

Aus dem  
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin CC07  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

## **Habilitationsschrift**

### **Perioperatives Stressmanagement: Rolle des vegetativen Nervensystems beim postoperativen Delir**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Anika Patricia Katharina Müller**

Eingereicht: Januar 2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Spranger

# Inhaltsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Inhaltsverzeichnis .....  | II  |
| Abbildungsverzeichnis .....   | III |
| Abkürzungsverzeichnis .....   | IV  |
| 1 Einleitung .....  | 1   |
| 1.1 Krankheitsentität und Relevanz des Delirs .....   | 1   |
| 1.2 Ätiologie, Biomarker und Risikofaktoren des Delirs .....  | 4   |
| 1.3 Klinik und Diagnostik des Delirs .....  | 9   |
| 1.4 Delirmanagement .....   | 11  |
| 1.5 Ziele der eigenen Arbeit .....  | 13  |
| 2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten .....   | 15  |
| 2.1 Relevanz der peripheren Cholinesterase-Aktivität auf das postoperative Delir in erwachsenen, operativen Patient:innen (CESARO) .....  | 15  |
| 2.2 Postoperative Anämie ist ein möglicher Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs und eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes .....  | 27  |
| 2.3 Anticholinerges Potential der Langzeitmedikation ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs .....  | 41  |
| 2.4 Effekte einer perioperativen Dexmedetomidine-Gabe auf die Inzidenz des postoperativen Delirs in kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen operativen Patientinnen und Patienten: eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie ..... | 51  |
| 2.5 In einer Sekundäranalyse einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie blockiert Dexmedetomidin die cholinerge Dysregulation bei der Entstehung eines Delirs bei Patientinnen und Patienten mit größeren Operationen .....                  | 63  |
| 3 Diskussion .....  | 77  |
| 3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Originalarbeiten .....   | 77  |
| 3.2 Ätiologien des Delirs .....   | 78  |
| 3.3 Individuelles Delirrisiko und präventive Maßnahmen .....  | 84  |
| 3.4 Limitationen .....  | 85  |
| 3.5 Ausblick .....  | 86  |
| 4 Zusammenfassung .....   | 88  |
| 5 Literaturangaben .....  | 89  |
| Danksagung .....  | 97  |
| Erklärung .....   | 98  |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung des anti-inflammatorischen Signalwegs nach Tracey <sup>48</sup> und Cerejeira <sup>49</sup> , erstellt mit BioRender.com..... | 5  |
| Abbildung 2: Biomarker für POD und POCD aus Androsova et al., Front Aging Neurosci, 2015. <sup>56</sup> .....   | 6  |
| Abbildung 3: Konzept der symptomatischen Therapie des postoperativen Delirs (POD) aus AINS 09/2023 <sup>85</sup> .....  | 12 |
| Abbildung 4: Modell zur Gegenregulation bei chronischem Mangel an Acetylcholin in der akuten Inflammation (eigene Darstellung) .....                                | 82 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                     |   |
|---------------------|---|
| A2A                 | Alpha 2-Agonisten   |
| $\alpha$ 7nAChR     | nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor   |
| ACCM                | <i>American College of Critical Care Medicine</i>   |
| AChE                | Acetylcholinesterase  |
| ADS                 | <i>Anticholinergic Drug Scale</i>   |
| ASA                 | <i>American Society of Anaesthesiologists</i>   |
| ASA-PS              | <i>American Society of Anaesthesiologists – Physical Status</i>   |
| BuChE               | Butyrylcholinesterase   |
| bzw.                | beziehungsweise   |
| CAIP                | <i>cholinergic anti-inflammatory pathway</i>  |
| CAM                 | <i>Confusion Assessment Method</i>  |
| CAM-ICU             | <i>Confusion Assessment Method</i> für die Intensivstation  |
| CESARO              | Relevanz der perioperativen Cholinesteraseaktivität im Vollblut für neurokognitive Störungen                |
| CI                  | Konfidenzintervall  |
| CRP                 | C-reaktives Protein   |
| EEG                 | Elektroenzephalogramm   |
| EQ-5D               | <i>European questionnaire for Quality of live – five domains</i>  |
| ESAIC               | <i>European Society of Anaesthesiology and Intensive Care</i>   |
| et al.              | et alia   |
| etc.                | et cetera   |
| Hb                  | Hämoglobin  |
| ICD-10              | <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>                     |
| ICU                 | <i>Intensive Care Unit</i>  |
| IL                  | Interleukin   |
| NEURODEX            | Neuroprotektion durch Dexmedetomidin bei Patienten mit kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen       |
| Nu-DESC             | <i>Nursing Delirium Screening Scale</i>   |
| NYHA-Klassifikation | Herzinsuffizienz-Klassifikation der <i>New York Heart Association</i>                                       |
| OR                  | Odds Ratio  |
| PACU                | <i>Post Anesthesia Care Unit</i>  |
| PBM                 | <i>Patient Blood Management</i>   |
| PERATECS            | <i>Patient Empowerment and Risk-Assessed Treatment to Improve Outcome in the Elderly after Onco-Surgery</i> |
| POD                 | postoperatives Delir  |
| SAA                 | Serum-Anticholinerge Aktivität  |
| TNF- $\alpha$       | Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  |
| u.a.                | unter anderem   |
| WHO                 | <i>World Health Organization</i>  |
| z.B.                | zum Beispiel  |

# 1 Einleitung

„Irgendwann wachst du wieder auf und fragst dich ‚wo bin ich?‘. Und meistens weiß man das auch wirklich nicht. Nein das stimmt nicht, man fragt sich das eigentlich nicht; es ist einem einfach egal. Es ist alles egal. Und wo man ist, das weiß man sowieso nicht.“

*Zitat von Frank Köhler aus „Nach überlebter Sepsis – zurück in ein neues Leben“, 2022.*

Vor über 20 Jahren wurde dem unpräzise als Durchgangssyndrom beschriebenen Krankheitsbild des Delirs weder in der Forschung noch im klinischen Alltag viel Bedeutung beigemessen. Heute ist die ICD-F05-Diagnose „Delir“ sowohl in klinischen Studien als auch als ernstzunehmende Diagnose am Krankenbett und im studentischen Curriculum der Medizin nicht mehr wegzudenken. Ein Delir ist ein medizinischer Zustand, der durch eine plötzliche und vorübergehende Verwirrtheit mit einer Veränderung des Denkens und der Aufmerksamkeit gekennzeichnet ist. Es kommt häufig bei älteren Menschen vor und tritt oft als Reaktion auf einen akuten Stressor (unter anderem akute Krankheit wie Infektion, Trauma, Hypoxie, Anämie oder nach Medikamenten, Narkose, Operation) auf.

## 1.1 Krankheitsentität und Relevanz des Delirs

Das Delir – Ausdruck einer Funktionsstörung des Gehirns – ist ein akuter, medizinischer Notfall, eine Organdysfunktion des Gehirns, die wie jede andere Organdysfunktion umgehende Maßnahmen erfordert. In den Notaufnahmen sind von den älteren Patient:innen (70 Jahre und älter) laut einer großen Metaanalyse zwischen 7 % und 35 % von einem Delir betroffen beziehungsweise werden positiv auf ein Delir getestet.<sup>1</sup> In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass Personen in Pflegeheimen besonders häufig von einem Delir in Notaufnahmen betroffen waren, insbesondere wenn sie bereits kognitive Beeinträchtigungen, Höreinschränkungen oder einen vorangegangenen Schlaganfall hatten.<sup>1</sup> Auch scheinen eine längere Verweildauer in der Notaufnahme und besonders starke Schmerzen, die mit Opioiden behandelt werden mussten, mit der Entwicklung eines Delirs häufiger assoziiert. In der

Anästhesiologie liegt der Fokus neben dem Delir in der Notaufnahme vor allem auf dem postoperativen Delir und dem Delir auf der Intensivstation.

Sowohl das postoperative Delir als auch das Delir auf der Intensivstation sind mit einem erhöhten Risiko negativer gesundheitlicher Auswirkungen verbunden. Patient:innen, die ein Delir erleiden, zeigen häufig eine längere Krankenhausverweildauer und haben ein erhöhtes Risiko für Langzeitkomplikationen. In unmittelbarem Zusammenhang mit einem chirurgischen Eingriff und einem anästhesiologischen Verfahren, kann das postoperative Delir schon am gleichen Tag des operativen Eingriffs, aber auch noch im weiteren Verlauf auftreten, weshalb in den gängigen Leitlinien das Testen auf ein postoperatives Delir bis mindestens zum dritten (ESAIC Leitlinie), besser zum fünften bis siebten postoperativen Tag empfohlen wird.<sup>2</sup> Das postoperative Delir ist häufig mit postoperativen kognitiven Defiziten (z.B. Konzentrationsstörungen und Problemen bei der Koordination komplexerer Tätigkeiten), die auch noch Jahre nach einem chirurgischen Eingriff messbar sind, assoziiert.<sup>3,4</sup> In der aktuellen Version der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ESAIC Leitlinie) zum postoperativen Delir haben wir mit unserer Arbeitsgruppe die schlechtere Prognose nach einem postoperativen Delir näher beleuchtet: Besonders auffallend ist dabei, dass sich auch die Ein-Jahres-Mortalität von Patient:innen, die an einem Delir erkranken, deutlich von der von Patient:innen ohne einem Delir unterscheidet. Patient:innen mit einem Delir haben perioperativ ein doppelt bis vierfach so hohes Risiko im ersten Jahr nach der Operation zu versterben. Beispielsweise lag in den untersuchten Studien die Sterblichkeit ein Jahr nach kardiochirurgischem Eingriff mit einem Delir bei ca. 20 %, während sie ohne Delir bei ca. 5 % lag.<sup>5-16</sup> Ebenfalls ist bei diesen Patient:innen mit einer deutlich erhöhten Krankenhausverweildauer im Schnitt von mindestens zwei zusätzlichen Tagen zu rechnen.<sup>5-9,11,17-28</sup> In unserer im Rahmen der Leitlinie durchgeführten Metaanalyse zum postoperativen Delir mit über 2600 Delirpatient:innen und über 6000 Patient:innen in den Vergleichsgruppen ohne Delir war ebenfalls auffallend, dass die Delirpatient:innen, insbesondere die älteren, ihre Selbstständigkeit verloren und nicht mehr in der Lage waren, in ihr gewohntes Umfeld zurück zu kehren, sondern in eine Pflegeabhängigkeit gerieten.<sup>7,10,13,17,18,24,29-31</sup> Die untersuchten Studien in der Leitlinie zum postoperativem Delir – teils große Kohorten aus nationalen Gesundheitsdatenbanken – belegen dabei auch unabhängig von der Grunderkrankung, den Komorbiditäten und der jeweiligen Erkrankungsschwere

## Einleitung

nachweislich die schlechteren Prognosen für die Betroffenen. Gesundheitsökonomisch kommt hinzu, dass das postoperative Delir mit erhöhten Kosten in der Krankenhausbehandlung und damit mit einer zusätzlichen Belastung für das Gesundheitswesen einhergehen.<sup>11,19,32,33</sup> Nochmal deutlich ausgeprägter ist das schlechtere Behandlungsergebnis nach einem Delir bei kardio-chirurgischen Operationen, insbesondere wenn die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt wird.<sup>32-38</sup>

Eine interdisziplinäre Sonderrolle nimmt das Delir auf Intensivstationen ein. Das Delir ist eine häufige Komplikation intensivstationär-behandelter Patient:innen und führt auch auf der Intensivstation letztlich zu einem schlechteren Behandlungsergebnis. Auch bei den intensivstationär-behandelten Patient:innen führt das Delir zu einer längeren Behandlungsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, einer erhöhten Mortalität, zu bleibenden kognitiven Schäden und auch zu einer erhöhten Pflegebedürftigkeit im Anschluss an die stationäre Behandlung.<sup>39-41</sup> Ebenfalls sind die Kosten der Krankenhausbehandlung mit intensivstationärem Delir im Vergleich zu Patient:innen ohne Delir mit der gleichen Krankheitsschwere erhöht.<sup>42</sup>

Abzugrenzen von einem postoperativen Delir ist das *Emergence Delirium* unmittelbar nach dem Erwachen aus einer Allgemeinanästhesie, das häufiger Kinder betrifft als Erwachsene. Das *Emergence Delirium* ist gekennzeichnet durch ein unkontrolliertes Erwachen aus der Hypnose, das ebenfalls mit einem Verlust der Aufmerksamkeit und verschiedener kognitiver Funktionen einhergeht. Allerdings ist das *Emergence Delirium* von kürzerer Dauer, schneller reversibel und ohne weitere Folgen für die Patient:innen.<sup>43</sup>

Ein Delir kann für Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige erhebliche negative Auswirkungen haben.<sup>44</sup> Auf persönlicher und emotionaler Ebene stellt das Delir eine erhebliche Belastung dar.<sup>44</sup> Die Betroffenen erleben häufig Verwirrtheit, Desorientierung und angstvolle Halluzinationen, was zu erheblichem psychischen Stress führt. Diese emotionalen Belastungen können nicht nur die Genesung, sondern auch die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen.<sup>45</sup>

Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass ein Delir mit einem messbar schlechteren Behandlungsverlauf einhergeht. Dies kann eine Verlängerung der Krankenhausbehandlung, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Komplikationen sowie eine Zunahme von dauerhaften kognitiven Beeinträchtigungen zur Folge haben. Der Umstand, dass die schlechteren Behandlungsergebnisse nach einem Delir nicht

zuletzt auch die Rehabilitation und die Rückkehr zur normalen Alltagsfunktion zusätzlich erschweren, unterstreicht die Dringlichkeit, präventive Maßnahmen zu entwickeln und zu implementieren, um das Auftreten von Delirien bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten so weit wie möglich zu minimieren und die negativen Folgen für ihre Gesundheit und ihre Lebensqualität zu reduzieren.

### **1.2 Ätiologie, Biomarker und Risikofaktoren des Delirs**

Die Ätiologie des Delirs ist komplex und nach wie vor kaum reproduzierbar erforscht. Im Laufe der Geschichte hat sie verschiedene Interpretationen erfahren. Die ersten schriftlichen Beschreibungen von Delirien finden sich in den Aufzeichnungen von Hippokrates und Celsus, die im antiken Griechenland und Rom praktizierten. Beide Ärzte wiesen auf die mögliche Rolle von Entzündungen als Ursache für Verwirrtheit und Desorientierung hin.

Die aktuelle Forschung hat die Rolle der perioperativen Entzündung als eine der potenziellen Ursachen für Delirien weiter untersucht. Der sogenannte „inflammatorische Reflex“ ist eine Hypothese, die von Kevin Tracey entwickelt wurde und die Verbindung zwischen Entzündungsprozessen und dem Nervensystem erklärt.<sup>46-48</sup> Laut dieser Theorie können Entzündungen im Körper über Nervenverbindungen Signale an das Gehirn senden und somit eine neurologische Antwort über den efferenten Arm des Nervus vagus auslösen und damit über den Transmitter Acetylcholin auf Gewebe-Makrophagen die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen hemmen. Der „inflammatorische Reflex“ zeigt, dass Entzündungen nicht nur lokal wirken, sondern auch das zentrale Nervensystem beeinflussen können. Dieser Reflex kann zu einer gesteigerten Freisetzung von entzündungsfördernden Molekülen im Gehirn führen, was letztlich zu den charakteristischen Symptomen eines Delirs wie Desorientierung, Aufmerksamkeitsstörungen und Verwirrtheit führt.<sup>46-48</sup>

Es scheint daher naheliegend in dieses System der überschießenden Immunantwort mit einer medikamentösen Inhibition der Acetylcholinesterase (AChE) eingreifen zu wollen, um so den Acetylcholinspiegel zu erhöhen und die cholinerge Inhibition zu stärken. Die Regulation von Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BuChE) ist nach wie vor Gegenstand laufender Forschung. Ergebnisse aus

## Einleitung

Zellkulturen und Tierversuchen deuten darauf hin, dass während einer Entzündung die Expression und Aktivität von AChE einerseits auf zellspezifische Weise durch eine direkte Interaktion mit dem nikotinischen Acetylcholinrezeptor ( $\alpha 7nAChR$ ), andererseits aber auch indirekt durch die Bindung Transkriptionsfaktoren an das AChE-Promotoren moduliert wird.<sup>49-51</sup> Der cholinerge anti-inflammatorische Signalweg, der als immunologischer Reflex die Verbindung zwischen dem Nerven- und Immunsystem herstellt, setzt sich aus dem efferenten Teil des Vagusnervs, dem Neurotransmitter Acetylcholin und der Alpha-7-Untereinheit des  $\alpha 7nAChR$  zusammen und reguliert somit cholinerg die Entzündungsreaktion. Nach Gewebeschädigung oder Infektion wird er durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aktiviert und inhibiert die Immunantwort durch Acetylcholin, das an den  $\alpha 7nAChR$  auf Immunzellen bindet.<sup>46-48</sup> (siehe Abbildung 1).

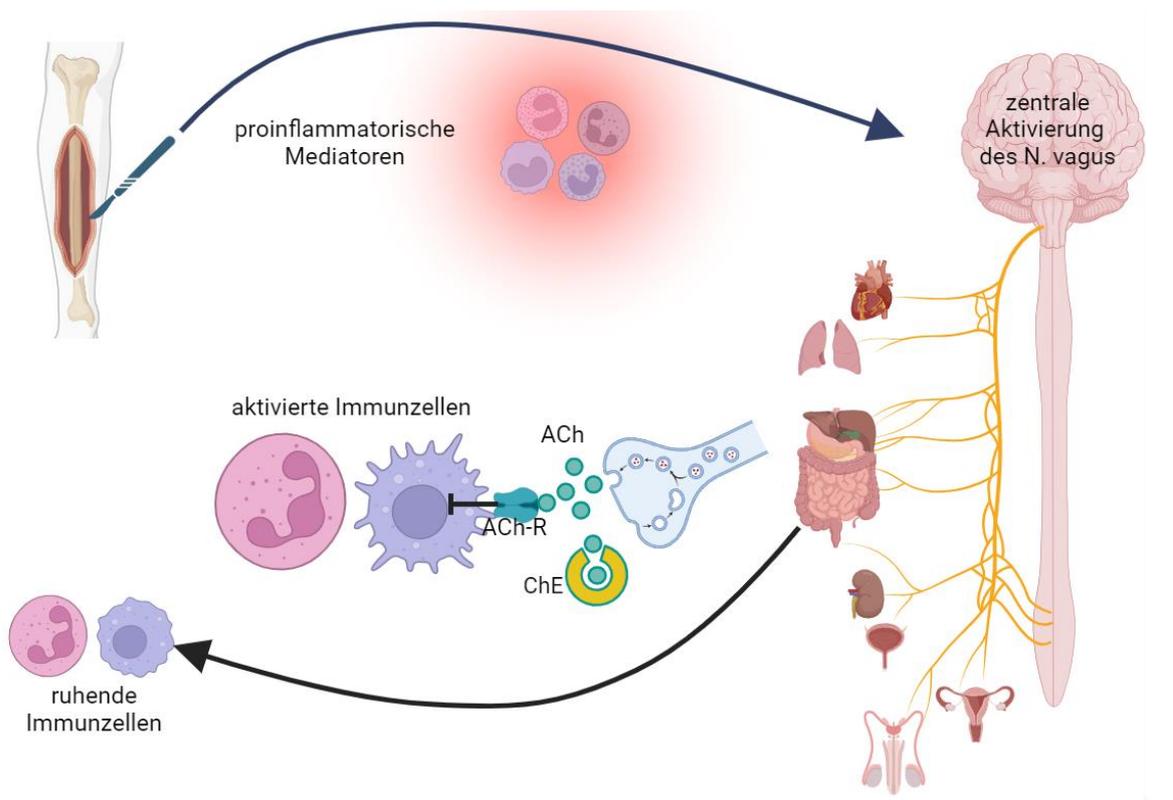


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Bedeutung von ACh im anti-inflammatorischen Signalweg nach Tracey<sup>48</sup> und Cerejeira<sup>52</sup>, erstellt mit BioRender.com

Daraus resultiert letztendlich eine dosisabhängige Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine (wie z.B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin (IL)-1 $\beta$  und IL-6), indem die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, besonders in der

## Einleitung

Milz, unterdrückt wird.<sup>53-55</sup> Im Gegensatz dazu bleibt die Synthese und Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine (wie z.B. IL-10) aufrechterhalten.<sup>53</sup>

Eine umfassende Übersichtsarbeit aus dem BioCog-Konsortium identifizierte Labormarker (siehe Abbildung 2), darunter eine cholinerge Defizienz und ein Überschuss an Dopamin, die bei der Entstehung des Delirs auf Transmitterebene eine Rolle spielen könnten. Dazu kommen vegetative, metabolische, inflammatorische und vegetative Labormarker, die die Grundlage anderer Entstehungsmodelle bilden.<sup>56</sup>

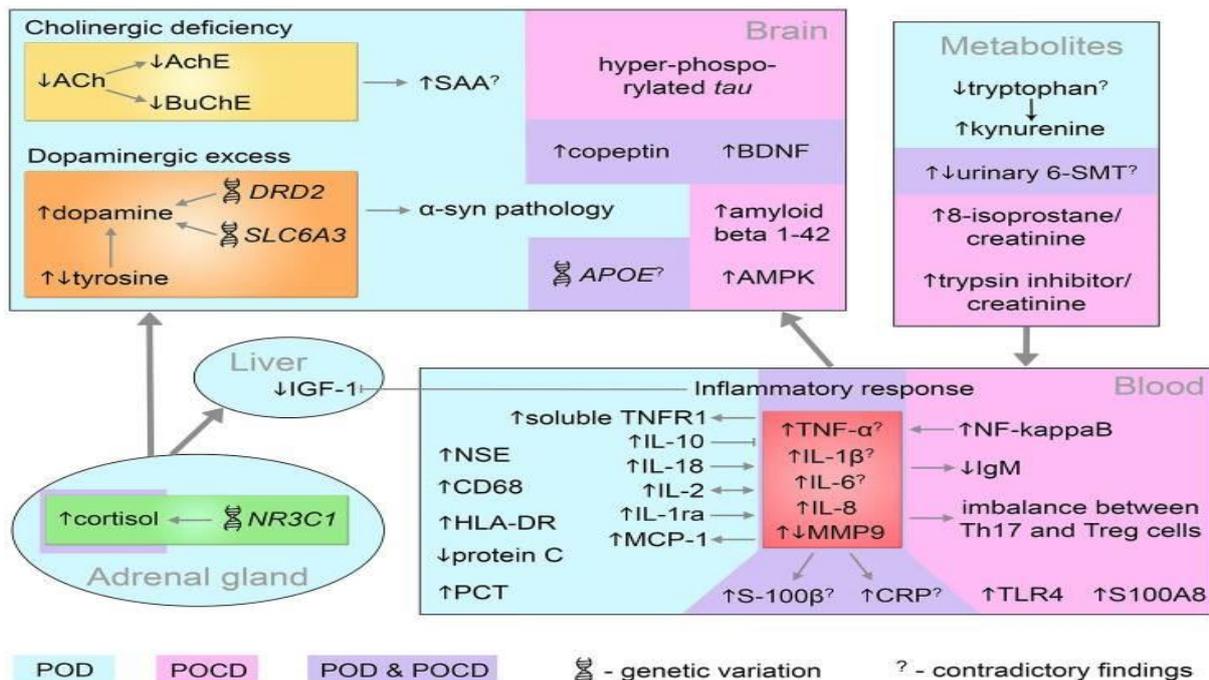


Abbildung 2: Biomarker für POD und POCD aus Androsova et al., *Front Aging Neurosci*, 2015.<sup>56</sup>

Die Bedeutung des cholinergen Systems beim Delir wurde erstmalig von van Gool 2010 beschrieben. In seiner hypothesengenerierenden Übersichtsarbeit stellte van Gool die systemische Inflammation als Risikofaktor für ein Delir dar, wenn Zytokine und Acetylcholin gegeneinander wirken.<sup>57</sup> Dazu beschreibt er einerseits die physiologische Situation, in der eine systemische Infektion vorliegt, die über TNF-α in das zentrale Nervensystem weitergeleitet wird. Führt dieses TNF-α zu einer Aktivierung der ruhenden Mikroglia, wird diese physiologisch durch das cholinerge System adäquat gehemmt und das Delir in seiner Ausprägung limitiert. Bei älteren, neurodegenerativ Vorerkrankten und Patient:innen mit anticholinergem Medikament führt das TNF-α zu einer überschießenden Aktivierung der Mikroglia, welche aus einer reduzierten cholinergen Inhibition resultiert. Der Parasympathikus ist in diesen Fällen weniger wirksam und es kommt zu einem Überschießen der Mikroglia. Das Delir

## Einleitung

verläuft prolongiert und kann zu einer bleibenden Neurodegeneration mit kognitiven Schäden führen. Im menschlichen Körper gibt es zwei Cholinesterasen, die Acetylcholinesterase (AChE) und die Butyrylcholinesterase (BuChE). Die AChE spaltet selektiv Acetylcholin in Azetat und Cholin. Sie wird in Nerven, Muskelzellen und hämatopoetischen Stammzellen exprimiert und kommt vor allem im autonomen Teil des Zentralnervensystems und an der motorischen Endplatte vor. Ein weiteres Vorkommen ist erythrozytmembranständig. Die BuChE wird in der Leber synthetisiert und spaltet von sämtlichen Cholinestern das Cholin ab. Auch Pseudo-Cholinesterase genannt ist sie deutlich unspezifischer und vorwiegend im Plasma vorkommend.<sup>58,59</sup>

Im Labor sind dabei ein erniedrigtes Acetylcholin, eine erniedrigte Acetylcholinesterase-Aktivität und eine erniedrigte Pseudocholinesterase-Aktivität mit postoperativen neurokognitiven Störungen wie dem Delir assoziiert. Diese Pathomechanismen wurden in den Originalarbeiten 1 und 5 näher untersucht.

Eine erhöhte perioperative Inflammation geht ebenfalls mit einer erhöhten Butyrylcholinesterase einher<sup>52</sup> und eine präoperativ erniedrigte Butyrylcholinesterase ist mit einem postoperativen Delir assoziiert.<sup>60</sup> Eine erhöhte Acetylcholinesterase-Aktivität scheint besonders mit dem hypoaktiven Delir verknüpft zu sein.<sup>61</sup>

Um diese Mechanismen in der klinischen Routine näher zu untersuchen, führten wir die multizentrische CESARO-Studie durch.<sup>62</sup> Es wurden über 600 Patient:innen perioperativ untersucht und die periphere Acetylcholinesterase-Aktivität und Butyrylcholinesterase-Aktivität evaluiert. Diese Ergebnisse sind in Originalarbeit 1 dargestellt.

Einen weiteren wichtigen Einflussfaktor auf das Delir und den cholinergen antiinflammatorischen Signalweg innerhalb der Ätiologie des Delirs scheinen anticholinerge Medikamente zu haben. Bereits seit der 2015er Version der Leitlinie zum DAS-Management wird empfohlen, dass anticholinergwirkende Medikamente bei älteren Patient:innen gemieden werden. Zur Klassifizierung der Medikamente mit anticholinergem Potential existieren verschiedene Medikamentenlisten und Instrumente. Die 2006 von Carnahan erstellte Liste<sup>63</sup> ordnet die Medikamente drei verschiedenen Leveln von anticholinergem Potential zu, wobei Level 3 das höchste anticholinerge Potential gemessen anhand der Serum-Anticholinergen-Aktivität (SAA) hat. Level 3 umfasst beispielsweise Medikamente wie Amitriptylin und Atropin. Bei Level 2 ist Ranitidin ein häufig in der Anästhesie verwendetes Medikament, genannt

und zu Level 1 gehören unter anderem Oxycodon, Prednisolon und Furosemid. Dass der anticholinerge Effekt von Medikamenten mit einem erhöhten kognitiven Schaden einhergeht, wurde schon 2006 an über 60 jährigen Patient:innen ohne Demenz mit einer Odds Ratio von 5,12 gezeigt.<sup>64</sup> Dass die anticholinerge Medikation auch mit dem Delir assoziiert ist, wurde dann 2017 von Egberts et al gezeigt.<sup>65</sup> Dabei konnten sie für den Einsatz mindestens eines anticholinergen Medikaments zeigen, dass diese häufiger mit einem Delir assoziiert waren. Diese Hypothese überprüften wir anhand der PERATECS Studie in Originalarbeit 3. Plaschke et al. konnten 2016 zeigen, dass die Einnahme anticholinergener Medikation mit einem leichten Absinken der AChE und mit einem deutlichen Verlust der BuChE einhergeht.<sup>66</sup>

In der ESAIC Leitlinie wurden 39 Studien mit Biomarkern als Prädiktoren für ein postoperatives Delir zusammengefasst. Die untersuchten Biomarker ließen sich in folgende Kategorien einteilen: Marker für oxidativen Stress, Marker für Veränderungen von Nervenzellen, Marker für Neurogenese und synaptische Plastizität, Marker für axonale Schäden, Marker für Verletzungen von Neuroglia (Blut-Hirn-Schranken-Störungen), Entzündungsmarker, systemische Nicht-Entzündungsmarker und genetische Marker. Keine der Studien wies spezifische Biomarker mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage und/oder Bestätigung eines postoperativen Delirs auf. Dementsprechend wurde keine Empfehlung für die praktische Anwendung eines Biomarkers zur Prävention und Früherkennung eines Delirs gegeben.<sup>2</sup>

Daher ist es umso wichtiger klinische Risikofaktoren für ein Delir zu erkennen, um phänomenologisch Risiken zu detektieren, die einen präventiven individualisierten Ansatz ermöglichen können. Dazu hat Inouye bereits 1996 ein Risikofaktorenmodell für ein Delir beschrieben, das einerseits eine basale Vulnerabilität der Patient:innen und andererseits die im Rahmen der Behandlung erworbenen Risikofaktoren kombiniert.<sup>67</sup> Dieses Modell geht davon aus, dass alle Patient:innen eine individuelle Vulnerabilität für ein Delir besitzen. Diese ist beispielsweise höher bei vorbestehenden kognitiven Defiziten, Hör- und Sehstörungen und erhöhter Morbidität. Es wird diskutiert, ob ein höheres Lebensalter per se ein prädisponierender Risikofaktor ist. Jedoch ist die Evidenz dazu widersprüchlich, da ein höheres Lebensalter häufig mit anderen Einschränkungen einhergeht.<sup>68-71</sup> Neben klinischen Ausprägungen gehören auch einzelne Laborveränderungen zu den prädisponierenden Risikofaktoren eines

Delirs.<sup>56</sup> Diese mitgebrachte Vulnerabilität im Rahmen der prädisponierenden Risikofaktoren wird in den Veröffentlichungen der Originalarbeiten 1 und 3 näher beleuchtet.

Hingegen befasst sich die Originalarbeit 2 mit den im Rahmen der Erkrankung erworbenen, also präzipitierenden Risikofaktoren. Dazu gehören beispielsweise Notfalleingriffe, intraoperative Blutungen, herzchirurgische Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, infektiöse Komplikationen, invasive Beatmung und tiefe Sedierung, besonders mit einer kontinuierlichen Gabe von Midazolam.<sup>71-73</sup> Diese grundsätzlich modifizierbaren Risikofaktoren unterliegen einer Güterabwägung, die im Idealfall mit dem Patienten / der Patientin vor einem Auftreten des Delirs besprochen werden. Im perioperativen Setting ist dies leichter zu realisieren, da dort bereits präoperativ eine Risikoevaluation durchgeführt werden kann, aufgrund derer dann mögliche Therapieziele formuliert werden können. Beispielsweise kann es sinnvoll sein, einem Patienten/einer Patientin mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen ein Regionalverfahren zur Operation seiner Schenkelhalsfraktur anzubieten, sofern der Patient sich dieses Vorgehen angstfrei vorstellen kann. Sollte die zusätzliche Wachheit während der Operation ein zusätzlicher, mit Angst verbundener Stressor sein, sollte dann eine EEG-gesteuerte Sedierung erwogen werden, um Übersedierung zu vermeiden, die ebenfalls ein Delir bedingen kann.

Es gibt verschiedene klinische Prädiktionsskalen zum postoperativen Delir, die auf verschiedenen Risikofaktorkonstellationen beruhen. Jedoch konnte bisher keines ausreichend validiert werden, um sinnvoll in der klinischen Routine eingesetzt zu werden.<sup>74</sup>

### **1.3 Klinik und Diagnostik des Delirs**

Die Symptome des Delirs sind vielfältig und werden auch heute noch in ihrem Auftreten unterschätzt. Die Ausprägung eines Delirs kann sowohl hypo- als auch hyperaktiv sein, in der Regel existieren Mischformen aus beiden Entitäten. Das hypoaktive Delir ist die immer noch regelmäßig unterschätzte Delirform, da sie wesentlich weniger offensichtliche Symptome aufweist, als das hyperaktive Delir, bei dem die Patient:innen agitiert und unruhig sind. Insbesondere das hypoaktive Delir erfordert ein

## Einleitung

gezieltes Screening mittels eines validierten Tools, um erkannt zu werden, da die Patient:innen ruhig im Bett liegen.

Goldstandard in der Diagnostik des Delirs ist die psychiatrische Evaluation anhand der DSM-5 Kriterien<sup>75</sup>: Das *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders* in der fünften Edition von 2013 der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft beschreibt das akute Delir mit einem akuten Verlauf und einer Fluktuation, gepaart mit einer Aufmerksamkeitsstörung. Diese Basis wird entweder kombiniert mit einem messbaren kognitiven Defizit oder einer akuten Störung des Bewusstseins. Hinzu kommen weitere Symptome in verschiedenen Ausprägungsstufen. Allen Delirformen gemeinsam ist die Aufmerksamkeitsstörung in Kombination mit einer Gedächtnisstörung oder einer Vigilanzminderung, zusätzlicher Desorientierung, dem akuten Beginn, desorganisiertem Denken, diffusen kognitiven Störungen, Sprachstörungen, Schlafstörungen, psychomotorischen Veränderungen im Sinne von Hyper- und/oder Hypoaktivität, Wahn und auch Halluzinationen, also produktiv-psychotischen Symptomen.

Um die unterschiedlichen Anzeichen für ein klinisches Delir rechtzeitig erkennen zu können, gibt es vielfältige validierte Screening-Instrumente, die auch ohne eine psychiatrische Grundausbildung durchgeführt werden können. Sie dienen dem Screening und geben Hinweise auf das Vorliegen eines Delirs. Diese Screening-Instrumente sind im klinischen Alltag besonders hilfreich, da sie vom stationären, behandelnden Personal vor Ort durchgeführt werden können und so eine raschere Diagnostik eines Delirs ermöglichen. Man unterscheidet dabei, ob sich die Patienten auf einer Normalstation, im Aufwachraum oder auf einer Intensivstation befinden. Es gibt verschiedene Instrumente, die teils mehrstufig sind und auch eine Quantifizierung der Symptome zulassen, Instrumente mit geringerem Schulungsbedarf und dementsprechend unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten. Die Wahl des geeigneten Screening-Instruments obliegt dem Team, das das Tool in der Routine anwendet.<sup>2,76</sup> Alle Screening-Instrumente setzen voraus, dass die Patienten sowohl schmerzzufrieden als auch angstfrei sind, um an dem Screening teilnehmen zu können. Auch wird ein Patient mit Delir bzw. eine Patientin mit Delir in nicht-luziden Phasen keine korrekte Selbsteinschätzung von erlebten Schmerzen und erlebter Angst durchführen können, sodass eine Fremdeinschätzung dessen erfolgen soll, um zielgerecht behandeln zu können.

## 1.4 Delirmanagement

Sowohl die hohen Inzidenzen des Delirs als auch die damit einhergehenden schlechteren Behandlungsverläufe verdeutlichen die hohe Relevanz eines effektiven Delirmanagements auf Intensivstationen und im perioperativen Kontext. Aufgrund der US-amerikanischen Leitlinie<sup>77</sup> und der nationalen Leitlinie zum Management von Analgesie, Sedierung und Delir auf der Intensivstation (DAS-Leitlinie)<sup>78</sup> ist die Versorgungsqualität in diesen Domänen in den letzten Jahren erheblich verbessert worden.<sup>79</sup> Ein modernes DAS-Management umfasst dabei die Erkennung von Risikofaktoren, das Screening mit validierten Tools, die Therapie-Zielfestlegung und eine dementsprechend angepasste Therapie mit nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen, um den komplexen Bedürfnissen von Patient:innen mit Risiko für ein Delir bzw. mit deliranten Symptomen gerecht zu werden. Die Domänen Analgesie, Sedierung und Delirmanagement sind dabei eng ineinander verzahnt und deshalb gemeinsamer Bestandteil der nationalen und internationalen Empfehlungen. Das *American College of Critical Care Medicine* (ACCM) hat 2013 eine große evidenz- und konsensbasierte Leitlinie zu den Themen Schmerz, Agitation und Delir erwachsener Intensivpatient:innen veröffentlicht.<sup>80</sup> In Vielem ähnelte die Leitlinie bereits den deutschen Empfehlungen zur Analgesie, Sedierung und Delir auf der Intensivstation von 2010. Auch die nationale Leitlinie wurde in einem Update 2015 erweitert und umfasst seither neben den Domänen Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auch das Management von Angst, Stress und Schlaf, das ebenfalls Einfluss auf die Behandlungsqualität und das Behandlungsergebnis auf Intensivstationen hat.<sup>76</sup> Dieser deutliche Paradigmenwechsel ging auf die erstmalig 2015 formulierte Forderung zurück, dass intensivstationär-behandelte Patient:innen wach, angst- und stressfrei, schmerzzufrieden, ohne Delir und mit einem erhaltenen Tag-Nacht-Rhythmus sein sollen. Diese klaren Ziele stellten insofern einen erheblichen Paradigmenwechsel dar, als dass bis dahin die Gabe von stark sedierenden Medikamenten in der kritischen Erkrankung dem Standard entsprach. Jedoch zeigten immer mehr klinische Studien, dass eine generelle tiefe Sedierung auf Intensivstationen eindeutig zu einer erhöhten Mortalität und einer schlechteren Überlebensrate der Patient:innen führte.<sup>81-84</sup> Es muss also Ziel der Behandler sein, den Patient:innen die Möglichkeit zu geben, wach und aufmerksam an ihrer Genesung teilhaben zu können. Das betrifft neben den physiotherapeutischen Maßnahmen zur

## Einleitung

Mobilisation, ebenso Ernährung, Atmung und Kommunikation, um den selbstbestimmten, eigenen Willen äußern zu können. All das ist natürlich nur dann möglich, wenn die Patient:innen angst- und stressfrei, schmerzzufrieden, delirfrei und wach sind.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen ein regelmäßiges Screening auf ein Delir mindestens einmal pro Schicht, also dreimal täglich, um ein Delir rechtzeitig erkennen zu können. Schwerpunkt der Leitlinien sind ebenfalls nicht pharmakologische Maßnahmen, die sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung eines intensivstationären Delirs dienen. Diese nicht-pharmakologischen Maßnahmen umfassen vor allen Dingen Reorientierungsmaßnahmen, Aufmerksamkeitstraining, Einbindung der Angehörigen, Wiederherstellung von Tag-Nacht-Rhythmus, Mobilität am Tag, kognitive Stimulation, Lichttherapie, Lärmvermeidung in der Nacht, das Angebot von Schlafbrille und Ohrstöpseln, den Einsatz von Uhren und Whiteboards mit Fotos von Nahestehenden, einen Kalender, das Angebot von Radio und Zeitschriften, und vieles mehr. In diesem Rahmen wurde von unserer Arbeitsgruppe der Begriff der „Living-ICU“ geprägt. Das Konzept umfasst, den Alltag für die Patienten auf der Intensivstation so lebensfreundlich wie nur möglich zu gestalten, um zu erreichen, dass Patient:innen partizipieren und ihren Willen äußern können.

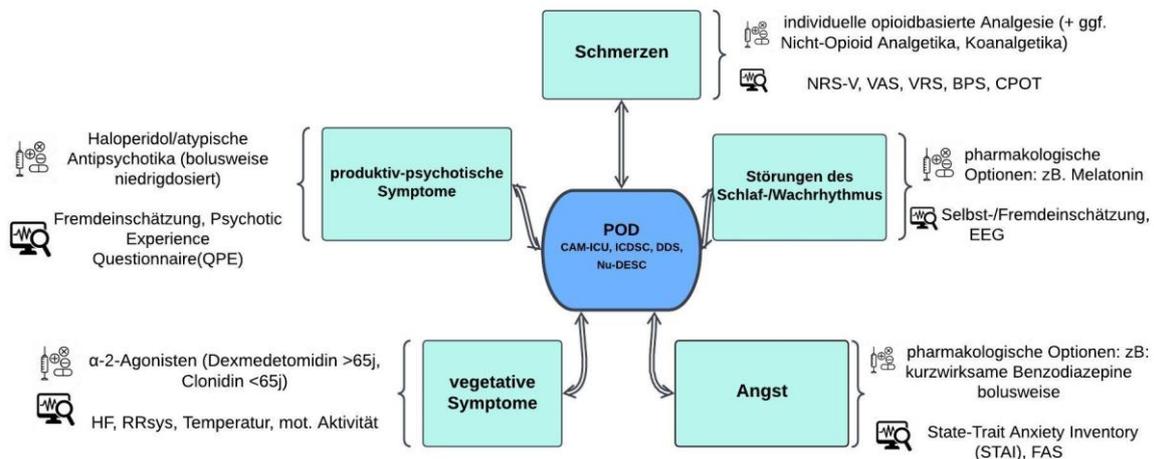


Abbildung 3: Konzept der symptomatischen Therapie des postoperativen Delirs (POD) mod. nach AINS 09/2023<sup>85</sup>  
BPS: Behavioural Pain Scale; CAM-ICU: Confusion Assessment Method für Intensivstation; CPOT: Critical Care Observation Tool; DDS: Delirium Detection Score; FAS: Faces-Anxiety-Scale; HF: Herzfrequenz; ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist; mot.: motorisch; NRS: Numeric Rating Scale; Nu-DESC: Nursing Delirium Screening Scale; RRsys: systolischer Blutdruck; VAS: visuelle Analogskala

Eine kausale medikamentöse Delirtherapie ist aktuell noch nicht möglich. Einerseits ist es manchmal möglich, dem Delir zugrundeliegende Ursachen (wie zum Beispiel: Infektionen, Schmerzen, Anämie etc.) zu behandeln. Dies gelingt jedoch nicht immer,

da nicht immer die Ursachen eindeutig identifiziert und behandelt werden können (zum Beispiel: Tumorleiden). Andererseits ist daher insbesondere eine symptomorientierte Therapie beim Delir geboten. Diese soll vor allem die Symptomentitäten produktiv-psychotische Symptome (z.B. Halluzinationen), Angst, Schmerzen, vegetative Symptome und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus behandeln (siehe Abbildung 3).

Da die medikamentöse Therapie aufgrund einer mangelnden Evidenzbasierung, wenig überzeugenden klinischen Studien und fehlender kausal ziel-behandelnder Studien stark umstritten ist, liegt ein umso größeres Gewicht bei den nicht-pharmakologischen Maßnahmen im Management des Delirs.

### **1.5 Ziele der eigenen Arbeit**

In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte im Bereich der Risikoprädiktion und Prävention des Delirs erzielt. Dennoch bleiben viele Fragen offen, insbesondere im Hinblick auf die Rolle des cholinergen Systems, das als Antwort auf einen akuten Stressor protektiv wirksam werden könnte. Ziel der in den Kapiteln 2.1 bis 2.5 präsentierten Forschung war es, erste Antworten auf diese Fragen zu finden.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich vorrangig auf zwei verschiedene mechanistische Therapieoptionen für das Delir. Einerseits liegt der Fokus auf dem cholinergen System des Parasympathikus als möglichem ätiologischen Faktor des Delirs, mit potenziellen medikamentösen Interventionsmöglichkeiten. Andererseits wird eine direkte therapeutische Option im sympathischen Nervensystem zur Gegenregulation bei akuten Stressoren betrachtet, indem der hochspezifische und selektive Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist Dexmedetomidin in den Blick genommen wird. Dieser wirkt leicht sedierend (bis zu einem RASS von -2), ko-analgetisch und anxiolytisch durch eine Reduktion des Sympathikotonus. Die präventive Wirkung von Dexmedetomidin bei der Entstehung von Delir wird in der Originalarbeit 4 genauer untersucht. Zudem werden in der Originalarbeit 5 beide neuroendokrine Achsen, die cholinerge und die adrenerge Achse, in einem Modell zusammengeführt.

Im Kontext der perioperativen Versorgung und deren Auswirkungen auf das postoperative Delir werden verschiedene Aspekte beleuchtet, um die Komplexität dieses Zustands zu verstehen. Dazu gehören die Evaluierung der peripheren

## Einleitung

Cholinesterase-Aktivität (Kapitel 2.1), die Analyse von ätiologisch relevanten Risikofaktoren wie postoperativer Anämie (Kapitel 2.2) und anticholinergem Belastung (Kapitel 2.3). Zudem trägt eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zu den Auswirkungen von präventiv verabreichtem Dexmedetomidin auf die postoperative Delirinzidenz (Kapitel 2.4 und Kapitel 2.5) dazu bei, das Verständnis präventiver und therapeutischer Ansätze im Umgang mit postoperativem Delir zu vertiefen.

Die Erkenntnisse dieser Studien unterstützen dabei, die prä-, intra- und postoperative Versorgung zu optimieren und können langfristig zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten nach chirurgischen Eingriffen beitragen.

## 2 Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

### **2.1 Relevanz der peripheren Cholinesterase-Aktivität auf das postoperative Delir in erwachsenen, operativen Patient:innen (CESARO)**

Die vorliegende Studie zielt darauf ab, zu untersuchen, ob die perioperativen Aktivitäten der Acetylcholinesterase (AChE) und der Butyrylcholinesterase (BuChE) mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs bei stationären chirurgischen Patienten in Verbindung stehen. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, Hypothesen über die cholinergen Regulationsmechanismen bei postoperativem Delir zu generieren.

Dazu führten wir in neun deutschen Krankenhäusern eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie „Periphere Cholinesterase-Aktivität bei neurokognitiven Dysfunktionen bei chirurgischen Patienten“, die CESARO-Studie durch.

Es wurden Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die für einen stationären, elektiven chirurgischen Eingriff mit anästhesiologischer Begleitung vorgesehen sind untersucht. Insgesamt wurden 650 Patient:innen (Durchschnittsalter 61,5 Jahre, 52,8 % männlich) eingeschlossen.

Klinische Variablen sowie periphere AChE- und BuChE-Aktivitäten wurden während des gesamten perioperativen Zeitraums mittels Point-of-Care-Messungen erhoben (eine präoperative Messung und zwei postoperative Messungen). Das Delirscreening wurde postoperativ für mindestens 24 Stunden und bis zum dritten postoperativen Tag unter Verwendung eines validierten Screening-Instruments (Nursing Delirium Screening Scale, Nu-DESC) durchgeführt.

Insgesamt entwickelten 179/650 Patient:innen (27,5 %) ein Delir innerhalb der frühen postoperativen Phase. Bei Patient:innen mit Delir wurde eine niedrigere BuChE Aktivität gemessen im Vergleich zu Patient:innen ohne Delir: präoperativ (Cohen's  $r = 0.07$ ,  $P = 0.091$ ), am postoperativen Tag 1 (Cohen's  $r = 0.12$ ,  $P = 0.003$ ) und am postoperativen Tag 2 (Cohen's  $r = 0.12$ ,  $P = 0.002$ ). Im Gegensatz dazu, wurde eine signifikant höhere AChE-Aktivität bei Patient:innen mit Delir im Vergleich zu Patient:innen ohne Delir gemessen: präoperativ (Cohens  $r = 0.10$ ,  $P = 0.012$ ), am postoperativen Tag 1 (Cohen's  $r = 0.11$ ,  $P = 0.004$ ) und am postoperativen Tag 2 (Cohen's  $r = 0.13$ ,  $P = 0.002$ ). Nach Adjustierung mit Kovariaten zeigte sich in einer

multiplen logistischen Regression kein signifikanter Zusammenhang zwischen den BuChE- und AChE-Aktivitäten und dem postoperativen Delir. In der multivariablen Analyse unter Verwendung der Generalized Estimating Equation, zeigte sich jedoch, dass eine Abnahme der BuChE-Aktivität um 100U/L das Risiko für ein Delir um etwa 2,1 % erhöht (95 % CI 1,6 bis 2,8 %) und für jeden Anstieg der AChE-Aktivität um 1 U/gHb ist das Risiko für ein Delir um 1,4 % (95 % KI 0,6 bis 2,2 %) erhöht.

In der Gruppe der Patient:innen über 70 Lebensjahre gab es keine relevanten Schwankungen der Cholinesterase-Aktivitäten (siehe Abbildung aus dem Supplement), was auf eine Abnahme der Regulationsmöglichkeiten hinweisen könnte.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die perioperativen peripheren Cholinesterase-Aktivitäten mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs in Zusammenhang stehen können, aber die klinischen Auswirkungen bleiben unklar. Weitere Studien in homogeneren Patientengruppen mit einem strengen Protokoll für die Messzeitpunkte, sind erforderlich, um die mögliche Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivitäten und Delir zu untersuchen.<sup>62</sup>

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO). A prospective observational cohort study.

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden und ist mit der DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888 unter folgendem Link abrufbar: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000888>

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Müller\***, Maria Olbert\*, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhardt Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Carolin Herrmann, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

\*Anika Müller and Maria Olbert contributed equally to the article.

Eur J Anaesthesiol 2019; 36: 114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888

## **2.2 Postoperative Anämie ist ein möglicher Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs und eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes**

Eine Anämie scheint ein weiterer Vulnerabilitätsfaktor zu sein, den Patient:innen perioperativ entweder mitbringen oder erleiden. Postoperative Anämie ist eine häufige chirurgische Komplikation. Im Gegensatz zur präoperativen Anämie ist die postoperative Anämie nicht in Bezug auf Mortalität, Morbidität und die damit verbundenen gesundheitsökonomischen Auswirkungen untersucht. Eine postoperative Anämie kann ein postoperatives Delir durch Beeinträchtigung der zerebralen Oxygenierung prädisponieren. Ziel dieser Sekundäranalyse der CESARO-Studie war die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen postoperativer Anämie gemäß der geschlechtsspezifischen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem postoperativen Delir und dessen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

Dazu wurde eine Sekundäranalyse der oben genannten CESARO-Studie durchgeführt. Die Patient:innen wurden anhand der Grenzwerte der Weltgesundheitsorganisation als anämisch eingestuft, wobei der Hämoglobinwert unter 12 g/dl für Frauen und unter 13 g/dl für Männer festgelegt ist. Schwerpunkt der Untersuchung waren Patient:innen mit neu aufgetretener Anämie nach der Operation. Patient:innen mit vorhandener präoperativer Anämie oder fehlender Hämoglobinmessung wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

In dieser Auswertung wurden 183 Patient:innen betrachtet. 90 von 183 (49,2 %) litten an postoperativer Anämie. 10 von 93 (10,9 %) Patient:innen ohne postoperative Anämie entwickelten ein postoperatives Delir. In der Gruppe mit postoperativer Anämie litten 28 von 90 (31,1 %) Patient:innen unter einem postoperativen Delir (Odds Ratio 3.949, 95 % Konfidenzintervall, (1,358 – 11,480)) nach Adjustierung für NYHA-Stadium, Schwere der Operation, Schnitt-/Nahtdauer, Dauer der Anästhesie, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und Sedierungstiefe mit der Richmond Agitation and Sedation Scale nach der Operation. Darüber hinaus wiesen Patient:innen, die an einer postoperativen Anämie litten, eine signifikant längere Krankenhausverweildauer auf (7,75 vs. 12,42 Tage, Odds Ratio = 1.186, 95 % Konfidenzintervall, 1,083 – 1,299, nach Adjustierung).

## Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung zeigen, dass eine postoperative Anämie als häufige postoperative Komplikation mit einer Inzidenzwahrscheinlichkeit von fast 50 % auch mit einem postoperativen Delir und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verbunden sein könnte.<sup>86</sup>

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study.

Julius Valentin Kunz, Claudia D. Spies, Anna Bichmann, Miriam Sieg, **Anika Mueller**

PLoS ONE 2020; 15(2): e0229325; DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>.

## RESEARCH ARTICLE

# Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study

Julius Valentin Kunz<sup>1,2</sup>, Claudia D. Spies<sup>1</sup>, Anna Bichmann<sup>1</sup>, Miriam Sieg<sup>3,4</sup>, Anika Mueller<sup>1\*</sup>



**1** Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine, Charité Campus Mitte and Campus Virchow Klinikum, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **2** Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **3** Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité–Universitätsmedizin Berlin Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, **4** Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

\* [anika.mueller@charite.de](mailto:anika.mueller@charite.de)

## OPEN ACCESS

**Citation:** Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A (2020) Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study. PLoS ONE 15(2): e0229325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

**Editor:** Aleksandar R. Zivkovic, Heidelberg University Hospital, GERMANY

**Received:** August 13, 2019

**Accepted:** January 25, 2020

**Published:** February 21, 2020

**Copyright:** © 2020 Kunz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Due to legal restrictions imposed by the Ethics Committee and the data protection commissioner of the Charité – Universitätsmedizin Berlin, public sharing of study data with other researchers or entities is not allowed. Requests may be sent to [dairresearchdata@charite.de](mailto:dairresearchdata@charite.de).

**Funding:** Financial support and sponsorship: the CESARO study group received funding from Dr. Franz Köhler Chemie GmbH (Bensheim, Germany).

## Abstract

### Background

Postoperative anaemia is a frequent surgical complication and in contrast to preoperative anaemia has not been validated in relation to mortality, morbidity and its associated health economic effect. Postoperative anaemia can predispose postoperative delirium through impairment of cerebral oxygenation. The aim of this secondary analysis is to investigate the association of postoperative anaemia in accordance with the sex specific World Health Organization definition of anaemia to postoperative delirium and its impact on the duration of hospital stay.

### Methods

A secondary analysis of the prospective multicentric observational CESARO-study was conducted. 800 adult patients undergoing elective surgery were enrolled from various operative disciplines across seven hospitals ranging from university hospitals, district general hospitals to specialist clinics of minimally invasive surgery in Germany. Patients were classified as anaemic according to the World Health Organization parameters, setting the haemoglobin level cut off below 12g/dl for females and below 13g/dl for males. Focus of the investigation were patients with acute anaemia. Patients with present preoperative anaemia or missing haemoglobin measurement were excluded from the sample set. Delirium screening was established postoperatively for at least 24 hours and up to three days, applying the validated Nursing Delirium Screening Scale.

The financial contributor had no influence on study design, data collection, analysis, decision to publish or preparation of the research paper.

**Competing interests:** The CESARO study group received funding from "Dr. Franz Köhler Chemie GmbH" (Bensheim, Germany). This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

## Results

The initial sample set contained 800 patients of which 183 were suitable for analysis in the study. Ninety out of 183 (49.2%) suffered from postoperative anaemia. Ten out of 93 (10.9%) patients without postoperative anaemia developed a postoperative delirium. In the group with postoperative anaemia, 28 (38.4%) out of 90 patients suffered from postoperative delirium (odds ratio 3.949, 95% confidence interval, (1.358–11.480)) after adjustment for NYHA-stadium, severity of surgery, cutting/suture time, duration of anaesthesia, transfusion of packed red cells and sedation status with Richmond Agitation Scale after surgery.

Additionally, patients who suffered from postoperative anaemia showed a significantly longer duration of hospitalisation (7.75 vs. 12.42 days, odds ratio = 1.186, 95% confidence interval, 1.083–1.299, after adjustments).

## Conclusion

The study results reveal that postoperative anaemia is not only a frequent postsurgical complication with an incidence probability of almost 50%, but could also be associated with a postoperative delirium and a prolonged hospitalisation.

## Introduction

According to the definition of the World Health Organization (WHO) anaemia exists when the haemoglobin (HB) level is below 12 g/dl for females and below 13 g/dl for males [1].

A meta-analysis of almost one million patients undergoing major non-cardiac (vascular, orthopaedic, spinal and upper gastrointestinal) and cardiac surgery worldwide showed a pre-operative anaemia prevalence of 39.2% and an association with an increased rate of postoperative complications, as well as a higher 30-day morbidity and mortality rate [2]. The postoperative complications associated with preoperative anaemia range from stroke, infection [2], pneumonia, sepsis, venous thromboembolism, wound healing disturbance and acute myocardial infarction to cardiac arrest [3]. In regards to postoperative anaemia, a multicentre observational study stated a prevalence of 85.8% among 1534 patients undergoing major elective orthopaedic surgery, highlighting a high-risk group [4]. Further complications, including acute kidney injury (AKI), have been demonstrated for postoperative anaemic patients, presumably caused by a lack of oxygen supply due to reduced oxygen carrying capacity [5]. AKI directly correlates with a higher mortality rate and higher hospital expenses along with other causes leading to a prolonged length of stay in the hospital [6]. A reduced oxygen carrying capacity could also affect the brain, leading possibly to a delirium [7]. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5 (DSM-5) criteria defines delirium as an acute and fluctuating disturbance in attention and cognition, which is not based on a pre-existing neurocognitive disorder [8]. A delirium often occurs postoperatively with an incidence of up to 74% [7].

Postoperative delirium (POD) is associated with prolonged hospitalisation [9], impairments of daily life [10] and onset of posttraumatic stress disorder [11]. Other implications are long-term cognitive decline [12] and dementia [13] which can develop after a POD. Furthermore, POD itself is an independent risk factor for postoperative mortality [14, 15]. Postulates are that the aetiology of POD is multifactorial with "a complex interrelationship between predisposing and precipitating factors" [16].

Considering that preventing POD is by far more effective than its treatment [17], it is particularly important to identify predisposing- and precipitating factors in order to avoid it. To achieve this, recommendations on POD risk factors need to be published. One of the considered risk factors for POD is intraoperative bleeding as stated by the European Society of Anaesthesiology in a recently published evidence- and consensus-based guideline of POD. However, no HB threshold has been mentioned [18].

The aim of this secondary analysis is to investigate the association of postoperative anaemia in accordance with the sex specific WHO thresholds for POD and duration of hospital stay.

## Methods

### Study design and setting

Data collection has been performed in the multicentre observational study CESARO which has recently been published [19]. The study was initiated by the Department of Anaesthesiology and Operative intensive Care Medicine at the Charité-Universitätsmedizin Berlin. Participant centres consisted of the university hospitals of Berlin, Bochum, Heidelberg, Munich, Regensburg, Ulm and Würzburg. The district general hospital of Wetzlar and the specialist clinic of minimally invasive surgery Berlin took part in the study as well. All centres are located in Germany (see Clinicaltrials.gov ID: NCT01964274).

The observational study was approved by the independent Charité Ethics Committee, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany and was registered under ref.: EA1/220/13 on 14th August 2013. All patients had a pre-operation discussion, gave their written consent and local data privacy regulations were complied with.

Primary endpoint in the original observational study, both acetyl- and butyrylcholinesterase activity (AChE and BuChE), were investigated in the patient's blood samples, with and without POD in the early period after surgery [19]. The data were collected between October 2013 and August 2016 by the anaesthesiology departments of the participant centres. Perioperative HB measurement was a secondary endpoint.

### Participants

A logistic regression analysis was conducted for the sample group of the original study which required 797 patients. The group consisted of patients 18 years of age or older, undergoing any elective surgery in a broad range of operative disciplines with admission in a post-anaesthesia care unit (PACU) and an inpatient care for at least twenty-four hours. Criteria for exclusion from the sample group were AChE or BuChE deficiencies, illiterate patient, inability to speak English or German, impairment of vision or hearing and current participation in other clinical trials.

### Data assessment

The data collected included sex, age, medical history, smoking status, body mass index (BMI), heart failure according to the NYHA classification system and medication with anticholinergic drugs.

The surgery and anaesthetically related characteristics assessed in the original study are: preoperative physical status (ASA Classification System), duration of anaesthesia, severity and type of surgery, the amount of infusion and blood product transfusion during surgery. The severity of surgery was categorized in accordance with the POSSUM-Score (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity) [20].

The HB level before and after surgery as well as the length of admission were obtained from medical records. The project group also recorded the patient's Glasgow Coma Scale (GCS) [21], the sedation status with the Richmond Agitation Scale (RASS)[22], incidences of postoperative nausea and vomiting (PONV) and vital parameters while admission, ten minutes after and at discharge in/off post-anaesthesia care unit (PACU). Hypotension was defined as middle arterial pressure (MAP) below 60 mmHg.

All data were recorded by means of an online-based case report form.

### Diagnosis of delirium

Delirium was assessed by using the Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC). Members of a research team supervised by delirium specialists, consisting of physicians, medical students and study nurses, conducted the assessment.

NU-DESC is a five-item scale containing orientation, behaviour, communication, illusion and psychomotor retardation. Every component is rated on a scale from zero to two points. A cumulated score of two or more points is considered as POD positive [23].

The DSM-5 criteria are considered to be the gold standard for delirium diagnosis, however, it is protracted, requires extensive training and is often not practicable in a busy recovery room.

Because of the multicentric design of the original study with its high sample size, multiple delirium screening per patient and large team of assistance in data collection the NU-DESC method was used instead. NU-DESC was evaluated in the PACU showing a sensitivity of 95% and specificity of 87% with an average completion time of one minute.[24]

In postoperative inpatient treatment, with multiple screenings per day, NU-DESC had a sensitivity of 98% and specificity of 92%.[25]

Delirium was screened by the research team on admission in the PACU, on discharge from the PACU and on postoperative day one and three.

### Statistical analysis

All patients with recorded pre- and post-operative HB level were eligible for statistical analyses.

Patients who suffered from preoperative anaemia were excluded.

By using either a Chi-Square-Test, Mann-Whitney-U Test (when data is not normal distributed) or T-Test (normal distribution), the groups of patients with and without postoperative anaemia were analysed. A p-value of less than or equal to 0.05 was regarded as statistically significant. Due to the exploratory character of the analysis, no adjustment for multiple testing has been performed.

Results were depicted as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and frequencies with percentages (%). Ordinal variables were expressed as median with interquartile range [IQR].

Multiple logistic regression was carried out with statistically significant differences, to examine the associations of postoperative anaemia. Variables were selected if univariate tests showed statistical significance.

SPSS Version 21 was used for all statistical analysis and all indicated p-values were two-sided.

### Results

815 patients were considered as eligible for the study. However, 632 patients were excluded due to incomplete HB measurement (481) and preoperative anaemia (136) as well as 15

participants who left the study. Out of the remaining 183 participants 90 suffered from postoperative anaemia (according to WHO definition).

The final data set included 183 patients (Fig 1). The baseline characteristics of all included patients are illustrated in Table 1.

Table 1 demonstrates that patients with postoperative anaemia have a higher NYHA Score, a significant longer anaesthesia and cutting/suture time, a more severe procedure (POSSUM Score), a lower grade of vigilance (GCS) and a deeper sedation status (RASS) on admission in PACU. Furthermore, patients with postoperative anaemia had a transfusion of packed red cells (PRC) more often.

Additionally, POD occurred at a higher rate of 38.4% for inpatients who suffered from postoperative anaemia in comparison to 10.9% for inpatients without postoperative anaemia as well as a prolonged length of hospitalisation of 12.42 days compared to 7.75 days.

Ninety events of postoperative anaemia were recorded and nine categories were statistically significant. To keep the risk of overfitting low, we were able to include nine independent variables in the multiple logistic regression according to ten events per variable rule [26]. Postoperative GCS was excluded due to numerous missing values.

In the multiple logistic regression, the groups did not differ statistically significant in NYHA Score, surgical risk, transfusion of PRC, duration of anaesthesia, cutting/suture time and RASS on admission in PACU. Whereas the higher incidence of postoperative delirium ( $p = 0.012$ ) and the duration of hospitalisation ( $p = <0.001$ ) were statistically significant (Table 2). The chance to develop a POD is 3.949 (95% CI, 1.358–11.480), after adjustments (AAs) times higher for inpatients with postoperative anaemia.

The duration of hospitalisation was 7.75 days for inpatients without anaemia vs. 12.42 days for anaemic inpatients (OR = 1.186, 95% CI, 1.083–1.299, AAs).

## Discussion

The secondary analysis revealed that 90 of 183 patients suffered from postoperative anaemia. Patients who suffer from postoperative anaemia have an increased likelihood to sustain POD by almost four times AAs for their stadium of heart failure, severity of surgery, postoperative blood pressure, transfusion of PRC, duration of anaesthesia, heart rate before anaesthesia and RASS on admission in PACU. Despite the supervision by delirium specialists during data assessment, POD, if occurred, was not confirmed according to DSM-5 criteria. Hence, it is to be considered that this might have led to false positive testing in some cases. NU-DESC false positive POD testing was at 12.8% DESC and DSM criteria was recommended for confirmation [24].

The connecting link between postoperative anaemia and onset of POD could be an inadequate cerebral oxidative metabolism which can cause, among others, imbalance of neurotransmitter, collapse of the brain barrier and neuroinflammation which are under discussion to be a trigger for delirium [7]. In a study of 101 intensive care unit patients where oxygenation was measured by HB, haematocrit and pulse oximetry came to the conclusion that the occurrence of delirium during intensive care admission was associated with poorer oxygenation before onset [27].

Regarding the above, no surrogate parameter was used in the study cohort to clarify if anaemia caused a decreased cerebral oxygenation.

Due to the heterogenous definition of anaemia it proves to be challenging to compare earlier studies with the current one, which investigated postoperative anaemia and POD. An association between postoperative anaemia with a HB level equal to and below 9.7 g/dl [28] or postoperative haematocrit  $\leq 30\%$  [29], [30, 31] and POD has already been established.

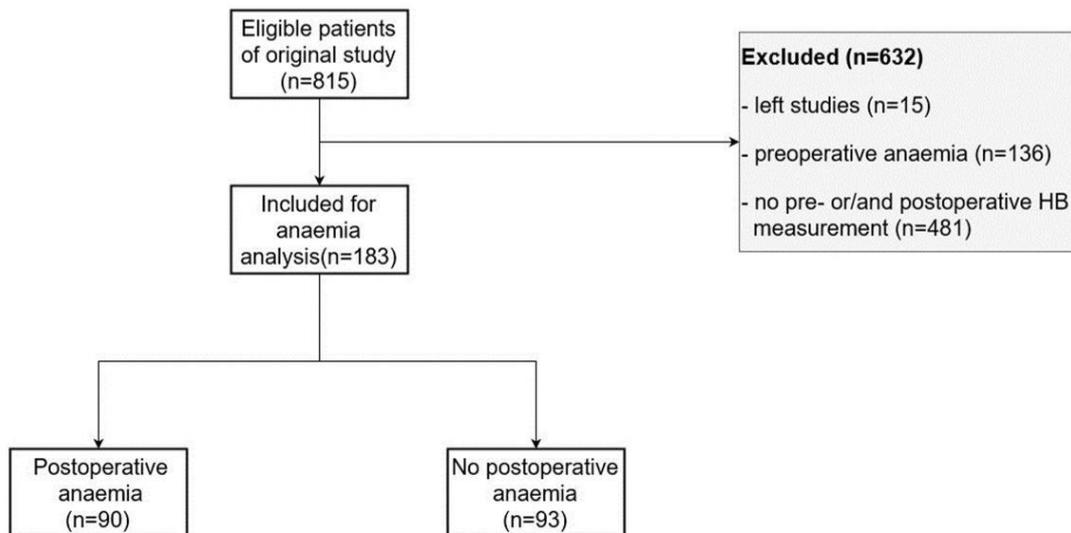


Fig 1. Flowchart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325.g001>

According to another study there is no significant association between POD and variable severity of anaemia comparing 8–10 g/dl and above 10 g/dl [32].

To address the heterogeneity of definition of anaemia in prior studies, the worldwide validated sex specific WHO definition of anaemia was used and successfully demonstrated its association with POD.

POD triggered by anaemia might have more extensive clinical consequences than POD of other origin, however, this extends beyond the scope of this research but should be investigated in further studies.

A recent study examined clinical phenotypes of delirium during critical illness of 1040 patients and their severity of subsequent long-term cognitive impairment in a prospective cohort design. The study distinguished between sedative-associated, hypoxic, septic, metabolic and unclassified delirium. One of the findings was that the duration of hypoxic, septic and sedative-associated delirium is associated with long-term cognitive impairment. Whereas the duration of a metabolic delirium is not. Hypoxic delirium was defined as hypoxemia or shock [33]. However, it is questionable if an anaemia related delirium has the same long-term impacts.

Another key finding of the analysis is the significantly prolonged hospital stay of patients diagnosed with postoperative anaemia (7.75 compared to 12.42 days) AAs. A prospective observation of 550 patients who underwent surgery due to a hip fracture supports this finding. Whereas a higher postoperative HB level shortens the length of hospital admission [34].

In the analysis it turned out that one of the avoidable causes for postoperative anaemia is iron deficiency. According to a prospective study on patients undergoing hip surgery [35], iron deficiency without anaemia leads to a more frequent preoperative transfusion of blood cells [36], a lowered intravenous iron supplementation transfusion rate, 30-day mortality rate and shortened duration of hospitalisation. Additionally, the majority of surgical patients who

Table 1. Characteristics of all included patients.

|  | Postoperative anaemia<br>n = 90 |         | No postoperative anaemia<br>n = 93 |       | p-value         |
|--|---------------------------------|---------|------------------------------------|-------|-----------------|
| <b>Demographics</b>                      |                                 |         |                                    |       |                 |
| Age [years]                              | 68.5                            | ±14.9   | 66.1                               | ±13   | 0.260           |
| Female Gender                            | 39                              | 43.3%   | 47                                 | 50.5% | 0.329           |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ]                 | 27.5                            | ±5.9    | 27.5                               | ±6.9  | 0.995           |
| Smoker                                   | 15                              | 16.7%   | 23                                 | 24.7% | 0.179           |
| Daily consume of alcohol                 | 7                               | 8.3%    | 14                                 | 18.2% | 0.064           |
| Atrial fibrillation                      | 18                              | 20.0%   | 10                                 | 10.8% | 0.082           |
| ASA                                      | 3                               | [1]     | 3                                  | [1]   | 0.097           |
| NYHA                                     | 0                               | [2]     | 0                                  | [0]   | < <b>0.001*</b> |
| <b>Intraoperative parameters</b>         |                                 |         |                                    |       |                 |
| Surgical Risk                            | 3                               | [2]     | 2                                  | [1]   | <b>0.001*</b>   |
| Hypotension before anaesthesia           | 0                               | 0%      | 0                                  | 0%    | -               |
| Heart rate before anaesthesia [bpm]      | 70                              | [18]    | 74                                 | [14]  | 0.85            |
| Crystalloid infusion in [ml]             | 2035.3                          | ±1317.0 | 1984                               | ±1566 | 0.820           |
| Colloid infusion [ml]                    | 198.1                           | ±512.7  | 178                                | ±444  | 0.658           |
| Transfusion of packed red cells          | 14                              | 16.5%   | 6                                  | 6.7%  | <b>0.042*</b>   |
| Transfusion of fresh-frozen-plasma       | 10                              | 11.8%   | 6                                  | 6.7%  | 0.242           |
| Transfusion of thrombocyte concentrate   | 7                               | 8.2%    | 3                                  | 3.2%  | 0.163           |
| Duration of anaesthesia [min]            | 217.9                           | ±92.8   | 165.3                              | ±82.7 | < <b>0.001*</b> |
| Duration of surgery [min]                | 140.1                           | ±80.6   | 101.2                              | ±68.9 | <b>0.001*</b>   |
| <b>Postoperative parameters</b>          |                                 |         |                                    |       |                 |
| POD                                      | 28                              | 38.4%   | 10                                 | 10.9% | < <b>0.001*</b> |
| PONV                                     | 17                              | 18.9%   | 14                                 | 15.1% | 0.489           |
| Hypotension on admission in RR/PACU      | 4                               | 4.4%    | 0                                  | (0%)  | 0.58            |
| Heart rate on admission in RR/PACU [bpm] | 85                              | [20]    | 80                                 | [20]  | 0.14            |
| RASS on admission in RR/PACU             | -1                              | [3]     | 0                                  | [1]   | < <b>0.001*</b> |
| GCS on admission in RR/PACU              | 15                              | [1]     | 15                                 | [0]   | <b>0.001*</b>   |
| Duration of hospital admission [days]    | 12.4                            | ±8.7    | 7.8                                | ±4.4  | < <b>0.001*</b> |

Study Group; No of Patients (%), median [IQR] or mean (± SD); IQR = interquartile range; BMI = body mass index; ml = millilitre; surgical risk measured by POSSUM; min = minutes; POD = postoperative delirium; PONV = postoperative nausea and vomiting; bpm = beats per minute; RR = recovery room; PACU = post-anaesthesia care unit; RASS = Richmond Agitation Scale; GCS = Glasgow Coma Scale; mv = missing values;

\*p < 0.05.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325.t001>

had iron deficiency without anaemia became anaemic after surgery [4]. This poses the question whether a potentially easy treatable iron deficiency is co-responsible for postoperative anaemia among the study cohort. Unfortunately, no data were collected on iron status for further evaluation.

Blood transfusion, regarded as the quickest and most effective treatment of acute anaemia, is discussed highly controversial in terms of POD. There are indications for both, increasing [32, 37] and decreasing [28, 38] POD incidences.

According to this analysis, perioperative transfusion of erythrocyte concentrates AAs, displayed in Table 2, had no statistically significant influence on postoperative anaemia.

Also, considering the risks of blood transfusion (e.g. higher rate of mortality and morbidity [39], neuroinflammation and cognitive impairment [40]), the utilization of effective remedies like iron infusions [35, 41], tranexamic acid [42], bipolar sealer [43] and cell-saver [44] to avoid

**Table 2. Results from multiple logistic regression, associations of postoperative anaemia.**

| Covariables                     |   | p-values      | Odds Ratio (95%- confidence interval) |
|---------------------------------|---|---------------|---------------------------------------|
| Duration of hospitalisation     | < | <b>0.001*</b> | 1.186 (1.083–1.1.299)                 |
| POD                             |   | <b>0.012*</b> | 3.949 (1.358–11.480)                  |
| NYHA                            |   | 0.651         | 1.120 (0.685–1.831)                   |
| Surgical risk                   |   | 0.610         | 1.141 (0.688–1.892)                   |
| Transfusion of packed red cells |   | 0.643         | 0.708 (0.165–3.046)                   |
| Duration of anesthesia          |   | 0.260         | 0.990 (0.973–1.007)                   |
| Duration of surgery             |   | 0.147         | 1.015 (0.995–1.035)                   |
| RASS on admission in RR/PACU    |   | 0.133         | 0.764 (0.538–1.085)                   |

surgical risk measured by POSSUM; POD = postoperative delirium; RR = recovery room; PACU = post-anaesthesia care unit; RASS = Richmond Agitation Scale;

\*p < 0.05.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325.t002>

allogenic blood transfusion should be fully exhausted [45]. For example, a perioperative iron therapy showed a lower 30-day mortality rate and a reduction in blood transfusions [46]. The perioperative use of tranexamic acid preserved a higher postoperative HB level reducing the length of hospitalisation [47].

Postoperative anaemia is likely to have even more extensive consequence. A study of 152,757 inpatient treatments highlighted that patients who were discharged with a mild anaemia (HB level of 11-12g/dl) showed a higher risk of re-admission within 30 days after discharge [48]. It would have been of great interest to extend the data set of this study to investigate the HB level at discharge and related re-admission rates.

### Limitations of this secondary analysis

Perioperative HB measurement was a secondary endpoint in the study, leading to a high rate of missing values in the dataset and the applied methods do not necessarily establish causality.

Delirium was assessed using NU-DESC, which is not considered as the gold standard, however proved to be effective for data collection due to its lower application level. Even though, it showed a very sensitive score in the PACU with a high specificity and a 12,8% false positive delirium rate. For this purpose, confirmation with DSM-5 criteria was recommended but not performed in the course of this study[24].

Blood transfusion itself can trigger neuroinflammation and predispose patients to develop POD [40]. Hence, statistical analysis could potentially be skewed.

In the evidence- and consensus-based guidelines of POD, published in 2017, screening for POD was recommended until the fifth postoperative day [18]. Due to the fact that data have been collected between October 2013 and August 2016, POD was screened just until the third postoperative day.

### Conclusion

Postoperative anaemia occurs frequently for surgical patients. According to the findings of this analysis, patients with postoperative anaemia potentially have a significantly higher risk of POD and a prolonged hospital stay. However, whether the prevention of postoperative anaemia would lead to a lower incidence of POD and shorten hospitalisation remains unclear and could be subject to further studies. Additional trials are needed to standardize an approach for the detection, prevention and treatment of anaemia as a possible risk factor for POD and prolonged hospital stay.

### Supporting information

**S1 File. Overview of the Study Protocol in German.**  
(PDF)

**S2 File. Overview of the Study Protocol in English.**  
(PDF)

### Acknowledgments

CESARO study group: Anika Müller, Anja Heymann, Peter K. Zahn, Konstanze Plaschke, Vera von Dossow, Diane Bitzinger, Eberhard Barth, Markus Meister, Peter Kranke, Claudia D. Spies. Assistance with the study: the authors thank Nicole Altenbeck, Michael Gruber, Anja Hesse-Imdahl, Dominik Höchter, Daniel Keller, Carola Loew, Bernhard Michels, Katrin Reinhold, Elias Schaupp, Christoph Schramm, Sara Schulz, Birgit Sprinz, York Zausig and Niklas Zinn for their assistance in data collection, a warm thanks to Jochen Kruppa for statistical support and Michael Dollak for language considerations.

### Author Contributions

**Conceptualization:** Anika Mueller.

**Data curation:** Julius Valentin Kunz, Claudia D. Spies, Anika Mueller.

**Formal analysis:** Miriam Sieg, Anika Mueller.

**Funding acquisition:** Claudia D. Spies.

**Investigation:** Julius Valentin Kunz, Anika Mueller.

**Methodology:** Miriam Sieg, Anika Mueller.

**Project administration:** Claudia D. Spies, Anika Mueller.

**Resources:** Claudia D. Spies.

**Software:** Claudia D. Spies.

**Supervision:** Claudia D. Spies.

**Validation:** Anika Mueller.

**Visualization:** Julius Valentin Kunz, Anna Bichmann, Anika Mueller.

**Writing – original draft:** Julius Valentin Kunz, Anna Bichmann.

**Writing – review & editing:** Claudia D. Spies, Miriam Sieg, Anika Mueller.

### References

1. Organization WH. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. Geneva. World Health Organization: technical report series; no. 405.: 1968.
2. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015; 102(11):1314–24. Epub 2015/09/10. <https://doi.org/10.1002/bjs.9861> PMID: 26349842.
3. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011; 378(9800):1396–407. Epub 2011/10/11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61381-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61381-0) PMID: 21982521.
4. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery:

- a multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015; 32(3):160–7. Epub 2015/01/08. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000202> PMID: 25564780.
5. Choi YJ, Kim SO, Sim JH, Hahm KD. Postoperative Anemia Is Associated with Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Total Hip Replacement Arthroplasty: A Retrospective Study. *Anesth Analg.* 2016; 122(6):1923–8. Epub 2015/10/10. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001003> PMID: 26451518.
  6. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, et al. Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg.* 2015; 261(6):1207–14. Epub 2014/06/03. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000732> PMID: 24887982; PubMed Central PMCID: PMC4247993.
  7. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013; 21(12):1190–222. Epub 2013/11/12. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.09.005> PMID: 24206937.
  8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
  9. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med.* 2017; 22(5):387–97. Epub 2017/08/09. <https://doi.org/10.1177/1358863X17721639> PMID: 28784053.
  10. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(422):195–200. Epub 2004/06/10. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000128649.59959.0c> PMID: 15187857.
  11. 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. Epub 2014/07/01. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000107> PMID: 24979586.
  12. 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.* 2016; 12(7):766–75. Epub 2016/04/23. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.005> PMID: 27103261; PubMed Central PMCID: PMC4947419.
  13. 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. Epub 2017/05/10. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002483> PMID: 28481752; PubMed Central PMCID: PMC5515637.
  14. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, et al. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care.* 2013; 17(5):R257. Epub 2013/10/31. <https://doi.org/10.1186/cc13084> PMID: 24168808; PubMed Central PMCID: PMC4057091.
  15. 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. Epub 2017/09/28. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.08.034> PMID: 28947274.
  16. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 1996; 275(11):852–7. Epub 1996/03/20. PMID: 8596223.
  17. Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth.* 2012; 59(3):304–20. Epub 2012/02/09. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9658-4> PMID: 22311257.
  18. 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. Epub 2017/02/12. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594> PMID: 28187050.
  19. Muller 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. Epub 2018/11/16. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000888> PMID: 30431498.
  20. Neary WD, Heather BP, Earnshaw JJ. The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). *Br J Surg.* 2003; 90(2):157–65. Epub 2003/01/30. <https://doi.org/10.1002/bjls.4041> PMID: 12555290.
  21. Reith FC, Van den Brande R, Synnot A, Gruen R, Maas AI. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2016; 42(1):3–15. Epub 2015/11/14. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4124-3> PMID: 26564211.

22. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2003; 289(22):2983–91. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983> PMID: 12799407.
23. 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. Epub 2005/04/29. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.07.009> PMID: 15857740.
24. 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. Epub 2008/07/08. <https://doi.org/10.1093/bja/aen193> PMID: 18603528.
25. Radtke FM, Franck M, Schust S, Boehme L, Pascher A, Bail HJ, et al. A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward. *World journal of surgery*. 2010; 34(3):487–94. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0376-9> PMID: 20066416.
26. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49(12):1373–9. Epub 1996/12/01. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3) PMID: 8970487.
27. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM. Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics*. 2006; 47(1):56–61. Epub 2005/12/31. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.47.1.56> PMID: 16384808.
28. van der Zanden V, Beishuizen SJ, Scholtens RM, de Jonghe A, de Rooij SE, van Munster BC. The Effects of Blood Transfusion on Delirium Incidence. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(8):748–53. Epub 2016/05/29. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.008> PMID: 27233490.
29. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998; 105(5):380–4. Epub 1998/11/27. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00292-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00292-7) PMID: 9831421.
30. Lee TC, Yang LC, Chen HJ. Effect of patient position and hypotensive anesthesia on inferior vena caval pressure. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998; 23(8):941–7; discussion 7–8. Epub 1998/05/15. <https://doi.org/10.1097/00007632-199804150-00019> PMID: 9580963.
31. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, Abe Y, Nobukiyo M, Sigeta T, et al. Postoperative delirium in spine surgery. *Spine J*. 2006; 6(2):164–9. Epub 2006/03/07. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.06.010> PMID: 16517388.
32. Behrends M, DePalma G, Sands L, Leung J. Association between intraoperative blood transfusions and early postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(3):365–70. Epub 2013/03/19. <https://doi.org/10.1111/jgs.12143> PMID: 23496244; PubMed Central PMCID: PMC4529289.
33. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(3):213–22. Epub 2018/03/07. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6) PMID: 29508705.
34. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. The Effect of Perioperative Anemia on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Hip Fracture. *J Orthop Trauma*. 2004; 18(6):369–74. <https://doi.org/10.1097/00005131-200407000-00007> PMID: 15213502; PubMed Central PMCID: PMC1454739.
35. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005; 125(5):342–7. Epub 2005/03/25. <https://doi.org/10.1007/s00402-005-0809-3> PMID: 15789233.
36. Piednoir P, Allou N, Driss F, Longrois D, Philip I, Beaumont C, et al. Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(11):796–801. Epub 2011/09/03. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32834ad97b> PMID: 21885979.
37. Huang J, Sprung J, Weingarten TN. Delirium following total joint replacement surgery. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019; 19(1):81–5. Epub 2018/07/10. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.3653> PMID: 29984677; PubMed Central PMCID: PMC6387679.
38. Blandfort S, Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Blood transfusion strategy and risk of postoperative delirium in nursing homes residents with hip fracture. A post hoc analysis based on the TRIFE randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(3):459–66. Epub 2016/06/03. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0587-5> PMID: 27251666.
39. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery.

- Anesthesiology. 2011; 114(2):283–92. Epub 2011/01/18. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182054d06> PMID: 21239971.
40. Tan H, Bi J, Wang Y, Zhang J, Zuo Z. Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med.* 2015; 43(8):e276–86. Epub 2015/04/11. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001023> PMID: 25860202; PubMed Central PMCID: PMC4506264.
  41. Kim SK, Seo WY, Kim HJ, Yoo JJ. Postoperative Intravenous Ferric Carboxymaltose Reduces Transfusion Amounts after Orthopedic Hip Surgery. *Clin Orthop Surg.* 2018; 10(1):20–5. Epub 2018/03/23. <https://doi.org/10.4055/cios.2018.10.1.20> PMID: 29564043; PubMed Central PMCID: PMC5851850.
  42. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, et al. Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37(21):E1336–42. Epub 2012/07/10. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318266b6e5> PMID: 22772572.
  43. Marulanda GA, Ragland PS, Seyler TM, Mont MA. Reductions in blood loss with use of a bipolar sealer for hemostasis in primary total knee arthroplasty. *Surg Technol Int.* 2005; 14:281–6. Epub 2006/03/10. PMID: 16525984.
  44. Elmalky M, Yasin N, Rodrigues-Pinto R, Stephenson J, Carroll C, Smurthwaite G, et al. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. *Spine J.* 2017; 17(7):977–82. Epub 2017/03/23. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.03.004> PMID: 28323241.
  45. WHA63.12—Availability, Safety and Quality of Blood Products. WHA resolution; Sixty-third World Health Assembly, 2010; s; 2018. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19998en/>
  46. Schack A, Berkfors AA, Ekeloef S, Gogenur I, Burcharth J. The Effect of Perioperative Iron Therapy in Acute Major Non-cardiac Surgery on Allogenic Blood Transfusion and Postoperative Haemoglobin Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2019. Epub 2019/03/03. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04971-7> PMID: 30824959.
  47. Khan N, Troelsen A, Husted H. Prevention of post-operative anaemia in hip and knee arthroplasty—a systematic review. *Dan Med J.* 2015; 62(12):A5170. Epub 2015/12/02. PMID: 26621400.
  48. Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang A, Chagin K, et al. Magnitude of Anemia at Discharge Increases 30-Day Hospital Readmissions. *J Patient Saf.* 2017; 13(4):202–6. Epub 2014/09/05. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000138> PMID: 25186980.

### **2.3 Anticholinerges Potential der Langzeitmedikation ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs**

In dieser Arbeit sollte ein Zusammenhang zwischen der präoperativ vorliegenden anticholinergen Belastung der Dauermedikation, gemessen an Hand der anticholinergen Medikamenten-Skala (Anticholinergic Drug Scale, ADS), und einem postoperativen Delir bei älteren Malignompatient:innen über 65 Jahren untersucht werden.

Es handelt sich um eine retrospektive Sekundäranalyse einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie, die an zwei tertiären Universitätsklinika durchgeführt wurde. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei denen eine chirurgische Behandlung von gastrointestinalen, urogenitalen oder gynäkologischen Malignomerkrankungen vorgesehen war, untersucht.

Der primäre Endpunkt der Sekundäranalyse war die Wechselwirkung zwischen der Einnahme von Dauermedikamenten mit anticholinergem Potential (gemessen anhand der ADS) und dem Auftreten eines postoperativen Delirs. Die klinischen Parameter der Patient:innen und die Erfassung der Dauermedikation, anhand derer die ADS-Werte berechnet wurden, wurden präoperativ ermittelt. Das postoperative Delirscreening wurde für insgesamt sieben Tage nach der Operation anhand validierter Messwerte durchgeführt. Unabhängige Assoziationen zwischen ADS und POD wurden mittels multivariater logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Insgesamt wurden 651 Patient:innen (Durchschnittsalter: 71,8 Jahre; 68,5 % Männer) analysiert. Von ihnen entwickelten 66 Patient:innen (10,1 %) ein postoperatives Delir. Der ADS-Score war unabhängig mit dem Auftreten eines POD assoziiert (ein höherer ADS pro Punkt mit einer OR 1.496; 95 % CI 1,09 – 2,05;  $p=0,01$ ). Außerdem waren das Alter (pro Jahr OR 1.06; 95 % CI 1,01 – 1,11;  $p=0,03$ ) und der ASA-Status (OR 2.16; 95 % CI 1,22 – 3,83;  $p=0,01$ ) sowie der Aufenthalt auf der Intensivstation (ja vs. nein OR 2.8; 95 % CI 1,57 – 4,998;  $p < 0,01$ ), unabhängig voneinander mit einem POD assoziiert.

Anhand dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die Bewertung der Dauermedikation auf anticholinerges Potential mit der ADS eine kosteneffektive, nicht-invasive Methode ist, um ältere Malignompatient:innen mit einem erhöhten Risiko für ein POD zu identifizieren.<sup>87</sup>

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/ j.jclinane.2019.109632

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden und ist mit der DOI: 10.1016/ j.jclinane.2019.109632 unter folgendem Link abrufbar: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109632>

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

**Anika Mueller**, Claudia D. Spies, Rahel Eckardt, Bjoern Weiss, Anne Pohrt, Klaus-Dieter Wernecke, Maren Schmidt, on behalf of the PERATECS-Group

J Clin Anesth 2020; 61:109632; DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632

## **2.4 Effekte einer perioperativen Dexmedetomidine-Gabe auf die Inzidenz des postoperativen Delirs bei kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen operativen Patientinnen und Patienten: eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie**

Ein Delir tritt häufig nach großen nicht-kardiochirurgischen und kardiochirurgischen Operationen auf und ist insbesondere mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit, postoperativen neurokognitiven Dysfunktionen, verlängertem Krankenhausaufenthalt sowie einer höheren Anzahl an postoperativen Komplikationen und Morbidität assoziiert. Ziel der vorliegenden NEURODEX-Studie war es, die Auswirkungen einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf das Auftreten eines postoperativen Delirs bei Patientinnen und Patienten mit großen nicht-kardiochirurgischen und kardiochirurgischen Operationen zu untersuchen.

Bei der NEURODEX-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, in die 63 Patient:innen im Alter von  $\geq 60$  Jahren eingeschlossen wurden, die sich einer größeren offenen abdominal-chirurgischen Operation oder einem Aorto-Coronaren-Venen-Bypass mit Einsatz der Herzlungenmaschine unterzogen. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines postoperativen Delirs, das mit der *Confusion Assessment Method* für Intensiv- und Normalstation ermittelt wurde. Die Bewertung des Delirs erfolgte zweimal täglich bis zum 5. postoperativen Tag und zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus (maximal 14. postoperativer Tag).

Es zeigte sich, dass die perioperative Gabe von Dexmedetomidin mit einer geringeren Inzidenz von postoperativen Delirien innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage einhergeht (43,8 % in der Placebo-Gruppe gegenüber 17,9 % in der Dexmedetomidin-Gruppe,  $P = 0,038$ ). Der Schweregrad des Delirs, der mit der *Intensive Care Delirium Screening Checklist* ermittelt wurde, war in beiden Gruppen vergleichbar, mit einem mittleren Maximalwert von 1,54 (in der Placebo-Gruppe) bzw. 1,68 (in der Dexmedetomidin-Gruppe),  $P = 0,767$ . In der Dexmedetomidin-Gruppe starb kein Patient/keine Patientin, während in der Placebo-Gruppe fünf (15,6 %) Patient:innen innerhalb von drei Monaten nach der Operation verstarben,  $P = 0,029$ .

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass bei Patient:innen im Alter von  $\geq 60$  Jahren, die sich einer größeren kardiochirurgischen oder großen intraabdominalen Operation

unterziehen, die präventive Gabe von Dexmedetomidin mit einer geringeren Inzidenz des postoperativen Delirs verbunden zu sein scheint.<sup>88</sup>

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial.

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden und ist mit der DOI: 10.1111/anae.15469 unter folgendem Link abrufbar: <https://doi.org/10.1111/anae.15469>.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

Jeroen van Norden, Claudia D. Spies, Friedrich Borchers, Mandy Mertens, Johannes Kurth, Johanna Heidgen, Anne Pohrt, **Anika Mueller**

Anaesthesia. 2021; 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

## **2.5 In einer Sekundäranalyse einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie blockiert Dexmedetomidin die cholinerge Dysregulation bei der Entstehung eines Delirs bei Patientinnen und Patienten mit größeren Operationen**

Um den Brückenschlag zwischen sympathischer Wirkung einerseits und parasympathischer Protektion andererseits aufzuzeigen, untersuchten wir eine mögliche Dexmedetomidinwirkung in der Parasympathikusachse an Hand der perioperativen Cholinesterase-Aktivitäten innerhalb der NEURODEX-Studie. Dexmedetomidin als Alpha-2 Adrenozeptor Agonist mit antiinflammatorischen und antidelirigen Eigenschaften reduziert wie oben gezeigt die Wahrscheinlichkeit an einem postoperativen Delir zu erkranken. Nun wurde sekundär der Einfluss von Dexmedetomidin auf die Acetylcholinesterase (AChE) und Butyrylcholinesterase (BChE) als Biomarker sowohl für POD als auch für den Schweregrad einer akuten Entzündung untersucht.

Dazu wurde eine Sekundäranalyse der randomisierten, doppel-verblindeten, placebo-kontrollierten NEURODEX-Studie (Originalarbeit 5) durchgeführt. Es wurden die Verläufe der perioperativen Cholinesterase-Aktivitäten von 56 Patient:innen analysiert, die präoperativ und zweimal postoperativ gemessen wurden.

Dabei führte Dexmedetomidin zu keiner Veränderung der AChE-Aktivität und bewirkte eine rasche Erholung der BChE-Aktivität nach einem anfänglichen Rückgang, während Placebo einen signifikanten Rückgang beider Cholinesterase-Aktivitäten zeigte. Zu keinem Zeitpunkt konnten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen werden.

Diese Daten lassen vermuten, dass Dexmedetomidin ein POD über eine Veränderung des cholinergen entzündungshemmenden Signalwegs (*cholinergic anti-inflammatory pathway* = CAIP) lindern könnte. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den direkten Zusammenhang zwischen Dexmedetomidin und der Cholinesterase-Aktivität aufzuzeigen.<sup>89</sup>

Die Darstellung der Studie orientiert sich am Abstract der Originalpublikation:

## Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

In a secondary analysis from a randomised, double-blind placebo-controlled trial Dexmedetomidine blocks cholinergic dysregulation in delirium pathogenesis in patients with major surgery.

Yanite Jacob, Bill Schneider, Claudia Spies, Maria Heinrich, Clarissa von Haefen, Widuri Kho, Anne Pohrt, and **Anika Müller**

Sci Rep. 2023; 13: 3971. DOI: 10.1038/s41598-023-30756-z

Bezugsquelle: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30756-z>



OPEN

# In a secondary analysis from a randomised, double-blind placebo-controlled trial Dexmedetomidine blocks cholinergic dysregulation in delirium pathogenesis in patients with major surgery

Yanite Jacob<sup>1,4</sup>, Bill Schneider<sup>1,4</sup>, Claudia Spies<sup>1</sup>, Maria Heinrich<sup>1,2</sup>, Clarissa von Haefen<sup>1</sup>, Widuri Kho<sup>1</sup>, Anne Pohrt<sup>3</sup> & Anika Müller<sup>1</sup>✉

Dexmedetomidine is an alpha-2 adrenoreceptor agonist with anti-inflammatory and anti-delirogenic properties. Pathogenesis of postoperative delirium (POD) includes cholinergic dysfunction and deregulated inflammatory response to surgical trauma. Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) are discussed as biomarkers for both POD and severity in acute inflammation. To show whether there is a link between blood cholinesterase activities and dexmedetomidine, we performed a secondary analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial that recently showed a lower incidence of POD in the dexmedetomidine group. Abdominal or cardiac surgical patients aged  $\geq 60$  years were randomised to receive dexmedetomidine or placebo intra- and postoperatively in addition to standard general anaesthesia. We analysed the course of perioperative cholinesterase activities of 56 patients, measured preoperatively and twice postoperatively. Dexmedetomidine resulted in no change in AChE activity and caused a rapid recovery of BChE activity after an initial decrease, while placebo showed a significant decrease in both cholinesterase activities. There were no significant between-group differences at any point in time. From these data it can be assumed that dexmedetomidine could alleviate POD via altering the cholinergic anti-inflammatory pathway (CAIP). We advocate for further investigations to show the direct connection between dexmedetomidine and cholinesterase activity.

Dexmedetomidine is a highly selective alpha-2-adrenoreceptor agonist with specific sympatholytic effects that is commonly used for sedation, analgesia, and anxiolysis in the intensive care unit<sup>1,2</sup>. Sedation is mediated without significant respiratory depression by decreasing brain activity in the locus coeruleus<sup>1</sup>. In the perioperative setting, dexmedetomidine has been shown to significantly reduce the need for hypnotics and opioids<sup>3-5</sup>. Common side effects include hypotension and bradycardia<sup>6</sup>. The recently published SPICE III trial showed that dexmedetomidine reduces 90-day mortality in elderly patients (over 65 years of age) compared with other sedation regimens, regardless of the reason for admission. In contrast, younger patients with nonoperative status had a high probability of increased 90-day mortality<sup>7</sup>. Furthermore, dexmedetomidine has anti-delirogenic<sup>8-10</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CCM, CVK), Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Charité Platz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Berlin Institute of Health (BIH), Anna-Louisa-Karsch 2, 10178 Berlin, Germany. <sup>3</sup>Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. <sup>4</sup>These authors contributed equally: Yanite Jacob and Bill Schneider. ✉email: anika.mueller@charite.de

and anti-inflammatory properties, the latter of which may attenuate an excessive inflammatory response after surgery<sup>11</sup>.

Dexmedetomidine has been shown to reduce the incidence of postoperative delirium (POD) when used during surgery or in the intensive care unit<sup>8,12,13</sup>. POD is characterized by disturbance of attention and awareness that starts acutely (e.g. after surgery) with a tendency to fluctuate, and at least one additional disturbance in cognition, and is associated with high mortality, ranging from 24 to 50%<sup>14,15</sup>. While the molecular mechanisms underlying the anti-delirigenic potential of dexmedetomidine are still unknown, several anti-inflammatory mechanisms have already been described<sup>16–24</sup>, including the enhancement of the cholinergic anti-inflammatory pathway (CAIP)<sup>25–28</sup>. Indeed, one of the hypothesised molecular mechanisms of POD is the deregulation of the CAIP caused by cholinergic deficiency, leading to increased inflammation<sup>29–33</sup>.

The CAIP acts as an immunological reflex that links the nervous and immune systems. Consisting of the efferent part of the vagus nerve, the neurotransmitter acetylcholine (ACh), and the alpha 7 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$ nAChR), the CAIP mediates the cholinergic regulation of inflammation. Following tissue damage or infection, it becomes activated by the release of pro-inflammatory cytokines and in turn controls the immune response via ACh, which binds to the  $\alpha 7$ nAChR on immune cells<sup>34–36</sup>. This ultimately leads to a dose-dependent inhibition of pro-inflammatory cytokine production (e.g., tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6) by suppressing the activation of NF- $\kappa$ B particularly in the spleen<sup>37–39</sup>. In contrast, the synthesis and secretion of anti-inflammatory cytokines (e.g., IL-10) are maintained<sup>39</sup>.

In mice with LPS-induced inflammation, pre-emptive administration of dexmedetomidine attenuated NF- $\kappa$ B activation and the production of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$  at both the mRNA and protein levels in the spleen<sup>40</sup>. Consistent with these results, Kho et al. also found an effect of dexmedetomidine on cholinesterases in the spleen of rats<sup>41</sup>.

The acetylcholine hydrolysing enzymes acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) degrade ACh. AChE is found in all excitable tissues, in most erythrocytes, in immune cells, and in placental tissue and hydrolyzes ACh with a very high affinity. AChE is inhibited at high acetylcholine concentrations. BChE (also called as “pseudo” or “plasma” cholinesterase) is found ubiquitously throughout the body, particularly in the liver, blood serum, pancreas and central nervous system. In the brain, BChE is located mainly in glial and endothelial cells. It hydrolyses with a lower affinity ACh and non-choline esters, and is not inhibited by higher ACh concentrations<sup>42</sup>.

The regulation of AChE and BChE is still the subject of ongoing research. However, previous results from cell cultures and animal experiments indicate that during inflammation, the expression and activity in particular of AChE is modulated in a cell-specific manner by a direct interaction with the  $\alpha 7$ nAChR, but also by the binding of NF- $\kappa$ B to the AChE promoter gene<sup>43–45</sup>.

An association between cholinesterase enzyme activity and the occurrence of POD has been proposed by several studies, suggesting that lower activity even preoperatively puts patients at risk for POD<sup>46–51</sup>. However, given the differences in perioperative activity profiles of cholinesterases, this remains controversial. In addition, there is evidence for an indicative role of cholinesterases in systemic inflammation<sup>52–54</sup>. In this regard, especially BChE activity seems to be a promising candidate for clinical use, because it correlates negatively with conventional inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), with shorter time of latency and rapid determination by point-of-care measurement<sup>55–58</sup>.

Dexmedetomidine is a particularly interesting drug in this context, as it has an anti-inflammatory effect on the one hand and an anti-delirigenic potential on the other. Moreover, to the best of our knowledge, there have been no clinical reports of a possible effect of dexmedetomidine on cholinesterase activities.

Based on all these considerations, we hypothesise that dexmedetomidine has an influence on peripheral cholinesterase activities, potentially related to its anti-delirigenic and anti-inflammatory effects. To examine this hypothesis, we used data from the NEURODEX trial, a double-blind randomised controlled trial, which showed that perioperative administration of dexmedetomidine resulted in a significantly lower incidence of POD<sup>8</sup>. Therefore, this secondary analysis investigates whether the use of dexmedetomidine in addition to general anaesthesia alters the perioperative course of AChE and BChE activity.

## Methods

**Study design and population.** This is a secondary analysis of the prospective, randomised, double-blind placebo-controlled NEURODEX trial that took place between July 2014 and July 2018<sup>8</sup>. The primary outcome of this study was the postoperative incidence of delirium as measured by CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the intensive care unit) or CAM (Confusion Assessment Method for normal wards) twice daily until the fifth postoperative day. The trial was approved by the regional ethics committee of Berlin, Germany (Landesamt für Gesundheit und Soziales, Approval Number 13/0491-EK 11) and was registered in the EU clinical trials register (2013–000,823–15) and the American National Institute of Health register (NCT02096068 on 26/03/2014). Inclusion and exclusion criteria are stated in our recent publication about the primary outcome as well as randomization process<sup>8</sup>. After written informed consent, the elderly patients were randomly assigned to dexmedetomidine or placebo group. The requirement for inclusion in this secondary analysis was the existence of a complete series of measurements of perioperative AChE and BChE activity. Patients with incomplete values were not included.

All patients received general anaesthesia induced with propofol and were maintained with either propofol or sevoflurane. All measures and procedures were performed in accordance with relevant guidelines and regulations. Our hospital pharmacy prepared syringes with dexmedetomidine or placebo, blinding both physicians and investigators. Starting ten minutes after induction, patients received either 0.7  $\mu$ g/kg adjusted body weight (ABW)/h continuously or an equivalent volume of normal saline. The dose was reduced to 0.4  $\mu$ g/kg ABW/h

30 min before the end of surgery. After arrival at the ICU, the dose was further reduced, but could be increased again to achieve a RASS score between 0 and -1. During surgery, bradycardia as a side effect of dexmedetomidine was treated either by administration of orciprenaline or dose reduction of the syringe driver, containing either dexmedetomidine or placebo.

For analysis, we classified patients according to anticholinergic burden of their permanent medication taken at home. The Anticholinergic Drug Scale (ADS) developed by Carnahan and his colleagues<sup>59</sup> with originally four items was dichotomized into 0 (no preoperative anticholinergic burden) and 1 (level of anticholinergic burden  $\geq 1$ ) to evaluate whether possible alterations of cholinesterase activity by these medications were balanced between groups.

**Baseline measurements.** The following baseline measurements were analysed: age, sex, Body Mass Index (BMI), American Society of Anaesthesiology Physical Score (ASA PS), quantity of preoperative long-term agents taken by the patient, polypharmacy defined as more than five preoperative long-term agents, Anti-cholinergic Drug Scale (ADS) of the long-term agents, type of surgery, incision-suture time, applied volume of placebo or dexmedetomidine.

Complementary to the baseline characteristics, opioid, anaesthetic, and red blood cell transfusion requirements were recorded from the intraoperative data as potential influencing factors on cholinesterase activities.

**Cholinesterase activity.** Cholinesterase activities were measured in all the whole blood samples drawn from arterial lines or venepuncture at three different points in time: preoperatively (on the evening before surgery or right before anaesthesia induction), 15 min after surgery, and the next morning after surgery at 8 a.m. ( $\pm 1$  h). We analysed the samples with the portable point-of-care photometry test kit and machine "ChE check mobile" according to the instructions of the manufacture (SECURETEC, Neubiberg, Germany). This test kit applies a modified Ellmann reaction according to Worek et al. to determine the activity of AChE (normalized to haemoglobin U/g Hb) and BChE (U/l). The testing was performed immediately after collecting the blood sample.

In order to compare cholinesterase activities between delirium and no delirium, we first adjusted the delirium incidence for our observation period. Patients were classified as delirium positive if they were positively detected with the CAM/CAM-ICU at least once until the first postoperative day.

**Statistical analysis.** Baseline and intraoperative characteristics were expressed as median and lower and upper quartile, or frequencies with percentages. Descriptive statistics were computed for the dexmedetomidine group and the placebo group, heterogeneity between groups was assessed using Chi<sup>2</sup> tests and Mann-Whitney U tests. Changes in cholinesterase activities over time within the group were assessed using Friedman rank analysis and the differences at each time point were compared using Mann-Whitney U tests. All testing was two-sided using a significance level of 0.05 to indicate statistical significance. Analyses were conducted with SPSS 25 [IBM SPSS Statistics® Version 25, IBM Germany, Ehningen, Germany] for Macintosh.

**Institutional review board statement.** The trial was approved by the regional ethics committee of Berlin, Germany (Landesamt für Gesundheit und Soziales, Approval Number 13/0491-EK 11) and was registered in the EU clinical trials register (2013-000823-15) and the American National Institute of Health register (NCT02096068).

## Results

We screened 484 patients for eligibility that were scheduled to receive either elective coronary artery bypass graft surgery with reduced left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$ , or major abdominal surgery. 63 patients could be included according to inclusion and exclusion criteria. Three patients withdrew from enrolment as explained in our previous publication, yielding 60 patients. After merging preoperative cholinesterase measurements from the day before surgery with surgery day values, 56 cases (median age 69 years, 29% female) of complete cholinesterase activity measurements could be included in the analyses, while four cases had to be excluded because of missing cholinesterase values (see flow chart, Fig. 1).

**Baseline characteristics did not differ between placebo and dexmedetomidine group.** Baseline characteristics of the patients included in the present study differed slightly from our previously reported trial in the same population because four patients had to be excluded from analysis of cholinesterase activity, as stated in the methods<sup>8</sup>. Table 1 depicts the following baseline measurements. Of 56 patients included, 30 received standard general anaesthesia and 26 dexmedetomidine in addition. Median age did not differ significantly between the placebo group (69 years) and the dexmedetomidine group (71.5 years). Female patients were a minority in both groups, but the frequencies of female patients were not significantly different between placebo (30%) and dexmedetomidine (26.9%). There was also no significant difference between placebo and dexmedetomidine regarding Body Mass Index (median 27.1 m<sup>2</sup>/kg). About half of the population in both groups were patients with severe disease which limits activity (ASA PS III) or severe disease posing a constant threat to life (ASA PS IV). Most of the surgeries in both groups were abdominal (median 78.6%), only 21.4% were cardiac surgeries. Because preoperative medication can influence the cholinergic system, we analysed baseline values of the quantity of preoperative agents, the frequency of polypharmacy (intake of more than five different agents per day) and the number of cholinergic agents. Polypharmacy was frequent (55.4%) and 14.3% had at least one item on the ADS, with no significant differences between the two groups. Importantly, the applied volume of

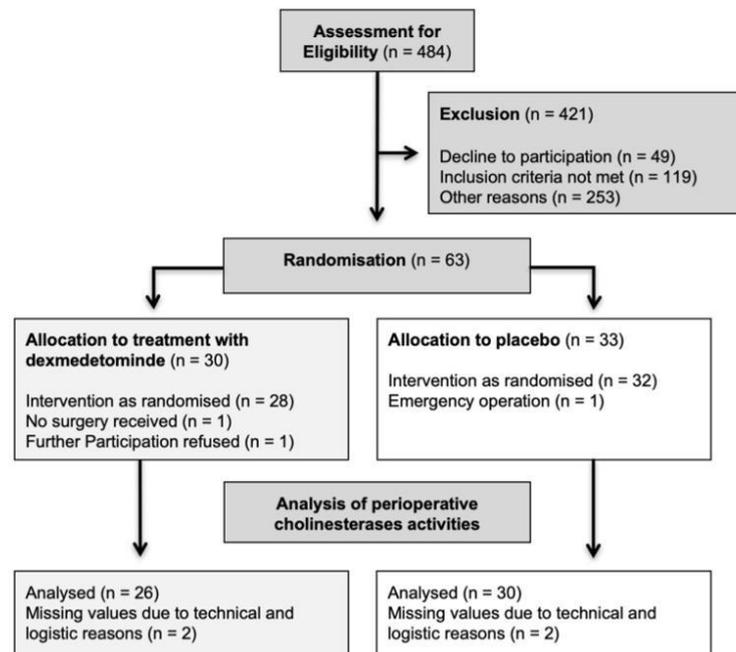


Figure 1. CONSORT flow chart.

substance containing the agent in the dexmedetomidine group and the volume of placebo substance did not differ. Of interest, the baseline parameter with the lowest, yet not significant *P*-value was the incision-suture time. By tendency, it was faster in the dexmedetomidine (3.58 h) than in the placebo group (4.45 h).

**Intraoperative opioid, anaesthetic, and transfusion requirements are comparable in both groups.** In addition to baseline characteristics, we evaluated intraoperative opioid, anaesthetic and transfusion requirements, as these factors may potentially influence cholinesterase activity. There was no difference found between the two groups in regard to these measurements (Table 2).

**AChE and BChE activities decrease postoperatively in placebo treated patients, but remain stable in dexmedetomidine treated patients.** Enzyme activity of AChE in the placebo group changed significantly over the course of the three points in time preoperatively, directly after surgery and on postoperative day one, with an overall decline in activity (Fig. 2). In contrast, in the dexmedetomidine group, AChE activity did not change significantly in the course of these three points in time, despite a tendency of upregulated enzyme activity. The course of BChE activity showed a significant change in the placebo-treated patients and indicated a postoperative decline. In the dexmedetomidine group, BChE values decreased directly after surgery and increased again on postoperative day one. Nonetheless, this change in enzyme activity was significant over all three points in time.

Regarding between-group comparisons, neither preoperative baseline values nor postoperative values of AChE and BChE activity showed any significant difference between dexmedetomidine and placebo treated patients (Table 3).

**Cholinesterase activities in patients with or without delirium.** AChE activities tends to decrease postoperatively in patients with delirium more, but remain stable in patients without delirium, while BChE activities decrease postoperatively in both, patients with and without delirium (Fig. 3).

## Discussion

The present study shows for the first time in human subjects that dexmedetomidine combined with general anaesthesia leads to a stable perioperative AChE activity in blood of patients with major abdominal or cardiac surgery. In contrast, general anaesthesia alone leads to a significant decrease in enzyme activity.

|   | All<br>n = 56 (100%) | Placebo<br>n = 30 (53.6%) | Dex<br>n = 26 (46.4%) | P-value            |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Age (years)                               |                      |                           |                       |                    |
| Median [IQR]                              | 69 [65–75.5]         | 69 [65–75]                | 71.5 [62–76]          | 0.928 <sup>b</sup> |
| Sex                                       |                      |                           |                       |                    |
| Female                                    | 16 (28.6%)           | 9 (30%)                   | 7 (26.9%)             | 0.799 <sup>a</sup> |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                    |                      |                           |                       |                    |
| Median [IQR]                              | 27.1 [24.4–30.50]    | 27.29 [24.9–32.10]        | 26.78 [23.4–30]       | 0.465 <sup>b</sup> |
| ASA PS                                    |                      |                           |                       |                    |
| III+IV                                    | 29 (51.8%)           | 15 (50%)                  | 14 (53.8%)            | 0.774 <sup>a</sup> |
| Quantity of preoperative agents           |                      |                           |                       |                    |
| Median [IQR]                              | 5 [3–7]              | 5 [3.8–6]                 | 5 [2.75–8]            | 0.710 <sup>b</sup> |
| Polypharmacy with ≥ 5 preoperative agents |                      |                           |                       |                    |
| ADS                                       | 31 (55.4%)           | 17 (56.7%)                | 14 (53.8%)            | 0.832 <sup>a</sup> |
| ≥ 1                                       | 8 (14.3%)            | 3 (11.1%)                 | 5 (20%)               | 0.375 <sup>a</sup> |
| Type of surgery                           |                      |                           |                       |                    |
| Abdominal                                 | 44 (78.6%)           | 24 (75.0%)                | 20 (78.6%)            | 0.780 <sup>a</sup> |
| Cardiac                                   | 12 (21.4%)           | 6 (25%)                   | 6 (21.4%)             |                    |
| Incision-suture time, hours               |                      |                           |                       |                    |
| Median [IQR]                              | 4.31 [3–5.83]        | 4.45 [3.6–5.9]            | 3.58 [2.45–5.8]       | 0.135 <sup>b</sup> |
| Applied volume of placebo/ Dex            |                      |                           |                       |                    |
| Median [IQR]                              | 83.20 [51.9–115.5]   | 76.3 [59–111.6]           | 84.8 [46–123.6]       | 0.961 <sup>b</sup> |

**Table 1.** Baseline characteristics of 56 patients. Statistical analysis was conducted between patients receiving standard general anaesthesia (Placebo) and dexmedetomidine in addition to general anaesthesia (Dex). ASA PS American Society of Anaesthesiology Physical Score, BMI Body Mass Index, ADS anticholinergic drug scale of preoperative long-term medications, Dex dexmedetomidine, IQR interquartile range. <sup>a</sup>Categorical variables analysed by Chi<sup>2</sup> test. <sup>b</sup>Continuous variables analysed by Mann–Whitney U test.

This is in line with findings of Nemoto and colleagues who studied the effect of intravenous propofol, midazolam and dexmedetomidine on the extracellular concentration of acetylcholine in the cerebral cortex of rats<sup>60</sup>. Propofol and midazolam led to a decrease in acetylcholine release, whereas they found no significant change after administration of dexmedetomidine. In contrast, dexmedetomidine-mediated activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in animal models of neuropathic pain enhances analgesia by increasing ACh release in the spinal cord, whereas stimulation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors results in inhibition of acetylcholine release under normal circumstances<sup>61</sup>. Kho et al. investigated the effect of dexmedetomidine on acetylcholine expression and AChE activity in the cortex, hippocampus, and spleen in rats with LPS-induced inflammation. In the spleen, dexmedetomidine exerts an activating effect on AChE and prevents an LPS-induced decrease in AChE activity. Additionally, the dexmedetomidine-mediated increase in AChE did not correlate with a decrease in ACh, nor did it coincide with an increase in apoptosis markers, indicating that AChE may also have played other roles than ACh hydrolysis<sup>61</sup>. In fact, Soreq and colleagues pointed out, that AChE also has “non-classical” effects, such as neurogenesis, synaptogenesis as well as haematopoiesis and thrombopoiesis<sup>62</sup>. In a small clinical study of 48 patients who had undergone major pancreatic surgery with or without splenectomy, the postoperative decrease in BChE activity was attenuated in patients with splenectomy compared to patients with a preserved spleen<sup>63</sup>. This highlights the integral role of the spleen in the CAIP and is consistent with the experimental work of Hoover and colleagues. They found that cholinergic function in the spleen is enhanced in sepsis by mechanisms of gene expression and reduction in cholinesterase activity, which facilitates cholinergic transmission<sup>64</sup>. Furthermore, they hypothesised that because choline is also a selective agonist for  $\alpha_7$ nAChRs and because the spleen lacks high-affinity choline transporters, the resulting prolonged presence of extracellular choline enhances cholinergic signalling in the spleen<sup>65</sup>.

We observed that patients treated with dexmedetomidine had stable AChE and rapidly recovering BChE activity, whereas they showed a lower incidence of POD in the primary study<sup>8</sup>. This may be related to the anti-inflammatory and immunomodulatory properties of dexmedetomidine. Deregulation of the CAIP caused by cholinergic deficiency leads to increased inflammation with neuroinflammation, which in turn promotes the development of POD<sup>31–33</sup>.

AChE plays a key role in cholinergic transmission by hydrolysing ACh at maximum rate, thereby maintaining not only cholinergic transmission but also the recycling process of ACh synthesis, where the absence of one component can lead to cholinergic dysfunction. Early animal studies demonstrated a central decrease in ACh synthesis and release in old age<sup>66,67</sup>. The present analysis focuses on elderly surgical patients with predominantly abdominal or high-risk cardiac surgery who are particularly affected by severe surgical trauma and long surgical duration with correspondingly high anaesthetic and opioid requirements. These factors influencing cholinergic transmitter balance, coincide with a predisposed population of high susceptibility to postoperative complications and may promote the development of POD. Furthermore, in the postoperative course of the CESARO study, a

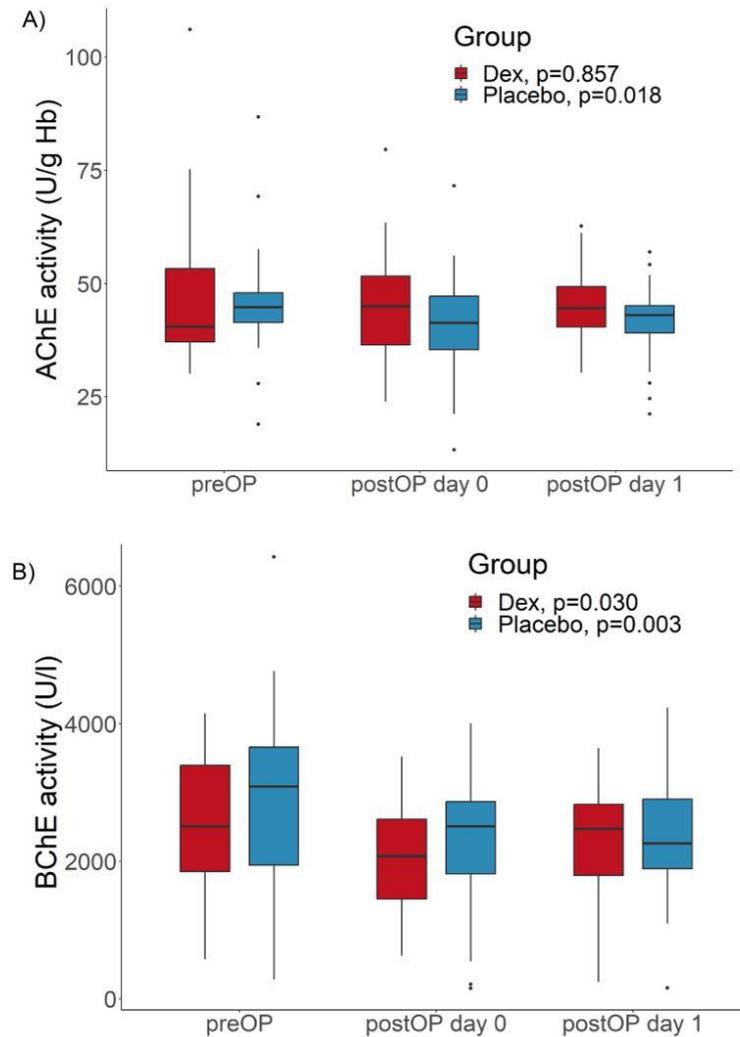
|                         | Placebo<br>n = 30 (53.6%) | Dex<br>n = 26 (46.4%) | P-value            |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|
| Midazolam premedication |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 8 (26.7%)                 | 5 (19.2%)             | 0.511 <sup>a</sup> |
| Propofol bolus          |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 29 (96.7%)                | 26 (100%)             | 0.732 <sup>a</sup> |
| Cum., mg; Median [IQR]  | 180 [150–200]             | 185 [140–200]         | 0.706 <sup>b</sup> |
| TIVA with propofol      |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 6 (20%)                   | 9 (34.6%)             | 0.454 <sup>a</sup> |
| mg/kg/h; Median [IQR]   | 3.77 [3.33–5.91]          | 3.65 [3.0–4.96]       | 0.680 <sup>b</sup> |
| Sevoflurane             |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 1.45 [1.25–1.75]          | 19 (73.1%)            | 0.426 <sup>a</sup> |
| et vol%; Median [IQR]   | 21 (70.0%)                | 1.37 [1.15–1.55]      | 0.126 <sup>b</sup> |
| Desflurane              |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 10 (33.3%)                | 7 (26.9%)             | 0.386 <sup>a</sup> |
| et Vol%; Median [IQR]   | 4.44 [4.10–4.81]          | 3.86 [3.45–4.55]      | 0.079 <sup>b</sup> |
| Fentanyl                |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 24 (80%)                  | 20 (76.9%)            | 0.642 <sup>a</sup> |
| Cum., mg; Median [IQR]  | 0.5 [0.36–0.93]           | 0.44 [0.40–0.75]      | 0.661 <sup>b</sup> |
| Sufentanil              |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 6 (20.0%)                 | 7 (26.9%)             | 0.369 <sup>a</sup> |
| Cum., µg; Median [IQR]  | 194 [102.53–298.73]       | 201 [100–235]         | 0.886 <sup>b</sup> |
| Rocuronium              |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 18 (60%)                  | 15 (57.7%)            | 0.188 <sup>a</sup> |
| Cum., mg; Median [IQR]  | 67.5 [50–100]             | 90 [80–115]           | 0.061 <sup>b</sup> |
| Cisatracurium           |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 13 (43.3%)                | 11 (42.3%)            | 0.372 <sup>a</sup> |
| Cum., mg; Median [IQR]  | 17 [13–25.50]             | 15 [15–20]            | 0.600 <sup>b</sup> |
| RBC Transfusion         |                           |                       |                    |
| n (%)                   | 4 (13.3%)                 | 3 (11.5%)             | 0.421 <sup>a</sup> |
| Cum., ml; Median [IQR]  | 320 [308.5–744.75]        | 620 [310–620]         | 0.372 <sup>b</sup> |

**Table 2.** Intraoperative opioid, anaesthetic and transfusion requirements of 56 patients. Statistical analysis was conducted between patients receiving standard general anaesthesia (Placebo) and dexmedetomidine in addition to general anaesthesia (Dex). *Cum.* cumulative dose in all patients, *Dex* Dexmedetomidine, *IQR* Interquartile range. *n* (%) number of patients who received the drug or transfusion at least once (expressed as percentage), *RBC* red blood cell, *TIVA* totally intravenous anaesthesia. <sup>a</sup>Categorical variables analysed by Chi<sup>2</sup> test. <sup>b</sup>Continuous variables analysed by Mann–Whitney U test.

lower recovery of AChE activity was observed in the older subjects than in the younger ones. The authors argue that this effect is related to a decrease in regulatory capacity of the cholinergic system with age<sup>51</sup>.

BChE activity continuously decreased in placebo treated patients, whereas in dexmedetomidine treated patients, there was an increase on the first postoperative day compared to directly postoperative. On the one hand, this might be related to the fact that BChE activity is more susceptible to confounding factors, such as the outcome of hemodilutional cardiopulmonary bypass or malignancy<sup>42</sup>. On the other hand, BChE activity also responds rapidly to inflammation with a decrease in activity<sup>55</sup>. Characteristically for a negative acute phase protein, BChE activity has repeatedly been shown to be a prognostic biomarker for disease severity in acute inflammatory conditions such as sepsis, trauma, and burns<sup>55–58,68</sup>. Thereby, a clear pattern of BChE activity was observed: After an initial decrease in BChE activity, a sustained low level of activity was associated with higher morbidity and mortality, whereas an increase in activity during the course of the disease was considered as a sign of recovery and a better outcome<sup>56,57</sup>. However, because in the present study cholinesterases were measured only up to the first postoperative day, it can be merely speculated how BChE would have developed at later points in time in patients treated with dexmedetomidine.

Regarding the underlying physiological mechanism, Xiang and colleagues demonstrated that intraperitoneal administration of dexmedetomidine in mice augmented the electric activity of the cervical vagus nerve<sup>27</sup>. Furthermore, dexmedetomidine led to reduced levels of systemic inflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-6). Interestingly, the anti-inflammatory effect of dexmedetomidine was also abolished by the administration of an antagonist at the α7nAChR, suggesting that dexmedetomidine has an influence on the CAIP. In similarly designed animal models, dexmedetomidine also reduced pro-inflammatory cytokine levels directly in the brain of rats<sup>69</sup> and protected against cognitive dysfunction following systemic inflammation<sup>20,70</sup>. Moreover, Ohta and his colleagues investigated the anti-inflammatory effect of dexmedetomidine in patients with sepsis<sup>71</sup>. Patients treated



**Figure 2.** Activities of cholinesterases. (A) Activities of acetylcholinesterase (AChE) (B) Activities of butyrylcholinesterase (BChE) before (preOP), 15 min after (postOP day 0) and one day after surgery (postOP day 1) compared between patients receiving standard general anaesthesia (Placebo, blue, n = 30) or general anaesthesia combined with perioperative dexmedetomidine (Dex, red, n = 26). The Boxplots show median and IQR (lower and upper hinges). *P*-values compare values of all three points in time within each group, using the Friedman rank analysis.

with dexmedetomidine in addition to standard intensive care had significantly lower levels of the inflammatory markers CRP and PCT.

Although the few publications on the role of cholinesterases in POD yield inconsistent findings, they highlight the close relationship between the cholinergic system, perioperative inflammation and POD. In a cohort observational study of patients undergoing arthroplasty surgery, Cerejeira and colleagues found a correlation between low preoperative esterase activity and a change in blood CRP concentration<sup>47</sup>. Strikingly, this correlation was only found in patients with delirium but not in patients without POD. Additionally, a study by Adam

| AChE (U/g Hb)   | preOP                   | postOP day 0            | postOP day 1            |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Placebo         | 44.80 [40.88; 48.05]    | 41.35 [33.43; 47.50]    | 43.05 [38.08; 45.63]    |
| Dex             | 40.50 [36.78; 54.90]    | 45.00 [35.93; 53.30]    | 44.60 [40.23; 49.73]    |
| <i>P</i> -value | 0.388                   | 0.194                   | 0.257                   |
| BuChE (U/l)     | preOP                   | postOP day 0            | postOP day 1            |
| Placebo         | 3087.9 [1871.4; 3721.2] | 2511.7 [1686.1; 2889.9] | 2260.1 [1876.7; 2927.1] |
| Dex             | 2511.8 [1766.2; 3418.6] | 2074.4 [1436.2; 2618.1] | 2474.4 [1701.4; 2874.7] |
| <i>P</i> -value | 0.194                   | 0.293                   | 0.908                   |

**Table 3.** Activities of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) before (preOP), 15 min after (postOP day 0) and one day after surgery (postOP day 1) compared between patients receiving standard general anaesthesia (Placebo,  $n = 30$ ) or general anaesthesia combined with perioperative dexmedetomidine (Dex,  $n = 26$ ). Tables show medians with interquartile ranges. *P*-values compare values at individual points in time between both groups with the Mann–Whitney U test.

and colleagues of patients undergoing cardiac surgery also found that POD correlated with decreased AChE activity before and after surgery, confirming that pre-existing altered cholinergic function may be a risk marker for POD<sup>46</sup>. Consistent with these reports, a recently published prospective observational study investigated the relationship between POD and cholinesterases in elderly non-cardiac surgery patients<sup>48</sup>. Both cholinesterases were found to be significantly lower postoperatively in patients with POD compared to those without POD. The authors of that study speculate that postoperatively decreased AChE and BChE activity in POD patients might be a response to already decreased acetylcholine levels before surgery. However, we cannot confirm this with our analysis, as the preoperative values in both groups are within the reference range. Nevertheless, it is quite interesting that the baseline values of both cholinesterase activities were lower in the dexmedetomidine than in the placebo group, although this is not statistically significant. Given the studies suggesting that low cholinesterase activity preoperatively increases the risk of POD<sup>46–51</sup>, one could speculate whether, without treatment with dexmedetomidine, the incidence of delirium might have been even higher in this group than in the placebo group.

In contrast to our results, a study in cardiac surgery patients showed no difference in postoperative measurements of AChE and BChE between patients with and without POD<sup>72</sup>. In addition, Mueller and her colleagues reported upregulated AChE in patients with POD and considered this as a compensatory mechanism for cholinergic deficit to provide new metabolites for acetylcholine synthesis<sup>51</sup>.

**Strengths and limitations.** This secondary analysis was conducted using a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. To our knowledge, this is the first clinical trial to investigate the influence of intra- and postoperatively administered dexmedetomidine on the perioperative course of AChE and BChE. Overall, the results of the present study strengthen the role of the cholinergic system in delirium pathogenesis and at the same time suggest a regulatory effect of dexmedetomidine on the cholinergic system.

The present study did not show a significant difference in postoperative changes of AChE activity between dexmedetomidine and placebo treated patients. This may be due to a relatively small population size. Administrative and technical limitations led to incomplete follow-up measurements in some subjects. Moreover, the trial was powered for the primary outcome of POD incidence on the one hand, on the other hand, baseline values of both groups showed large interquartile ranges pointing towards high variation. We used a portable point-of-care photometer, which was originally designed for the analysis of ChE inhibition in organophosphate poisoning.

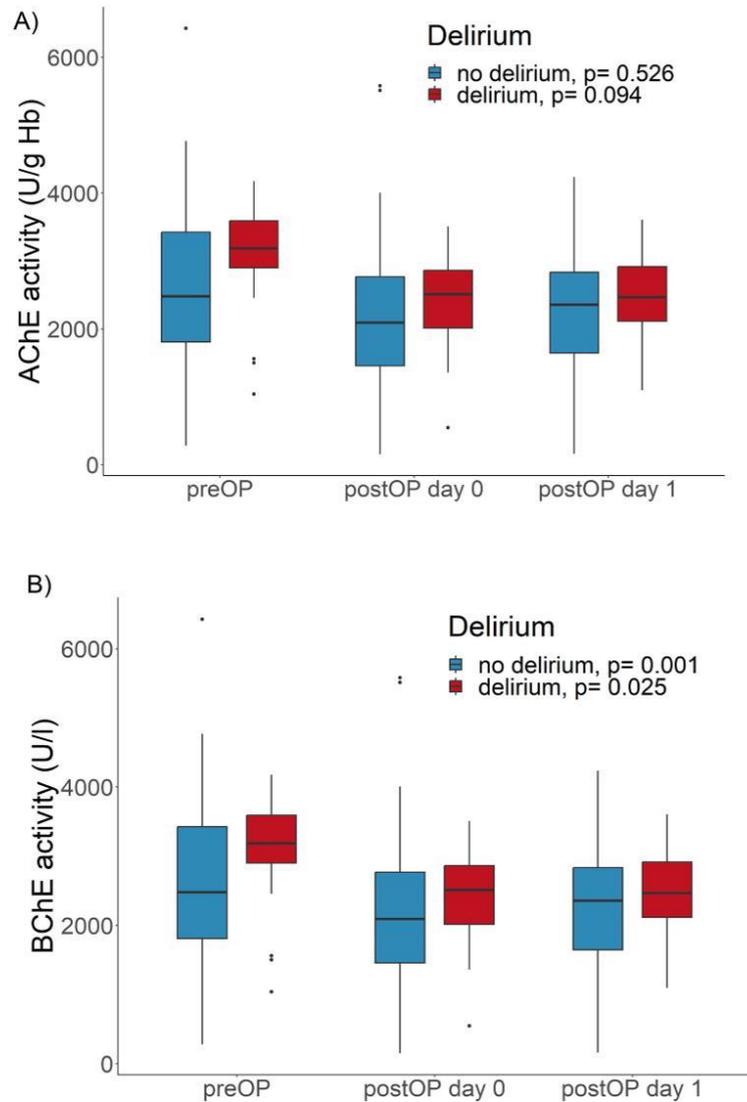
Cholinesterase activity is subject to a circadian rhythm<sup>73</sup>. This is a matter of ongoing research, also in the context of drugs for treatment of Alzheimer disease and optimal timing for their intake<sup>74</sup>. In our study, preoperative values were measured either on the evening before surgery or in the morning before surgery.

Therefore, preoperative values are likely influenced by circadian fluctuation. In our opinion, strict timing of AChE and BChE measurements could yield more homogenous results and significant between-group differences. Considering the existing difference between the groups in terms of their baseline esterase activities (AChE: 44.80 vs. 40.5 and BChE: 3088 vs. 2512), we have to assume that the preoperative values were probably influenced by circadian fluctuations. In our opinion, strict timing of AChE and BChE measurements could lead to more homogeneous baseline activity values and significant differences in activity progression between the groups.

A further subdivision of the groups into patients who actually developed delirium or remained delirium-free was not made due to the already very small group sizes (a total of 14 with delirium, 3 of which were in the dexmedetomidine group). However, such an analysis would probably be helpful with a larger population to obtain more informative results. There is also limited interpretation of cholinesterase activities in the groups with and without delirium up to the first postoperative day (Fig. 3), as postoperative delirium is the very disease that dexmedetomidine is supposed to ameliorate.

It should also be considered that our patients were recruited from two distinct populations: major abdominal surgeries and coronary artery bypass graft surgeries. One could suppose that these populations are distinct from one another, for instance in regard to perioperative blood loss and subsequent transfusions which is usually higher in cardiac surgeries. It has already been demonstrated by John and her colleagues that these factors alter the course of perioperative cholinesterases in patients who underwent cardiac surgery<sup>75</sup>.

As pro-inflammatory markers such as CRP were not recorded in the primary database, we could not analyse the relationship between cholinesterase activity, inflammatory markers and dexmedetomidine.



**Figure 3.** Activities of cholinesterases. (A) Activities of acetylcholinesterase (AChE) (B) Activities of butyrylcholinesterase (BChE) before (preOP), 15 min after (postOP day 0) and one day after surgery (postOP day 1) compared between patients without delirium (no delirium, blue, n=42) or patients with delirium (delirium, red, n=14). The Boxplots show median and IQR (lower and upper hinges). P-values compare values of all three points in time within each group, using the Friedman rank analysis.

There is only limited literature about the regulation of cholinesterases, which makes it challenging to examine homogenous populations. A further limitation results from the lack of comparable studies on the effect of dexmedetomidine on cholinesterases. Accordingly, many reference studies have a different experimental design and comparability to our study is limited.

Therefore, we regard this secondary analysis rather as hypothesis-generating and we advocate for further investigations that are statistically powered for this question and that examine homogenous populations.

### Conclusion

The present secondary analysis of a randomised controlled trial points towards a possible association between the perioperative use of dexmedetomidine and the regulation of cholinesterase activities. Patients treated with dexmedetomidine had stable perioperative AChE activity levels and the initial postoperative decline in BChE activity recovered rapidly, whereas placebo-treated patients showed a steady postoperative decline in both enzyme activities. Since neuroinflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of POD, our data makes it tempting to speculate that dexmedetomidine may augment the CAIP by acting on cholinesterase activity, thereby alleviating POD.

### Data availability

The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author. The data are not publicly available due German data privacy protection regulations for clinical trials according to the Federal Institute for Drugs and Medical Devices.

Received: 4 January 2023; Accepted: 28 February 2023

Published online: 09 March 2023

### References

- Lee, S. Dexmedetomidine: present and future directions. *Korean J. Anesthesiol.* **72**(4), 323–330 (2019).
- Nelson, L. E. *et al.* The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* **98**(2), 428–436 (2003).
- Gurbet, A. *et al.* Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can. J. Anaesth.* **53**(7), 646–652 (2006).
- Ngwenyama, N. E. *et al.* Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr. Anaesth.* **18**(12), 1190–1195 (2008).
- Soliman, R. N. *et al.* Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. *Middle East J. Anaesthesiol* **21**(3), 325–334 (2011).
- Carollo, D. S., Nossaman, B. D. & Ramadhyani, U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr. Opin. Anaesthesiol* **21**(4), 457–461 (2008).
- Shehabi, Y. *et al.* Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* **47**(4), 455–466 (2021).
- van Norden, J., *et al.* The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*, 2021, 76.
- Su, X. *et al.* Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **388**(10054), 1893–1902 (2016).
- Wu, M. *et al.* Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* **50**, 33–42 (2018).
- Wang, K. *et al.* Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* **123**(6), 777–794 (2019).
- Chen, J., Yan, J. & Han, X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Exp. Ther. Med.* **5**(2), 489–494 (2013).
- Pasin, L. *et al.* Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **28**(6), 1459–1466 (2014).
- Brouquet, A. *et al.* Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann. Surg.* **251**(4), 759–765 (2010).
- Rudolph, J. L. *et al.* Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Geriatr. Soc.* **54**(6), 937–941 (2006).
- Chen, C. & Qian, Y. Protective role of dexmedetomidine in unmethylated CpG-induced inflammation responses in BV2 microglia cells. *Folia Neuropathol.* **54**(4), 382–391 (2016).
- Chen, J.-H. *et al.* Activation of  $\alpha_2$  adrenoceptor attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **8**(9), 10752–10759 (2015).
- Kim, E. *et al.* Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- $\kappa$ B pathway. *Neurosci. Lett.* **649**, 20–27 (2017).
- Li, B. *et al.* Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: A meta-analysis. *Sci. Rep.* **5**, 12342 (2015).
- Mei, B., Li, J. & Zuo, Z. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central  $\alpha_2$ A adrenoceptor. *Brain Behav. Immunol.* **91**, 296–314 (2021).
- Peng, M. *et al.* Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia. *J. Surg. Res.* **179**(1), e219–e225 (2013).
- Qiu, Z. *et al.* Dexmedetomidine inhibits neuroinflammation by altering microglial M1/M2 polarization through MAPK/ERK pathway. *Neurochem. Res.* **45**(2), 345–353 (2020).
- Rong, H. *et al.* The effects of dexmedetomidine pretreatment on the pro- and anti-inflammation systems after spinal cord injury in rats. *Brain Behav. Immunol.* **64**, 195–207 (2017).
- Yang, Y. F. *et al.* Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by down-regulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor  $\kappa$ B signalling pathway. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **44**(3), 353–361 (2017).
- Huang, D. Y. *et al.* Dexmedetomidine attenuates inflammation and pancreatic injury in a rat model of experimental severe acute pancreatitis via cholinergic anti-inflammatory pathway. *Chin. Med. J. (Engl)* **133**(9), 1073–1079 (2020).
- Kong, W. *et al.* Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice. *Am. J. Transl. Res.* **9**(11), 5040–5047 (2017).
- Xiang, H. *et al.* Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation* **37**(5), 1763–1770 (2014).

28. Zhu, Y. J. *et al.* Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Res.* **1644**, 1–8 (2016).
29. Androsova, G. *et al.* Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front. Aging Neurosci.* **7**, 112 (2015).
30. Inouye, S. K. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* **354**(11), 1157–1165 (2006).
31. Cerejeira, J. *et al.* The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.* **119**(6), 737–754 (2010).
32. Cerejeira, J., Lagarto, L. & Mukaetova-Ladinska, E. B. The immunology of delirium. *NeuroImmunoModulation* **21**(2–3), 72–78 (2014).
33. van Gool, W. A., van de Beek, D. & Eikelenboom, P. Systemic infection and delirium: When cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* **375**(9716), 773–775 (2010).
34. Tracey, K. J. The inflammatory reflex. *Nature* **420**(6917), 853–859 (2002).
35. Tracey, K. J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **9**(6), 418–428 (2009).
36. Tracey, K. J. Understanding immunity requires more than immunology. *Nat. Immunol.* **11**(7), 561–564 (2010).
37. Huston, J. M. *et al.* Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J. Exp. Med.* **203**(7), 1623–1628 (2006).
38. Huston, J. M. *et al.* Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. *J. Immunol.* **183**(1), 552–559 (2009).
39. Borovikova, L. V. *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* **405**(6785), 458–462 (2000).
40. Liu, Z. *et al.* The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine. *Springerplus* **4**, 800 (2015).
41. Kho, W. *et al.* Dexmedetomidine restores autophagic flux, modulates associated microRNAs and the cholinergic anti-inflammatory pathway upon LPS-treatment in rats. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **5**, 87 (2021).
42. Davis, L., Britten, J. J. & Morgan, M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* **52**(3), 244–260 (1997).
43. de Oliveira, P. *et al.* Cell-specific regulation of acetylcholinesterase expression under inflammatory conditions. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* **51**(2), 129–137 (2012).
44. Liu, E. Y. L. *et al.* Interacting with a 7 nAChR is a new mechanism for AChE to enhance the inflammatory response in macrophages. *Acta Pharm. Sin. B* **10**(10), 1926–1942 (2020).
45. Shaked, I. *et al.* MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase. *Immunity* **31**(6), 965–973 (2009).
46. Adam, E. H. *et al.* Cholinesterase alterations in delirium after cardiac surgery: A German monocentric prospective study. *BMJ Open* **10**(1), e031212 (2020).
47. Cerejeira, J. *et al.* The cholinergic system and inflammation: Common pathways in delirium pathophysiology. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**(4), 669–675 (2012).
48. Zhao, B., Ni, Y. & Tian, X. Low plasma cholinesterase activity is associated with postoperative delirium after noncardiac surgery in elderly patients: A prospective observational study. *Psychosomatics* **60**(2), 190–196 (2019).
49. Lin, X. *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.* **20**(1), 246 (2020).
50. Bosancic, Z. *et al.* Association of cholinesterase activities and POD in older adult abdominal surgical patients. *BMC Anesthesiol.* **22**(1), 293 (2022).
51. Muller, A. *et al.* Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur. J. Anaesthesiol.* **36**(2), 114–122 (2019).
52. Zujalovic, B. *et al.* AChE-activity in critically ill patients with suspected septic encephalopathy: A prospective, single-centre study. *BMC Anesthesiol.* **20**(1), 287 (2020).
53. Das, U. N. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation. *Med. Sci. Monit.* **13**(12), 214–221 (2007).
54. Bahloul, M. *et al.* Value of serum cholinesterase activity in the diagnosis of septic shock due to bacterial infections. *J. Intensive Care Med.* **32**(5), 346–352 (2017).
55. Zivkovic, A. R. *et al.* Reduced butyrylcholinesterase activity is an early indicator of trauma-induced acute systemic inflammatory response. *J. Inflamm. Res.* **9**, 221–230 (2016).
56. Zivkovic, A. R. *et al.* A sustained reduction in serum cholinesterase enzyme activity predicts patient outcome following sepsis. *Mediators Inflamm.* **2018**, 1942193 (2018).
57. Zivkovic, A. R. *et al.* Reduced serum butyrylcholinesterase activity indicates severe systemic inflammation in critically ill patients. *Mediators Inflamm.* **2015**, 274607 (2015).
58. Zivkovic, A. R. *et al.* Bedside-measurement of serum cholinesterase activity predicts patient morbidity and length of the intensive care unit stay following major traumatic injury. *Sci. Rep.* **9**(1), 10437 (2019).
59. Carnahan, R. M. *et al.* The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* **46**(12), 1481–1486 (2006).
60. Nemoto, C. *et al.* Effects of dexmedetomidine, midazolam, and propofol on acetylcholine release in the rat cerebral cortex in vivo. *J. Anesth.* **27**(5), 771–774 (2013).
61. Hayashida, K. & Eisenach, J. C. Spinal alpha 2-adrenoceptor-mediated analgesia in neuropathic pain reflects brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function. *Anesthesiology* **113**(2), 406–412 (2010).
62. Soreq, H. & Seidman, S. Acetylcholinesterase—new roles for an old actor. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**(4), 294–302 (2001).
63. Zivkovic, A. *et al.* Reduced serum cholinesterase activity indicates splenic modulation of the sterile inflammation. *J. Surg. Res.* **220**, 275–283 (2017).
64. Hoover, D. B. *et al.* Cholinergic leukocytes in sepsis and at the neuroimmune junction in the spleen. *Int. Immunopharmacol.* **81**, 106359 (2020).
65. Hoover, D. B. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol. Ther.* **179**, 1–16 (2017).
66. Gibson, G. E. & Peterson, C. Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine. *J. Neurochem.* **37**(4), 978–984 (1981).
67. Gibson, G. E., Peterson, C. & Jenden, D. J. Brain acetylcholine synthesis declines with senescence. *Science* **213**(4508), 674–676 (1981).
68. Schmidt, K. *et al.* Point-of-care measured serum cholinesterase activity predicts patient outcome following severe burns. *Burns* **47**(4), 863–872 (2021).
69. Paeschke, N. *et al.* Dexmedetomidine prevents lipopolysaccharide-induced microRNA expression in the adult rat brain. *Int. J. Mol. Sci.* **18**(9), 81 (2017).
70. Yamanaka, D. *et al.* Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. *J. Anesth.* **31**(1), 25–35 (2017).
71. Ohta, Y. *et al.* Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: A sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial. *Crit. Care* **24**(1), 493 (2020).

72. John, M. *et al.* Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. *J. Intensive Care* **5**(1), 29 (2017).
73. Han, S. *et al.* Mixed-effect circadian rhythm model for human erythrocyte acetylcholinesterase activity—application to the proof of concept of cholinesterase inhibition by acorn extract in healthy subjects with galantamine as positive control. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **68**(5), 599–605 (2012).
74. Wang, H. & Zhang, H. Reconsideration of anticholinesterase therapeutic strategies against Alzheimer's disease. *ACS Chem. Neurosci.* **10**(2), 852–862 (2019).
75. John, M. *et al.* Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. *J. Intensive Care* **5**, 29 (2017).

## Acknowledgements

Assistance with the study: The authors thank A. Lütz, B. Weiß, A. Astrath, M. Kuhmann, S. Heidgen, J. Thomas, F. Yürek, A. Wolf, T. Aslan, M. Isallari, S Rajput, S. Piper, J. Kruppa, and K. Scholtz. Maria Heinrich is a participant of the BIH Charité Digital Clinician Scientist Program funded by the Charité–Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health at Charité (BIH).

## Author contributions

This paper is based on the more comprehensive doctoral thesis of Y.J. Content and structure are following the doctoral thesis, highlighting the most important findings. Figures and tables were partially modified. The doctoral thesis will be published in German language on the open access repository of the Freie Universität Berlin (<https://refubium.fu-berlin.de>). So far there have not been publications in scientific journals with this subanalysis.

## Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The NEURODEX study received funding from Orion Corporation (Espoo, Finland). The financial contributor had no influence in study design, data collection, analysis, decision to publish or preparation of the article. ChE measurement kits were funded by Dr Franz Köhler Chemie (DFKC) GmbH (Bensheim, Germany). The financial contributor had no role in study design, data collection, analysis, decision to publish or preparation of the article.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.M.

Reprints and permissions information is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**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 Author(s) 2023

## 3 Diskussion

### 3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Originalarbeiten

Die CESARO-Studie (Originalarbeit 1) untersuchte 650 Patient:innen vor und nach Operationen, wobei 27,5 % ein postoperatives Delir entwickelten. Diejenigen mit Delir waren durchschnittlich älter und hatten mehr Gesundheitsprobleme. Cholinesterase-Aktivitäten (BuChE und AChE) nahmen postoperativ bei allen Patient:innen ab. Eine niedrigere BuChE-Aktivität war bei Delirpatient:innen vor und nach der Operation zu beobachten, während AChE höher aktiv war. Die multivariate Analyse ergab, dass Cholinesterasen allein keine klare Verbindung zum Delir hatten, aber die Einnahme anticholinerg wirkender Medikamente war bei Patient:innen mit Delir häufiger.

Die Studie zur postoperativen Anämie (Originalarbeit 2) wertete 183 Teilnehmer:innen der CESARO-Studie aus. Patient:innen mit postoperativer Anämie waren im Durchschnitt älter, hatten längere Narkose- und Operationszeiten sowie aufwändigere OP-Verfahren. Ihre Rate von postoperativem Delir war höher, und die Krankenhausaufenthalte waren länger. Die multivariable Analyse zeigte, dass das Delirrisiko bei Patient:innen mit Anämie etwa 4-fach höher war, und die Krankenhausverweildauer war etwa 1,2-fach länger. Postoperative Anämie könnte somit mit einem höheren Delirrisiko und längeren Krankenhausaufenthalten verbunden sein, insbesondere bei älteren Patient:innen oder größeren Operationen.

Die Untersuchung von 651 Krebspatient:innen (Originalarbeit 3) fokussierte auf die Beziehung zwischen anticholinergen Medikamenten und postoperativem Delir. Patient:innen mit Delir waren älter, hatten höhere ASA-Klassifikationen und mehr Begleiterkrankungen. Eine höhere Belastung durch anticholinerg wirkende Medikamente erhöhte unabhängig das Delirrisiko um das 2,2-fache. Delirpatient:innen zeigten auch längere Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Die Studie deutet darauf hin, dass die Belastung durch langfristige Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften ein unabhängiger Risikofaktor für postoperatives Delir bei Krebspatient:innen sein könnte.

Die Auswirkungen von Dexmedetomidin (Originalarbeit 4) wurden bei 60 Patient:innen untersucht. Die Inzidenz von postoperativem Delir war in der Dexmedetomidin-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe. Die Dexmedetomidin-Gruppe zeigte

stabilere Herzfrequenzen während der Operation, geringere Ängstlichkeitswerte am ersten Tag nach der Operation und eine niedrigere berichtete Schmerzintensität. Es gab keine Unterschiede bei der Delirschwere, kognitiven Funktion nach 90 Tagen, postoperativen Infektionen oder Schweregradscores. Insgesamt deutet die Studie darauf hin, dass Dexmedetomidin das Risiko für postoperatives Delir bei chirurgischen Eingriffen reduzieren kann.

Die sekundäre Analyse zur cholinergen Dysregulation durch Dexmedetomidin (Originalarbeit 5) zeigte keine signifikanten Veränderungen der präoperativen und postoperativen Aktivitäten der cholinergen Enzyme AChE und BChE zwischen Placebo- und Dexmedetomidin-Gruppe. In der Placebo-Gruppe nahmen die Aktivitäten postoperativ ab, während sie in der Dexmedetomidin-Gruppe stabil blieben oder tendenziell zunahmen. Die Studie legt nahe, dass Dexmedetomidin möglicherweise die cholinerge Dysregulation bei größeren chirurgischen Eingriffen blockiert.

### **3.2 Ätiologien des Delirs**

Die Ätiologie des postoperativen Delirs ist komplex und multifaktoriell. Die Entwicklung eines postoperativen Delirs hängt von der individuellen Vulnerabilität der Patient:innen ab, das heißt, nicht alle Patient:innen reagieren gleich auf die gleichen Faktoren. Einige Menschen sind anfälliger für das Auftreten eines Delirs aufgrund ihrer individuellen Anamnese, genetischer Faktoren, Alter, und anderer prädisponierender Bedingungen. Daher ist es besonders wichtig, dass das medizinische Personal bei der Behandlung von Patient:innen vor, während und nach der Operation diese individuellen Faktoren berücksichtigt, um das Risiko für ein postoperatives Delir zu minimieren. Früherkennung, präventive Maßnahmen und eine umfassende Behandlung können dazu beitragen, die Auswirkungen des postoperativen Delirs zu reduzieren.

#### **3.2.1 Narkose und anticholinerge Medikamente**

Die Verwendung von Anästhetika, anticholinergen Medikamenten sowie Hypnotika und Opioiden kann mit bestimmten Risiken für die Entstehung eines postoperativen Delirs verbunden sein. In der Intensivmedizin wurde vielfach gezeigt, dass eine Übersedierung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.<sup>82,90,91</sup> Ob eine Übersedierung

während einer Allgemeinanästhesie ebenfalls zu einem schlechteren Outcome führt, ist in der Literatur noch nicht eindeutig belegt, auch wenn es Hinweise darauf gibt, dass die intraoperative Narkosetiefe mittels EEG die Rate an postoperativem Delir verringert, indem sie längere Phasen sehr tiefer Anästhesie vermeidet.<sup>92</sup> Trotzdem wird die kontinuierliche EEG-Messung der Narkosetiefe auch zur Vermeidung von Übersedierung empfohlen.<sup>2,92</sup> Dies spiegelt sich auch in Originalarbeit 4 wieder, in der sich durch die additive Gabe von Dexmedetomidin zur Allgemeinanästhesie zwar die Delirinzidenz senken lässt, jedoch auch tiefere Narkoseindices intraoperativ gemessen wurden.<sup>88</sup> Die Verwendung von Dexmedetomidin führte zu einer Zunahme von Delta-Band-Aktivität und kohärenten Spindeloszillationen im frontalen Hirnbereich während der Hypnose, was einem spezifischen EEG-Muster für diese Substanz entspricht. In der NEURODEX-Studie erlebten über 70 % der untersuchten Patient:innen eine (zu) tiefe Anästhesie, wobei die Inzidenz in der Dexmedetomidin-Gruppe höher war.

Wie in Originalarbeit 3 gezeigt, können auch anticholinerg-wirksame Medikamente das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs erhöhen.<sup>87</sup> Besonders ältere Menschen sind anfällig für die Auswirkungen von Anticholinergika, da sie häufiger von Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen betroffen sind. Anticholinerge Medikamente werden während der Anästhesie zum Beispiel zur Behandlung von Allergien, Übelkeit und Erbrechen, aber auch gegen Schmerzen eingesetzt.<sup>63</sup> Nicht alle anticholinergen Medikamente haben das gleiche Risiko für Delirien, und die Auswirkungen können von Person zu Person variieren. Bei älteren Patient:innen oder Personen mit einer Vorgeschichte von kognitiven Defiziten sollte die Verwendung von anticholinergen Medikamenten sorgfältig abgewogen werden. Ferner sollte beim anästhesiologischen Vorgespräch das anticholinerge Potential der Dauermedikation (beispielsweise wie in Originalarbeit 3) ermittelt werden.<sup>87</sup> Dies ist ein weiterer individueller Faktor, der das postoperative Delirrisiko bestimmt. Ebenso geht eine Polypharmazie mit einem erhöhten Delirrisiko einher.<sup>93</sup>

### **3.2.2 Anämie und Herz-Kreislauffunktion**

In Originalarbeit 2 wurde gezeigt, dass Patient:innen mit postoperativer Anämie ein fast viermal höheres Risiko für ein postoperatives Delir haben.<sup>86</sup> Die Verbindung zwischen postoperativer Anämie und postoperativem Delir könnte auf einen unzureichenden zerebralen oxidativen Stoffwechsel zurückzuführen sein, der neurologische Ungleichgewichte und Neuroinflammation verursachen könnte.<sup>94</sup> Die

Untersuchung ergab auch einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt für Patient:innen mit postoperativer Anämie. Dabei ist ein präoperativer Eisenmangel eine vermeidbare Ursache für eine post-operative Anämie.

Neben der Anämie können auch kardiovaskuläre Störungen die zerebrale Sauerstoffversorgung durch eine Minderdurchblutung des Gehirns beeinträchtigen und so ein potentieller Auslöser eines postoperativen Delirs darstellen. Dies ist besonders bei kardiochirurgischen Patient:innen relevant, die per se ein deutlich erhöhtes Delirrisiko haben.<sup>95</sup> Unkontrollierte Hypotonien können die Gefahr von Durchblutungsstörungen im Gehirn erhöhen.<sup>96</sup> Besonders Schwankungen im Blutdruck können das Risiko für postoperatives Delir deutlich verstärken.<sup>97</sup>

Zur Prävention ist eine umfassende Bewertung vor der Operation, einschließlich der Erfassung von Anämie und kardiovaskulären Risikofaktoren, entscheidend, um intra- und postoperativ eine ausreichende Sauerstoffzufuhr sicherzustellen. Ein ganzheitlicher Ansatz, der präventive Maßnahmen für Anämie, Minderperfusion und kardiovaskuläre Risiken umfasst, kann dazu beitragen, das Risiko für postoperatives Delir zu minimieren. Diese Maßnahmen werden beispielsweise im sogenannten Patient Blood Management (PBM) vereint. PBM ist ein multidisziplinärer und patientenzentrierter Ansatz zur perioperativen Nutzung eigener Blutreserven mit dem Ziel, Transfusionen auch durch Minimierung des Blutverlustes zu reduzieren.<sup>98</sup> Insgesamt kann die Implementierung von Patient Blood Management als Teil eines umfassenden perioperativen Ansatzes dazu beitragen, das Risiko für postoperatives Delir zu minimieren, insbesondere durch die Kontrolle von Blutverlusten, die Vermeidung unnötiger Transfusionen und die Optimierung einer Anämie.

### **3.2.4. Entzündung und Neuroinflammation**

Es besteht eine komplexe Wechselwirkung zwischen Inflammation und postoperativem Delir. Neben der Neuroinflammation selbst können systemische Entzündungsreaktionen das Risiko eines postoperativen Delirs erhöhen.<sup>99</sup> Besonders ältere Menschen sind anfälliger für ein entzündungsbedingtes Delir.<sup>100</sup> Der operative Eingriff selbst stellt einen inflammatorischen Reiz dar. Postoperativ gehen insbesondere auffällige Entzündungswerte wie CRP und IL-8 mit einem postoperativen Delir einher.<sup>99,101,102</sup>

Dexmedetomidin werden stressreduzierende und antientzündliche Wirkungen zugeschrieben, in dem es die perioperative Inflammation abschwächt und die Immunfunktion von operativen Patient:innen schützt.<sup>103</sup> Dies könnte ein weiterer Wirkmechanismus des delirprotektiven Effekts von Dexmedetomidin sein.

Durch Inflammation wird auch das cholinerge System besonders beeinflusst, was zu einer fehlenden cholinergen Hemmung der Mikroglia führt.<sup>57,104</sup> Langfristig kommen ischämische und hämorrhagische Mikro- und Makroläsionen hinzu.<sup>105,106</sup> Dies führt auch zu einer reduzierten Spine-Dichte, insbesondere im Hippocampus,<sup>107</sup> und fortschreitender Astroglieose<sup>108</sup> durch das Überschießen der Mikrogliaaktivierung.<sup>109,110</sup> Insgesamt resultieren diese Prozesse in einer bleibenden Hirnatrophie.<sup>111</sup> Betrachtet man nun sepsisassoziierte Ursachen eines Delirs, stellt man fest, dass sie sich mit den gängigen Ursachen eines Delirs überlappen. Beispielsweise kann die Infektion sowohl Ursache der Sepsis als auch des Delirs sein. Sedativa und Hypnotika können besonders im septischen Schock in der Stabilisierungsphase indiziert sein, erhöhen jedoch die Wahrscheinlichkeit für ein Delir. Metabolische Komplikationen einer Sepsis wie Azidose, Alkalose, Elektrolytstörungen, Leber- und Nierenversagen können ebenfalls für sich genommen Delirsymptome auslösen.<sup>112</sup>

### **3.2.5 Das cholinerge Delir und das adrenerge Delir**

Wie an vielen Stellen dieser Arbeit deutlich wurde, gibt es nicht die eine kausale Ursache eines Delirs. Die hier vorgestellten Originalarbeiten legen nahe, dass das cholinerge System präventiv einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs und dessen Schweregrad hat, ähnlich wie in der oben erläuterten Hypothese von Van Gool 2010 erstmals formuliert.<sup>57</sup> Aber auch dürfen Stress und das adrenerge System in der Entwicklung eines Delirs nicht unterschätzt werden. Hinweise darauf gibt die gute Wirksamkeit von Alpha 2-Adrenorezeptor-Agonisten wie Dexmedetomidin (siehe Originalarbeit 4), die ein über den Sympathikus vermitteltes Delir behandeln können. Girard und Ely haben 2021 ebenfalls verschiedene Ätiologien eines Delirs beschrieben und konnten damit auch zwölf Monate nach dem Delir noch kognitive Schäden nachweisen.<sup>40</sup> Sie unterschieden dabei für die schweren Verlaufsformen inflammatorisch septische, hypoxische oder sedativ bedingte Ursachen. Die hier gezeigten Arbeiten legen nahe, dass es außerdem einerseits ein cholinerg-vermitteltes und andererseits ein adrenerges, durch Stress getriggertes Delir gibt.

Das cholinerge Delir ist gekennzeichnet durch einen chronischen Mangel an Acetylcholin. Dies führt zu einer verminderten cholinergen Hemmung sowohl zentral als auch peripher, was zu einer übermäßigen Entzündungsreaktion führt. Diese zeigt sich durch eine verstärkte Aktivierung der Mikroglia und äußert sich klinisch als Delir. Ein messbares Anzeichen dafür ist ein Abfall der Butyrylcholinesterase. Um diesem Acetylcholinmangel kurzzeitig entgegenzuwirken, kommt es zu einer Gegenregulation durch die Acetylcholinesterase. Durch eine akute Erhöhung der Acetylcholinesterase-Aktivität wird mehr Acetylcholin im synaptischen Spalt recycelt und es steht mehr Acetylcholin in der Präsynapse zur Verfügung. Dies ermöglicht eine verstärkte hemmende Wirkung durch cholinerge Signale auf eine übermäßige Immunantwort (siehe

Abbildung 4).

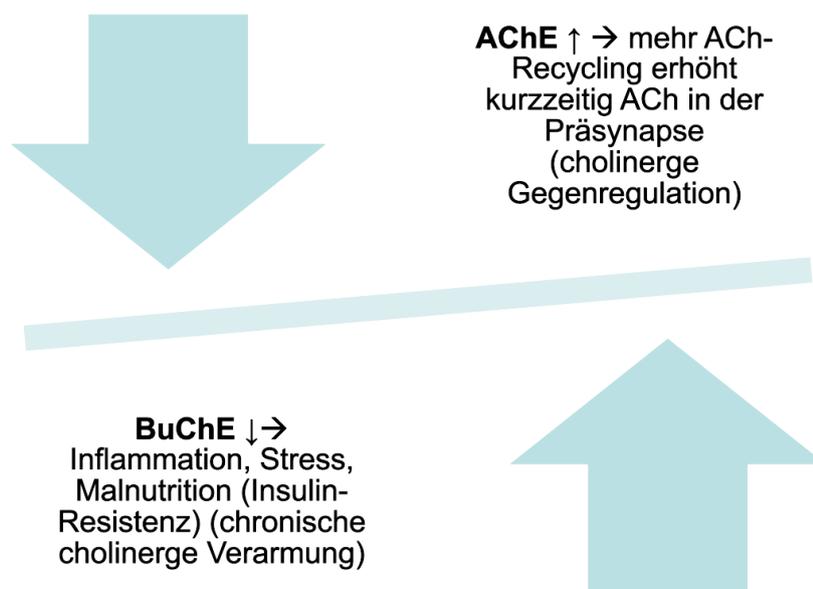


Abbildung 4: Modell zur Gegenregulation bei chronischem Mangel an Acetylcholin in der akuten Inflammation (eigene Darstellung)

Bei älteren Menschen, Personen unter anticholinergischer Dauermedikation oder solchen mit erhöhter Vulnerabilität geht diese Regulationsmöglichkeit verloren (siehe Zusatzmaterial aus Originalarbeit 1). Dies führt zu einer Überreaktion des Immunsystems mit darauffolgenden Delirsymptomen, ohne dass eine angemessene Gegenregulation möglich ist. Diese Patient:innen verlieren die Fähigkeit zur Gegenregulation und zeigen häufiger ein Bild des hypoaktiven Delirs. Aus diesem Grund wird der Cholinesteraseinhibitor Physostigmin oft zur Behandlung von

Symptomen im hypoaktiven Delir eingesetzt. Physostigmin führt vorübergehend zu einer Steigerung der Aktivität des cholinergen Signalwegs durch eine akute Hemmung der Cholinesterasen und verlängert die cholinerge Wirkung am postsynaptischen Rezeptor. Dazu passend hat unsere Arbeitsgruppe gezeigt, dass Physostigmin auch die Mortalität nach einem umfangreichen chirurgischen Eingriff reduziert.<sup>113</sup> Vorarbeiten zur Phydelio-Studie im Mausmodell haben bereits gezeigt, dass ein Acetylcholinesterase-Inhibitor die Neuroinflammation und Neurodegeneration, insbesondere im Hippocampus nach einer Operation, verhindern kann.<sup>114</sup>

Neben dem parasympathischen, cholinerg-vermittelten Signalweg, der eine Rolle beim Delir spielt, kann möglicherweise das sympathische, adrenerg-vermittelte Nervensystem, das durch Stress aktiviert wird, ein Delir verursachen. In solchen Fällen besteht die Möglichkeit einer medikamentösen prophylaktischen und therapeutischen Intervention durch die Verabreichung von Alpha-2-Agonisten. Dexmedetomidin, ein A2A-Agonist, bindet am Alpha-2-Rezeptor und löst gleichzeitig einen negativen Feedback-Mechanismus aus, der den Sympathikus hemmt. Daher haben synthetische Alpha-2-Agonisten auch eine antihypertensive Wirkung und gehören zu den Medikamenten der Sympatholytika. Die sedierenden Effekte von Dexmedetomidin resultieren aus einer Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung im Locus caeruleus, wo es auch seine anxiolytische Wirkung entfaltet. In der Intensivmedizin wird es insbesondere zur Behandlung von Agitation, einer Stressreaktion des Körpers, eingesetzt. Besonders bei kardiochirurgischen Patient:innen trägt die Sympathikolyse positiv zur Prognose bei.

Zusätzlich ermöglicht Dexmedetomidin unter Sedierung höhere Wachheitsgrade, was insbesondere bei Patient:innen mit einem oralen Beatmungstubus von Vorteil ist. Im Vergleich zu tiefen Sedierungspraktiken, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen<sup>83,90,115</sup>, ermöglicht Dexmedetomidin Patient:innen eine wachere, angstfreie und stressfreie Teilnahme am Behandlungsverlauf. Diese verschiedenen Mechanismen erklären, warum Dexmedetomidin sowohl bei einem relativen Mangel als auch bei einem übermäßigen Anteil des Sympathikus den perioperativen Stress, der zu einem Delir führen kann, positiv beeinflusst. Im Gegensatz dazu scheint Physostigmin nur bei Patient:innen, die an einer Acetylcholin-Verarmung leiden, einen positiven Effekt zu haben. Daher ist es entscheidend, bei Patient:innen mit deliranten

Symptomen zu differenzieren und den Mechanismus zu identifizieren, der zur Enzephalopathie geführt hat.

Obwohl die molekularen Mechanismen, die dem antidelirigen Potential von Dexmedetomidin zugrunde liegen, noch unbekannt sind, wurden bereits mehrere entzündungshemmende Mechanismen beschrieben, darunter die Stärkung des cholinergen antientzündlichen Pfads (CAIP). Unsere Studie (Originalarbeit 5) zeigte, dass Patient:innen, die Dexmedetomidin erhielten, im Vergleich zu Placebo-patient:innen während der perioperativen Phase einen geringeren Rückgang der Acetylcholinesterase aufwiesen.

Die angestrebte, auf eine Biomarker-gestützte Therapie, in einem Drug and device driven Ansatz ist trotz der Kenntnis der mechanistischen Grundlagen noch nicht etabliert. Derzeit kann lediglich auf eine symptom-basierte Therapie zurückgegriffen werden. Dabei sollen Symptome wie Angst mit Anxiolytika, in der Regel Benzodiazepinen, Stress durch Alpha 2-Agonisten, Schmerzen opioidbasiert und produktiv-psychotische Symptome mit Antipsychotika behandelt werden. Das Delir versteht sich daher mehr als eine übergreifende Krankheitsentität mit verschiedenen zugrundeliegenden Ursachen, die separat behandelt werden sollten. Dieser Begriff der symptomorientierten Delirtherapie findet sich auch als integraler Bestandteil der aktuellen nationalen und internationalen Delirleitlinien. Immer wieder werden diese medikamentösen Therapien auf tatsächliche Wirksamkeit und Verbesserung der Prognose geprüft. So konnte beispielsweise für Haloperidol in einer großen Metaanalyse kein Vorteil in der Delirtherapie gezeigt werden.<sup>116</sup> Trotzdem wird auch international die Option der Antipsychotika-Gabe zur Behandlung produktiv-psychotischer Symptome wie Halluzinationen empfohlen, um eine Symptomlinderung anbieten zu können. Zeitgleich zur Abnahme der Relevanz der medikamentösen Delirtherapie haben die nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Prävention und Behandlung eines Delirs erheblich an Bedeutung gewonnen.

### **3.3 Individuelles Delirrisiko und präventive Maßnahmen**

Aus diesen gezeigten verschiedenen individuellen ätiologischen Risikofaktoren lässt sich bereits präoperativ ein möglicherweise vorliegendes individuelles Risiko für ein postoperatives Delir ermitteln.<sup>117</sup> Dies sollte im Rahmen einer Risikosprechstunde mit

den Patient:innen und ihren Angehörigen ausführlich thematisiert werden. Es gibt auch perioperativ sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Maßnahmen, die das Risiko eines postoperativen Delirs senken können.<sup>118,119</sup> Damit ist auch klar, dass Patient:innen mit einem hohen Risiko für ein postoperatives Delir und anschließende kognitive Defizite im Vorfeld einer Operation nicht nur über dieses aufgeklärt werden müssen, sondern auch besonderen Behandlungspfaden, die sich auf die Prävention und Behandlung des Delirs spezialisieren, zugeführt werden müssen.<sup>120</sup>

### **3.4 Limitationen**

Die vorliegenden Originalarbeiten zur Untersuchung von postoperativem Delir (POD) und dessen Zusammenhang mit Cholinesterase-Aktivitäten weisen gemeinsame Limitationen auf, die die Interpretation und Verallgemeinerung der Ergebnisse beeinträchtigen könnten.

Erstens wurde die POD-Überwachungsdauer in mehreren Studien, darunter Originalarbeit 1, auf den dritten postoperativen Tag begrenzt, obwohl Leitlinien eine Ausdehnung bis zum fünften Tag empfehlen. Diese Begrenzung könnte das Erkennen von spät auftretendem Delir beeinträchtigen.

Zweitens hatten vier der fünf Studien (Originalarbeit 1, 2, 4 und 5) vergleichsweise kleine Stichproben, was die statistische Aussagekraft reduzieren kann. Zudem war die Heterogenität der Patientengruppen, besonders in Bezug auf chirurgische Disziplinen und Eingriffe, eine Herausforderung für die Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Drittens wurden unterschiedliche Instrumente zur Delirbewertung verwendet, und nicht alle entsprachen dem DSM-5-Standard. Dies könnte zu variierenden Delirinzidenzen und -schweren zwischen den Studien führen.

Viertens könnten Uneinheitlichkeiten in der Messmethodik und -zeitpunkten der Cholinesterase-Aktivität zu variablen Ergebnissen führen. Zirkadiane Schwankungen und strengere Protokolle wurden nicht immer berücksichtigt.

Fünftens hatten einige Studien, wie Originalarbeit 4 und 5, begrenzte Langzeituntersuchungen, wodurch abschließende Schlussfolgerungen zu langfristigen Auswirkungen erschwert wurden.

Sechstens erschwerten Kombinationen von Patient:innen aus verschiedenen chirurgischen Bereichen die Bewertung der Ergebnisse auf spezifische Gruppen. Unterschiedliche Operationstypen und -verfahren beeinträchtigten die Generalisierbarkeit.

Siebtens wurden Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und anderen Einflussfaktoren auf die Cholinesterase-Aktivität nicht immer vollständig berücksichtigt, was zu unvollständigen Einblicken in die Ursachen von postoperativem Delir führen könnte.

Diese gemeinsamen Limitationen betonen die Notwendigkeit weiterer, gut designter Studien mit größeren und homogeneren Stichproben sowie standardisierten Protokollen und längerfristigen Beobachtungen. Dies würde dazu beitragen, die Zusammenhänge zwischen Cholinesterase-Aktivität, Delir und anderen postoperativen Ergebnissen besser zu verstehen.

### **3.5 Ausblick**

Eine weiterführende Differenzierung der Mechanismen, insbesondere hinsichtlich des perioperativen Stressniveaus, operativer Informationen und der Entstehung einer deliranten Enzephalopathie als Vollbild des Delirs, stellt eine essenzielle Forschungsagenda für die kommenden Jahre dar. Die Untersuchung von Neuroinflammation und deren Beitrag zu kognitiven Beeinträchtigungen bei postoperativen Patient:innen wird dabei besonders in den Fokus gerückt. Diese vertiefte Analyse soll die Grundlage für einen therapeutischen Ansatz bieten, der gezielt auf verschiedene verursachende Signalwege des Delirs abzielt, sowohl durch pharmakologische Substanzen als auch durch technologische Interventionen.

Obwohl die bettseitige Messung der Acetylcholinesterase und der Butyrylcholinesterase möglicherweise nicht als eindeutig messbare Biomarker etabliert werden konnten, stellt der Ansatz an sich einen wegweisenden Schritt dar. Dieser Ansatz ermöglicht die Identifikation von Regulationsmechanismen, die potentiell medikamentös beeinflusst werden könnten, um die Behandlung des Delirs zu verbessern. In diesem Zusammenhang sind weitere klinische Studien von großer Bedeutung. Diese sollten nicht nur die Wirkung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten und Haloperidol im Kontext des dopaminergen

## Diskussion

Signalwegs untersuchen, sondern auch mögliche therapeutische Ansätze wie die Vagusstimulation in Betracht ziehen. Das übergeordnete Ziel solcher Studien wäre die gezielte Reduktion der neuroinflammatorischen Prozesse, um somit positiven Einfluss auf das Auftreten und die Schwere des Delirs zu nehmen.

Wichtig dabei bleibt es, den in den Leitlinien adressierten Forschungsbedarf und die geforderten Qualitätskriterien an die klinischen Studien (zum Beispiel im Hinblick auf das standardisierte, konsequente Delirmonitoring) im Blick zu behalten, um nachhaltige Arbeiten zu generieren, die über den Einzug in evidenzbasierte Leitlinien die Verbesserung der klinischen Patientenversorgung erzielen.

## 4 Zusammenfassung

Aufgrund der deutlich ungünstigeren Prognose, die Patient:innen nach dem Erleiden eines Delirs haben, gewinnen Prävention und Therapie des Delirs in der klinischen Versorgung erhebliche Bedeutung. Patient:innen mit erhöhter Vulnerabilität können auf verschiedene Auslöser hin ein klinisches Bild eines Delirs entwickeln. Bei der Ätiologie des Delirs spielen sowohl das cholinerge als auch das adrenerge System sowie eine resultierende Neuroinflammation eine herausragende Rolle. Die vielfältigen Mechanismen, die zu einem Delir führen können, umfassen ein cholinerges Delir mit Acetylcholinmangel sowie ein adrenerges Delir, das durch Stress und Aktivierung des sympathischen Nervensystems verursacht wird.

In den Originalarbeiten 1 – 5 wurden verschiedene Aspekte des postoperativen Delirs untersucht. Die CESARO-Studie (Originalarbeit 1) beschrieb den perioperativen Verlauf der Cholinesteraseaktivitäten. Die Studie zur postoperativen Anämie (Originalarbeit 2) zeigte, dass postoperative Anämie mit einem höheren Delirrisiko und längeren Krankenhausaufenthalten verbunden sein könnte. Die Untersuchung an Krebspatient:innen (Originalarbeit 3) deutete darauf hin, dass die Belastung durch langfristige Medikamenteneinnahme von Wirkstoffen mit anticholinergen Eigenschaften ein unabhängiger Risikofaktor für postoperatives Delir sein könnte. Die Auswirkungen von Dexmedetomidin (Originalarbeit 4) deuteten darauf hin, dass dadurch das Risiko für postoperatives Delir reduziert wird. Die sekundäre Analyse zur cholinergen Dysregulation durch Dexmedetomidin (Originalarbeit 5) zeigte keine signifikanten Veränderungen der cholinergen Enzyme, legte jedoch nahe, dass Dexmedetomidin möglicherweise die cholinerge Dysregulation bei größeren chirurgischen Eingriffen blockiert.

Es besteht die Notwendigkeit weiterer differenzierter Forschung, um die Mechanismen und Faktoren des postoperativen Delirs besser zu verstehen. Die Identifikation von Regulationsmechanismen könnte zu gezielten therapeutischen Ansätzen führen, um das Management des Delirs zu verbessern. Dazu sollten klinische Studien die Rolle des vegetativen Nervensystems im perioperativen Stressmanagement weiter untersuchen, um die Prävention und Behandlung des Delirs zu optimieren.

## 5 Literaturangaben

1. Oliveira JESL, Berning MJ, Stanich JA, et al. Risk Factors for Delirium in Older Adults in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of emergency medicine* 2021;78(4):549-565. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.03.005.
2. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *European journal of anaesthesiology* 2023. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001876.
3. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *The New England journal of medicine* 2012;367(1):30-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1112923.
4. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020;77(11):1373-1381. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2273.
5. Zywił MG, Hurley RT, Perruccio AV, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Rampersaud YR. Health economic implications of perioperative delirium in older patients after surgery for a fragility hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(10):829-36. DOI: 10.2106/JBJS.N.00724.
6. Shi Z, Mei X, Li C, et al. Postoperative Delirium Is Associated with Long-term Decline in Activities of Daily Living. *Anesthesiology* 2019;131(3):492-500. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002849.
7. Raats JW, Steunenbergh SL, Crolla RM, Wijsman JH, te Slaa A, van der Laan L. Postoperative delirium in elderly after elective and acute colorectal surgery: A prospective cohort study. *Int J Surg* 2015;18:216-9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.04.080.
8. Park EA, Kim MY. Postoperative Delirium is Associated with Negative Outcomes and Long-Term Mortality in Elderly Koreans: A Retrospective Observational Study. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(10). DOI: 10.3390/medicina55100618.
9. Paixao L, Sun H, Hogan J, et al. ICU delirium burden predicts functional neurologic outcomes. *PloS one* 2021;16(12):e0259840. DOI: 10.1371/journal.pone.0259840.
10. Oberai T, Woodman R, Laver K, Crotty M, Kerkhoffs G, Jaarsma R. Is delirium associated with negative outcomes in older patients with hip fracture: analysis of the 4904 patients 2017-2018 from the Australian and New Zealand hip fracture registry. *ANZ J Surg* 2022;92(1-2):200-205. DOI: 10.1111/ans.17421.
11. Kim JY, Yoo JH, Kim E, et al. Risk factors and clinical outcomes of delirium in osteoporotic hip fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017;25(3):2309499017739485. DOI: 10.1177/2309499017739485.
12. Ishibashi H, Wakejima R, Asakawa A, et al. Postoperative Delirium in Lung Cancer Anatomical Resection-Analysis of Risk Factors and Prognosis. *World journal of surgery* 2022;46(5):1196-1206. DOI: 10.1007/s00268-022-06442-y.
13. Hindiskere S, Kim HS, Han I. Postoperative delirium in patients undergoing surgery for bone metastases. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(20):e20159. DOI: 10.1097/MD.00000000000020159.
14. Cartei A, Mossello E, Ceccofiglio A, et al. Independent, Differential Effects of Delirium on Disability and Mortality Risk After Hip Fracture. *J Am Med Dir Assoc* 2022;23(4):654-659 e1. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.10.021.
15. Bai J, Liang Y, Zhang P, et al. Association between postoperative delirium and mortality in elderly patients undergoing hip fractures surgery: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2020;31(2):317-326. DOI: 10.1007/s00198-019-05172-7.

16. Haynes MS, Alder KD, Toombs C, Amakiri IC, Rubin LE, Grauer JN. Predictors and Sequelae of Postoperative Delirium in a Geriatric Patient Population With Hip Fracture. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev* 2021;5(5). DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00221.
17. Austin CA, O'Gorman T, Stern E, et al. Association Between Postoperative Delirium and Long-term Cognitive Function After Major Nonemergent Surgery. *JAMA surgery* 2019;154(4):328-334. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.5093.
18. de Jong L, van Rijckevorsel V, Raats JW, Klem T, Kuijper TM, Roukema GR. Delirium after hip hemiarthroplasty for proximal femoral fractures in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Clin Interv Aging* 2019;14:427-435. DOI: 10.2147/CIA.S189760.
19. Yang Q, Wang J, Huang X, Xu Y, Zhang Y. Incidence and risk factors associated with postoperative delirium following primary elective total hip arthroplasty: a retrospective nationwide inpatient sample database study. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):343. DOI: 10.1186/s12888-020-02742-6.
20. Wiinholdt D, Eriksen SAN, Harms LB, Dahl JB, Meyhoff CS. Inadequate emergence after non-cardiac surgery-A prospective observational study in 1000 patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2019;63(9):1137-1142. DOI: 10.1111/aas.13420.
21. Robinson TN, Kovar A, Carmichael H, Overbey DM, Goode CM, Jones TS. Postoperative delirium is associated with decreased recovery of ambulation one-month after surgery. *American journal of surgery* 2021;221(4):856-861. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.031.
22. Kirfel A, Menzenbach J, Guttenthaler V, et al. Postoperative delirium after cardiac surgery of elderly patients as an independent risk factor for prolonged length of stay in intensive care unit and in hospital. *Aging clinical and experimental research* 2021;33(11):3047-3056. DOI: 10.1007/s40520-021-01842-x.
23. Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-Arunsumrit P, Wiwatnodom N, Rewuri N, Chaiwat O. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):40. DOI: 10.1186/s12877-020-1449-8.
24. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, et al. Effect of Delirium and Other Major Complications on Outcomes After Elective Surgery in Older Adults. *JAMA surgery* 2015;150(12):1134-40. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.2606.
25. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, et al. Long-Term Outcomes in ICU Patients with Delirium: A Population-based Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021;204(4):412-420. DOI: 10.1164/rccm.202002-0320OC.
26. Elsamadicy AA, Wang TY, Back AG, et al. Post-operative delirium is an independent predictor of 30-day hospital readmission after spine surgery in the elderly (>=65years old): A study of 453 consecutive elderly spine surgery patients. *J Clin Neurosci* 2017;41:128-131. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.040.
27. Cristelo D, Ferreira MN, Castro JSE, Teles AR, Campos M, Abelha F. Quality of recovery in elderly patients with postoperative delirium. *Saudi J Anaesth* 2019;13(4):285-289. DOI: 10.4103/sja.SJA\_747\_18.
28. Aziz KT, Best MJ, Naseer Z, et al. The Association of Delirium with Perioperative Complications in Primary Elective Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Surg* 2018;10(3):286-291. DOI: 10.4055/cios.2018.10.3.286.
29. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Oh E, et al. Long-Term Outcomes of Older Adults with and Without Delirium Immediately After Recovery from General Anesthesia for Surgery. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2015;23(10):1067-74. DOI: 10.1016/j.jagp.2015.03.004.
30. French J, Weber T, Ge B, Litofsky NS. Postoperative Delirium in Patients After Brain Tumor Surgery. *World Neurosurg* 2021;155:e472-e479. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.08.089.
31. Marquetand J, Gehrke S, Bode L, et al. Delirium in trauma patients: a 1-year prospective cohort study of 2026 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2022;48(2):1017-1024. DOI: 10.1007/s00068-021-01603-5.

32. Potter BJ, Thompson C, Green P, Clancy S. Incremental cost and length of stay associated with postprocedure delirium in transcatheter and surgical aortic valve replacement patients in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93(6):1132-1136. DOI: 10.1002/ccd.28014.
33. Brown CH, Laflam A, Max L, et al. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *Ann Thorac Surg* 2016;101(5):1663-9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.074.
34. Huded CP, Huded JM, Sweis RN, et al. The impact of delirium on healthcare utilization and survival after transcatheter aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89(7):1286-1291. DOI: 10.1002/ccd.26776.
35. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans M, de Jager TAJ, et al. Incidence, determinants and consequences of delirium in older patients after transcatheter aortic valve implantation. *Age Ageing* 2020;49(3):389-394. DOI: 10.1093/ageing/afaa001.
36. Bagiński M, Kleczynski P, Dziewierz A, et al. Incidence of Postoperative Delirium and Its Impact on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2017;120(7):1187-1192. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.068.
37. Jones D, Matalanis G, Martensson J, et al. Predictors and Outcomes of Cardiac Surgery-Associated Delirium. A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Heart Lung Circ* 2019;28(3):455-463. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.01.007.
38. Dubiel C, Hiebert BM, Stammers AN, et al. Delirium definition influences prediction of functional survival in patients one-year postcardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163(2):725-734. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.028.
39. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538. DOI: 10.1136/bmj.h2538.
40. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018;6(3):213-222. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
41. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England Journal of Medicine* 2013;369(14):1306-16. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1301372.
42. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, et al. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care* 2018;56(10):890-897. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000975.
43. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva anesthesiologica* 2010;76(6):394-403. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473252>).
44. Boehm LM, Jones AC, Selim AA, et al. Delirium-related distress in the ICU: A qualitative meta-synthesis of patient and family perspectives and experiences. *Int J Nurs Stud* 2021;122:104030. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104030.
45. Sosnowski K, Lin F, Chaboyer W, Ranse K, Heffernan A, Mitchell M. The effect of the ABCDE/ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes, and quality of life in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2023;138:104410. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104410.
46. Tracey KJ. Understanding immunity requires more than immunology. *Nat Immunol* 2010;11(7):561-4. DOI: 10.1038/ni0710-561.
47. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009;9(6):418-28. DOI: 10.1038/nri2566.
48. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420(6917):853-9. DOI: 10.1038/nature01321.

49. Shaked I, Meerson A, Wolf Y, et al. MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase. *Immunity* 2009;31(6):965-73. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.019.
50. Liu EYL, Xia Y, Kong X, et al. Interacting with alpha 7 nAChR is a new mechanism for AChE to enhance the inflammatory response in macrophages. *Acta Pharm Sin B* 2020;10(10):1926-1942. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.05.005.
51. de Oliveira P, Gomes AQ, Pacheco TR, Vitorino de Almeida V, Saldanha C, Calado A. Cell-specific regulation of acetylcholinesterase expression under inflammatory conditions. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012;51(2):129-37. DOI: 10.3233/CH-2011-1520.
52. Cerejeira J, Nogueira V, Luis P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(4):669-75. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03883.x.
53. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405(6785):458-62. DOI: 10.1038/35013070.
54. Huston JM, Rosas-Ballina M, Xue X, et al. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. *J Immunol* 2009;183(1):552-9. DOI: 10.4049/jimmunol.0802684.
55. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 2006;203(7):1623-8. DOI: 10.1084/jem.20052362.
56. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience* 2015;7:112. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00112.
57. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375(9716):773-5. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(09)61158-2.
58. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4(1):31-9. DOI: 10.1007/s13539-012-0083-5.
59. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* 1997;52(3):244-60. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1997.084-az0080.x.
60. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing* 2011;40(5):621-6. (In eng). DOI: 10.1093/ageing/afr053. Epub 2011 May 15.
61. Jackson TA, Moorey HC, Sheehan B, Maclullich AM, Gladman JR, Lord JM. Acetylcholinesterase Activity Measurement and Clinical Features of Delirium. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2017;43(1-2):29-37. DOI: 10.1159/000452832.
62. Muller A, Olbert M, Heymann A, et al. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *European journal of anaesthesiology* 2019;36(2):114-122. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000888.
63. 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. *Journal of clinical pharmacology* 2006;46(12):1481-6. (In eng). DOI: 10.1177/0091270006292126.
64. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332(7539):455-9. DOI: 10.1136/bmj.38740.439664.DE.
65. Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt P, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge

- institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5(3):e00310. DOI: 10.1002/prp2.310.
66. Plaschke K, Petersen KA, Frankenhauser S, Weigand MA, Kopitz J, Bardenheuer HJ. The Impact of Plasma Cholinergic Enzyme Activity and Other Risk Factors for the Development of Delirium in Patients Receiving Palliative Care. *Journal of pain and symptom management* 2016;52(4):525-532. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.015.
  67. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996;275(11):852-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596223>).
  68. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive care medicine* 2007;33(1):66-73. (In eng). DOI: 10.1007/s00134-006-0399-8.
  69. Ely EW, Girard TD, Shintani AK, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Critical care medicine* 2007;35(1):112-7. (In eng). DOI: 10.1097/01.ccm.0000251925.18961.ca.
  70. Mevorach L, Forookhi A, Farcomeni A, Romagnoli S, Bilotta F. Perioperative risk factors associated with increased incidence of postoperative delirium: systematic review, meta-analysis, and Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system report of clinical literature. *British journal of anaesthesia* 2023;130(2):e254-e262. DOI: 10.1016/j.bja.2022.05.032.
  71. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical care medicine* 2015;43(1):40-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000625.
  72. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *The Journal of trauma* 2008;65(1):34-41. (In eng). DOI: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d.
  73. Serafim RB, Dutra MF, Saddy F, et al. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Annals of intensive care* 2012;2(1):51. DOI: 10.1186/2110-5820-2-51.
  74. van Meenen LC, van Meenen DM, de Rooij SE, ter Riet G. Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62(12):2383-90. DOI: 10.1111/jgs.13138.
  75. American Psychiatric Association, Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-5): Amer Psychiatric Pub Inc, 2013.
  76. Taskforce DAS, Baron R, Binder A, 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. *German medical science : GMS e-journal* 2015;13:Doc19. DOI: 10.3205/000223.
  77. Devlin JW, Skrobik Y, Rochweg B, et al. Methodologic Innovation in Creating Clinical Practice Guidelines: Insights From the 2018 Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption Guideline Effort. *Critical care medicine* 2018;46(9):1457-1463. (In eng). DOI: 10.1097/ccm.00000000000003298.
  78. AWMF. Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF. 2021 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-012>).
  79. Rosenthal M, Grunow JJ, Spies CD, et al. Critical care guidelines on pain, agitation and delirium management: Which one to use? A systematic literature search and quality appraisal with AGREE II. *Journal of critical care* 2020;59:124-129. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.05.011.
  80. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013;41(1):263-306. (In eng). DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.

81. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375(9713):475-80. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(09)62072-9.
82. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive care medicine* 2013;39(5):910-8. (In eng). DOI: 10.1007/s00134-013-2830-2.
83. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, et al. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Critical care medicine* 2018;46(6):850-859. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003071.
84. Balzer F, Weiss B, Kumpf O, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015;19:197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2.
85. Vasiljewa L, Muller A, Spies C. [Pharmacological Management of Postoperative Delirium]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2023;58(9):513-524. DOI: 10.1055/a-2065-3780.
86. Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A. Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study. *PloS one* 2020;15(2):e0229325. DOI: 10.1371/journal.pone.0229325.
87. Mueller A, Spies CD, Eckardt R, 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. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.109632.
88. van Norden J, Spies CD, Borchers F, et al. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia* 2021;76(10):1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.
89. Jacob Y, Schneider B, Spies C, et al. In a secondary analysis from a randomised, double-blind placebo-controlled trial Dexmedetomidine blocks cholinergic dysregulation in delirium pathogenesis in patients with major surgery. *Sci Rep* 2023;13(1):3971. DOI: 10.1038/s41598-023-30756-z.
90. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC, et al. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;186(8):724-31. DOI: 10.1164/rccm.201203-0522OC.
91. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical care medicine* 2010;38(12):2311-8. (In eng). DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f85759.
92. Chan MTV, Hedrick TL, Egan TD, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the Role of Neuromonitoring in Perioperative Outcomes: Electroencephalography. *Anesthesia and analgesia* 2020;130(5):1278-1291. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004502.
93. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Vellas B, Nourhashémi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(11):850.e11-5. (In eng). DOI: 10.1016/j.jamda.2014.08.012.
94. 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. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.
95. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27(4):481-92. (In eng). DOI: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x.
96. Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, et al. Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesthesia and analgesia* 2022;134(4):822-833. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005739.

97. Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British journal of anaesthesia* 2015;115(3):418-26. DOI: 10.1093/bja/aeu458.
98. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery* 2019;269(5):794-804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095.
99. Knaak C, Vorderwulbecke G, Spies C, et al. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2019;63(10):1282-1289. DOI: 10.1111/aas.13441.
100. Inouye SK, Ferrucci L. Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(12):1277-80. DOI: 10.1093/gerona/61.12.1277.
101. Lammers-Lietz F, Akyuz L, Feinkohl I, et al. Interleukin 8 in postoperative delirium - Preliminary findings from two studies. *Brain Behav Immun Health* 2022;20:100419. DOI: 10.1016/j.bbih.2022.100419.
102. Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, et al. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65(8):e109-e116. DOI: 10.1111/jgs.14913.
103. Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2019;123(6):777-794. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.027.
104. Semmler A, Frisch C, Debeir T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol* 2007;204(2):733-40. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.003.
105. Polito A, Eischwald F, Maho AL, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care* 2013;17(5):R204. DOI: 10.1186/cc12899.
106. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Francoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* 2004;14(1):21-33. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00494.x.
107. Zhong J, Guo C, Hou W, Shen N, Miao C. Effects of MFHAS1 on cognitive impairment and dendritic pathology in the hippocampus of septic rats. *Life Sci* 2019;235:116822. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116822.
108. Trzeciak A, Lerman YV, Kim TH, et al. Long-Term Microgliosis Driven by Acute Systemic Inflammation. *J Immunol* 2019;203(11):2979-2989. DOI: 10.4049/jimmunol.1900317.
109. Kettenmann H, Kirchhoff F, Verkhratsky A. Microglia: new roles for the synaptic stripper. *Neuron* 2013;77(1):10-8. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.023.
110. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18(4):225-242. DOI: 10.1038/nri.2017.125.
111. Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J Clin Med* 2020;9(3). DOI: 10.3390/jcm9030703.
112. Wolf A, Müller A, Weiß B, Spies C. S3-Leitlinie: Delir-, Analgesie- und Sedierungsmanagement in der Intensivmedizin. *Anasth Intensivmed* 2016;57:41-44. ([https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2016/01-2016/2016\\_1\\_41-44\\_Delir-,%20Analgesie-%20und%20Sedierungsmanagement%20in%20der%20Intensivmedizin.pdf](https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2016/01-2016/2016_1_41-44_Delir-,%20Analgesie-%20und%20Sedierungsmanagement%20in%20der%20Intensivmedizin.pdf)).
113. 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. *European journal of anaesthesiology* 2021. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001456.
114. Kalb A, von Haefen C, Sifringer M, et al. Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and -degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PloS one* 2013;8(5):e62679. DOI: 10.1371/journal.pone.0062679.

## Literatur

115. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *The New England journal of medicine* 2019;380(26):2506-2517. DOI: 10.1056/NEJMoa1904710.
116. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64(4):705-14. DOI: 10.1111/jgs.14076.
117. 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. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.10.004.
118. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383(9920):911-22. (In eng). DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60688-1.
119. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* 1999;340(9):669-76. (In eng). DOI: 10.1056/nejm199903043400901.
120. Yurek F, Zimmermann JD, Weidner E, et al. Quality contract 'prevention of postoperative delirium in the care of elderly patients' study protocol: a non-randomised, pre-post, monocentric, prospective trial. *BMJ Open* 2023;13(3):e066709. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066709.

## Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um mich bei all den Menschen zu bedanken, die mich während meiner Habilitation unterstützt und inspiriert haben. Ohne ihre Hilfe und Ermutigung wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen. Dies beinhaltet insbesondere alle Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an Studien mitzuwirken und Kolleginnen und Kollegen aller Professionen und Fachdisziplinen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Chefin, Betreuerin und meinem persönlichem Vorbild Frau Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies, für die kontinuierliche Förderung während des gesamten Habilitationsprozesses. Ihre Visionen, ihre Expertise und außerordentliche Unterstützung haben meinen wissenschaftlichen Beitrag entscheidend geprägt. Es erfüllt mich mit Stolz, als Teil dieses dynamischen Forschungsumfeldes unter ihrer Leitung arbeiten zu dürfen, das auch zu bedeutenden Fortschritten im Bereich der Patientenversorgung beiträgt.

Ein herzliches Dankeschön an jeden im Team für eure harte Arbeit, euer Engagement und eure Freundschaft. Besonders erwähnen möchte ich Univ.-Prof. Dr. Björn Weiß, Prof. Dr. Alawi Lütz, Univ.-Prof. Dr. Dr. Stefan Schaller, Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Dr. Anne Pohrt, Dr. Friedrich Borchers, PD Dr. Maria Heinrich, Dr. Oliver Hunsicker, Prof. Dr. Odette Wegwarth, PD Sascha Tafelski, Dr. Eva Schönenberger, PD Dr. Jürgen Birnbaum, Dr. Daniel Hadzidiakos, Dr. Mareike Körber, Lisa Vasiljewa, Karina Schirmeister, Nadine Langer, Birk Bähnemann und unser großartiges Studienteam mit den engagierten Doktorandinnen und Doktoranden Dr. Julius Kunz, Dr. Juliane Thomas, Dr. Sören Heidgen, Dr. Johanna Heidgen, Dr. Yanite Brachlow, Dr. Antonia Schedlinski, Mareike Kuhrmann, Christopher Ahrend und Ferenc Fetyko. Und ich danke Susanne Lang für ihr aufmerksames Korrekturlesen.

Mein tief empfundener Dank geht auch an meine Familie, Freunde und alle, die mich auf diesem Weg unterstützt haben. Ich bin Christoph unendlich dankbar, dass er mir die Möglichkeit gibt mich frei zu entfalten und jederzeit für unsere Töchter Rosa, Lotta und Pauline da ist.

# 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