den Fachinformationen der entsprechenden Medikamente bezogen. Der Vorteil ist, dass in dieser Formel auch Dosierungen der Medikamente berücksichtigt werden, der Nachteil ist allerdings, dass es nach aktuellem Kenntnisstand bisher nur einen Kalkulator gibt (109), der registrierten australischen Personen mit Gesundheitsfachberufen vorbehalten ist und es keine freie anwenderfreundliche Entwicklung gibt, was die praktische Anwendung erschwert. Die laborchemische Methode zur Erhebung der SAA wurde bereits in den 80er Jahren entwickelt (110). Es handelt sich um einen Radiorezeptorassay, der die anticholinerge Aktivität mittels kompetitiver Hemmung an muskarinergen ACh Rzeptoren durch anticholinerge Medikamente ermittelt (110). In einigen Studien wurde der Zusammenhang der SAA mit der Entwicklung des POD untersucht. In allen Studien konnte kein Zusammenhang identifiziert werden (111-113). In einer Übersichtsarbeit wurden die Limitationen der SAA diskutiert. Hier wurde aufgeführt, dass die SAA schlecht mit der zentralen Aktivität korreliert, dass anticholinerge Medikamente, welche nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren,

zwar eine hohe SAA verursachen, aber letztlich geringe zentralen Effekte hervorrufen, dass der Assay lediglich die Bindung an einen Subtyp des muskarinergen ACh Rezeptors untersucht, dass der Assay nicht standardisiert ist und es somit hohe Schwankungen der Messwerte zwischen den Laboren gibt und dass es sich um eine teure und invasive Methodik handelt (114).

Für den Zusammenhang zwischen Medikamenten mit anticholinerg Last und der Entwicklung von postoperativen NCD gibt es bisher nach bestem Wissen und Gewissen keine Untersuchungen. In einer Studie wurde direkt der Zusammenhang der perioperativen SAA mit der Entwicklung von POCD untersucht (115). Hier stellte sich keine Assoziation dar. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass POCD bereits am 7. postoperativen Tag erhoben wurde, so dass die Methodik zur Endpunkterhebung von POCD hier eine klare Limitation darstellt. In einer weiteren Studie konnte jedoch POCD drei Monate nach der Operation erhoben werden. Auch hier stellte sich auch kein Zusammenhang der präoperativen SAA mit der Entwicklung von postoperativen POCD dar (116).

Die hier aufgeführten Aspekte untermauern die in der Literatur mehrfach diskutierte Annahme, dass sowohl die Skalen als auch die SAA die anticholinerge Last der Medikamente nicht adäquat abbilden. Dies kann unter anderem dadurch begründet sein, dass Dosierungen und Wechselwirkungen von Präparaten nicht berücksichtigt werden (45, 46, 117). In zukünftigen Bestrebungen sollten anwenderfreundliche Applikationen entwickelt werden, die sowohl Dosierungen als auch Wechselwirkungen berücksichtigen, um dann den Zusammenhang mit perioperativen neurokognitiven Störungen zu untersuchen.

Neben der Evaluierung von Medikamenten hinsichtlich ihrer anticholinergen Last gibt es in der Literatur auch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einzelnen Substanzgruppen (z.B.  $\beta$ -Blocker, Antihypertensiva oder Benzodiazepine) und der Entwicklung eines POD (118). Allerdings ist die Evidenz für die einzelnen Substanzgruppen so spärlich, dass die Berücksichtigung dieser Medikamente bisher nicht in Leitlinien empfohlen ist. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass einzelne Substanzen auch in Risikovorhersagemodellen für das POD bisher kaum berücksichtigt werden (119). Aussichtsreicher scheint in diesem Zusammenhang die Evaluierung der präoperativen Dauermedikation hinsichtlich des Auftretens von Polypharmazie bei älteren Menschen. Hier gibt es in der Literatur bereits einige Hinweise (120, 121). Hierbei handelt es sich vor allem um Studien zur Entwicklung von Delirien und nicht explizit um die Entwicklung von postoperativen Delirien (122, 123). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnte zwar ein Zusammenhang zwischen POD und Polypharmazie unter Berücksichtigung von Alter und Vorerkrankungen (gemessen anhand von Charlson-Komorbiditätsindex) gezeigt werden, allerdings wurde das POD scheinbar aus Routinedaten der Krankenakte bezogen, was an der Qualität des Endpunktes zweifeln lässt, da keine weiteren Informationen zur Routineerhebung von POD gegeben sind (120). Zudem liegt das 95% Konfidenzintervall zwischen 1,0 und 1,3, so dass der p-Wert nur knapp bei 0,05 liegt. Zusätzlich konnte in einer Studie zum POD bei Tumorpatient\*innen ein Zusammenhang zwischen präoperativer

Polypharmazie und potentiell inadäquater Medikation (gemessen anhand der sogenannten Beer Kriterien (124)) gezeigt werden. Allerdings wurde die Erhebung zum POD nur ungenügend beschrieben. Hinzu kommt, dass eine Delirinzidenz von 4% bei einem medianen Alter der Studienpopulation von 76 Jahren nicht plausibel erscheint. Außerdem wurden die Modelle lediglich für das chronologische Alter adjustiert. Vorerkrankungen der Patient\*innen wurden nicht berücksichtigt (125). Vor dem Hintergrund, dass Vorerkrankungen die Wahrscheinlichkeit für die Einnahme von Medikamenten erhöht, sollten die statistischen Modelle in derartigen Untersuchungen auch für Vorerkrankungen adjustiert werden.

Weiterführend scheint die Evaluierung der präoperativen Dauermedikation bezüglich potenziell inadäquater Medikation zum Beispiel anhand der PRISCUS (48) und EU(7)-PIM Liste (49) sinnvoll. Bisher konnte für Patient\*innen, welche Medikamente entsprechend der Listen eingenommen haben, höhere Hospitalisierungsraten, eine schlechtere Lebensqualität und eine höhere Morbiditätsraten nach Hospitalisierungen gezeigt werden (126). Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen potenziell inadäquater Medikation und kognitiven Störungen beschrieben werden (127). In einer Interventionsstudie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) und START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) Kriterien, welche zur Unterstützung der Anpassung potenziell inadäquater Medikamente dienen soll, zu einer geringeren Prävalenz von Delirien in Pflegeheimen führte (128). Kürzlich wurde der Zusammenhang zwischen der Anpassung potenziell inadäquater Medikamente und der Entwicklung eines POD in einem Fallbericht berichtet (129). Systematische Studie bezüglich des Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten entsprechend dieser Listen und der Entwicklung von POD fehlen.

Hinzu kommt, dass es bisher kaum Untersuchungen bezüglich der präoperativen Medikamenteneinnahmen und der Entwicklung von langfristigen postoperativen neurokognitiven Störungen (NCD) unter Berücksichtigung von relevanten Störgrößen gibt. Mit unserer Arbeit konnten wir auch hier die Datenlage erweitern. Hier konnten wir im einfachen Gruppenvergleich zunächst eine Assoziation zwischen Polypharmazie oder Medikamenteneinnahme entsprechend der EU(7)-PIM Liste mit POD zeigen. Auch hier konnte diese Assoziation unter Hinzunahme von relevanten Einflussgrößen wie Alter, Vorerkrankungen, Gebrechlichkeit, preNCD sowie Dauer und Lokalisation des Eingriffs nicht bestätigt werden. Für POCD zeigte sich weder im einfachen Gruppenvergleich noch unter Berücksichtigung von Störgrößen ein Zusammenhang mit Polypharmazie oder potenziell inadäquater Medikation. Wir argumentieren, dass es sich bei diesen Parametern somit um Surrogate für starke Einflussfaktoren wie das Alter und der Gesundheitsstatus des Patienten handeln könnte, da ältere und kranke Patient\*innen häufiger mehr Medikamente einnehmen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten unsere Ergebnisse bestätigt werden. Auch hier zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Polypharmazie und POCD (130).

Aus unserer Sicht erscheint die Berücksichtigung und Anpassung von Polypharmazie und potenziell inadäquater Medikation im klinischen Alltag aus vielerlei Gründen sehr sinnvoll. Ob eine (präoperative) Anpassung die Entwicklung von POD und NCD beeinflusst, muss in weiterführenden kontrolliert randomisierten Studien untersucht werden. Hierzu gibt es bereits Bestrebungen (131).

### 3.1 Stärken und Limitationen

Wie in der Einleitung beschrieben, sind die Entwicklungen von POD und NCD/POCD multifaktoriell bedingt. Wir waren in unseren Arbeiten in der Lage sowohl prädisponierende als auch präzipitierende Risikofaktoren in unseren Untersuchungen umfangreich als Störgrößen in unseren Analysen zu berücksichtigen. Möglich war dies durch den umfangreichen und einzigartigen Datensatz der EU-geförderten Studie BioCog (30), welche als multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie, evidenzbasierte und darüber hinaus hypothesenbasierte Faktoren qualitativ hochwertig erhoben hat. Das multizentrische Design erhöht die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse. Die Endpunkte preNCD, POD und POCD wurden mit standardisierten, validierten und umfangreichen (neuropsychologischen) Methoden erhoben und entsprechen damit für preNCD und POD den aktuellen Empfehlungen.

Vier der hier vorgestellten Arbeiten wurden in der BioCog Studie durchgeführt, wodurch die Analysen aus einer gemeinsamen Kohorte stammen. Dies ist Stärke und Limitation zugleich. Zum einen können die Ergebnisse aus den einzelnen Arbeiten gut aufeinander übertragen werden und somit ein Gesamtbild bilden. Auf der anderen Seite unterliegen alle entsprechenden Arbeiten den gleichen (gegebenenfalls vorhandenen) systematischen Fehlern. Obwohl die Fallzahlen der Untersuchungen im Vergleich mit anderen Studien zu POD und POCD vergleichsweise hoch ist, so war die Fallzahl für eine genomweiten Ansatz sehr niedrig, so dass zu erwägen ist, dass fehlende Assoziationen auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sind. Des Weiteren fiel die Prävalenz von preNCD und die Inzidenz von POCD recht gering aus, was ebenfalls die statistische Power beeinflusst. Zudem muss die hohe Zahl von nicht verfolgten Patient\*innen (*loss to follow up Rate*), was zum einen auf das Versterben von Patient\*innen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes und zum anderen auf schwerwiegende körperliche und kognitive Beeinträchtigungen einiger Patient\*innen zurückzuführen ist, bei den Auswertungen von POCD berücksichtigt werden.

Weiterhin darf nicht unerwähnt bleiben, dass wir bezüglich preNCD den aktuellen Nomenklatur- und damit Definitionsbestimmungen folgen konnten, dass wir in den Arbeiten für postoperative neurokognitive Störungen allerdings noch die ältere Definition für POCD angewendet haben, die bis dato die kognitive Besorgnis und funktionelle Beeinträchtigung noch nicht berücksichtigt hatte.

### 3.2 Fazit

Mit der hier vorliegenden Habilitationsschrift konnten wir einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Markern der cholinergen Achse sowie der präoperativen Medikamentenevaluation mit perioperativen neurokognitiven Störungen (preNCD, POD, POCD) geben. Wir konnten zeigen, dass die Aktivität der Acetylcholinesterase als auch die anticholinerge Last der Dauermedikation (gemessen

anhand ADS und ARS) mit dem Vorliegen von schweren neurokognitiven Störungen (schwere preNCD) assoziiert sind. Weiterführend konnten wir in einem Kandidatengenansatz zeigen, dass genetische Varianten der cholinergen Gene: CHRM2 und CHRM4 mit der Entwicklung eines POD assoziiert sind. Desweiteren konnten wir anhand der übrigen Ergebnisse bestätigen, dass die Mechanismen in der Entwicklung von preNCD, POD und POCD komplex sind und dass es scheinbar starke Treiber wie biologisches Alter, Gesundheitsstatus des Patienten und Ausmaß der Operation gibt, die die Identifizierung von Mechanismen und Faktoren unter Durchführung von Assoziationsstudien erschweren. Dies wird dadurch deutlich, dass wir in vielen Untersuchungen im einfachen Gruppenvergleichen Zusammenhänge finden konnten, dass diese aber unter Adjustierung von relevanten und evidenzbasierten Störgrößen auflösten. Dies umfasst die Zusammenhänge zwischen der Aktivität der BuChE und des Volumens des BCFS mit preNCD und für Zusammenhänge zwischen anticholinerg wirksamen Dauermedikamenten, präoperativer Polypharmazie oder der präoperativen Einnahme von potentiell inadäquaten Medikamenten mit der Entwicklung von POD oder POCD.

### 3.3 Ausblick

Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden ist es für zukünftige Studien sinnvoll standardisierte und somit homogene Rahmenbedingungen zu schaffen. Dies umfasst neben einer standardisierten präoperativen Vorbereitung der Patient\*innen auch die kontinuierliche Delirerhebung ab dem Aufwachraum bis zum 5. postoperativen Tag und eine zeitgerechte leitlinienkonforme Delirtherapie. Mit der Validierung des Delirtestinstrumentes 3D-CAM haben wir einen Beitrag dazu geleistet, dass nun auch delir-unerfahrenen Teams (sowohl in der Klinik, als auch der Forschung) ein geeignetes Testinstrument für eine kontinuierliche Delirerhebung zur Verfügung steht. Zu der präoperativen Vorbereitung zählen vor allem die Erhebung von evidenzbasierten prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren sowie die Anpassung von modifizierbaren Faktoren (wie zum Beispiel die präoperative Medikamenteneinnahme). Des Weiteren sollte eine kontinuierliche Narkosetiefemessung unmittelbarer Bestandteil der Rahmenbedingungen sein. Durch solch standardisierte Rahmenbedingungen kann den erschwerten Studienbedingungen durch die multifaktorielle Genese von POD und NCD etwas entgegengewirkt werden.

Weiterführend sind mittlerweile funktionelle MRT Untersuchungen möglich, welche unter anderem die Visualisierung der Aktivität cholinerg Neurone und die Konnektivität der unterschiedlichen Hirnareale ermöglichen. Dies könnte tiefere Aufschlüsse der Rolle der cholinergen Achse bieten. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Zudem sollten durch mittlerweile vielfältig verfügbare technischen Lösungen anwenderfreundliche Applikationen entwickelt werden, die sowohl Dosierungen als auch Wechselwirkungen von (anticholinergen) Medikamenten berücksichtigen.

Des Weiteren haben unsere Ergebnisse im genomweiten Ansatz gezeigt, dass wir bei den wahrscheinlich polygenetischen Krankheitsbildern POD und NCD mit der simplen Identifizierung von genetischen Varianten nicht weiterkommen. Vielversprechend scheint hier der Ansatz der Identifizierung von



Signalwegen (*pathways*). Derzeit arbeiten wir an der bioinformatischen Entwicklung von Signalwegen in POD und POCD über die Integration von Informationen aus verschiedenen Ebenen im sogenannten *Multomics*-Ansatz. Dabei verbinden wir Informationen von der Genom-, Epigenom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolomebene miteinander, um in einem ersten Schritt die vermutete Fehlregulation der cholinergen Achse in POD und NCD abzubilden. Weiterführend soll der *Multomics*-Ansatz auch dafür genutzt werden weitere Signalwege in POD und NCD/POCD zu verifizieren und noch viel wichtiger: neue, bisher unentdeckte Signalwege zu identifizieren.

## 4 Zusammenfassung

Postoperative neurokognitive Störungen zu denen das postoperative Delir (POD) und die langfristige postoperative neurokognitive Störung (NCD) zählen, sind schwerwiegende Komplikationen nach Operationen, von denen weltweit bis zu 45 Millionen Patient\*innen pro Jahr betroffen sind. Das POD ist mit einer Beeinträchtigung des funktionellen Status, einer längeren Krankenhausverweildauer sowie einer kurz- und langfristigen Erhöhung der Sterblichkeit verbunden. Besonders dramatisch ist, dass das POD mit der Entwicklung langfristiger postoperativer NCD verbunden ist und sich somit durch die enorme Belastung nachhaltig auf die Lebensqualität und Autonomie für Patient\*innen und Angehörige auswirkt. Vorbestehende neurokognitive Störungen (preNCD) stellen sowohl für das POD als auch die postoperative NCD einen starken Risikofaktor dar. Die sogenannte cholinerge Achse scheint eine entscheidende Rolle in der Entwicklung des POD und NCD zu spielen. Dabei wird davon ausgegangen, dass eine systemische Inflammation über eine Passage von Zytokinen durch die Bluthirnschranke über die Aktivierung von Mikrogliazellen eine Neuroinflammation und damit POD und NCD auslösen kann. Diese Mikrogliaaktivierung kann durch eine cholinerge Inhibierung supprimiert werden. Dementsprechend ist die Berücksichtigung der Einnahme von anticholinergen Medikamenten (neben anderen Medikamenten) in der Entwicklung von POD und NCD relevant.

Mit der hier vorliegenden Habilitationsschrift möchten wir einen Einblick in den Zusammenhang zwischen Parametern der cholinergen Achse sowie der präoperativen Medikamentenevaluation mit perioperativen neurokognitiven Störungen (preNCD, POD, NCD) geben. Wir konnten zeigen, dass die Aktivität der Acetylcholinesterase als auch die anticholinerge Last der Dauermedikation (gemessen anhand anticholinerg Skalen) mit dem Vorliegen von schweren preNCD assoziiert sind. Weiterführend konnten wir in einem Kandidatengenansatz zeigen, dass genetische Varianten der cholinergen Gene für die muskarinergen Rezeptoren CHRM2 und CHRM4 mit der Entwicklung eines POD assoziiert sind. Während wir für preNCD einen Zusammenhang mit der Einnahme von anticholinerg wirksamen Dauermedikamenten sehen konnten, konnten wir für die Entwicklung eines POD keine Assoziation feststellen. Weiterführend konnten wir auch keinen Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie oder der präoperativen Einnahme von potentiell inadäquaten Medikamenten und der Entwicklung von POD oder NCD feststellen. Abschließend konnten wir für das Delirtestinstrument *3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium* (3D-CAM) eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion des POD nachweisen. Wir konnten zusammenfassend bestätigen, dass die Mechanismen in der Entwicklung von preNCD, POD und NCD komplex sind. Für zukünftige Studien ist es relevant standardisierte Rahmenbedingungen zu schaffen, um den erschwerten Studienbedingungen durch die multifaktorielle Genese von POD und NCD etwas entgegen zu wirken. Zusätzlich sind integrative Ansätze im Sinne von *Multiomics*-Analysen vielversprechend, um die cholinerge Achse näher zu charakterisieren und neue, bisher unentdeckte Signalwege zu identifizieren.

## 5 Literatur

1. Liang CK, Chu CL, Chou MY, Lin YT, Lu T, Hsu CJ, et al. Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *PLoS one*. 2014;9(11):e110339.
2. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(5):411-6.
3. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214.
4. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010;304(4):443-51.
5. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*. 2019;131(3):477-91.
6. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2016;12(7):766-75.
7. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002;346(14):1061-6.
8. Spies C, Knaak C, Lachmann G, Heinrich M. Postoperative Delirium and Cognitive Trajectories. *Nova Acta Leopoldina: NAL-conference*. 2021;423:161-9.
9. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*. 2018;121(5):1005-12.
10. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association. 2013.
11. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
12. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10(5):393-400.
13. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama*. 1996;275(11):852-7.
14. Ballinger EC, Ananth M, Talmage DA, Role LW. Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*. 2016;91(6):1199-218.
15. Soreq H. Checks and balances on cholinergic signaling in brain and body function. *Trends Neurosci*. 2015;38(7):448-58.
16. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773-5.
17. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
18. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):743-54.
19. Pereira MR, Leite PE. The Involvement of Parasympathetic and Sympathetic Nerve in the Inflammatory Reflex. *J Cell Physiol*. 2016;231(9):1862-9.
20. Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1983;214(2):170-97.
21. Chhatwal JP, Schultz AP, Hedden T, Boot BP, Wigman S, Rentz D, et al. Anticholinergic Amnesia is Mediated by Alterations in Human Network Connectivity Architecture. *Cereb Cortex*. 2019;29(8):3445-56.
22. Huang C, Mårtensson J, Gögenur I, Asghar MS. Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using MRI: A Systematic Review. *Neural Plast*. 2018;2018:1281657.
23. Kant IMJ, de Bresser J, van Montfort SJT, Mutsaerts H, Witkamp TD, Buijsrogge M, et al. Preoperative brain MRI features and occurrence of postoperative delirium. *J Psychosom Res*. 2021;140:110301.
24. Grothe M, Heinsen H, Teipel S. Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(4):1210-20.
25. Kilimann I, Grothe M, Heinsen H, Alho EJJ, Grinberg L, Amaro Jr E, et al. Subregional Basal Forebrain Atrophy in Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;40:687-700.
26. Lammers F, Borchers F, Feinkohl I, Hendrikse J, Kant IMJ, Kozma P, et al. Basal forebrain cholinergic system volume is associated with general cognitive ability in the elderly. *Neuropsychologia*. 2018;119:145-56.

27. Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: how is structure related to function? *Chem Biol Interact.* 2008;175(1-3):3-10.
28. Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(2):131-8.
29. Saldanha C. Human Erythrocyte Acetylcholinesterase in Health and Disease. *Molecules.* 2017;22(9).
30. Lawson AA, Barr RD. Acetylcholinesterase in red blood cells. *Am J Hematol.* 1987;26(1):101-12.
31. Müller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, et al. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(2):114-22.
32. Adam EH, Haas V, Lindau S, Zacharowski K, Scheller B. Cholinesterase alterations in delirium after cardiac surgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e031212.
33. Lin X, Tang J, Liu C, Li X, Cao X, Wang B, et al. Cerebrospinal fluid cholinergic biomarkers are associated with postoperative delirium in elderly patients undergoing Total hip/knee replacement: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):246.
34. Pantuck EJ. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg.* 1993;77(2):380-6.
35. Andersson ML, Møller AM, Wildgaard K. Butyrylcholinesterase deficiency and its clinical importance in anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia.* 2019;74(4):518-28.
36. McCoy TH, Jr., Hart K, Pellegrini A, Perlis RH. Genome-wide association identifies a novel locus for delirium risk. *Neurobiol Aging.* 2018;68:160.e9-.e14.
37. Westphal S, Stoppe C, Gruenewald M, Bein B, Renner J, Cremer J, et al. Genome-wide association study of myocardial infarction, atrial fibrillation, acute stroke, acute kidney injury and delirium after cardiac surgery - a sub-analysis of the RIPHeart-Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):26.
38. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(6):753-68.
39. Tune L, Carr S, Cooper T, Klug B, Golinger RC. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993;5(2):208-10.
40. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet.* 1981;2(8248):651-3.
41. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-6.
42. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):508-13.
43. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4(3):311-20.
44. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1):65-73 e4.
45. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results--how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(11):1299-314.
46. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(1):65-73.e4.
47. Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, et al. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci.* 2011;8(10):25-34.
48. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Arzteblatt international.* 2010;107(31-32):543-51.
49. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861-75.
50. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management.* 2005;29(4):368-75.
51. Lutz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwachter R, et al. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS.* 2008;43(2):98-102.
52. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine.* 1990;113(12):941-8.
53. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama.* 2001;286(21):2703-10.

54. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338-43.
55. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
56. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
57. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
58. Heinrich M, Müller A, Lammers-Lietz F, Borchers F, Mörgeli R, Kruppa J, et al. Radiological, Chemical and Pharmacological Cholinergic System Parameters and Neurocognitive Disorders in Older Pre-Surgical Adults. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2020.
59. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9106):857-61.
60. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc19.
61. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS one.* 2014;9(11):e110935.
62. Saller T, Hofmann-Kiefer KF, Saller I, Zwissler B, von Dossow V. Implementation of strategies to prevent and treat postoperative delirium in the post-anesthesia caring unit : A German survey of current practice. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(3):599-605.
63. Olbert M, Eckert S, Morgeli R, Kruppa J, Spies CD. Validation of 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: A prospective diagnostic study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(9):683-7.
64. Heinrich M, Sieg M, Kruppa J, Nurnberg P, Schreier PH, Heilmann-Heimbach S, et al. Association between genetic variants of the cholinergic system and postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):248.
65. Heinrich M, Müller A, Cvijan A, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, et al. Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study. *Drugs Aging.* 2021;38(4):347-54.
66. Heinrich M, Nottbrock A, Borchers F, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, et al. Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Clin Transl Sci.* 2021;14(5):1830-40.
67. Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, Jones RN, Crane PK, Metzger ED, et al. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study. *Annals of internal medicine.* 2014;161(8):554-61.
68. Olbert M, Eckert S, Morgeli R, Marcantonio E, Spies C. [3D-CAM Guideline-Conform Translation for German-Speaking Countries]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS.* 2018;53(11-12):793-6.
69. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahan S, Choong P, Ames D, et al. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology.* 2015;122(6):1224-34.
70. Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Does preoperative mild cognitive impairment predict postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary bypass surgery? *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S45-51.
71. Knaak C, Brockhaus WR, Spies C, Borchers F, Piper SK, Radtke FM, et al. Presurgical cognitive impairment is associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(4):394-403.
72. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia.* 2008;63(9):941-7.
73. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-9.
74. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-15.
75. Zhang Q, Aldridge GM, Narayanan NS, Anderson SW, Uc EY. Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1495-510.
76. Wolf D, Grothe M, Fischer FU, Heinsen H, Kilimann I, Teipel S, et al. Association of basal forebrain volumes and cognition in normal aging. *Neuropsychologia.* 2014;53:54-63.
77. Stern Y, Barulli D. Cognitive reserve. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:181-90.

78. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(5):604-15.
79. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31.
80. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs With Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and Dementia in an Elderly General Population: The 3-City Study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(14):1317-24.
81. Kandiah N, Pai MC, Senanarong V, Looi I, Ampil E, Park KW, et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clin Interv Aging*. 2017;12:697-707.
82. Devita M, Masina F, Mapelli D, Anselmi P, Sergi G, Coin A. Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(11):3039-45.
83. Ah YM, Suh Y, Jun K, Hwang S, Lee JY. Effect of anticholinergic burden on treatment modification, delirium and mortality in newly diagnosed dementia patients starting a cholinesterase inhibitor: A population-based study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(6):741-8.
84. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(4):294-302.
85. Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, Bornstein NM, Soreq H. Cholinesterases as biomarkers for parasympathetic dysfunction and inflammation-related disease. *J Mol Neurosci*. 2014;53(3):298-305.
86. Kawashima K, Fujii T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol Ther*. 2000;86(1):29-48.
87. Tracey KJ. Understanding immunity requires more than immunology. *Nat Immunol*. 2010;11(7):561-4.
88. Janeczek M, Gefen T, Samimi M, Kim G, Weintraub S, Bigio E, et al. Variations in Acetylcholinesterase Activity within Human Cortical Pyramidal Neurons Across Age and Cognitive Trajectories. *Cereb Cortex*. 2018;28(4):1329-37.
89. Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H, et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006;24(7):822-7.
90. Zimmer KR, Lencina CL, Zimmer AR, Thiesen FV. Influence of physical exercise and gender on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in human blood samples. *Int J Environ Health Res*. 2012;22(3):279-86.
91. Sarter M, Lustig C, Blakely RD, Koshy Cherian A. Cholinergic genetics of visual attention: Human and mouse choline transporter capacity variants influence distractibility. *J Physiol Paris*. 2016;110(1-2):10-8.
92. Zhu B, Chen C, Moyzis RK, Dong Q, Lin C. The Choline Acetyltransferase (CHAT) Gene is Associated with Parahippocampal and Hippocampal Structure and Short-term Memory Span. *Neuroscience*. 2018;369:261-8.
93. Carson R, Craig D, McGuinness B, Johnston JA, O'Neill FA, Passmore AP, et al. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor gene and reduced risk of Alzheimer's disease. *J Med Genet*. 2008;45(4):244-8.
94. Neri M, Bonassi S, Russo P. Genetic variations in CHRNA7 or CHRFBAM7 and susceptibility to dementia. *Curr Drug Targets*. 2012;13(5):636-43.
95. Sinkus ML, Graw S, Freedman R, Ross RG, Lester HA, Leonard S. The human CHRNA7 and CHRFBAM7A genes: A review of the genetics, regulation, and function. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt B):274-88.
96. Weng PH, Chen JH, Chen TF, Sun Y, Wen LL, Yip PK, et al. CHRNA7 polymorphisms and response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *PloS one*. 2013;8(12):e84059.
97. Bertrand D, Wallace TL. A Review of the Cholinergic System and Therapeutic Approaches to Treat Brain Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;45:1-28.
98. Lai MK, Lai OF, Keene J, Esiri MM, Francis PT, Hope T, et al. Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex. *Neurology*. 2001;57(5):805-11.
99. Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):232-43.
100. Wess J, Eglén RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(9):721-33.
101. Hassan MS, Shaalan AA, Dessouky MI, Abdelnaïem AE, ElHefnawi M. A review study: Computational techniques for expecting the impact of non-synonymous single nucleotide variants in human diseases. *Gene*. 2019;680:20-33.
102. Yates CM, Sternberg MJ. The effects of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) on protein-protein interactions. *J Mol Biol*. 2013;425(21):3949-63.
103. Sepulveda E, Adamis D, Franco JG, Meagher D, Aranda S, Vilella E. The complex interaction of genetics and delirium: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(5):929-39.

104. Eum S, Hill SK, Alliey-Rodriguez N, Stevenson JM, Rubin LH, Lee AM, et al. Genome-wide association study accounting for anticholinergic burden to examine cognitive dysfunction in psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(10):1802-10.
105. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, et al. Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e044230.
106. Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke KD, et al. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. *J Clin Anesth*. 2020;61:109632.
107. Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1354-61.
108. Kouladjian L, Gnjjidic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1503-15.
109. Kouladjian L, Gnjjidic D, Chen TF, Hilmer SN. Development, validation and evaluation of an electronic pharmacological tool: The Drug Burden Index Calculator©. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12(6):865-75.
110. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(3):293-7.
111. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci*. 2008;9:86.
112. van Munster BC, Thomas C, Kreisel SH, Brouwer JP, Nanninga S, Kopitz J, et al. Longitudinal assessment of serum anticholinergic activity in delirium of the elderly. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1339-45.
113. Watne LO, Hall RJ, Molden E, Raeder J, Frihagen F, MacLulich AM, et al. Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(1):94-102.
114. Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS one*. 2016;11(3):e0151084.
115. Rossi A, Burkhart C, Dell-Kuster S, Pollock BG, Strebel SP, Monsch AU, et al. Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesth Analg*. 2014;119(4):947-55.
116. Plaschke K, Hauth S, Jansen C, Bruckner T, Schramm C, Karck M, et al. The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):805-11.
117. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, et al. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study. *Drugs Aging*. 2019;36(1):85-91.
118. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):298.
119. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Do Risk Prediction Models for Postoperative Delirium Consider Patients' Preoperative Medication Use? *Drugs Aging*. 2018;35(3):213-22.
120. Holden TR, Kushner BS, Hamilton JL, Han B, Holden SE. Polypharmacy is predictive of postoperative complications in older adults undergoing ventral hernia repair. *Surg Endosc*. 2022.
121. Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clin Spine Surg*. 2017;30(3):112-9.
122. Garpestad E, Devlin JW. Polypharmacy and Delirium in Critically Ill Older Adults: Recognition and Prevention. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(2):189-203.
123. Aloisi G, Marengoni A, Morandi A, Zucchelli A, Cherubini A, Mossello E, et al. Drug Prescription and Delirium in Older Inpatients: Results From the Nationwide Multicenter Italian Delirium Day 2015-2016. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2).
124. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
125. Jeong YM, Lee E, Kim KI, Chung JE, In Park H, Lee BK, et al. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr*. 2016;16:134.
126. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S. Correlation of Incident Potentially Inappropriate Medication Prescriptions and Hospitalization: An Analysis Based on the PRISCUS List. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(3):249-59.

127. Redston MR, Hilmer SN, McLachlan AJ, Clough AJ, Gnjdic D. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Inpatients with and without Cognitive Impairment: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1639-52.
128. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
129. Burfeind KG, Tirado Navales AA, Togioka BM, Schenning K. Prevention of postoperative delirium through the avoidance of potentially inappropriate medications in a geriatric surgical patient. *BMJ Case Rep.* 2021;14(4).
130. Lertkovit S, Siriussawakul A, Suraarunsumrit P, Lertpipopmetha W, Manomaiwong N, Wivatdechakul W, et al. Polypharmacy in Older Adults Undergoing Major Surgery: Prevalence, Association With Postoperative Cognitive Dysfunction and Potential Associated Anesthetic Agents. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:811954.
131. Atkins KJ, Scott DA, Silbert B, Pike KE, Evered L. Preventing Delirium and Promoting Long-Term Brain Health: A Clinical Trial Design for the Perioperative Cognitive Enhancement (PROTECT) Trial. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(4):1637-49.



## 6 Danksagung

Ich möchte mich von Herzen bei all denjenigen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Habilitation begleitet haben.

Allen voran danke ich meiner Mentorin Frau Univ.-Prof. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, die mich stets fordert und in beispielhafter Weise fördert. Ich danke ihr für das entgegen gebrachte Vertrauen, die Schaffung optimaler Rahmenbedingungen und die Inspirationen.

Ich danke meinen Forschungskolleg\*innen, vor allem Rudolf Mörgeli, Fatima Yürek, Alissa Wolf, Anika Müller, Björn Weiß, Friedrich Borchers und Daniel Hadzidiakos, die mich in die Welt der klinischen Studien eingeführt haben, mit denen ich gemeinsam lachen kann und die mir Mut machen, wenn es mal nicht so gut läuft.

Ich danke meinen Doktorandinnen Zdravka Bosancic, Sophie Eckert, Irene Mergele und Anja Nottbrock an deren Betreuung ich wachsen konnte.

Ich danke den Patient\*innen, die sich bereit erklärt haben, an unseren Studien und den zum Teil sehr umfangreichen Untersuchungen teilzunehmen.

Ich danke den Initiatoren des Clinician Scientist Programms. Nur durch die geschützte Forschungszeit war es möglich diese Arbeiten so fertig zu stellen.

Ich danke meinen Arbeitskolleg\*innen, die ein Arbeitsklima schaffen, in dem ich mich wohlfühle und das Vertrauen haben kann, die bestmögliche Medizin zu praktizieren.

Den größten Dank möchte ich meiner Familie aussprechen. Meinem Mann Stefan, der mir immer den Rücken freihält, meinem Sohn Karl Theo, der mir gutmütig und geduldig meine Freiräume lässt und meinen Eltern, die mir das Vertrauen auf den Weg gegeben haben, alles zu schaffen, was ich mir vornehme.

## 7 Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift