

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

DISSERTATION

**Auswirkungen des Frailty-Phänotyps auf den Bedarf an
intensivmedizinischer Versorgung nach elektiven, nicht-
kardiochirurgischen Operationen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jelena Knappe
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellen-/Abbildungsverzeichnis.....	V
1 Abstract.....	1
2 Einleitung.....	5
2.1 Bevölkerungsentwicklung und Auswirkungen auf das Gesundheitssystem	5
2.2 Was ist „Frailty“?: Pathophysiologische Aspekte und Testinstrumente	6
2.3 Klinische Relevanz einer präoperativen Frailty	9
2.3.1 <i>Frailty und postoperative intensivmedizinische Versorgung</i>	9
2.3.2 <i>Frailty und kardiale Komorbidität</i>	11
2.4 Fragestellung	14
3 Material und Methoden	15
3.1 Auswahl des Patient*innen-Kollektivs	15
3.2 Einschlusskriterien	16
3.3 Ausschlusskriterien	16
3.4 Frailty-Status	16
3.5 Zusätzlich erfasste Parameter.....	19
3.6 Endpunkte „Intensivstationsaufenthalt“	21
3.7 Plausibilitätsprüfung des Datensatzes.....	22
3.8 Statistik.....	23
3.8.1 <i>Deskriptive Statistik und univariate Analyse</i>	23
3.8.2 <i>Multivariate Analyse</i>	23
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Studienpopulation.....	25
4.2 Demographische und morphometrische Evaluation	27
4.3 Postoperative Aufenthalte auf Intensivstation	31
4.4 Bedarf an nicht-/invasiver Beatmung.....	32
4.5 Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus.....	33
4.6 Binär logistische Regressionsanalyse	34

4.7	Assoziation zwischen Frailty-Phänotyp und RCRI	35
5	Diskussion	37
5.1	Frailty und postoperativer Ressourcenbedarf.....	37
5.1.1	<i>Postoperative Aufnahmen auf Intensivstation</i>	<i>37</i>
5.1.2	<i>Frailty und Bedarf an invasiver Beatmung.....</i>	<i>41</i>
5.1.3	<i>Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus.....</i>	<i>44</i>
5.2	Assoziation des Frailty-Phänotyps mit dem RCRI	49
5.3	Ausblicke zur Anwendung des Frailty Phänotyps.....	53
5.4	Allgemeine Stärken und Limitationen der Arbeit	56
5.5	Fazit	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang	69
	Eidesstattliche Erklärung.....	71
	Lebenslauf.....	72
	Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ASA-PS	<i>American Society of Anesthesiologists - Physical Status</i>
BMI	<i>Body-Maß-Index</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
ESAIC	<i>European Society of Anesthesiology and Intensive Care</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HNO	<i>Hals-Nasen-Ohren Heilkunde</i>
IQR	<i>Interquartile range</i>
ITS	<i>Intensivstation</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
mFI	<i>modifizierter Frailty-Index</i>
NIV	<i>Non-Invasive Ventilation</i>
OP	<i>Operation</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
pAVK	<i>Peripher arterielle Verschlusskrankheit</i>
RAI	<i>Risk Analysis Index</i>
RCRI	<i>Revised Cardiac Risk Index</i>
ZNS	<i>Zentrale Nervensystem</i>

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Frailty Kriterien</i>	S.18
Tabelle 2	<i>„Revised Cardiac Risk Index“</i>	S.20
Tabelle 3.1 - 3.3	<i>Patient*innencharakteristika der Gesamtpopulation sowie der Subpopulationen: Non-Frail, Pre-Frail, Frail</i>	S.26-29
Tabelle 4	<i>Intensivstationsaufenthalte</i>	S.31
Tabelle 5	<i>Bedarf an invasiver Beatmung</i>	S.31
Tabelle 6	<i>Verweildauer auf Intensivstation</i>	S.32
Tabelle 7	<i>Krankenhausliegedauer</i>	S.33
Tabelle 8	<i>Regressionsanalyse</i>	S.34
 <u>Im Anhang</u>		
Tabelle 9	<i>Charlson Komorbiditäts-Index</i>	S.67
Tabelle 10	<i>ASA-PS Klassifikationssystem</i>	S.68
Tabelle 11	<i>Geschätztes Operationsrisiko gemäß Operationsprozedur oder Intervention</i>	S.68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Flussdiagramm zur Auswahl des Patient*innenkollektivs sowie Anwendung der Ausschlusskriterien</i>	S.24
Abbildung 2	<i>Flussdiagramm zur Plausibilitätsprüfung des Datensatzes</i>	S.25
Abbildung 3	<i>Aufnahmen auf Intensivstation</i>	S.30
Abbildung 4	<i>Assoziation zwischen Frailty-Phänotyp und RCRI</i>	S.35

1 Abstract

Hintergrund: Im Zuge des demographischen Wandels steigt der Anteil der älteren Menschen, welche sich einem operativen Eingriff unterziehen, stetig an. Menschen einer gleichen Altersklasse stellen jedoch aufgrund interindividueller Alterungsprozesse in sich eine heterogene Gruppe in Bezug auf das perioperative Risiko dar. Ein Ansatz, in diesem Kollektiv Risiko-Patient*innen besser zu identifizieren, könnte die Erfassung der Gebrechlichkeit („Frailty“) sein.

Zielsetzung: Die vorliegende Arbeit vergleicht den postoperativen Ressourcenbedarf von Patient*innen in verschiedenen Frailty-Kategorien, gemessen anhand der Aufnahmen auf Intensivstation (ITS), dem Bedarf an nicht-/invasiver Beatmung sowie der Verweildauer auf ITS und im Krankenhaus. Zudem wird der Zusammenhang zwischen dem Frailty-Phänotyp und Risikofaktoren für perioperative kardiale Komplikationen, gemessen anhand des Revised Cardiac Risk Index (RCRI) untersucht.

Methodik: Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der präoperativen klinischen Routine an einem Campus einer Universitätsklinik im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017. In der vorliegenden retrospektiven Kohortenanalyse wurden Patient*innen ≥ 65 Jahre in Vorbereitung auf einen elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriff anhand einer modifizierten Version des 5-Punkte-Frailty-Assessments von Fried auf das Vorliegen von Frailty untersucht. Je nach Zutreffen der Fried Kriterien wurden die Patient*innen als non-frail (0 Kriterien), pre-frail (1-2 positive Kriterien) oder frail (3-5 positive Kriterien) klassifiziert.

Ergebnisse: Von 1.152 Patient*innen wurden 46,2% als pre-frail und 11,2 % als frail klassifiziert. Die Rate der postoperativen Aufnahmen auf ITS war mit 23,3% in der frailen Patient*innengruppe signifikant höher im Vergleich zur pre-frailen (12,4%) und zur non-frailen Vergleichsgruppe (9,4%) ($p < 0,001$). Sekundäre Aufnahmen machten in der frailen Gruppe 50% aller ITS-Aufnahmen aus, verglichen mit 37,9% in der pre-frailen und 21,7% in der non-frailen Gruppe ($p = 0,034$). Die Anzahl an beatmungspflichtigen Patient*innen (frail: 70%, pre-frail: 54,5%, non-frail: 45,7%, $p = 0,041$) sowie die Krankenhausverweildauer (frail: 195,8h, pre-frail: 152,8h, non-frail: 123,0h, $p < 0,001$) waren ebenfalls signifikant mit dem Vorliegen einer Gebrechlichkeit assoziiert. Zusätzlich

zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Gebrechlichkeit und einer erhöhten Anzahl an kardialen Risikofaktoren im RCRI ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Der Frailty-Phänotyp ist mit einem erhöhten Bedarf an postoperativer intensivmedizinischer Versorgung - insbesondere einer erhöhten Rate an sekundären ITS-Aufnahmen – und mit einer erhöhten Anzahl an Risikofaktoren für die Entwicklung perioperativer kardialer Komplikationen assoziiert. Um dem erhöhten perioperativen Risiko dieser vulnerablen Patient*innengruppe gerecht zu werden, sollte Frailty daher als Indikator für eine (planmäßige) postoperative intensivmedizinische Überwachung in Betracht gezogen werden. Die Erfassung von Frailty könnte in Anbetracht der zunehmenden Belastung des Gesundheitssystems durch den demographischen Wandel zukünftig eine bessere und vorausschauende Planung von Krankenhaus- und ITS-Kapazitäten ermöglichen.

Background: As a result of demographic change, the proportion of elderly people undergoing surgery will rise steadily. However, due to interindividual aging processes, people in the same age class differ regarding their perioperative risk. One approach to identifying high-risk patients within these groups could be the assessment of frailty.

Objective: First, this study compares postoperative resource requirements of patients in different frailty categories, in terms of intensive care unit (ICU) admissions, need for ventilation, and length of stay. Second, the association between frailty phenotype and risk factors for perioperative cardiac complications, as measured by the Revised Cardiac Risk Index (RCRI), will be examined.

Methods: Data collection was performed at a university hospital of tertiary care between June 2016 and March 2017. In this retrospective cohort analysis, patients ≥ 65 years in preparation for elective non-cardiac surgery were evaluated for the presence of frailty using a modified version of Fried's 5-point frailty assessment. According to the number of fulfilled criteria, patients were classified as non-frail (0 criteria), pre-frail (1-2 positive criteria) or frail (3-5 positive criteria).

Results: Of 1,152 patients, 46.2% were classified as pre-frail and 11.2% as frail. The rate of postoperative admissions to ICU was significantly higher in the frail group (23.3%), than in the pre-frail (12.4%) and non-frail control group (9.4%) ($p < 0.001$). Notably, secondary admissions accounted for 50% of all ICU admissions in the frail group, compared to 37.9% of the pre-frail and 21.7% of the non-frail groups ($p = 0.034$). The number of patients requiring ventilation (frail: 70%, pre-frail: 54.5%, non-frail: 45.7%, $p = 0.041$) and the length of stay in hospital (frail: 195.8h, pre-frail: 152.8h, non-frail: 123.0h, $p < 0.001$) were also significantly associated with frailty. Additionally, there was a significant association between the presence of frailty and an increased number of cardiac risk factors in the RCRI ($p < 0.001$).

Conclusion: The frailty phenotype is associated with an increased number of risk factors for the development of perioperative cardiac complications and with increased postoperative resource requirements, especially an increased rate of secondary ICU admissions. Preoperative risk stratification of this patient group should therefore focus more on cardiac risk. In addition, in order to address the high perioperative risk of this

vulnerable patient group, frailty should be considered as an indication for scheduled postoperative intensive care monitoring. In view of the increasing burden on the health care system due to the current demographic change, frailty evaluation may improve planning of hospital and ICU capacities.

2 Einleitung

2.1 Bevölkerungsentwicklung und Auswirkungen auf das Gesundheitssystem

Über die letzten Jahre konnte in Deutschland ein deutlicher Anstieg des älteren Bevölkerungsanteils verzeichnet werden. Über eine Zeitspanne von 19 Jahren (2000-2019) stieg bei einer Zunahme der Gesamtbevölkerungszahl um circa eine Millionen auf 83,2 Millionen der Anteil der Bevölkerung über 60 Jahre von 23,6% auf 28,5% an [1,2]. Als Gründe für die aktuelle Bevölkerungsentwicklung sind unter anderem folgende Punkte zu nennen: steigende Lebenserwartung durch Fortschritte in der medizinischen Versorgung und Hygiene, gestiegener materieller Wohlstand und Rückgang des Nikotin- und Alkoholkonsums sowie Alterung der geburtenstarken Jahrgänge 1955-1970. Der Bevölkerungszuwachs verlangsamt sich zwar, die Alterung der Bevölkerung wird sich jedoch in den nächsten Jahren weiter fortsetzen. Das Statistische Bundesamt nimmt in seiner koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von 2019 einen weiteren deutlichen Anstieg der Bevölkerung im Alter ab 67 Jahren in den nächsten 20 Jahren an [3]. Dieser Trend ist nicht auf Deutschland oder andere Industrienationen begrenzt, sondern ist als globaler Trend zu betrachten [4].

Diese Zunahme des älteren Bevölkerungsanteils wird zu einer stärkeren Beanspruchung von Krankenhausressourcen führen, einschließlich steigender Notwendigkeit von elektiven Operationen und intensivstationärer Therapie. Diese Entwicklung zeichnet sich bereits in der zunehmenden Inanspruchnahme der stationären Versorgung durch ältere Patient*innen ab. In der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes wird der Anteil der Patient*innen > 60 Jahre an der Gesamtzahl der Krankenhaufälle von 48,9% in 2008 auf über 62% in 2030 ansteigen [5]. Dies wird zur Folge haben, dass sich auch zunehmend ältere Patient*innen für elektive chirurgische Eingriffe vorstellen. Der prozentuale Anteil an älteren Patient*innen, welche sich für große allgemeinchirurgische, gefäßchirurgische oder herzthoraxchirurgische Eingriffe vorstellten stieg bereits signifikant über eine Studienperiode von 10 Jahren (1990-2000) in den Vereinigten Staaten an, wie Etzioni et al. berichteten [6]. Die Behandlung älterer chirurgischer Patient*innen wird somit in Zukunft von zunehmender Wichtigkeit sein. In den letzten Jahren konnte zudem eine immer größer werdende Inanspruchnahme der intensivmedizinischen Versorgung durch ältere Patient*innen beobachtet werden. Bagshaw et al. konnten während ihrer 6-jährigen Studienperiode (2000-2005) auf

australischen und neuseeländischen Intensivstationen einen Anteil von Patient*innen ≥ 80 Jahren von 13% an den Gesamtaufnahmen und einen jährlichen Anstieg der Patient*innen ≥ 80 Jahre um 5.6% feststellen [7]. Ähnliche Erkenntnisse liefert auch eine europäische Studie, die über eine Zeitspanne von 11 Jahren (1998-2008) einen Anstieg des Anteils an Patient*innen ≥ 80 Jahren von 11,5 auf 15,3% verzeichneten [8].

Zusammenfassend zeigt sich ein Zuwachs des Anteils älterer Patient*innen in der medizinischen Versorgung. Es muss jedoch beachtet werden, dass Menschen einer gleichen Altersklasse durch interindividuell unterschiedliche Geschwindigkeiten im Alterungsprozess eine in sich heterogene Gruppe darstellen. Es lässt sich eine Diskrepanz zwischen chronologischem und biologischem Alter feststellen mit einer Überlegenheit des biologischen Alters in der Vorhersage von nachteiligen gesundheitlichen Folgen [9]. Es konnte gezeigt werden, dass das chronologische Alter oder Komorbiditäten alleine in der Risikostratifizierung für geriatrisch chirurgische Patient*innen nicht ausreichend sind [10]. Ein Ansatz, in dieser heterogenen Gruppe Risiko-Patient*innen besser zu identifizieren, könnte die Erfassung der Gebrechlichkeit („Frailty“) sein, welche im Folgenden erläutert werden soll.

2.2 Was ist „Frailty“?: Pathophysiologische Aspekte und Testinstrumente

„Frailty“, aus dem Englischen für „Gebrechlichkeit“, wird verstanden als multidimensionales geriatrisches Syndrom und ist charakterisiert durch einen Verlust an physiologischen Reserven und einer Kumulation von Defiziten in verschiedenen Organsystemen. Das typische klinische Bild von Frailty ist gekennzeichnet durch Abgeschlagenheit, unbeabsichtigten Gewichtsverlust, Anfälligkeit gegenüber Infektionen, von Tag-zu-Tag schwankende körperliche Einschränkungen und gehäufte Stürze [11].

Im Wesentlichen sind in der Literatur zwei zentrale konzeptuelle Modelle der Frailty beschrieben [12]. Zum einen das *Phänotyp-Modell nach Fried et al.*, welches Frailty als ein physisches Syndrom aus Erschöpfung, Gewichtsverlust, geringer körperlicher Aktivität, langsamer Gehgeschwindigkeit und reduzierter Muskelkraft versteht. Je nach Anzahl an Defiziten in diesen fünf Domänen werden die Patient*innen als „non-frail“, „pre-frail“ oder „frail“ klassifiziert [13]. Zum anderen das *Modell der Defizitakkumulation*, welches von Rockwood et al. und Mitnitski et al. etabliert wurde. Dieses Modell beruht

auf der Annahme eines Fitness-Frailty-Kontinuums, bei dem eine Akkumulation von Defiziten zu einer zunehmenden Fragilität führt, einzelne Defizite jedoch nicht so schwer ins Gewicht fallen. Der so errechnete Index gibt Auskunft über den Frailty-Schweregrad [14]. Während der Frailty-Phänotyp lediglich die physische Domäne der Frailty erfasst, bietet der Frailty-Index einen multidimensionalen Ansatz. Er umfasst neben der physischen Domäne auch soziale, kognitive und medizinische Elemente. Anhand dieser grundlegenden Modelle wurde eine Vielzahl von Frailty Mess- und Screening-Instrumenten entwickelt, bei welchen unterschiedliche Domänen, sei es die körperliche Funktion, oder kognitive, psychische und soziale Aspekte, unterschiedlich ins Gewicht fallen [15]. Jedoch gibt es bis heute keinen allgemeinen Konsens über einen Gold-Standard in der Erhebung [10,16]. Der Frailty-Phänotyp und der Frailty-Index bleiben jedoch die am häufigsten zitierten Ansätze. Der Frailty-Phänotyp bietet gegenüber dem 70-Punkte umfassenden Frailty-Index den Vorteil, dass dieser praktikabler und einfacher in den klinischen Alltag zu implementieren ist. In der vorliegenden Arbeit soll daher eine modifizierte Version des 5-Punkte-Frailty-Assessments von Fried et al. Anwendung finden, welche genauer in der Methodik dieser Arbeit erläutert wird.

In einer Übersichtsarbeit von Collard et al. aus dem Jahre 2012 wird die Gesamtprävalenz von Frailty bei Personen ≥ 65 Jahren mit 10,7% beschrieben. Die durchschnittliche Prävalenz, betrachtet man ausschließlich Studien, welche den Frailty-Phänotyp anwendeten, wird mit 9.9% für Frailty und 44.2% für Pre-Frailty berichtet. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Frailty mit dem Alter ansteigt und unter Frauen höher ist als unter Männern [17].

Organsysteme, welche im Zusammenhang mit der Entwicklung von Frailty bislang am besten untersucht sind, umfassen das zentrale Nervensystem (ZNS), das endokrine System, das Immunsystem sowie die Skelettmuskulatur. Zusätzlich ist ein Verlust an physiologischen Reserven im respiratorischen und kardiovaskulären System beschrieben [11].

Die Kumulation von Defiziten im Bereich des ZNS zeigt sich durch die Assoziation von Frailty mit einem erhöhten Risiko für kognitive Einschränkungen aller Art. Eeles et al. und Boyle et al. konnten zeigen, dass das Vorliegen von Frailty mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Delirs [18] sowie für die Entwicklung leichter kognitiver

Einschränkungen assoziiert ist [19]. Es konnte zudem ein erhöhtes Risiko für einen schnelleren Abbau der kognitiven Funktion im Alter sowie für die Entwicklung von Demenzen nachgewiesen werden [20,21].

Des Weiteren konnten einzelne Studien eine Assoziation von Frailty mit einer Dysbalance im endokrinen System nachweisen. Die genauen Assoziationen beziehungsweise die zugrundeliegende Kausalität bleiben aber weiterhin unklar [11]. In Studien zeigten sich innerhalb der frailen Subpopulation erniedrigte Konzentrationen des Insulin-ähnlichen-Wachstumsfaktors-I [22], abnorme Testosteron-Konzentrationen [22–25] und erhöhte Kortisol-Spiegel [25–28].

Zusätzlich scheinen eine chronische geringgradige Entzündungsreaktion und eine überempfindliche Immunantwort eine tragende Rolle in der Pathophysiologie von Frailty zu spielen. Es konnten sowohl Veränderungen im angeborenen, als auch im erworbenen Immunsystem festgestellt werden [29]. In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang von Frailty mit abnormen Spiegelern einiger inflammatorischer Zytokine, einschließlich Interleukin 6 [22,30,31], C-reaktives Protein [31,32] sowie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha [31,33] nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigten sich innerhalb der frailen Subpopulation erhöhte Leukozyten-Werte [25,30], Veränderungen im Bereich der T-Zell-Antwort [34–36] sowie eine verstärkte Aktivierung inflammatorischer Signalwege [29]. Es konnte außerdem eine gestörte Antikörperantwort nach Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza festgestellt werden [37]. Die identifizierten Veränderungen weisen auf eine signifikante Dysregulation des Immunsystems hin und sind wahrscheinlich für den allgemeinen Rückgang der Immunfunktion und die erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen verantwortlich [29].

Sowohl ein erhöhter Kortisol-Spiegel als auch eine chronische Entzündungsreaktion können zu einigen für Frailty charakteristischen klinischen Aspekten führen. Hierbei ist als Schlüsselkomponente neben dem Gewichtsverlust vor allem die Sarkopenie zu nennen, die durch einen Verlust an Muskelmasse sowie durch zunehmende Muskelschwäche charakterisiert ist [11]. Der Zusammenhang zwischen Frailty und Sarkopenie ist evident [38]. Aktuelle Studien konnten auch eine Assoziation zwischen Sarkopenie und einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen [39–41], an Entlassungen ins Pflegeheim [38,39,41] sowie eine prolongierte

Krankenhausverweildauer [38,41] feststellen. Zudem zeigte sich bei Patient*innen mit Sarkopenie eine erhöhte Krankenhaus- [39,42] und Langzeitmortalität [40]. Bei intensivmedizinisch behandelten Patient*innen konnte das Vorliegen einer Sarkopenie mit einer erhöhten Mortalität auf Intensivstation (ITS) [43], einem erhöhten Ressourcenbedarf [44] und Schwierigkeiten in der Beatmungsentwöhnung [43] in Zusammenhang gebracht werden.

Das Zusammenspiel dieser pathophysiologischen Aspekte führt zu einer erhöhten Vulnerabilität von frailen Patient*innen gegenüber Stressoren und gleichzeitig zu einer mangelnden Fähigkeit, diese zu kompensieren [45]. Da die Prävalenz von Frailty mit zunehmendem Alter ansteigt [13], werden Krankenhäuser einschließlich chirurgische und anästhesiologische Abteilungen und insbesondere auch Intensivstationen im Zuge der Bevölkerungsentwicklung immer mehr mit diesem Patient*innen-Klientel konfrontiert werden. Ein chirurgischer Eingriff oder gar ein intensivstationärer Aufenthalt kann als ein entscheidender Stressfaktor fungieren, das fragile System aus dem Gleichgewicht bringen und eine Abwärtsspirale anstoßen mit der zunehmenden Entwicklung von Abhängigkeiten und nachteiliger gesundheitlichen Folgen [46–48]. Daher ist es von ausgesprochener Wichtigkeit dieses vulnerable Patient*innen-Klientel frühzeitig zu identifizieren, um eine optimale Betreuung zu gewährleisten.

2.3 Klinische Relevanz einer präoperativen Frailty

2.3.1 Frailty und postoperative intensivmedizinische Versorgung

Mit der zunehmenden Inanspruchnahme der intensivmedizinischen Versorgung durch ältere Patient*innen hat das Frailty-Konzept auch Einzug in die perioperative Risikostratifizierung dieser Patient*innen erhalten. In einer Übersichtsarbeit von Muscedere et al., welche den Einfluss von Frailty auf das Outcome nach einem intensivmedizinischen Aufenthalt untersucht, konnte Frailty mit einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitmortalität, einer vermehrten Institutionalisierung und einer verminderten Lebensqualität nach Entlassung in Zusammenhang gebracht werden [49]. Obwohl das schlechte Outcome nach intensivstationärer Therapie bei frailen Patient*innen bekannt ist, gibt es aktuell nur wenige Studien, welche die Rate an Aufnahmen auf Intensivstation nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen

untersuchen. Gerade bei elektiven Eingriffen, welche dem Funktionserhalt oder sogar der Funktionsverbesserung dienen sollen, erscheint es wichtig, solche Patient*innen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für einen Intensivstationsaufenthalt und damit einhergehend ein erhöhtes Risiko für nachteilige Ergebnisse haben. Wichtig scheint hierbei die Differenzierung zwischen planmäßigen postoperativen Intensivstationsaufenthalten (primäre ITS-Aufenthalte) und sekundären, präoperativ nicht geplanten Aufenthalten. Eine der wenigen bisher publizierten Studien konnte eine erhöhte Aufnahme auf Intensivstation nach Gelenkersatzoperationen feststellen [50], eine weitere Arbeit nach hepatobiliären Operationen [51]. Eine Differenzierung in primäre und sekundäre Aufnahmen auf Intensivstation fand in beiden Studien nicht statt. Es gibt bisher keine veröffentlichte Arbeit, welche die Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation nach elektiven Operationen unter Einschluss einer Vielzahl nicht-kardiochirurgischer Fachdisziplinen untersucht und zwischen primären und sekundären Intensivstationsaufenthalten differenziert hat. Das erhöhte Risiko von frailen Patient*innen für die Entwicklung perioperativer Komplikationen [46], die Anfälligkeit gegenüber Infektionen [29] sowie die Neigung zu intraoperativer kardiovaskulärer Dysregulation mit nachfolgender Beeinträchtigung der Hämodynamik [52] legen die Vermutung nahe, dass insbesondere die Rate an sekundären intensivstationären Aufenthalten erhöht ist.

Ob Frailty jedoch auch mit einem generellen Mehrbedarf an intensivmedizinischer Versorgung assoziiert ist, wird ebenfalls in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse, welche zehn Beobachtungsstudien einschließt, konnten die Autor*innen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Intensivstationsverweildauer und Beatmungsdauer feststellen. Diese Ergebnisse waren insofern überraschend, da anzunehmen war, dass fraile Patient*innen bei Erforderlichkeit einer intensivstationären Therapie durch ihre verminderte Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressoren eine verlängerte Erholungszeit benötigen und für diesen Weg mehr intensivmedizinische Unterstützung brauchen würden [49]. Zudem war bei frailen Patient*innen aufgrund ihrer physischen Schwäche und Sarkopenie, welche sich auch auf die Atemmuskulatur auswirken können, von einer verlängerten Beatmungsentwöhnung und damit von einer verlängerten Beatmungszeit als bei robusten Patient*innen auszugehen [43]. Durch die mangelnde Kompensationsfähigkeit gegenüber Stressoren lag die Vermutung außerdem nahe, dass sich nachteilige Effekte der intensivstationären Therapie - verursacht

beispielsweise durch Bettlägerigkeit, Sedierung, Polypharmazie und Erforderlichkeit für invasive Überwachung - verstärken und so die Liegedauer wiederum verlängern würden [49].

Der Mangel an physiologischen Reserven im respiratorischen System und damit assoziierte Beatmungsschwierigkeiten konnte in einigen Studien bereits nachgewiesen werden. Frailty konnte sowohl mit obstruktiven als auch mit restriktiven Störungen im Bereich der Atemwege in Verbindung gebracht werden [53]. In der Literatur ist außerdem von Anwendungsproblemen im Bereich der Nicht-invasiven Beatmung (NIV) und NIV-Versagen [54], sowie von einer erhöhten Rate an Extubationsversagen und demzufolge einer erhöhten Notwendigkeit zur Durchführung von Tracheotomien berichtet [55]. Neue Erkenntnisse liefern außerdem zwei aktuelle Arbeiten von Fernando et al. und Zampieri et al., welche einen Mehrbedarf an intensivmedizinischer Versorgung, einschließlich Verweildauer, Beatmungsdauer, Bedarf an Nierenersatzverfahren und Transfusionen, bei als frail klassifizierten Patient*innen feststellen konnten [56,57].

Die Studienlage zum Ressourcenbedarf auf Intensivstation ist weiterhin uneindeutig, obwohl das pathophysiologische Verständnis von Frailty prinzipiell kaum Zweifel zulässt, dass Frailty einen intensivstationären Aufenthalt negativ beeinflusst und zwei aktuelle Arbeiten diese Annahme zudem bekräftigen. Aktuell gibt es keine Studie, welche den Bedarf an intensivmedizinischer Versorgung in Folge eines elektiven Eingriffs untersucht.

2.3.2 Frailty und kardiale Komorbidität

Bereits Fried et al. konnten in ihrer Forschungsarbeit, welche 2001 publiziert wurde, eine Assoziation zwischen Frailty und einer erhöhten Rate an chronischen Komorbiditäten einschließlich kardiovaskulären Erkrankungen nachweisen. Fraile Patient*innen wiesen bei Studieneinschluss erhöhte Raten an stattgehabten Myokardinfarkten, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, peripher arterieller Verschlusskrankheit sowie arterielle Hypertonie auf [13]. Auch aktuelle Literatur liefert zunehmende Evidenz, dass Frailty mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert ist, und dass umgekehrt Patient*innen mit solchen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko haben, Frailty zu entwickeln [58]. Veronese et al. konnten in ihrer Metaanalyse eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und einem erhöhten Risiko für die

Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über eine mediane Zeitspanne von 4.4 Jahren nachweisen. Hierbei wurden einige Einflussfaktoren, wie das Vorliegen von potentiellen kardiovaskulären Risikofaktoren beispielweise Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Übergewicht sowie Alter und Geschlecht in der Analyse berücksichtigt [59]. Diese Ergebnisse konnten in einer Kohortenstudie mit über 3800 eingeschlossenen Patient*innen bestätigt werden, auch nachdem in der multivariaten Analyse für subklinische Atherosklerose adjustiert wurde [60].

Die Belastung frailer Patient*innen durch kardiale Komorbiditäten lässt vermuten, dass diese Patient*innen perioperativ ein erhöhtes Risiko haben, Komplikationen zu erleiden. In aktuellen Übersichtsarbeiten wird eine Assoziation von Frailty mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen, einem prolongiertem Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Mortalität und vermehrter Institutionalisation nach Entlassungen berichtet [61–63]. Neben den häufig berichteten Komplikationen einschließlich Pneumonie, Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen [46,64–68], konnten einzelne Studien auch eine erhöhte Rate an perioperativen kardialen Komplikationen nachweisen. Die berichteten kardialen Komplikationen umfassten Herzstillstand, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris, neu aufgetretene Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem sowie plötzlicher Tod [46,65,67,69]. Allerdings sind diese Studien primär darauf ausgelegt gewesen, jede Art von Komplikationen vorherzusagen. Die Anzahl der erfassten kardialen Ereignisse war damit gering und die statistische Power für diese Art von Ereignissen begrenzt. Es besteht somit die Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeiten, welche die Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und dem perioperativen kardialen Risiko untersuchen. Eine Annäherung kann über die Erfassung kardialer Risikoindices erfolgen.

Lee et al. entwickelten 1999 einen Risikoindex für kardiale Komplikationen nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patient*innen ≥ 50 Jahren. In dieser Studie konnten sechs unabhängige Prädiktoren für schwerwiegende perioperative kardiale Komplikationen identifiziert werden. Diese Prädiktoren umfassen unter anderem kardiale Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung). Mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren konnte ein signifikanter Anstieg an postoperativen kardialen Komplikationen festgestellt werden [70]. Der an dieser Stelle erwähnte Risikoindex nach Lee et al. ist in der Methodik dieser Arbeit genauer erläutert. Ob es einen Zusammenhang

zwischen dem Vorliegen von Frailty und einer erhöhten Anzahl an Risikofaktoren für perioperative kardiale Komplikationen gibt ist bisher nicht untersucht worden.

2.4 Fragestellung

Unter Berücksichtigung der zuvor geschilderten pathophysiologischen Zusammenhänge und dem aktuellen Forschungsstand wurden für die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Bei frailen Patient*innen ≥ 65 Jahren besteht nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen häufiger die Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung als bei non-frailen Patient*innen. Ziel dieser Studie ist es, diesen für einzelne Operationen bereits nachgewiesenen Zusammenhang in einer großen heterogenen Studienpopulation unter Einschluss einer Vielzahl chirurgischen Fachdisziplinen zu bestätigen, um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Im Rahmen dieser Arbeit soll außerdem eine Differenzierung zwischen primären und sekundären Aufnahmen auf Intensivstation stattfinden.
2. Bei Notwendigkeit einer intensivstationären Therapie werden fraile Patient*innen intensivere und längere intensivmedizinische Unterstützung benötigen, um sich zu erholen als non-fraile Patient*innen. Das Maß an intensivmedizinischer Unterstützung soll gemessen werden anhand der Notwendigkeit einer Beatmung sowie der Beatmungsdauer.
3. Insgesamt wird die Erholungszeit nach elektiven Eingriffen innerhalb der frailen Subpopulation prolongiert sein. Dies soll anhand der Liegedauer auf Intensivstation und der Krankenhausverweildauer in dieser Studie überprüft werden.
4. Das Vorliegen von Frailty ist bei Patient*innen ≥ 65 Jahren mit einer erhöhten kardialen Komorbidität und infolgedessen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung schwerwiegender kardialer Komplikationen nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert. Ziel dieser Arbeit ist es, sich dieser Assoziation über die Erhebung des kardialen Risikoindex nach Lee et al. [70] zu nähern.

3 Material und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte. Die erhobenen Daten dienten bereits als Grundlage zweier Publikationen: „Warum und wie sollte ich Frailty erfassen? – ein Ansatz für die Anästhesieambulanz“, Birkelbach et al., 2017 [71] und „Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines – a retrospective observational study“, Birkelbach et al., 2019 [46]. Die im Folgenden geschilderte Methodik ist in Ausschnitten bereits publiziert [46]. An dieser Stelle wird die Methodik in deutsch geschildert sowie die für die Fragestellung dieser Arbeit erforderlichen Änderungen und zusätzlich erhobenen Daten ergänzt.

3.1 Auswahl des Patient*innen-Kollektivs

Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenanalyse im Zuge des Projekts „Fokussierte Erhebung präoperativ relevanter geriatrischer Assessments in der Anästhesieambulanz“ (Kurztitel: FRAIL-AMB) wurden im Zeitraum von Juni 2016 bis März 2017 Patient*innen ≥ 65 Jahre routinemäßig auf das Vorliegen eines Frailty-Phänotyps nach Fried et al. untersucht. Alle Patient*innen befanden sich in Vorbereitung auf einen elektiven, nicht-kardiologischen Eingriff. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikationsvisite entweder in der Anästhesieambulanz oder am Patientenbett. Die retrospektive Datenanalyse erfolgte nach Erhalt eines positiven Ethikvotums (EA1/227/16) und nach Zustimmung des Datenschutzbeauftragten der Charité. Auf eine schriftliche Einverständniserklärung konnte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sowie der Erhebung von präoperativen Routedaten verzichtet werden. Die Frailty-Testung erfolgte anhand des von Birkelbach et al. entwickelten Berliner Erfassungsbogens. Dieses Assessment-Konzept ermöglicht anhand eines standardisierten Fragebogens mit 30 Punkten die strukturierte Detektion der körperlichen, kognitiven und psychosozialen Domäne von Frailty [71]. In die Datenerhebung dieser Dissertation sind die Fragen 1 - 4, 7 - 8 sowie 13, 24, 27 und 29 des Berliner Erfassungsbogens miteingeflossen.

3.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- Patient*innen ≥ 65 Jahre zum Zeitpunkt der Erhebung des Frailty-Status
- Patient*innen in Vorbereitung auf einen elektiven, nicht-kardiochirurgischen Eingriff

3.3 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Kritisch kranke Patient*innen beziehungsweise Patient*innen deren Konstitution die Durchführung der Frailty-Testung nicht zuließ
- Patient*innen, die im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikationsvisite keine Freigabe zur Operation (OP) erhalten haben
- Patient*innen, deren geplante OP im Verlauf abgesagt oder verschoben wurde
- Patient*innen in Vorbereitung auf einen kardiochirurgischen Eingriff
- Fehlende Zustimmung zur Erhebung des Frailty-Status
- Patient*innen mit unzureichenden Deutschkenntnissen
- Patient*innen, welche aufgrund > 2 fehlender Kriterien nach Fried et al. keiner Frailty-Gruppe zugeordnet werden konnten

3.4 Frailty-Status

Für die Erhebung des Frailty-Status fand im Rahmen dieser Arbeit eine modifizierte Version des Frailty-Phänotyp nach Fried et al. Anwendung. Dieser umfasst die folgenden fünf Kriterien: unbeabsichtigter Gewichtsverlust, geringe Muskelkraft, Erschöpfung, langsame Gehgeschwindigkeit und geringe körperliche Aktivität. Anhand dieser fünf Kriterien wurden die Patient*innen in drei Gruppen aufgeteilt: bei Zutreffen von ≥ 3 Kriterien wurden die Patient*innen als „Frail“ und bei Zutreffen von 1-2 Kriterien als „Pre-Frail“ klassifiziert. Alle anderen Patient*innen wurden der Gruppe „Non-Frail“ zugeordnet. Patient*innen mit mehr als zwei nicht erfassten Fried-Kriterien wurden nach Empfehlung von Fried et al. aus der Daten-Analyse ausgeschlossen [13].

Im Rahmen dieser Dissertation wurden einige geringfügige Anpassungen des Frailty-Phänotyps vorgenommen, um die Fried-Kriterien an europäischen Standard anzupassen.

Die detaillierte Beschreibung der adaptierten Fried-Kriterien ist in *Tabelle 1* abgebildet. Nachfolgend sind die einzelnen Kriterien nach Fried, sowie die durchgeführten Anpassungen näher erläutert:

- Unbeabsichtigter Gewichtsverlust

Das Kriterium Gewichtsverlust wurde von Fried et al. definiert als unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 Pfund innerhalb des letzten Jahres oder Verlust von $\geq 5\%$ des Ausgangsgewichtes bei der Verlaufsuntersuchung [13].

In der vorliegenden Arbeit wurde das Körpergewicht zur Einschätzung eines signifikanten Gewichtsverlustes anstelle von Pfund (> 10) in Kilogramm (≥ 5) angegeben. Eine Verlaufsuntersuchung fand nicht statt.

- Geringe Muskelkraft

„Kraftlosigkeit“ wurde analog zu Fried et al. anhand der nach Geschlecht und Body-Maß-Index (BMI) adaptierten Handkraft gemessen. Die Messung der Handkraft erfolgte mit Hilfe eines Handkraft-Dynamometers. Der Patient wurde angeleitet, das Gerät mit der dominanten Hand dreimal hintereinander mit maximaler Kraftanstrengung zusammenzudrücken. Zur Durchführung des Tests saß der Patient gerade auf einem Stuhl. Die Schulter war adduziert und in Neutralrotation. Der Ellbogen befand sich in 90 Grad Flexionsstellung, der Unterarm in Neutralposition. Die an den BMI adaptierten Grenzwerte sind in *Tabelle 1* abgebildet.

- Erschöpfung

Das Kriterium Erschöpfung wurde analog zu Fried et al. anhand der Antworten auf zwei Aussagen der „Center for Epidemiological Studies depression scale“ erfasst: Wie oft haben sie sich in der letzten Woche so gefühlt? „Alles was ich gemacht habe, war anstrengend“ und „Ich konnte nicht losgehen/anfangen.“ [72].

- Langsame Gehgeschwindigkeit

Nach Fried et al. wurde das Kriterium „verminderte Gehgeschwindigkeit“ bei einer reduzierten Gehgeschwindigkeit, angepasst an Geschlecht und Größe der Patient*innen, über eine Strecke von 15 Fuß erfüllt [13]. Die Gehstrecke wurde zur Anpassung an europäische Maßeinheiten in Meter umgerechnet (15ft = 4,57m). In

der Anästhesieambulanz des Charité Campus Mitte war über den Studienzeitraum eine zuvor ausgemessene Strecke von 4,57 Meter markiert. Bei Erfassung des Frailty-Status am Patient*innenbett wurde die Strecke im Patient*innenzimmer mit Hilfe eines Maßbandes ausgemessen und markiert. Die für die Strecke benötigte Zeit wurde von einem geschulten Untersucher mit einer herkömmlichen Stoppuhr gemessen und auf eine Kommastelle gerundet. Waren die Patient*innen unfähig, die erforderlichen 4,57 Meter zu gehen, wurde dies als herabgesetzte Gehgeschwindigkeit gewertet. Hilfsmittel wie Gehstock, Unterarmgehstützen oder Rollator durften benutzt werden. Die an Geschlecht und Körpergröße adaptierten Grenzwerte sind in *Tabelle 1* abgebildet.

- Geringe körperliche Aktivität

Anhand der Kurzversion des „Minnesota Leisure Time Activity“ Fragebogens wurde bei Fried et al. der Kilokalorienverbrauch bei körperlichen Aktivitäten pro Woche errechnet [73]. Bei Unterschreiten eines an das Geschlecht angepassten Grenzwertes wurde dies als niedrige körperliche Aktivität gewertet [13]. Dieser Fragebogen ist bisher nicht in deutscher Sprache validiert. Daher wurde anstelle der verbrauchten Kilokalorien/Woche zur Einschätzung der körperlichen Aktivität der Patient*innen in Anlehnung an die „The Cardiovascular Health Study“ Studie das metabolische Äquivalent erhoben. Es erfolgte eine Klassifizierung in niedrige, moderate und hohe körperliche Aktivität. Niedrige körperliche Aktivität wurde definiert als metabolisches Äquivalent < 3 [74,75].

Frailty Kriterien	Beschreibung										
Gewichtsverlust	Unbeabsichtigter Gewichtsverlust ≥ 5 kg innerhalb des letzten Jahres										
Kraftlosigkeit: Reduzierte Handkraft (dominant), adjustiert nach Geschlecht und BMI	<table border="0"> <tr> <td><u>Für Männer:</u></td> <td><u>Für Frauen:</u></td> </tr> <tr> <td>BMI ≤ 24: Handkraft ≤ 29 kg</td> <td>BMI ≤ 23: Handkraft ≤ 17 kg</td> </tr> <tr> <td>BMI 24,1–26: Handkraft ≤ 30 kg</td> <td>BMI 23,1 – 26: Handkraft $\leq 17,3$</td> </tr> <tr> <td>BMI 26,1–28: Handkraft ≤ 30 kg</td> <td>BMI 26,1 – 29: Handkraft ≤ 18 kg</td> </tr> <tr> <td>BMI >28: Handkraft ≤ 32 kg</td> <td>BMI > 29: Handkraft ≤ 21 kg</td> </tr> </table>	<u>Für Männer:</u>	<u>Für Frauen:</u>	BMI ≤ 24 : Handkraft ≤ 29 kg	BMI ≤ 23 : Handkraft ≤ 17 kg	BMI 24,1–26: Handkraft ≤ 30 kg	BMI 23,1 – 26: Handkraft $\leq 17,3$	BMI 26,1–28: Handkraft ≤ 30 kg	BMI 26,1 – 29: Handkraft ≤ 18 kg	BMI >28 : Handkraft ≤ 32 kg	BMI > 29 : Handkraft ≤ 21 kg
<u>Für Männer:</u>	<u>Für Frauen:</u>										
BMI ≤ 24 : Handkraft ≤ 29 kg	BMI ≤ 23 : Handkraft ≤ 17 kg										
BMI 24,1–26: Handkraft ≤ 30 kg	BMI 23,1 – 26: Handkraft $\leq 17,3$										
BMI 26,1–28: Handkraft ≤ 30 kg	BMI 26,1 – 29: Handkraft ≤ 18 kg										
BMI >28 : Handkraft ≤ 32 kg	BMI > 29 : Handkraft ≤ 21 kg										
Erschöpfung: Antwort C oder D auf die folgende Frage	<p>Wie oft haben sie sich in der letzten Woche so gefühlt? „Alles was ich gemacht habe war anstrengend“ und „Ich konnte nicht losgehen/anfangen.“</p> <p>A) selten oder niemals (<1 Tag) B) manchmal (1-2 Tage) C) ca. die Hälfte der Zeit (3-4 Tage) D) die meiste Zeit</p>										
Gehgeschwindigkeit im Alltagstempo auf (15ft=ca. 4,5m), dynamischer Start, adjustiert nach Geschlecht und Größe	<table border="0"> <tr> <td><u>Für Männer:</u></td> <td><u>Für Frauen:</u></td> </tr> <tr> <td>≤ 173cm Körpergröße: ≥ 7s</td> <td>≤ 159cm Körpergröße: ≥ 7s</td> </tr> <tr> <td>> 173cm Körpergröße: ≥ 6s</td> <td>> 159cm Körpergröße: ≥ 6s</td> </tr> </table>	<u>Für Männer:</u>	<u>Für Frauen:</u>	≤ 173 cm Körpergröße: ≥ 7 s	≤ 159 cm Körpergröße: ≥ 7 s	> 173 cm Körpergröße: ≥ 6 s	> 159 cm Körpergröße: ≥ 6 s				
<u>Für Männer:</u>	<u>Für Frauen:</u>										
≤ 173 cm Körpergröße: ≥ 7 s	≤ 159 cm Körpergröße: ≥ 7 s										
> 173 cm Körpergröße: ≥ 6 s	> 159 cm Körpergröße: ≥ 6 s										
Niedrige Körperaktivität	Metabolisches Äquivalent < 3										
Gruppeneinteilung nach Frailty-Kriterien	<table border="0"> <tr> <td>Frail:</td> <td>≥ 3 zutreffende Kriterien</td> </tr> <tr> <td>Pre-Frail:</td> <td>1-2 zutreffende Kriterien</td> </tr> <tr> <td>Non-Frail:</td> <td>< 1 zutreffendes Kriterium</td> </tr> </table>	Frail:	≥ 3 zutreffende Kriterien	Pre-Frail:	1-2 zutreffende Kriterien	Non-Frail:	< 1 zutreffendes Kriterium				
Frail:	≥ 3 zutreffende Kriterien										
Pre-Frail:	1-2 zutreffende Kriterien										
Non-Frail:	< 1 zutreffendes Kriterium										

Tabelle 1: Frailty-Kriterien modifiziert nach Birkelbach et al. [46], adaptiert von Fried et al. [13].

3.5 Zusätzlich erfasste Parameter

Zusätzlich zum Frailty-Status wurden folgende Parameter retrospektiv aus Eigenangaben der Patient*innen, aus dem Krankenhausinformationssystem (SAP) oder durch Krankenaktenstudium erfasst: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Raucherstatus (aktiv, früher geraucht, nie geraucht), Polypharmazie (tägliche Einnahme von ≥ 5 unterschiedlichen Medikamenten), präoperativer Serum-Kreatinin Wert, Krankenhausaufnahmedatum und -entlassungsdatum, „American Society of Anesthesiologists Physical Status“ (ASA-PS) Klassifikation [76], Komorbiditäten anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index (CCI) [77], Revised Cardiac Risk Index (RCRI) [70] und operierende chirurgische Fachdisziplin sowie Operationsprozedur. Die eingeschlossenen chirurgischen Fachdisziplinen umfassten folgende Gebiete:

Allgemeinchirurgie, Viszeralchirurgie, Orthopädie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Urologie, Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO) und Dermatologie. Die unterschiedlichen Operationsprozeduren wurden in Niedrig-, Mittel- und Hoch-Risiko-Operationen unterteilt. Die Einteilung erfolgte anhand der ESC (European Society of Cardiology)/ ESAIC (European Society of Anesthesiology and Intensive Care) Richtlinien für nicht-kardiochirurgische Operationen [74], angepasst von Glance et al. [78]. Der CCI, die ASA-PS Klassifikation sowie die Einteilung der Operationen nach ESC/ESAIC Richtlinien ist im Anhang tabellarisch dargestellt (*Tabelle 9-11, ab Seite 67*).

Der RCRI wurde als ein Risikoindex für kardiale Komplikationen nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patient*innen ≥ 50 Jahren entwickelt. Als schwerwiegende kardiale Komplikationen wurden Myokardinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern oder Herzstillstand sowie vollständige Erregungsblockierungen berücksichtigt. Die Autor*innen identifizierten sechs unabhängige Prädiktoren: Hoch-Risiko-OP, ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte, präoperative Insulintherapie sowie präoperatives Serum-Kreatinin $> 2\text{mg/dl}$. Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren die Rate an perioperativen schwerwiegenden kardialen Komplikationen signifikant ansteigt [70]. Der angewandte Risiko-Index ist im Folgenden in *Tabelle 2* dargestellt. Bei fehlender präoperativer Serum-Kreatinin Wert Bestimmung wurde dies interpretiert als fehlende Indikation zur Bestimmung desselben. Fehlende Serum-Kreatinin Werte wurden daher als präoperatives Serum-Kreatinin $\leq 2\text{mg/dl}$ gewertet.

„Revised Cardiac Risk Index“		Punktzahl
1. Hoch-Risiko Operation		1
2. Bekannte ischämische Herzerkrankung		1
3. Bekannte Herzinsuffizienz		1
4. Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte		1
5. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus		1
6. Präoperatives Serum-Kreatinin >2mg/dl		1
Risiko für schwerwiegende kardiale Komplikationen		
Klasse I	0 Punkte	0,4%
Klasse II	1 Punkt	0,9%
Klasse III	2 Punkte	7%
Klasse IV	≥ 3 Punkte	11%

Tabelle 2: „Revised Cardiac Risk Index“ modifiziert nach Lee et al. [70]

3.6 Endpunkte „Intensivstationsaufenthalt“

Bei Patient*innen, die präoperativ eine Frailty-Testung erhielten, wurde postoperativ die Notwendigkeit eines Aufenthalts auf Intensivstation (ITS) überprüft. Hierzu erfolgte ein Fallnummer-Abgleich im Patient*innendatenmanagementsystem (COPRA 6). Alle postoperativen ITS-Aufenthalte wurden bei der Auswertung der Daten berücksichtigt, auch wenn diese von Aufenthalten auf Normalstation unterbrochen waren. Präoperative ITS-Aufenthalte wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Erfasst wurde Aufnahme- und Entlassungsdatum, Station sowie Notwendigkeit einer Beatmung und Beatmungsdauer in Stunden.

Um zwischen geplanten und ungeplanten Aufnahmen auf Intensivstation zu differenzieren erfolgte die Unterteilung in primäre und sekundäre ITS-Aufenthalte. Als primärer ITS-Aufenthalt wurden all diejenigen Aufenthalte definiert, bei welchen die Aufnahme auf ITS unmittelbar postoperativ erfolgte (OP Datum = ITS-Aufnahme-Datum). Als sekundärer/ungeplanter ITS-Aufenthalt wurden alle Aufenthalte definiert, bei welchen die Aufnahme nicht unmittelbar postoperativ, aber innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes erfolgte (OP Datum ≠ ITS-Aufnahme-Datum). Alle ITS-Aufnahmen nach Wiederholungseingriffen wurden ebenfalls als sekundär klassifiziert. Primäre ITS-Aufenthalte mit einer prolongierten Verweildauer > 48 Stunden wurden als

ungeplant prolongiert interpretiert und damit auch den sekundären/ungeplanten ITS-Aufenthalten zugeordnet. Bei unterbrochenen ITS-Aufenthalten während des Krankenhausaufenthaltes, von denen mindestens einer die Kriterien eines sekundären Aufenthaltes erfüllt hat, wurde diese als sekundärer ITS-Aufenthalt gewertet.

Zur Berechnung der Gesamtliegedauer auf ITS wurden alle postoperativen ITS-Aufenthalte berücksichtigt und die jeweilige Liegedauer summiert. Während des stationären Aufenthalts verstorbene Patient*innen wurden von der Berechnung der Liegedauer ausgeschlossen.

Notwendigkeit einer Beatmung wurde definiert als mindestens eine postoperativ erforderliche Beatmungstunde beziehungsweise eine nicht mögliche Extubation am OP-Ende unabhängig von der Ursache. Die Beatmungsdauer setzte sich zusammen aus allen postoperativ erfassten Beatmungstunden. Beim Vorliegen von mehreren unterbrochenen postoperativen ITS-Aufenthalten wurden die Beatmungstunden summiert. Verstorbene Patient*innen wurden von der Berechnung der Beatmungsdauer ausgeschlossen.

3.7 Plausibilitätsprüfung des Datensatzes

Der erstellte Datensatz wurde vor Beginn der statistischen Berechnungen zum Ausschluss systematischer Fehler manuell auf Plausibilität geprüft. Aufgrund der höheren Fehleranfälligkeit bei auf Normalstation visitierten Patient*innen (mögliche OP vor Frailty-Testung) wurden alle 194 am Patient*innenbett erhobenen Frailty-Testungen überprüft. Zudem wurde eine Stichprobe von 100 in der Anästhesie-Ambulanz visitierten Patient*innen geprüft sowie alle Patient*innen mit einem ITS-Aufenthalt. Bei fehlender Dokumentation des Erhebungsdatums des Frailty-Status wurde überprüft, ob während des stationären Aufenthaltes unter dieser Fallnummer mehrere operative Eingriffe durchgeführt wurden, um auszuschließen, dass vor Erhebung des Frailty-Status bereits ein operativer Eingriff erfolgte. Die Plausibilitätsprüfung ist schematisch in *Abbildung 3* im Ergebnis-Teil dargestellt.

3.8 Statistik

Für die deskriptiven statistischen Analysen und statistischen Tests wurde SPSS Statistics (Version 25 für Mac, IBM Corporation, 2017) verwendet. Bei allen durchgeführten statistischen Tests handelt es sich um explorative Datenanalysen, es wurde keine alpha-Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

3.8.1 Deskriptive Statistik und univariate Analyse

Für stetige Variablen wurde keine Normalverteilung angenommen. Die Ergebnisse wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Binäre und ordinal skalierte Variablen wurden als Häufigkeiten mit Prozentsätzen abgebildet. Unterschiede zwischen binären oder ordinal skalierten Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Bei erwarteten Häufigkeiten < 5 wurde der exakte Fischer-Test verwendet. Im Falle von metrischen, nicht-normalverteilten Variablen wurde bei Vergleichen zwischen zwei unabhängigen Gruppen der Mann-Whitney-U Test, bei Vergleichen zwischen ≥ 3 Gruppen der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Auf paarweise Vergleiche wurde zur Vermeidung multiplen Testens verzichtet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

3.8.2 Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse wurde mittels binär logistischer Regression durchgeführt. Als abhängige Variable diente die Gesamtanzahl an Aufnahmen auf Intensivstation. Als unabhängige Kovariaten wurden neben Frailty folgende Variablen in die Analyse eingeschlossen: Alter, Geschlecht, Polypharmazie, ASA $> II$, CCI und RCRI $\geq III$. Das Alter sowie der CCI wurden als stetige Variablen betrachtet, alle anderen eingeschlossenen Variablen als binär. Die Auswahl der Kovariaten erfolgte anhand klinischer Erfahrung. Zudem wurden Unterschiede in den Patient*innencharakteristika der Gesamtpopulation zwischen frailen, pre-frailen und non-frailen Patient*innen berücksichtigt. Alle Kovariaten wurden gleichzeitig in das Regressionsmodell eingeschlossen. Es erfolgte kein schrittweises Einschließen oder Ausschließen von Kovariaten. Das so entstandene Regressionsmodell wurde mit dem Nullmodell (ohne eingeschlossene Kovariaten) verglichen und auf eine signifikant bessere Vorhersage

geprüft. Die Modellgüte wurde anhand von Nagelkerkes- R^2 und dem Hosmer-Lemeshow-Test bewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Juni 2016 - März 2017 unterzogen sich am Campus Charité Mitte 15.376 Patient*innen operativen Eingriffen. Bei 1.502 Patient*innen ≥ 65 Jahren konnte eine Frailty-Testung erfolgen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 1.186 Patient*innen zur Datenauswertung. Die Auswahl der Studienpopulation ist als Flussdiagramm schematisch in *Abbildung 1* dargestellt.

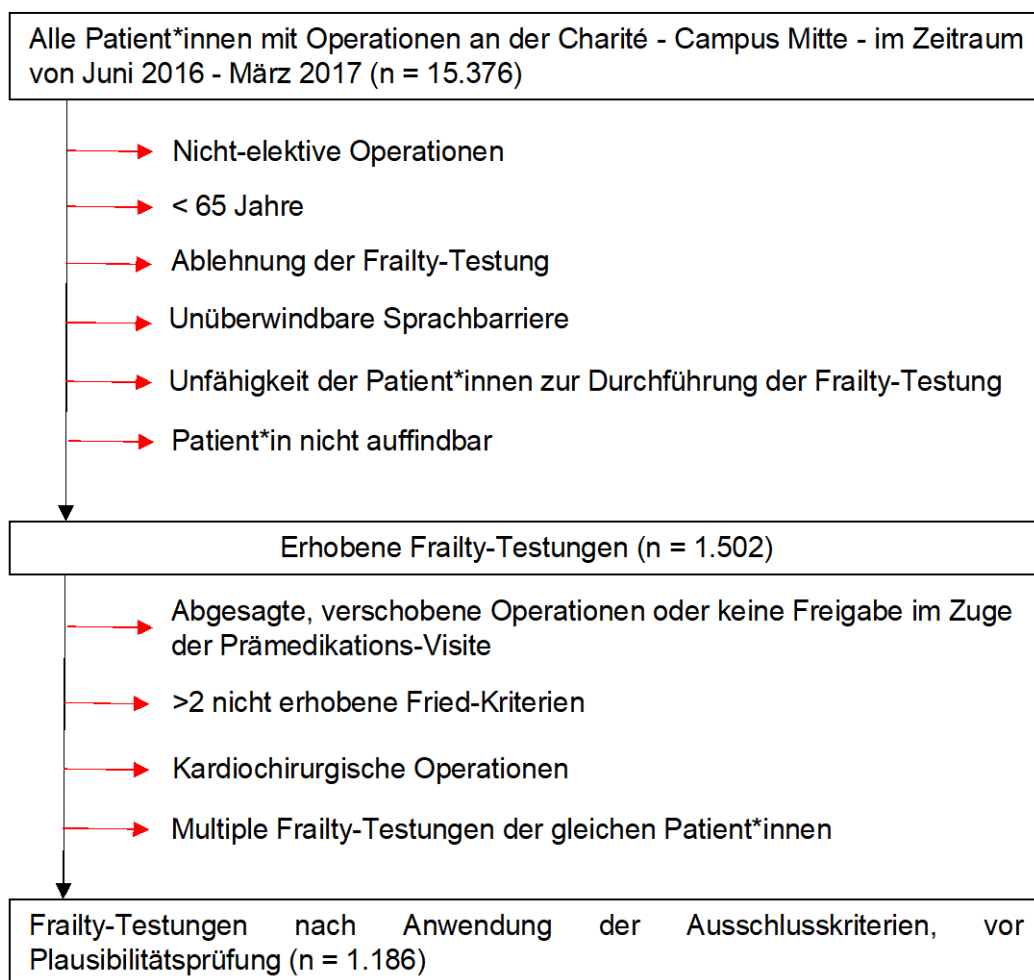


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Auswahl des Patient*innenkollektivs sowie Anwendung der Ausschlusskriterien, adaptiert von Birkelbach et al. [46].

Vor der statistischen Datenauswertung wurde der Datensatz einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Nachträglich ausgeschlossen wurden alle Patient*innen, welche sich während dieses stationären Aufenthaltes, bereits vor Erfassung des Frailty-Status, einer

OP unterzogen hatten (n=22, davon n=2 in der Anästhesieambulanz visitierte Patient*innen). Außerdem wurden diejenigen Patient*innen ausgeschlossen, welche während des stationären Aufenthalts mehrere Operationen erhalten hatten und bei denen gleichzeitig das Test-Datum nicht dokumentiert wurde. Bei diesen Patient*innen war es nicht möglich auszuschließen, dass sie bereits vor Erfassung des Frailty-Status operiert wurden (n=7, davon n=1 in der Anästhesieambulanz visitierte Patient*innen). Patient*innen mit fehlendem Test-Datum, welche lediglich eine OP unter dieser Fallnummer erhalten hatten, wurden von der Auswertung nicht ausgeschlossen, da anzunehmen ist, dass der Frailty-Status präoperativ erfasst wurde. Bei drei Patient*innen erwies sich die Dokumentation des ITS-Aufenthaltes als unvollständig, diese Patient*innen wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Da in der gewählten Stichprobe der in der Anästhesieambulanz visitierten Patient*innen nur bei drei Patient*innen (3/100, 3%) eine Implausibilität nachgewiesen werden konnte, wurde auf die Prüfung der restlichen, in der Anästhesie-Ambulanz vorstelligen Patient*innen, verzichtet und die Plausibilität des Datensatzes angenommen. Schlussendlich konnten nach Abschluss der Plausibilitätsprüfung 1.152 Patient*innen in der Datenauswertung berücksichtigt werden.

Die Plausibilitätsprüfung ist in *Abbildung 2* gezeigt.

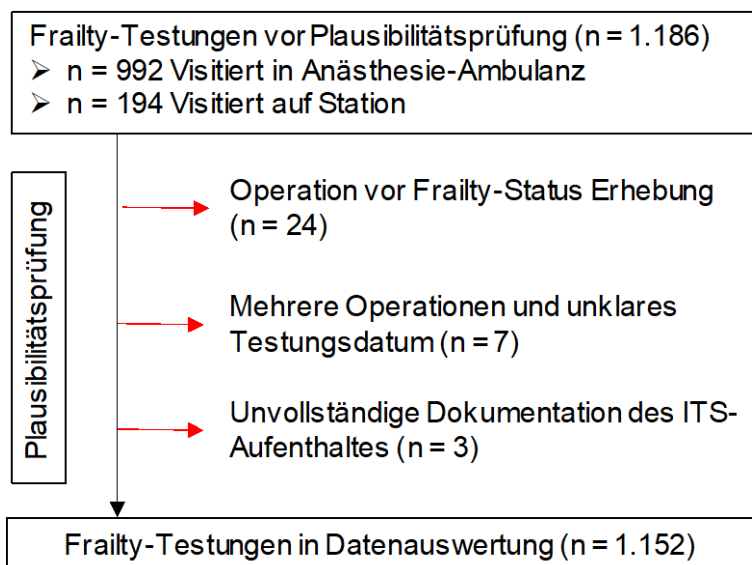


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Plausibilitätsprüfung des Datensatzes

4.2 Demographische und morphometrische Evaluation

Für die deskriptive Statistik wurden die Gesamtpopulation sowie die drei Frailty-Gruppen separat betrachtet. Die Ergebnisse sind ausführlich in den *Tabellen 3.1-3.3* abgebildet. Von 1.152 Patient*innen wurden 491 (42,6%) als non-frail, 532 (46,2%) als pre-frail und 129 (11,2%) als frail klassifiziert.

Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 74,0 Jahre, und 52,9% der Patient*innen waren männlich. Der BMI lag im Median bei 26,2 kg/m². Bei 13,8% der Gesamtpopulation bestand ein aktiver Nikotinkonsum.

Als frail klassifizierte Patient*innen waren im Median vier Jahre älter als Patient*innen der non-frailen Subpopulation und häufiger weiblich. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich des BMI oder des Rauchverhaltens.

	Gesamt- population (n=1152)	Non-Frail (n=491; 42,6%)	Pre-Frail (n=532; 46,2%)	Frail (n=129; 11,2%)
Alter	74,0 (70,0-77,0)	73,0 (68,0-75,0)	75,0 (70,0-78,0)	77,0 (74,0-80,0)
Geschlecht				
männlich	609/1152 (52,9%)	286/491 (58,2%)	264/532 (49,6%)	59/129 (45,7%)
BMI (kg/ m²)	26,2 (23,5-29,4)	25,9 (23,6-28,7)	26,4 (23,7-29,7)	26,6 (22,8-30,3)
Rauchen				
aktiv	157/1134 (13,8%)	74/483 (15,3%)	64/523 (12,2%)	19/128 (14,8%)
nie geraucht	575/1134 (50,7%)	230/483 (47,6%)	282/523 (53,9%)	63/128 (49,2%)

Tabelle 3.1: Patient*innencharakteristika der Gesamtpopulation sowie der Subpopulationen: Non-Frail, Pre-Frail, Frail. Angaben als Median (IQR) oder Anzahl an Patient*innen/Gesamtpopulation bzw. Subpopulation (Prozent). Fehlende Werte wurden von der Gesamtpopulation bzw. Subpopulation abgezogen.

Innerhalb der Gesamtpopulation lag der CCI im Median bei 2. 41,6% der Patient*innen wurden präoperativ in eine ASA-PS Klasse > II eingestuft. Die am häufigsten erfassten Komorbiditäten waren: Solide Tumorerkrankung ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre, gefolgt von Asthma bronchiale/chronisch obstruktive

Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung (KHK). Von Polypharmazie waren 45,1% der Gesamtpopulation betroffen.

Der mediane CCI innerhalb der frailen Subpopulation lag bei 4 und damit 2 Punkte höher im Vergleich zur Gesamtpopulation sowie zur non-frailen Vergleichsgruppe. Mit 74,4% wurden fraile Patient*innen deutlich häufiger in eine ASA-PS Klasse >II eingestuft als non-fraile Patient*innen. Fraile Patient*innen waren im Vergleich zu non-frailen häufiger von KHK, peripher arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Schlaganfällen und Asthma bronchiale/COPD betroffen. Mit 82,7% wurde bei frailen Patient*innen deutlich häufiger eine Polypharmazie registriert als bei non-frailen Patient*innen.

	Gesamt- population (n=1152)	Non-Frail (n=491, 42,6%)	Pre-Frail (n=532, 46,2%)	Frail (n=129, 11,2%)
Vorerkrankungen				
präoperatives Kreatinin>2mg/dl	29/1152 (2,5%)	4/491 (0,8%)	16/532 (3,0%)	9/129 (7,0%)
KHK	195/1152 (16,9%)	66/491 (13,4%)	94/532 (17,7%)	35/129 (27,1%)
Herzinsuffizienz	138/1152 (12,0%)	31/491 (6,3%)	68/532 (12,8%)	39/129 (30,2%)
pAVK	132/1152 (11,5%)	43/491 (8,8%)	63/532 (11,8%)	26/129 (20,2%)
Schlaganfall	98/1152 (8,5%)	28/491 (5,7%)	52/532 (9,8%)	18/129 (14,0%)
Diabetes mellitus	205/1152 (17,8%)	69/491 (14,1%)	96/532 (18,0%)	40/129 (31,0%)
Insulintherapie	78/1152 (6,8%)	17/491 (3,5%)	39/532 (7,3%)	22/129 (17,1%)
Lebererkrankung	49/1152 (4,3%)	12/491 (2,4%)	25/532 (4,7%)	12/129 (9,3%)
Solider Tumor* ohne Metastasen	408/1152 (35,4%)	191/491 (38,9%)	183/532 (34,4%)	34/129 (26,4%)
Solider Tumor mit Metastasen	107/1152 (9,3%)	45/491 (9,2%)	46/532 (8,6%)	16/129 (12,4%)
Asthma/COPD	256/1152 (22,2%)	83/491 (16,9%)	127/532 (23,9%)	46/129 (35,7%)
CCI	2 (1-4)	2 (0-3)	2 (1-4)	4 (2-7)
ASA				
> II	478/1150 (41,6%)	122/490 (24,9%)	260/531 (49,0%)	96/129 (74,4%)
Polypharmazie	516/1143 (45,1%)	146/488 (29,9%)	265/528 (50,2%)	105/127 (82,7%)

Tabelle 3.2: Patient*innencharakteristika der Gesamtpopulation sowie der Subpopulationen: Non-Frail, Pre-Frail, Frail. Angaben als Median (IQR) oder Anzahl an Patient*innen/Gesamtpopulation bzw. Subpopulation (Prozent). Fehlende Werte wurden von der Gesamtpopulation bzw. Subpopulation abgezogen. * innerhalb der letzten 5 Jahre.

Innerhalb der Gesamtpopulation war mit 32,6% die Orthopädie die häufigste operierende Fachdisziplin, gefolgt von Urologie und HNO/Phoniatrie. Patient*innen mit einer Tumorerkrankung (ohne Metastasennachweis) innerhalb der letzten fünf Jahre unterzogen sich am häufigsten urologischen Operationen (152/408, 37,3%). Bei Patient*innen mit metastasiertem Tumorleiden stellte die Allgemeinchirurgie die häufigste operierende Fachdisziplin dar (49/107, 45,8%). Bei 65,6% der durchgeführten

Operationen wurde das OP-Risiko nach ESC/ESAIC Richtlinien als „mittelgradig“ eingestuft.

In der vorliegenden Stichprobe stellte bei frailen Patient*innen die Orthopädie mit einem Anteil von 47,3% die häufigste operierende Fachdisziplin dar. Wohingegen sich non-frailen Patient*innen am häufigsten urologischen Operationen unterzogen. Die Verteilung des OP-Risikos nach ESC/ESAIC war zwischen den drei Frailty-Gruppen für die vorliegende Stichprobe vergleichbar.

	Gesamt- population (n=1152)	Non-Frail (n=491, 42,6%)	Pre-Frail (n=532, 46,2%)	Frail (n=129, 11,2%)
OP-Fachrichtung				
Orthopädie	376/1152 (32,6%)	112/491 (22,8%)	203/532 (38,2%)	61/129 (47,3%)
Allgemeinchirurgie	178/1152 (15,5%)	76/491 (15,5%)	82/532 (15,4%)	20/129 (15,5%)
HNO/Phoniatrie	200/1152 (17,4%)	93/491 (18,9%)	87/532 (16,4%)	20/129 (15,5%)
Urologie	260/1152 (22,6%)	144/491 (29,3%)	96/532 (18,0%)	20/129 (15,5%)
Gynäkologie	95/1152 (8,2%)	45/491 (9,2%)	45/532 (8,5%)	5/129 (3,9%)
Andere	43/1152 (3,7%)	21/491 (4,3%)	19/532 (3,6%)	3/129 (2,3%)
OP-Risiko				
Hoch	28/1152 (2,4%)	10/491 (2,0%)	14/532 (2,6%)	4/129 (3,1%)
Mittel	756/1152 (65,6%)	325/491 (66,2%)	342/532 (64,3%)	89/129 (69,0%)
Niedrig	368/1152 (31,9%)	156/491 (31,8%)	176/532 (33,1%)	36/129 (27,9%)

Tabelle 3.3: Patient*innencharakteristika der Gesamtpopulation sowie der Subpopulationen: Non-Frail, Pre-Frail, Frail. Angaben als Anzahl an Patient*innen/Gesamtpopulation bzw. Subpopulation (Prozent).

4.3 Postoperative Aufenthalte auf Intensivstation

Die Patient*innen der drei Frailty-Gruppen wurde im Folgenden hinsichtlich der Rate an postoperativen Aufnahmen auf ITS und der Krankenhausliegedauer miteinander verglichen. Bei insgesamt 142 der 1.152 Patient*innen (12,3%) bestand postoperativ eine Indikation (primär oder sekundär) zur Aufnahme auf ITS. 32,4% der Patient*innen waren der Gruppe „Non-Frail“, 46,5% der Gruppe „Pre-Frail“ und 21,1% Patient*innen der Gruppe „Frail“ zuzuordnen. Die prozentualen Häufigkeiten sind graphisch in *Abbildung 3* dargestellt.

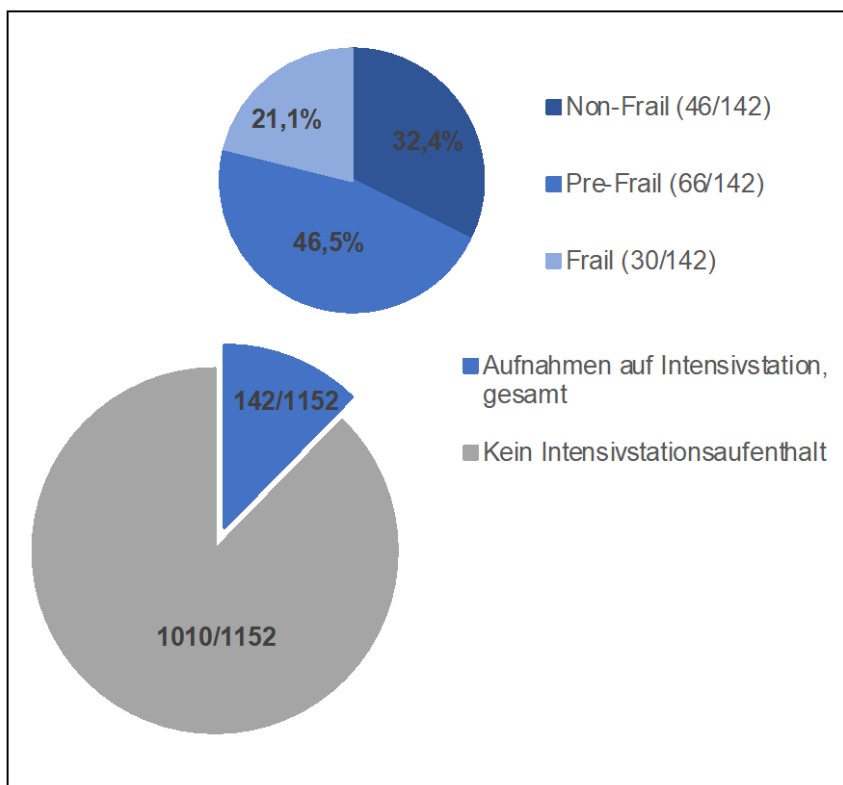


Abbildung 3: Aufnahmen auf Intensivstation, prozentualer Anteil der Frailty-Subpopulationen

Die Rate postoperativer Aufnahmen auf ITS unabhängig vom Aufnahmemodus war nach elektiven operativen Eingriffen mit 23,3% in der frailen Patient*innengruppe signifikant höher im Vergleich zur pre-frailen (12,4%) und zur non-frailen Vergleichsgruppe (9,4%) ($p < 0,001$). Innerhalb der frailen Subpopulation handelte es sich bei 50% der ITS-Aufenthalte um sekundäre Aufnahmen. Bei non-frailen Patient*innen traf dies nur für 21,7%, bei pre-frailen Patient*innen nur für 37,9% der ITS-Aufenthalte zu. Dieser

Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,034$). Die Ergebnisse sind im Folgenden in *Tabelle 4* dargestellt.

	Non-Frail	Pre-Frail	Frail	p
ITS Aufnahmen, gesamt (n=142)	46/491 (9,4%)	66/532 (12,4%)	30/129 (23,3%)	<0,001
⇒ davon sekundäre ITS-Aufnahmen (n=50)	10/46 (21,7%)	25/66 (37,9%)	15/30 (50,0%)	0,034

Tabelle 4: Intensivstationsaufenthalte. Dargestellt sind die Aufnahmen auf Intensivstation bezogen auf die Gesamtpopulation unterteilt in die drei Frailty-Subgruppen sowie die Rate an sekundären Intensivstationsaufenthalten bezogen auf die ITS-Subpopulationen. Angaben als Anzahl an Patient*innen/Frailty-Subgruppe (Prozent). Chi-Quadrat nach Pearson. Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

4.4 Bedarf an nicht-/invasiver Beatmung

Im Folgenden wurden die Patient*innen mit einem ITS-Aufenthalt, unabhängig vom Aufnahmemodus, hinsichtlich des Bedarfs an intensivmedizinischer Versorgung verglichen. Hierzu wurden die Patient*innen je nach Zutreffen der Fried-Kriterien in die Frailty-Subgruppen eingeteilt. Die Ergebnisse der Analyse sind in *Tabelle 5* dargestellt. Innerhalb der frailen Subpopulation waren 70% der Patient*innen auf ITS beatmungspflichtig. Im Vergleich waren nur 54,5% der pre-frailen und 45,7% der non-frailen Patient*innen während des ITS-Aufenthalts beatmet. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,041$). Die im Median erforderlichen Beatmungsstunden waren zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen vergleichbar ($p=0,415$).

	Non-Frail (n=46)	Pre-Frail (n=66)	Frail (n=30)	p
Beatmungspflichtige Pat.	21/46 (45,7%)	36/66 (54,5%)	21/30 (70%)	0,041
Beatmungsstunden	4,0 (3,0-12,5)	5,0 (3,0-23,0)	4,0 (2,0-12,0)	0,415

Tabelle 5: Bedarf an invasiver Beatmung. Die Daten beziehen sich auf die ITS-Gesamtpopulation unabhängig vom Aufnahmemodus unterteilt in die jeweiligen Frailty-Subgruppen. Für die Anzahl an beatmungspflichtigen Patient*innen erfolgt die Angabe als Anzahl an Patient*innen/Frailty-Subgruppe (Prozent). Für die Beatmungsstunden erfolgte die Angabe als Median (IQR). Beatmungsstunden wurden unter Ausschluss verstorbener Patient*innen berechnet. Chi-Quadrat nach Pearson für kategoriale Variablen, Kruskal-Wallis-Test für metrische Variablen: Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

Bei Patient*innen mit einem sekundären ITS-Aufenthalt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Frailty-Subpopulationen hinsichtlich der Notwendigkeit

einer Beatmung (frail: n=13/15 (86,7%), pre-frail: n=20/25 (80,0%), non-frail: n=9/10 (90,0%), p = 0,717) und den erforderlichen Beatmungsstunden (frail: 11,0h (IQR: 3,0-16,0), pre-frail: 17,0h (IQR:6,0-805,0), non-frail: 16,0h (IQR:5,5-230,5), p = 0,381) festgestellt werden.

4.5 Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus

Im Folgenden wurde die Liegedauer auf ITS zwischen den drei Frailty-Subgruppen verglichen. Für die Analyse wurden alle ITS-Aufenthalte unabhängig vom Aufnahmemodus berücksichtigt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der medianen Liegezeit auf ITS festgestellt werden (p=0,092). Die Ergebnisse sich nachfolgend in *Tabelle 6* abgebildet. Auch bei isolierter Betrachtung der Subpopulation mit einem sekundären ITS-Aufenthalt konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verweildauer auf ITS zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen festgestellt werden (frail: 93,8h (IQR:47,9-196,0), pre-frail: 175,5h (IQR:65,7-863,7), non-frail: 118,8h (IQR:84,7-422,5), p = 0,334).

	Non-Frail (n=46)	Pre-Frail (n=65)	Frail (n=28)	p
ITS-Liegedauer (h)	21,0 (5,2-30,2)	21,3 (16,2-99,3)	23,4 (18,7-93,6)	0,092

Tabelle 6: Verweildauer auf Intensivstation. Die Daten beziehen sich auf die ITS-Gesamtpopulation. Angabe als Median (IQR). Die Liegedauer wurde unter Ausschluss verstorbener Patient*innen berechnet. Kruskal-Wallis-Test für metrische Variablen. Signifikanzniveau p < 0,05. Signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

Nachfolgend wird die Krankenhausverweildauer zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen verglichen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 7* dargestellt. Innerhalb der Gesamtpopulation zeigte sich bei frailen Patient*innen eine signifikant längere Krankenhausverweildauer im Vergleich zur pre-frailen und non-frailen Vergleichsgruppe (p<0,001). Innerhalb der Subpopulation mit einem sekundären ITS-Aufenthalt zeigte sich numerisch ein Trend hin zu einer prolongierten Verweildauer bei pre-/frailen im Vergleich zu non-frailen Patient*innen (frail: 552,2h (IQR:351,6-1070,9), pre-frail: 699,9h (IQR:367,7-1537,1), non-frail: 400,9h (IQR:315,6-873,0), p=0,288).

	Non-Frail (n=491)	Pre-Frail (n=530)	Frail (n=126)	p
Krankenhausliegedauer (h)	123,0 (74,5-190,0)	152,8 (75,9-218,8)	195,8 (108,6-289,6)	<0,001

Tabelle 7: Krankenhausliegedauer. Die Daten beziehen sich auf die ITS-Gesamtpopulation. Angabe als Median (IQR). Berechnung der Liegedauer unter Ausschluss verstorbener Patient*innen. Kruskal-Wallis-Test für metrische Variablen: Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante Unterschiede sind in fett gekennzeichnet. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet.

4.6 Binär logistische Regressionsanalyse

Nachfolgend wird der Einfluss des Frailty-Phänotyps auf die Rate an ITS-Aufnahmen, unabhängig vom Aufnahmemodus, in einer multivariaten Analyse betrachtet.

In der durchgeführten binär logistischen Regressionsanalyse diente die Gesamtzahl an Aufnahmen auf ITS unabhängig vom Aufnahmemodus als abhängige Variable. Als unabhängige Kovariaten wurden neben Frailty, Alter, Geschlecht, Polypharmazie, die ASA-PS Klassifikation, der CCI, und der RCRI in das Modell eingeschlossen. Das Modell zeigte eine signifikant bessere Vorhersage der ITS-Aufnahmen als das Nullmodell ohne eingeschlossene Kovariaten (Chi-Quadrat: 54,02, $p < 0,001$). Die Modellgüte wurde nach Nagelkerkes- R^2 (0,088) und Hosmer-Lemeshow (0,439) bewertet.

Die präoperative Zuordnung der Patient*innen in eine ASA-PS Klasse $> II$ zeigte sich als stärkster Prädiktor für eine postoperative Aufnahme auf ITS. Im Vergleich zu einer ASA-PS Klasse $\leq II$ erhöhte sich das Risiko bei Zuordnung in eine ASA-PS Klasse $> II$ um das 1,99 fache (Odds Ratio (OR): 1,99; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,28-3,08, $p=0,002$). Auch der CCI erwies sich als signifikanter Prädiktor. Für jede Zunahme im CCI um einen Punkt erhöhte sich das Risiko einer ITS-Aufnahme um das 1,08-fache (OR: 1,08; 95% KI: 1,01-1,16; $p=0,031$).

Das Vorliegen von Frailty hat in der multivariaten Analyse für die vorliegende Stichprobe keinen Einfluss auf die Vorhersage der ITS Aufnahmen unabhängig vom Aufnahmemodus (OR: 1,45; 95% KI: 0,80-2,62; $p=0,218$). Auch Alter, Geschlecht, Polypharmazie und der RCRI spielen in der vorliegenden Stichprobe keine Rolle in der

Vorhersage der ITS Aufnahmen. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in *Tabelle 8* abgebildet.

Eingeschlossene Parameter	B(SD)	Odds Ratio	Konfidenzintervall (95%)		p-Wert
			Untere Grenze	Obere Grenze	
Non-Frail					
(1) Pre-Frail	0,01 (0,22)	1,01	0,65	1,55	0,978
(2) Frail	0,37 (0,30)	1,45	0,80	2,62	0,218
Alter	0,02 (0,02)	1,02	0,98	1,05	0,317
Geschlecht	0,08 (0,19)	1,08	0,74	1,57	0,692
Polypharmazie	0,13 (0,22)	1,14	0,74	1,75	0,566
ASA > II	0,69 (0,22)	1,99	1,28	3,08	0,002
CCI	0,07 (0,04)	1,08	1,01	1,16	0,031
RCRI ≥ III	0,48 (0,26)	1,62	0,97	2,71	0,067
Konstante	4,09 (1,29)	0,02			0,002

Tabelle 8: Regressionsanalyse. Binär logistische Regression. Abhängige Variable: ITS-Aufnahmen, unabhängig vom Aufnahmemodus. Unabhängige Variablen: Frailty, Alter, Geschlecht, Polypharmazie, ASA > II, CCI, RCRI ≥ III. Methode: Einschluss. B(SD)=Regressionskoeffizient. Modellgüte: Chi-Quadrat: 54,02, $p < 0,001$; -2 Log-Likelihood 799,43; Nagelkerkes- $R^2 = 0,088$, Hosmer-Lemeshow-Test = 0,439. Signifikanzniveau $p < 0,05$. Signifikante p-Werte sind in fett gekennzeichnet.

4.7 Assoziation zwischen Frailty-Phänotyp und RCRI

Im Folgenden wurde die Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und dem kardialen Risikoindex nach Lee et al. untersucht. Die Ergebnisse sind graphisch in *Abbildung 4* dargestellt. Innerhalb der Gesamtpopulation konnte bei 64,5% (n=743/1152) der Patient*innen kein kardialer Risikofaktor identifiziert werden. Bei 24,9% (n=287/1152) der Patient*innen konnte ein und bei 7,9% (n=91/1152) zwei Risikofaktoren nachgewiesen werden. Drei oder mehr Risikofaktoren zeigten sich lediglich bei 2,7% der Gesamtpopulation (n=31/1152). Der häufigste identifizierte Risikofaktor stellte mit 16,9% (n=195/1152) eine bekannte ischämische Herzerkrankung dar, gefolgt von einer bekannten Herzinsuffizienz mit 12,0% (n=138/1152).

Bei 361/491 Patient*innen (73,5%) innerhalb der non-frailen Subpopulation konnte kein kardialer Risikofaktor identifiziert werden. Lediglich bei 0,4% (n=2/491) der non-frailen Patient*innen konnten drei oder mehr Risikofaktoren festgestellt werden. Betrachtet man die fraile Patient*innengruppe, zeigt sich mit 13,2% (n=17/129) ein deutlich höherer

Prozentsatz an Patient*innen mit drei oder mehr Risikofaktoren im RCRI. Auch der Prozentsatz an Patient*innen mit einem oder zwei Risikofaktoren ist im frailen Patient*innenkollektiv höher als in der non-frailen Subgruppe. Pre-frailen Patient*innen ordnen sich prozentual zwischen non-frailen und frailen Patient*innen ein. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Frailty und der Anzahl an kardialen Risikofaktoren im RCRI ($p < 0,001$).

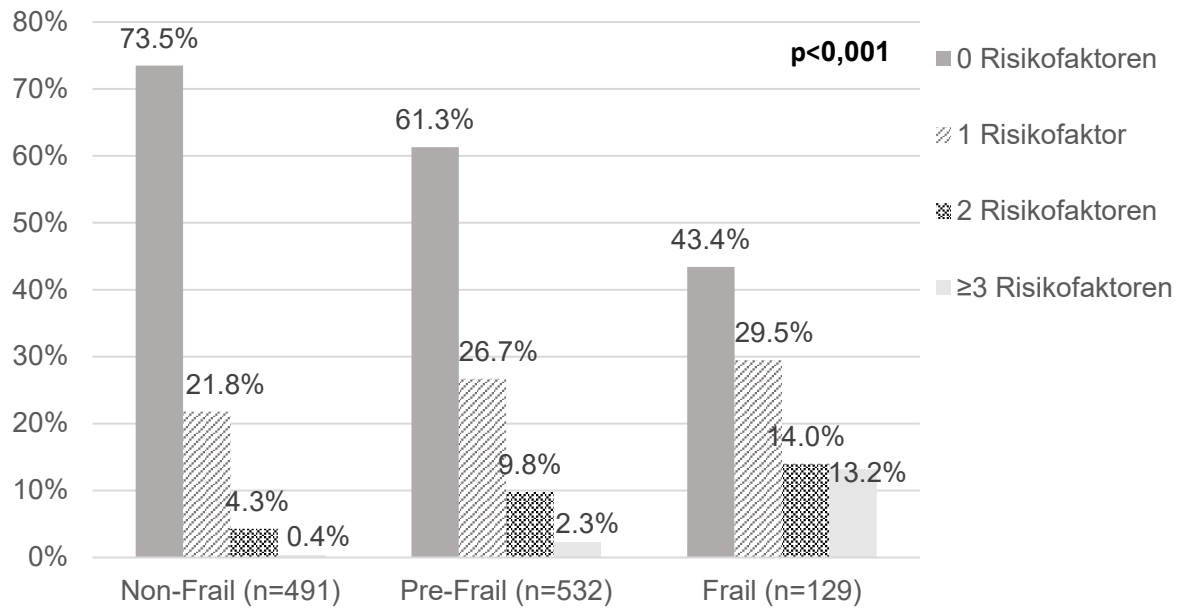


Abbildung 4: Assoziation zwischen Frailty-Phänotyp und RCRI. Die Daten beziehen sich auf die Gesamtpopulation unterteilt in die jeweiligen Frailty-Subpopulation. Angabe als Anzahl an Patient*innen in % pro RCRI-Subgruppe in der jeweiligen Frailty-Subpopulation. Chi-Quadrat nach Pearson $p < 0,001$. Auf paarweise Vergleiche wurde verzichtet. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der postoperative Ressourcenbedarf nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zwischen frailen, pre-frailen und non-frailen Patient*innen verglichen. Außerdem wurde die Assoziation des Frailty-Phänotyps mit Risikofaktoren für perioperative kardiale Komplikationen untersucht. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der Arbeit diskutiert und in den aktuellen Forschungskontext eingeordnet. Die Chronologie richtet sich hierbei nach dem Ergebnisteil.

5.1 Frailty und postoperativer Ressourcenbedarf

Im folgenden Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen Frailty und dem postoperativen Ressourcenbedarf diskutiert. Der postoperative Ressourcenbedarf umfasst hierbei die Notwendigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation, die Notwendigkeit und Dauer einer Beatmung, die Liegedauer der Patient*innen auf der Intensivstation sowie die gesamte Krankenhausverweildauer.

5.1.1 Postoperative Aufnahmen auf Intensivstation

Für die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe konnte in der univariaten Analyse eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und einer erhöhten Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation nachgewiesen werden. Es zeigte sich in der frailen Subpopulation insbesondere auch eine erhöhte Rate an sekundären Aufnahmen auf Intensivstation. Die in der univariaten Analyse nachgewiesene Assoziation zwischen Frailty und postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation konnte jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Das Vorliegen von Frailty hatte in der durchgeführten Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage der Aufnahmen auf Intensivstation. Hier zeigten sich die ASA-PS Klassifikation sowie der CCI als stärkste Prädiktoren einer postoperativen ITS-Aufnahme.

Zwei weitere Forschungsarbeiten konnten bislang eine Assoziation von Frailty mit einer erhöhten Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation nachweisen. In diesen Studien fand jedoch keine Differenzierung zwischen primären und sekundären Aufnahmen auf Intensivstation statt. In einer großen bevölkerungsbezogenen

Kohortenstudie von Mclsaac et al. konnte bei frailen Patient*innen ≥ 65 Jahre nach Totalen-Gelenkersatz-Operationen eine signifikant höhere Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation festgestellt werden [50]. Vergleichbar mit dieser Studie stellt auch in der hier vorliegenden Stichprobe die Orthopädie innerhalb der Gesamtpopulation sowie der frailen und pre-frailen Subpopulation die häufigste operierende Fachdisziplin dar. In der überwiegenden Mehrzahl der orthopädischen Eingriffe handelte es sich bei unserer Studienpopulation ebenfalls um Totale-Gelenkersatz-Operationen. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fand jedoch nicht der Frailty-Phänotyp Anwendung, sondern Frailty wurde anhand des „Johns Hopkins Adjusted Clinical Groups frailty defining diagnoses indicator“ definiert [50]. In einer aktuelleren Arbeit von van der Windt et al. wurde die Assoziation von Frailty erhoben nach dem „Risk Analysis Index (RAI)“ mit kurzfristigen Ergebnissen nach hepatopankreatobiliären Operationen untersucht. Der RAI ist ein 14-Punkte Fragebogen zur Bewertung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und der Komorbiditäten. Jede Erhöhung des RAI um eine Einheit prognostizierte unabhängig einen Anstieg der postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation um 10% [51].

Präoperativ geplante postoperative Intensivstationsaufenthalte sind als aktive Entscheidung des OP-Teams zu werten, zum Beispiel aufgrund eines hohen perioperativen Risikos oder aufgrund einer eingeschränkten klinischen Konstitution der Patient*innen. Wohingegen sekundäre Intensivstationsaufenthalte meist Ausdruck einer akuten klinischen Verschlechterung beispielsweise aufgrund von perioperativen Komplikationen darstellen. Als Ursache für die häufigeren sekundären Intensivstationsaufenthalte liegen postoperative Komplikationen nahe. Die Assoziation des Frailty-Phänotyps mit postoperativen Komplikationen nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen konnte bereits in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden [47,64,79–81]. Sogar nach minimalinvasiven Operationen, welche allgemein als komplikationsärmer gelten, konnten Revenig et al. bei Vorliegen eines Frailty-Phänotyps eine signifikant höhere Rate an postoperativen Komplikationen zeigen [82]. Durch die meist hohe Belastung frailer Patient*innen durch Komorbiditäten [13], das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patient*innengruppe [83] und damit einhergehend die Anfälligkeit gegenüber postoperativen Komplikationen [46], scheint es naheliegend die Indikation zur primären postoperativen intensivmedizinischen Überwachung großzügiger zu stellen. Das Vorliegen von Frailty sollte, in Zusammenschau mit den in dieser Arbeit

bestätigten Prädiktoren (ASA-PS, CCI) einen wichtigen Punkt in der perioperativen Kommunikation darstellen, um bereits präoperativ das Für und Wider einer postoperativen ITS-Aufnahme abzuwägen.

Die schwerwiegende Bedeutung eines sekundären intensivmedizinischen Aufenthalts für fraile Patient*innen wird durch aktuelle Forschungsarbeiten verdeutlicht: das Vorliegen von Frailty ist nicht nur mit einer erhöhten Mortalität während des Intensivstationsaufenthalts assoziiert [84,85], sondern auch nach Entlassung von ITS sind Lebenszeit [84–90], Lebensqualität [86] und Selbstständigkeit [86–88] der betroffenen Patient*innen langfristig eingeschränkt. Die Ergebnisse der zuvor erwähnten Studien werden nicht differenziert für primäre und sekundäre Aufnahmen berichtet. In all diesen Studien handelt es sich jedoch bei der Mehrzahl der Aufnahmen auf Intensivstation um notfallmäßige und damit sekundäre Intensivstationsaufenthalte. So haben Kizilarlanoglu et al. in ihrer Studie beispielsweise ausschließlich Patient*innen eingeschlossen, welche aufgrund von respiratorischem Versagen oder septischem Schock auf Intensivstation aufgenommen wurden [84]. Es lässt sich vermuten, dass diese Forschungsergebnisse nicht auf elektive postoperative Aufenthalte auf Intensivstation, die ausschließlich der engmaschigeren und intensiveren postoperativen Überwachung und Betreuung dienen sollen, übertragen werden können. Im Gegenteil ist anzunehmen, dass diese komplikationsanfällige Patient*innengruppe von einer planmäßigen engmaschigeren postoperativen Überwachung profitieren könnte.

Einige Autor*innen unterstützen die Vermutung, dass der standardisierte Pfad, welchen die Patient*innen im Rahmen einer Operation durchlaufen, möglicherweise den Bedürfnissen einer kleinen Zahl von (pre-/frailen) Patient*innen mit hohem Risiko für postoperative Komplikationen und Tod nicht gerecht wird [91,92]. McIsaac et al. konnten in einer großen bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie in Kanada bei frailen Patient*innen nach allgemeinchirurgischen Notfall-Operationen eine deutlich erhöhte Mortalität insbesondere in der frühen postoperativen Phase beobachten. Die Mortalität innerhalb der frailen Population war insbesondere bei Operationen mit einem relativ niedrigen operativen Risiko erhöht. Bei Hoch-Risiko Operationen, bei denen über die Hälfte der Patient*innen postoperativ planmäßig intensivmedizinisch überwacht wurde, konnte keine erhöhte Mortalität unter frailen Patient*innen festgestellt werden [92]. Auch die Autor*innen der „European Surgical Outcomes Study“ (EuSOS) zeigten ein

systematisches Versagen in der Allokation intensivmedizinischer Ressourcen auf. Die Mehrzahl der im Studienzeitraum verstorbenen Patient*innen wurde zu keinem Zeitpunkt postoperativ auf Intensivstation aufgenommen. Ungeplante Intensivstationsaufenthalte waren im Vergleich zu geplanten Aufnahmen mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (8% vs. 2%), trotzdem wurden nach elektiven Operationen lediglich 5% der Patient*innen planmäßig auf Intensivstation übernommen [91]. Es stellt sich die Frage, ob dies ausschließlich Folge einer Fehleinschätzung des operativen Risikos dieser Patient*innen war oder ob zusätzlich ein Vermeidungsverhalten gegenüber intensivstationären Aufnahmen nach elektiven Operationen hinzukam.

Ein weiterer Einflussfaktor, welcher sich auf die Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation ausgewirkt haben könnte, ist die länderspezifische Versorgungsdichte mit Intensivbetten. Deutschland verfügt im intereuropäischen und internationalen Vergleich mit 33,9 Betten auf 100.000 Einwohner*innen über die höchste Kapazität an Intensivbetten. Im Vergleich verfügen die Vereinigten Staaten nur über 25,8 Betten, Kanada über 12,9 und England über 10,5 Betten auf 100.000 Einwohner*innen [93]. Die unterschiedlichen strukturellen Voraussetzungen des Gesundheitswesens können einen entscheidenden Einfluss auf die Rate an postoperativen Aufnahmen auf ITS haben und erschweren die internationale Vergleichbarkeit der publizierten Studien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bisher wenige Arbeiten gibt, welche die Assoziation zwischen Frailty und der Notwendigkeit für postoperative Aufnahmen auf Intensivstation nach elektiven Eingriffen untersuchten. Keine der bisher veröffentlichten Studien differenziert hierbei zwischen primären und sekundären Aufnahmen auf Intensivstation. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es eine Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und einer erhöhten Rate von sekundären Aufnahmen auf Intensivstation gibt. Ursächlich ist zu vermuten, dass das perioperative Risiko dieser Patient*innengruppe aktuell noch unterschätzt wird. Bisher ist unklar, ob durch eine planmäßige postoperative intensivmedizinische Überwachung einhergehend mit einer zielgerichteten, frühzeitigen Therapie etwaiger Komplikationen, sekundäre ungeplante Aufnahmen auf Intensivstation effektiv vermieden werden können. Hierbei ist nicht zu vergessen, dass ein Aufenthalt auf Intensivstation selbst eine zusätzliche Belastung für die Patient*innen darstellen kann, ungeachtet ob dieser geplant oder ungeplant erfolgte. Um so wichtiger erscheint es durch zusätzliche Mittel, wie

beispielsweise Lärmreduktion, Einhaltung einer zirkadianen Rhythmik und Orientierungshilfen, eine heilungsfördernde Umgebung auf Intensivstation zu schaffen [94]. Zukünftige Studien müssen zeigen ob fraile Patient*innen von dieser Maßnahme profitieren können und damit das postoperative und intensivmedizinische Outcome für diese gebrechliche Patient*innengruppe verbessert werden kann.

Als Limitation ist unter anderem anzuführen, dass im Rahmen dieser Arbeit keine prospektive Betrachtung des Aufnahmegrunds auf Intensivstation stattfand. Die Definition eines sekundären Aufenthalts auf Intensivstation erfolgte lediglich über das Aufnahmedatum und die Verweildauer. Es bleibt unklar, ob auf diese Weise ungeplante Aufenthalte sicher differenziert werden konnten. Zudem ist die Modellgüte für die berechnete Regressionsanalyse, welche nach Hosmer-Lemeshow und Nagelkerke bewertet wurde, gering. Das für die multivariate Analyse verwendete Regressionsmodell liefert zwar eine signifikant bessere Vorhersage der ITS-Aufnahmen als das Null-Modell ohne eingeschlossene Kovariaten, einige wichtige Einflussfaktoren für die Aufnahme auf Intensivstation scheinen aber unberücksichtigt geblieben zu sein. Es wurde weder die chirurgische Fachdisziplin noch das OP-Risiko bei der multivariaten Analyse als Kovariaten berücksichtigt, was die Ergebnisse ebenfalls verzerrt haben könnte. Während sich fraile Patient*innen vorwiegend orthopädischen Eingriffen unterzogen, stellte bei non-frailen Patient*innen die Urologie die häufigste operierende Fachdisziplin dar. Es ist denkbar, dass sich die chirurgische Fachdisziplin auf die Rate an ITS-Aufnahmen ausgewirkt haben könnte. In der deskriptiven Analyse zeigte sich jedoch eine vergleichbare Verteilung des OP-Risikos nach ESC/ESAIC Richtlinien über die drei Frailty-Gruppen.

5.1.2 Frailty und Bedarf an invasiver Beatmung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Erforderlichkeit eines postoperativen Intensivstationsaufenthaltes, unabhängig vom Aufnahmemodus, bei frailen Patient*innen signifikant häufiger die Notwendigkeit einer Beatmung bestand als bei non-frailen oder pre-frailen Patient*innen. Die erforderliche kumulative Beatmungsdauer war jedoch zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen vergleichbar. Innerhalb der Subpopulation mit einem sekundären Intensivstationsaufenthalt ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Bedarfs an invasiver Beatmung nachweisen.

Die bisherigen Forschungsergebnisse, ob das Vorliegen von Frailty mit einem Mehrbedarf an intensivmedizinischer Organ-Ersatztherapie assoziiert ist, sind uneindeutig. Muscedere et al. konnten in einer Metaanalyse mit mehr als 3000 eingeschlossenen Patient*innen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inanspruchnahme intensivmedizinischer Ressourcen zwischen frailen und non-frailen Patient*innen feststellen [49]. Die Metaanalyse schließt zehn verschiedene Studien an Patient*innen ≥ 18 Jahren ein, welche bei ihrer Aufnahme auf Intensivstation eine Frailty-Testung erhielten. Bei der Mehrzahl der Studien erfolgte die Datenerhebung auf interdisziplinären Intensivstationen mit chirurgisch und internistischen Patient*innen. Als Frailty-Testinstrumente fanden die „Clinical Frailty Scale“, der Frailty-Index sowie der Frailty-Phänotyp Anwendung. Die Inanspruchnahme intensivmedizinischer Versorgung wurde gemessen anhand der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, Beatmungsdauer sowie Notwendigkeit einer kreislaufunterstützenden Therapie, wobei nicht alle eingeschlossenen Studien diese Endpunkte berichteten. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind limitiert durch die eingeschränkte Stichprobengröße der eingeschlossenen Studien, die Vielzahl unterschiedlicher Studiendesigns und Studienpopulationen, die Verwendung verschiedener Frailty-Testinstrumente sowie durch das begrenzte Spektrum an untersuchten Behandlungen und lebenserhaltenden Therapien auf Intensivstation.

Neuere Arbeiten von Zampieri et al. und Fernando et al. widersprechen diesen Ergebnissen. Eine retrospektive Analyse mit über 120.000 eingeschlossenen Patient*innen aus 93 brasilianischen Intensivstationen zeigte innerhalb der frailen Subpopulation einen erhöhten Bedarf an allen Arten von Organersatztherapien, einschließlich mechanischer Beatmung. In dieser Arbeit wurden alle Arten von Aufnahmen auf Intensivstation bei Patient*innen > 16 Jahre berücksichtigt. Als Stärken dieser Arbeit sind zum einen die große Stichprobengröße und zum anderen die Vielzahl an erfassten Organersatzverfahren zu nennen. Als Frailty-Testinstrument fand jedoch der modifizierte Frailty-Index (mFI) Anwendung, welcher aus elf Variablen besteht, wovon neun Komorbiditäten darstellen und lediglich zwei der Variablen den funktionellen und kognitiven Gesundheitszustand abbilden [57]. In Diskussion ist, ob die Ergebnisse der Studie durch das verwendete Frailty-Testinstrument beeinflusst wurden. Es ist umstritten,

ob der mFI als Frailty-Testinstrument oder als reine Kumulation von Komorbiditäten interpretiert werden soll [95].

Fernando et al. konnten die Ergebnisse von Zampieri et al. bei ihrer Studienpopulation, bestehend aus Patient*innen mit Verdacht auf Infektion auf zwei kanadischen Intensivstationen bestätigen. In dieser Arbeit wurde Frailty anhand der „Clinical Frailty Scale“ definiert. Es konnte sowohl eine prolongierte Beatmungsdauer sowie eine erhöhte Rate an Nierenersatzverfahren und Transfusionen unter frailen Patient*innen im Vergleich zu non-frailen Patient*innen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl an beatmungspflichtigen Patient*innen [56]. Die Ergebnisse dieser beider Arbeiten decken sich mit den Erkenntnissen zweier weiterer Studien, welche einen Zusammenhang zwischen Frailty und Problemen bei der invasiven und nicht-invasiven Beatmung sowie bei der Beatmungsentwöhnung nachweisen konnten [54,55].

Zusammenfassend lässt sich sagen, es gibt bisher nur eingeschränkte Evidenz dafür, dass Frailty mit einem erhöhten Bedarf an intensivmedizinischer Organersatz-Therapie assoziiert ist. Das pathophysiologische Verständnis von Frailty und die Erkenntnisse aktueller Forschungsarbeiten [56,57] stellen die Ergebnisse von Muscedere et al. jedoch in Frage und lassen solch ein Zusammenhang vermuten. Diese Vermutung kann anhand der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit nur bedingt bestätigt werden. Für die vorliegende Studienpopulation bestehend aus rein elektiven chirurgischen Patient*innen, konnte zwar ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des Frailty-Phänotyp und einem Mehrbedarf an postoperativer Beatmung festgestellt werden, die kumulative Beatmungsdauer war jedoch zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen vergleichbar.

Die ausbleibende Signifikanz hinsichtlich der Beatmungsdauer könnte in der vorliegenden Arbeit durch die geringe Fallzahl an Patient*innen auf Intensivstation (n=142) und insbesondere durch die geringe Anzahl an beatmeten Patient*innen (n=78) bedingt sein. Neben der kleinen Stichprobengröße gibt es weitere limitierende Einflussfaktoren, welche ursächlich für die uneindeutigen Ergebnisse sein könnten. Bei einigen Studien konnte innerhalb der frailen Subpopulation bei Aufnahme auf Intensivstation oder während des Intensivstationsaufenthaltes eine erhöhte Rate an Therapielimitierungen oder Behandlungsabbrüchen verzeichnet werden [85,86,96–99].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden leider keine Daten zu vorliegenden Therapielimitierungen oder Therapiezieländerungen erfasst. Dies könnte den Einsatz intensivmedizinischer Ressourcen verfälscht haben. Die erhöhte Mortalität auf Intensivstation innerhalb der frailen Subpopulation könnte einen weiteren Einflussfaktor auf die Beatmungsdauer darstellen [49,98,99]. Des Weiteren ist anzumerken, dass der Bedarf an intensivmedizinischer Organ-Ersatztherapie in dieser Arbeit nur anhand der Notwendigkeit einer Beatmung sowie der Beatmungsdauer untersucht wurde. Es wurden keine Daten zu Nierenersatzverfahren, Transfusionen oder kreislaufunterstützender Medikation erfasst.

5.1.3 Verweildauer auf Intensivstation und im Krankenhaus

Verweildauer auf Intensivstation

Für die vorliegende Stichprobe konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Liegedauer auf Intensivstation zwischen non-frailen, pre-frailen und frailen Patient*innen nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation auf Intensivstation unter Berücksichtigung aller Aufenthalte unabhängig vom Aufnahmemodus als auch für die gesonderte Betrachtung der Subpopulation mit einem sekundären Intensivstationsaufenthalt. Trotz ausbleibender Signifikanz zeigte sich bei den vorliegenden Ergebnissen dennoch numerisch ein Trend, dass fraile Patient*innen im Vergleich zu non-frailen und pre-frailen Patient*innen eine prolongierte Verweildauer auf Intensivstation haben.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen der bereits im Vorfeld erwähnten Metaanalyse von Muscedere et al.. Die Autor*innen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verweildauer auf Intensivstation zwischen frailen und non-frailen Patient*innen feststellen [49].

Dem gegenüber stehen jedoch einige Studien, die im Gegensatz zu Muscedere et al. und der vorliegenden Arbeit bei frailen Patient*innen eine signifikant längere Verweildauer auf Intensivstation nachweisen konnten. Van der Windt et al. konnten bei ihrer Studienpopulation bestehend aus Patient*innen nach elektiven hepatobiliären Operationen bei jeder Erhöhung des RAI um eine Einheit eine Verlängerung der Liegedauer auf Intensivstation um 21% feststellen [51]. Vergleichbar mit der vorliegenden

Arbeit handelte es sich bei der Studienpopulation von van der Windt et al. ebenfalls um Patient*innen nach elektiven operativen Eingriffen. Während sich in der vorliegenden Arbeit jedoch eine Mehrzahl an Patient*innen orthopädischen Eingriffen unterzogen hat, wurden bei van der Windt et al. lediglich Patient*innen nach hepatobiliären Operationen eingeschlossen. Einige weitere Studien konnten die Ergebnisse von van der Windt et al. bekräftigen [57,100,101]. Eine prolongierte Verweildauer auf Intensivstation innerhalb der frailen Subpopulation zeigte sich ebenfalls bei geriatrischen Trauma-Patient*innen [100] sowie bei Patient*innen nach allgemein-chirurgischen Notfalloperationen [101]. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit handelte es sich jedoch bei den eingeschlossenen Patient*innen dieser beiden Studien ausdrücklich nicht um Patienten, welche sich für elektive Operationen vorstellten. Zampieri et al. konnten diese Ergebnisse an einer circa 130.000 Patient*innen umfassenden heterogenen Studienpopulation bestehend aus intensivmedizinischen Patient*innen unterschiedlicher Fachdisziplinen bestätigen [57]. Eingeschlossen wurden alle Arten von Aufnahmen auf Intensivstation einschließlich Patient*innen nach elektiven sowie notfallmäßigen Operationen.

Die beschriebenen Studien kommen einheitlich zu dem Ergebnis, dass fraile Patient*innen im Vergleich zu pre-/non-frailen Patient*innen eine prolongiert Verweildauer auf Intensivstation haben. Sie unterscheiden sich jedoch nicht nur hinsichtlich der eingeschlossenen Studienpopulationen sondern auch hinsichtlich der verwendeten Frailty-Testinstrumente, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Verweildauer auf Intensivstation kann neben der Art der OP (notfallmäßig versus elektiv) auch die länderspezifische Versorgungsstruktur des Gesundheitswesens sowie die Versorgungsdichte mit Intensivbetten sein, was die internationale Vergleichbarkeit der Studien ebenfalls einschränkt.

Ähnlich wie bereits zuvor im Hinblick auf die Beatmungsdauer beschrieben, können die vorliegenden nicht signifikanten Ergebnisse durch die geringe Fallzahl an Patient*innen auf Intensivstation (n=142, davon sekundär n=50) bedingt sein. Eine zusätzliche Verzerrung kann durch die in anderen Studien nachgewiesene erhöhte Mortalität auf Intensivstation [49,98,99] und die erhöhte Rate an Therapielimitierungen und Therapiezieländerungen [85,86,96–99] unter frailen Patient*innen erfolgt sein. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden wurden jedoch in der vorliegenden Studie

verstorbene Patient*innen analog zur Berechnung der Beatmungsdauer für die Analyse der Verweildauer nicht berücksichtigt.

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass es einen Zusammenhang mit dem Vorliegen von Frailty und einer prolongierten Intensivstationsverweildauer gibt, auch wenn diese Erkenntnisse mit den vorliegenden Studienergebnissen nicht untermauert werden können. Unter Berücksichtigung pathophysiologischer Gesichtspunkte der Frailty, wie zum Beispiel einer muskulären Schwäche und Sarkopenie [38] sowie einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber akuten kognitiven Störungen [18] und Infektionen [29] bleibt kaum Zweifel, dass sich bei dieser vulnerablen Patient*innengruppe negative Effekte eines ungeplanten Aufenthaltes auf Intensivstation kumulieren und damit die Erholungszeit prolongieren können [49].

Die Vergleichbarkeit der bisher publizierten Studien, welche den Bedarf an intensivmedizinischer Versorgung einschließlich dem Bedarf an Organ-Ersatzverfahren und der Verweildauer zwischen frailen und non-frailen Patient*innen vergleichen, ist stark eingeschränkt. Dies ist durch die Verwendung unterschiedlichster Frailty-Testinstrumente, durch die große Varianz der eingeschlossenen Studienpopulationen sowie durch die Verwendung unterschiedlicher Outcome-Parameter bedingt. Um einen belastbaren Zusammenhang nachzuweisen besteht demnach die Notwendigkeit weiterer Studien mit ausreichend großer Fallzahl, einheitlichen Frailty-Testinstrumenten und einheitlichen Endpunkten. Nur dann ist es auch möglich klinische Implikationen abzuleiten.

Verweildauer im Krankenhaus

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass fraile Patient*innen, welche sich einer elektiven nicht-kardiochirurgischen Operation unterzogen, eine signifikant längere Krankenhausverweildauer hatten als solche, welche präoperativ als non-frail oder pre-frail klassifiziert wurden.

Für die Assoziation zwischen Frailty und einer verlängerten postoperativen Krankenhausverweildauer findet sich in der aktuellen Literatur eine breite Evidenz [62,102,103]. Der Frailty Phänotyp erwies sich bei Makary et al. als unabhängiger

signifikanter Prädiktor für eine prolongierte Verweildauer nach elektiven Operationen verschiedener Fachdisziplinen [47]. Bei Cooper et al. zeigte sich der Frailty-Phänotyp nach großen elektiven orthopädischen Eingriffen bei Patient*innen ≥ 70 Jahre als Prädiktor für eine Krankenhausverweildauer $>$ fünf Tage [81]. Zwei weitere Studien konnten diese Ergebnisse für Patient*innen nach Versorgung einer hüftgelenksnahen Fraktur [80] und für Patient*innen nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [104] bestätigen.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das Vorliegen von Frailty mit einer prolongierten Krankenhausverweildauer nach elektiven Operationen assoziiert ist. Durch die bereits in der Einleitung erwähnte Bevölkerungsentwicklung der kommenden Jahre werden Krankenhäuser mit einem zunehmend älteren Patient*innenklientel konfrontiert werden, welches sich für elektive Operationen vorstellt. Auch der Anteil an frailen Patient*innen wird im Zuge dieser Entwicklung ansteigen. Bisher ist umstritten ob das Vorliegen von Frailty mit einem Mehrbedarf an intensivmedizinischer Versorgung und einer prolongierten Verweildauer auf Intensivstation assoziiert ist. Unumstritten ist jedoch, dass die postoperative Erholungszeit dieser gebrechlichen Patient*innengruppe auf Normalstation verlängert ist. Die dadurch entstehenden Mehrkosten [105] und der damit verbundene erhöhte Krankenhaus- und intensivstationäre Ressourcenbedarf werden eine Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellen. Die präoperative Erhebung von Frailty kann hierbei wichtige Erkenntnisse zur vorraussichtlichen Erholungszeit der Patient*innen liefern und so die Planung der begrenzten Krankenhaus- und Intensivstationskapazitäten erleichtern.

Als Limitation ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt Krankenhausliegedauer neben der Erholungszeit der Patient*innen von einer Vielzahl weiterer Faktoren (unter anderem: wirtschaftliche Gesichtspunkte, Bettenverfügbarkeit, Verfügbarkeit von Rehabilitationsplätzen, Pflegeheimplätzen) abhängig ist, welche die Ergebnisse verfälscht haben könnten. Zudem hat zum Entlassungszeitpunkt keine Differenzierung zwischen verschiedenen Entlassungsmodalitäten wie beispielsweise Verlegung in ein externes Krankenhaus, in eine Rehabilitationseinrichtung oder nach Hause stattgefunden. Durch Verlegungen in externe Krankenhäuser könnten prolongierte Verweildauern unberücksichtigt geblieben sein.

5.2 Assoziation des Frailty-Phänotyps mit dem RCRI

Der Frailty-Phänotyp ist in der vorliegenden Arbeit mit dem Vorhandensein einer signifikant höheren Anzahl an Risikofaktoren im kardialen Risikoindex nach Lee et al im Vergleich zu non-frailen oder pre-frailen Patient*innen assoziiert. In der vorliegenden Stichprobe konnten bei 13,2% der frailen Patient*innen drei oder mehr Risikofaktoren identifiziert werden. Diese Patient*innen wurden damit in die Klasse IV nach RCRI eingeordnet, in welcher das Risiko für schwerwiegende kardiale Komplikation bei elektiven Eingriffen 11% beträgt [70]. Demnach haben fraile Patient*innen ein signifikant erhöhtes Risiko bei elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen schwerwiegende kardiale Komplikationen zu entwickeln. In der multivariaten Analyse konnte jedoch kein Einfluss auf die Vorhersage der Aufnahmen auf Intensivstation unabhängig vom Aufnahmemodus nachgewiesen werden.

Im Vergleich zur vorliegenden Studie konnten Makary et al. innerhalb ihrer untersuchten Stichprobe nur bei 3,2% der frailen Patient*innen drei oder mehr Risikofaktoren im RCRI feststellen. Es wurde nicht auf signifikante Unterschiede zur non-frailen und pre-frailen Vergleichsgruppe getestet. Die von Makary et al. untersuchte Stichprobe umfasste knapp 600 Patient*innen ≥ 65 Jahre in Vorbereitung auf einen elektiven Eingriff an einem Universitätskrankenhaus, wovon 10,4% anhand des Frailty-Phänotyp als frail klassifiziert wurden [47]. Die untersuchte Stichprobe ist damit vergleichbar mit der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit. Der Grund für die Differenz an beobachteten Risikofaktoren von zehn Prozentpunkten (13,2% versus 3,2%) bleibt letztlich unklar. Der Studieneinschluss bei Makary et al. erfolgte jedoch zwischen 2005 und 2006 und damit circa zehn Jahre vor der Datenerhebung dieser Arbeit. Eine Vermutung wäre, dass sich die Möglichkeiten anästhesiologischer- und operativerseits in der Betreuung multimorbider Patient*innen in den letzten Jahren verbessert haben und damit die Anzahl an solchen Patient*innen gestiegen ist, die sich elektiven Eingriffen unterziehen können. Ein weiterer Einflussfaktor sind die unterschiedlich angesetzten Grenzwerte zur Definition von Frailty. Makary et al. definierten Frailty im Gegensatz zu Fried's ursprünglicher Publikation erst ab dem Zutreffen von ≥ 4 Fried-Kriterien. Während in unserer Studienpopulation Patient*innen bei Zutreffen von ≥ 3 Kriterien im Frailty-Phänotyp als frail klassifiziert wurden. Letztlich ist die Größenordnung der beobachteten Risikofaktoren mit 3,2% versus 13,2% jedoch ungefähr vergleichbar.

Der RCRI setzt sich zusammen aus einer Kombination identifizierter Prädiktoren für perioperative kardiale Komplikationen. Diese Prädiktoren umfassen neben der Durchführung einer OP mit hohem perioperativen Risiko, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale Vorerkrankungen sowie das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Für die vorliegende Stichprobe ist das OP-Risiko nach den ESC/ESAIC-Richtlinien bezogen auf die postoperative Mortalität über fraile, pre-fraile und non-fraile Patient*innen gleich verteilt, das heißt die meisten Patient*innen unterzogen sich ähnlich risikobehafteten Operationen. Demnach lässt sich die erhöhte Anzahl an Risikofaktoren im RCRI unter frailen Patient*innen ausschließlich auf die erhöhte Belastung durch Komorbiditäten zurückführen. Bereits Fried et al. konnten nachweisen, dass das Vorliegen eines Frailty-Phänotyps mit einer erhöhten Rate an Vorerkrankungen assoziiert ist [13]. Die zwei Hauptfaktoren, die für die vorliegende Stichprobe zum RCRI beitrugen, waren eine bestehende ischämische Herzkrankheit und eine Herzinsuffizienz. Dies entspricht den Ergebnissen einiger weiterer Studien, welche zeigen konnten, dass die Prävalenz von Frailty unter Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen signifikant höher ist als bei Patient*innen ohne diese Erkrankungen und umgekehrt, dass fraile Patient*innen ein erhöhtes Risiko haben kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln [58–60]. Khan et al. konnten außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Frailty und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz über einen Studienzeitraum von 11 Jahren nachweisen [106]. Interessanterweise ist das Vorliegen von Frailty aber nicht nur mit einer erhöhten Rate an klinisch manifesten kardialen Veränderungen assoziiert, sondern Nadruz et al. konnten zeigen, dass fraile Patient*innen zudem eine erhöhte Rate an subklinischen, strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen aufweisen [107]. Diese Erkenntnisse werfen die Frage auf, ob dem hohen kardialen Risiko dieser gebrechlichen Patient*innengruppe aktuell präoperativ genug Beachtung geschenkt wird oder ob subklinische kardiale Veränderungen, die möglicherweise das operative Outcome entscheidend beeinflussen, übersehen werden. Dies bekräftigt die Vermutung, dass das kardiale Risiko bei frailen Patient*innen unterschätzt wird.

Ob das Vorliegen von Frailty tatsächlich mit einer erhöhten Rate an perioperativen kardialen Komplikationen assoziiert ist, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht explizit untersucht. In der Literatur finden sich jedoch einige Studien, die eine solche Assoziation

beschreiben [46,65,67,69,108]. Birkelbach et al. konnten für die gleiche Stichprobe wie in der vorliegenden Arbeit eine starke Assoziation zwischen dem Vorliegen des Frailty-Phänotyps und dem Auftreten postoperativer Komplikationen nachweisen. In einer differenzierten Betrachtung der verschiedenen aufgetretenen Komplikationen zeigt sich in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Rate an Herzstillstand und Myokardinfarkt innerhalb der frailen Subpopulation im Vergleich zu pre-frailen und non-frailen Vergleichsgruppe [46]. Nach elektiven Darmkrebs-Operationen konnten Kristjansson et al. bei Vorliegen von Frailty, definiert anhand der Ergebnisse eines ausführlichen geriatrischen Assessments, im Vergleich zu non-frailen Patient*innen ein 2.85-fach erhöhtes relatives Risiko für kardiale Komplikationen einschließlich instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, Arrhythmien sowie Lungenödem nachweisen. Es fand jedoch keine Adjustierung für mögliche Einflussfaktoren statt [65]. Dasgupta et al. berichten für fraile Patient*innen, definiert nach der „Edmonton Frail Scale“, von einer Alters-adjustierten Odds-Ratio für kardiale Komplikationen nach elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen von 3.75 (KI 95%:1.04-13.51) [69]. Diese Ergebnisse konnten auch von Bellamy et al. und Runner et al. in ihrer Studienpopulation bestehend aus Patient*innen nach totaler Hüftendoprothetik beziehungsweise nach totaler Knieendoprothetik bestätigt werden [67,108]. In diesen Arbeiten fand jedoch der modifizierte Frailty-Index Anwendung. Wie bereits zuvor erwähnt ist unklar, ob die Ergebnisse durch die Gewichtung des mFI, mit dem hohen Anteil an einfließenden Komorbiditäten, verfälscht wurden. Alle der genannten Studien waren nicht primär auf die Detektion kardialer Ereignisse ausgelegt, die Anzahl an beobachteten kardialen Ereignissen war demnach gering und damit die statistische Power begrenzt. Dennoch lassen diese Ergebnisse vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Frailty und dem Auftreten perioperativer kardialer Komplikationen gibt und unterstreichen damit die Notwendigkeit insbesondere bei frailen Patient*innen kardiale Risikofaktoren präoperativ optimal aufzuarbeiten, um möglicherweise perioperative Komplikationen vermeiden zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass fraile Patient*innen ein erhöhtes Risiko haben postoperative Komplikationen nach elektiven Eingriffen zu entwickeln. Dabei stellen kardiale Komplikationen neben den häufiger berichteten Komplikationen, wie Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen und Pneumonien, einen Teil dar, der nicht unberücksichtigt bleiben sollte [46,65,69]. Der RCRI nach Lee et al. ist validiert,

schwerwiegende kardiale Komplikationen bei elektiven nicht-kardiochirurgischen Operationen vorherzusagen [70]. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von Frailty mit einer Zunahme der Risikofaktoren im RCRI assoziiert ist. Das Miteinbeziehen des Frailty-Phänotyp in die Risikostratifizierung kann die Vorhersagekraft des RCRI verstärken, wie Makary et al. in der bereits oben erwähnten Studie zeigen konnte [47]. Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass auch Frailty mit postoperativen kardialen Komplikationen assoziiert ist, obwohl es diesbezüglich weiterhin Forschungsbedarf gibt. Ob Frailty ein unabhängiger Prädiktor für perioperative kardiale Komplikationen ist oder, ob der Effekt allein auf die Kumulation von Komorbiditäten zurückzuführen ist, müssen zukünftig weitere Studien zeigen, welche ihre Analysen für Komorbiditäten adjustieren.

Eine mögliche Konsequenz aus diesen Erkenntnissen wäre, frailen Patient*innen vor elektiven Eingriffen eine Optimierung möglicher kardialer Risikofaktoren und Funktionen zukommen zu lassen. Unter dem Gesichtspunkt einer möglicherweise bestehenden subklinischen kardiovaskulären Dysfunktion scheint ein erweitertes perioperatives hämodynamisches Management unter Einschluss der Echokardiographie sinnvoll [94,107]. Eine postoperative planmäßige Aufnahme auf Intensivstation bietet die Möglichkeit frühzeitig auf kardiale Komplikationen reagieren zu können. Diese Maßnahme sollte insbesondere dann in Erwägung gezogen werden, wenn neben der Frailty weitere kardiale Risikofaktoren gemäß RCRI bestehen, da eine Kombination beider Scores die Vorhersagefähigkeit für kardiale Komplikationen scheinbar noch verstärken kann [47]. Durch die engmaschige Überwachung und frühzeitige zielgerichtete intensivmedizinische Therapie möglicher Komplikationen können gegebenenfalls sekundäre, ungeplante Aufenthalte auf Intensivstation vermieden werden. Zukünftige Studien müssen zeigen ob durch diese Strategien kardiale Komplikationen vermieden und dadurch das postoperative Outcome dieser gebrechlichen Patient*innengruppe verbessert werden kann.

5.3 Ausblicke zur Anwendung des Frailty Phänotyps

Die Frailty-Testung ist ein praktisches klinisches Werkzeug, um Risiko-Patient*innen zu identifizieren und stellt nicht nur im operativen Setting einen entscheidenden prognostischen Parameter da. Die Amerikanische Fachgesellschaft für Chirurgie empfiehlt in ihrer Richtlinie die routinemäßige Durchführung einer präoperativen Frailty-Testung [109]. Auch die europäische Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin hat die Frailty-Testung zur präoperativen Evaluation von Erwachsenen bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen mit einer IB Empfehlung in ihre Leitlinie aufgenommen [16]. Trotz dieser Empfehlungen fehlt ein allgemeiner Konsens zum optimalen Testinstrument. Der Frailty Phänotyp ist außerhalb des intensivmedizinischen Settings ein verbreiteter Ansatz um fraile Patient*innen zu identifizieren [88]. Die Erhebung des Frailty-Phänotyps erfordert jedoch zur Erfassung der Handkraft und der Gehgeschwindigkeit die aktive Partizipation der Patient*innen. Daher ist die Erhebung bei kritisch kranken Patient*innen auf Intensivstation nicht umsetzbar. Häufig muss im intensivmedizinischen Setting auf Angaben von Angehörigen oder Daten aus Krankenakten zurückgegriffen werden, was nur eine ungefähre Einschätzung des physischen Zustandes vor Aufnahme auf Intensivstation sein kann. Die anästhesiologische Prämedikationsvisite, welche von allen Patient*innen vor elektiven Eingriffen durchlaufen werden muss, bietet die Möglichkeit den Frailty-Status präoperativ zu erheben. Birkelbach et al. zeigen, dass die standardisierte Frailty-Testung im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Visite im klinischen Alltag umsetzbar ist [71]. Bei Erforderlichkeit einer postoperativen Aufnahme auf Intensivstation liegt dann bei elektiven Patient*innen der in der Prämedikationsvisite erhobene Frailty-Status bereits vor und kann entscheidende Informationen für die weitere intensivmedizinische Therapie liefern. Jung et al. empfehlen für die Erhebung des Frailty-Status im intensivmedizinischen Setting die „Clinical Frailty Scale“. Dieses Testinstrument, welches sowohl kognitive als auch körperliche Aspekte der Frailty integriert, wurde für den Einsatz auf Intensivstation speziell weiterentwickelt. Der Frailty-Phänotyp und die „Clinical Frailty Scale“ zeigen eine hohe Korrelation. Durch die überlegene Praktikabilität bei gleicher prognostischer Aussagekraft hat sich im klinischen Alltag auf Intensivstation jedoch die „Clinical Frailty Scale“ bewährt [110]. Trotzdem gibt es insbesondere auch im intensivmedizinischen Setting eine breite Varianz an durchgeführten Frailty-Erhebungen, was die Vergleichbarkeit und damit die Aussagekraft der Ergebnisse stark einschränkt.

Ein allgemeiner Konsens über eine einheitliche Frailty-Testung würde die Vergleichbarkeit der Studien verbessern und damit die Interpretation der Ergebnisse und die Übertragung in den klinischen Alltag erleichtern.

Ein präoperatives Erkennen von Frailty zum Beispiel im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikationsvisite ermöglicht es, zum einen komplikationsanfällige Patient*innen frühzeitig zu identifizieren und dadurch mögliche Risikofaktoren zu diagnostizieren und präoperativ zu optimieren. Zum anderen können, die im Zuge der Frailty-Testung als vulnerabel identifizierten Patient*innen präoperativ explizit über Frailty-bezogenen Risiken aufgeklärt werden. Es erscheint wichtig fraile Patient*innen über ihr erhöhtes Risiko für kurz- und langfristige Komplikationen und die dadurch bedingte negative Beeinträchtigung des klinischen Verlaufes zu informieren. Eine individualisierte Prognose kann Patient*innen helfen zu entscheiden, ob eine elektive Operation wirklich in ihrem Interesse ist. Der Frailty-Status liefert außerdem wichtige Hinweise zum vorraussichtlichen Ressourcenbedarf und der Erholungszeit der Patient*innen. So kann eine frühzeitige Planung der begrenzten Intensivstations- und Krankenhauskapazitäten erfolgen. Zusätzlich können in diesem Rahmen Patient*innen identifiziert werden, die gegebenenfalls von einem gezielten individuellen Prehabilitationsprogrammen, unter Umständen unter Inkaufnahme einer Verschiebung des Operationstermins, profitieren können. Prehabilitation ist definiert als Intervention in der präoperativen Phase zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und körperlichen Funktionen. In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Norris et al. kommen die Autor*innen zu dem Schluss, dass es wachsende Evidenz dafür gibt, dass multimodale Prehabilitationsprogramme möglicherweise postoperative Ergebnisse bei frailen Patient*innen verbessern können. Solche Programme sollten ihrer Meinung nach eine Kombination aus körperlichem Training, Ernährungsberatung und Patient*innenedukation umfassen [111]. Die Erfassung des Frailty Phänotyp bietet hierbei den Vorteil, dass durch die Erhebung von Kraft, Gehgeschwindigkeit und Gewichtsverlust gezielt Angriffspunkte für therapeutische Interventionen wie physiotherapeutische Beübung oder Ernährungsberatung aufgezeigt werden [88]. Es gibt jedoch weiterhin einen großen Bedarf an Studien um zeigen zu können ob fraile Patient*innen von solchen gezielten präoperativen Interventionen profitieren können. Die Ergebnisse der aktuell laufenden Prehabilitations-Studie „PRÄP-GO“ sind noch ausstehend. Im Zuge dieser Studie werden Patient*innen ≥ 70 Jahre vor einer Operation hinsichtlich ihrer funktionellen Reversen untersucht. Patient*innen der

Interventionsgruppe erhalten eine gezielte ambulante oder stationäre präoperative Vorbereitung auf den geplanten Eingriff [112].

Ein weiterer Vorteil der routinemäßigen präoperativen Frailty-Erhebung ist, dass durch die Sensibilisierung des betreuenden Teams auf die Komplikationsanfälligkeit frailer Patient*innen, auch das perioperative Management optimal auf diese gebrechliche Patient*innengruppe abgestimmt werden kann. Mörgeli et al. empfehlen im intra- und postoperativen Kontext bei Vorliegen von Frailty ein interdisziplinäres Therapiekonzept um das Outcome dieser Patient*innengruppe zu verbessern. Dieses Therapiekonzept umfasst unter anderem die Vermeidung unnötig langer Flüssigkeits- und Nahrungskarenzen, eine sorgfältige Auswahl der Narkosemedikamente unter Berücksichtigung der veränderten Körperzusammensetzung und der eingeschränkten Toleranz- und Kompensationsmechanismen dieser Patient*innen, die Verwendung eines Neuromonitorings zur Überwachung der Narkosetiefe sowie ein erweitertes intraoperatives hämodynamisches Monitoring. Postoperativ empfiehlt sich neben einem aktiven Delir-Screening und der Sicherstellung einer frühzeitigen Mobilisation und ausreichenden Energieaufnahme, eine engmaschige postoperative Überwachung um jedwede Schwankung der Homöostase zu vermeiden [94]. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob fraile Patient*innen von diesen Therapiekonzepten und insbesondere von einem planmäßigen postoperativen intensivmedizinischen Aufenthalt profitieren können.

Bei Notwendigkeit einer intensivstationären Therapie können durch die Einschätzung des Frailty-Status bereits bei Aufnahme auf Intensivstation wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Langzeitprognose und der voraussichtlichen Erholungszeit gewonnen werden. Ein frühes Verständnis der Prognose und der möglichen langfristigen Ergebnisse der intensivmedizinischen Behandlung ermöglicht eine konsentiertere Entscheidungsfindung mit den Patient*innen und Angehörigen bezüglich des gewünschten Ausmaßes an intensivmedizinischer Betreuung.

5.4 Allgemeine Stärken und Limitationen der Arbeit

Nach unseren Kenntnissen wurde in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal die Assoziation zwischen dem Vorliegen von Frailty und der Rate an postoperativen Aufnahmen auf Intensivstation, differenziert nach primären und sekundären Aufhalten, untersucht. Außerdem wurde zum ersten Mal der postoperative Ressourcenbedarf bei chirurgischen Patient*innen verglichen, die sich rein elektiven Operationen verschiedener nicht-kardiochirurgischer Fachdisziplinen unterzogen hatten. Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist, dass die Frailty-Testung nicht wie üblich im intensivmedizinischen Setting bei Aufnahme auf Intensivstation retrospektiv durch Befragung Angehöriger oder der Patient*innen stattfand, sondern, dass alle Patient*innen vor Aufnahme auf Intensivstation und noch vor Einfluss des operativen Eingriffs auf das Vorliegen von Frailty untersucht wurde. Dadurch war es möglich erstmals den Bedarf an postoperativer intensivmedizinischer Versorgung bei Patient*innen zu vergleichen, welche anhand des Frailty-Phänotyps, ohne wesentliche Modifikation, klassifiziert wurden. Die präoperative physische Verfassung der Patient*innen konnte so optimal abgebildet werden und Ungenauigkeiten durch retrospektive Erhebung vermieden werden.

Als Limitation der vorliegenden Arbeit ist zu nennen, dass die Datenerhebung lediglich an einem universitären Klinikum erfolgte, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Zudem erfolgte die Datenerhebung lediglich an einem von drei Charité Standorten, was sich auf das eingeschlossene Patient*innenklientel ausgewirkt haben könnte, da am Standort Mitte der Charité nicht alle chirurgischen Fachdisziplinen vertreten sind. Die Verteilung der operierenden Fachdisziplinen über die drei Frailty-Gruppen, mit der Häufung von orthopädischen Eingriffen bei frailen und urologischen Eingriffen bei non-frailen Patient*innen, kann Folge der Schwerpunktsetzung von chirurgischen Disziplinen am Standort Mitte sein. Es ist aber auch denkbar, dass es eine Häufung von frailen Patient*innen in einigen Fachdisziplinen beispielsweise der Orthopädie, gibt. Die meisten Frailty-Testungen erfolgten im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikationsvisite in der Anästhesie-Ambulanz. Im Vergleich sind nur wenige Frailty-Testungen am Patient*innenbett durchgeführt worden. Die Anästhesieambulanz wird von den Patient*innen selbstständig oder in Begleitung eines Transportservice aufgesucht. Womöglich ist durch den bevorzugten Einschluss dieser Patient*innen die Verteilung der Patient*innen zu Gunsten des robusteren

Patient*innenklientels verzerrt worden. Fraile Patient*innen, denen es unmöglich war, präoperativ die Anästhesieambulanz aufzusuchen und die daher am Patient*innenbett visitiert wurden sind gegebenenfalls unterrepräsentiert. Des weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Frailty-Phänotyp lediglich die physische Domäne von Frailty umfasst. Der Einfluss sozialer und kognitiver Faktoren ist in dieser Arbeit nicht abgebildet.

5.5 Fazit

Abschließend lässt sich festhalten, dass das Vorliegen des Frailty-Phänotyps mit einer erhöhten Anzahl an Risikofaktoren für die Entwicklung schwerwiegender kardialer Komplikationen bei elektiven nicht-kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert ist. Der Zusammenhang zwischen Frailty und dem Auftreten perioperativer kardialer Komplikationen ist bisher zwar nicht ausreichend untersucht, einige Studien lassen einen solchen Zusammenhang jedoch vermuten. Dessen ungeachtet können kardiale Komplikationen weitreichende Konsequenzen haben und sind daher nicht zu vernachlässigen. Daher sollte in der präoperativen Evaluation dieser Patient*innengruppe das Augenmerk stärker auf das kardiale Risiko gelegt werden um möglicherweise auch subklinische kardiale Veränderungen nachzuweisen. Eine Kombination des Frailty-Phänotyps und des RCRI verbessert die Vorhersagefähigkeit solcher Komplikationen signifikant und könnte die präoperative Risikostratifizierung bei älteren Patient*innen erheblich erleichtern.

Der Frailty-Phänotyp ist mit einer erhöhten Rate an sekundären Intensivstationsaufenthalten assoziiert. Ursächlich dafür könnte unter anderem das hohe kardiale Risiko dieser Patient*innengruppe sein. Um dem hohen perioperativen Risiko dieser vulnerablen Patient*innengruppe gerecht zu werden, sollte Frailty als Indikation für eine planmäßige postoperative intensivmedizinische Überwachung in Betracht gezogen werden, auch wenn bisher noch Studien fehlen, welche die Vorteile dieser Maßnahme bestätigen.

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen des Frailty-Phänotyps nach elektiven nicht kardiochirurgischen Eingriffen mit einem erhöhten Ressourcenbedarf assoziiert ist. Dies wurde anhand einer höheren Rate an postoperativen Intensivstationsaufenthalten, einer erhöhten Anzahl beatmungspflichtiger Patient*innen und einer prolongierten Krankenhausverweildauer gemessen. Der Frailty-Phänotyp liefert demnach nicht nur prognostische Informationen zur Überlebens- und Erholungszeit, sondern ermöglicht auch eine vorrausschauende Planung von Krankenhaus- und Intensivstationskapazitäten. Die Erfassung von Frailty kann in Zukunft, mit zunehmender Belastung des Gesundheitssystems durch die alternde Bevölkerung, dazu dienen die Ressourcenallokation zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Bevölkerungsstand [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 27. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html
2. Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 1950) [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 27. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>
3. Bevölkerungsvorausberechnung [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 27. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html
4. United Nations D of E and SA Population Division. World Population Ageing 2019 [Internet]. 2016 [zitiert 28. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.un.org/en/sections/issues-depth/ageing/>
5. Krankenhäuser [Internet]. Statistisches Bundesamt. [zitiert 27. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html
6. Etzioni DA, Liu JH, O’Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Elderly patients in surgical workloads: a population-based analysis. *Am Surg*. November 2003;69(11):961—965.
7. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care*. 2009;13(2):R45.
8. Ihra GC, Lehberger J, Hochrieser H, Bauer P, Schmutz R, Metnitz B, Metnitz PGH. Development of demographics and outcome of very old critically ill patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med*. April 2012;38(4):620–6.
9. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 27. Februar 2002;2:1.
10. Anaya DA, Johanning J, Spector SA, Katlic MR, Perrino AC, Feinleib J, Rosenthal RA. Summary of the Panel Session at the 38th Annual Surgical Symposium of the Association of VA Surgeons: What Is the Big Deal About Frailty? *JAMA Surg*. 1. November 2014;149(11):1191.
11. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. März 2013;381(9868):752–62.
12. Braun T, Thiel C, Grüneberg C. Diagnose- und Screening-Instrumente der Frailty bei älteren Menschen. *physioscience*. 7. Dezember 2016;12(04):142–51.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1. März 2001;56(3):M146–57.

14. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1. Juli 2007;62(7):722–7.
15. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, Olde Rikkert MGM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. Januar 2011;10(1):104–14.
16. A M, Ak R, L P, C O, Ae G, R K. Determinants of Perioperative Outcome in Frail Older Patients [Internet]. Bd. 116, *Deutsches Arzteblatt international*. Dtsch Arztebl Int; 2019 [zitiert 14. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950393/>
17. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. August 2012;60(8):1487–92.
18. Eeles EMP, White SV, O’Mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 1. Mai 2012;41(3):412–6.
19. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical Frailty Is Associated with Incident Mild Cognitive Impairment in Community-Based Older Persons: PHYSICAL FRAILITY AND MCI. *J Am Geriatr Soc*. Februar 2010;58(2):248–55.
20. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is Associated With Incident Alzheimer’s Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosom Med* [Internet]. 2007;69(5). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2007/06000/Frailty_is_Associated_With_Incident_Alzheimer_s.13.aspx
21. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. 2011;8.
22. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, Walston JD. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. April 2004;16(2):153–7.
23. Tajar A, O’Connell MDL, Mitnitski AB, O’Neill TW, Searle SD, Huhtaniemi IT, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean MEJ, Pendleton N, Punab M, Silman AJ, Vanderschueren D, Rockwood K, Wu FCW, the European Male Aging Study Group. Frailty in Relation to Variations in Hormone Levels of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis in Older Men: Results From the European Male Aging Study: REPRODUCTIVE HORMONES AND FRAILITY. *J Am Geriatr Soc*. Mai 2011;59(5):814–21.
24. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing*. 1. Juli 2009;38(4):401–6.

25. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gale CR, Cooper C, Lord JM, Sayer AA. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *AGE*. Juni 2013;35(3):963–71.
26. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher Levels and Blunted Diurnal Variation of Cortisol in Frail Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1. Februar 2008;63(2):190–5.
27. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Maseda A, Lorenzo-López L, Millán Calenti J, Pásaro E, Laffon B, Valdíglesias V. Serum cortisol but not oxidative stress biomarkers are related to frailty: results of a cross-sectional study in Spanish older adults. *J Toxicol Environ Health A*. 13. August 2019;82:1–11.
28. Holanda CM de A, Guerra RO, Nóbrega PV de N, Costa HF, Piuvezam MR, Maciel ACC. Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 1. März 2012;54(2):e146–51.
29. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med*. 1. Februar 2011;27(1):79–87.
30. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and Frailty in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):864–71.
31. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9b):3103–9.
32. Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *AGE*. Dezember 2013;35(6):2493–501.
33. Lu Y, Tan CTY, Nyunt MSZ, Mok EWH, Camous X, Kared H, Fulop T, Feng L, Ng TP, Larbi A. Inflammatory and immune markers associated with physical frailty syndrome: findings from Singapore longitudinal aging studies. *Oncotarget*. 22. April 2016;7(20):28783–95.
34. Semba RD, Margolick JB, Leng S, Walston J, Ricks MO, Fried LP. T cell subsets and mortality in older community-dwelling women. *Exp Gerontol*. Januar 2005;40(1–2):81–7.
35. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, Margolick JB, Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. November 2007;62(11):1279–86.
36. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, Jacobson LP. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1. März 2009;50(3):299–306.
37. Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis*. Dezember 2011;2(6):466–73.

38. Mueller N, Murthy S, Tainter CR, Lee J, Riddell K, Fintelmann FJ, Grabitz SD, Timm FP, Levi B, Kurth T, Eikermann M. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients as well as Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. *Ann Surg.* Dezember 2016;264(6):1116–24.
39. Du Y, Karvellas CJ, Baracos V, Williams DC, Khadaroo RG, Acute Care and Emergency Surgery (ACES) Group. Sarcopenia is a predictor of outcomes in very elderly patients undergoing emergency surgery. *Surgery.* September 2014;156(3):521–7.
40. Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C, Silva M. Radiologically Determined Sarcopenia Predicts Morbidity and Mortality Following Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2017;41(9):2266–79.
41. Hamidi M, Ho C, Zeeshan M, O’Keeffe T, Hamza A, Kulvatunyou N, Jehan F, Joseph B. Can Sarcopenia Quantified by Computed Tomography Scan Predict Adverse Outcomes in Emergency General Surgery? *J Surg Res.* 2019;235:141–7.
42. Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM, Stoot JH, Von Meyenfeldt MF, Beets GL, Derikx JPM, Poeze M. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* Februar 2015;261(2):345–52.
43. Kou H-W, Yeh C-H, Tsai H-I, Hsu C-C, Hsieh Y-C, Chen W-T, Cheng H-T, Yu M-C, Lee C-W. Sarcopenia is an effective predictor of difficult-to-wean and mortality among critically ill surgical patients. *PloS One.* 2019;14(8):e0220699.
44. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, Bulger E, Kozar RA, Nutrition and Rehabilitation Investigators Consortium (NUTRIC). Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care Lond Engl.* 19. September 2013;17(5):R206.
45. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care.* 2011;15(1):301.
46. Birkelbach O, Mörgeli R, Spies C, Olbert M, Weiss B, Brauner M, Neuner B, Francis RCE, Treskatsch S, Balzer F. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines – a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol.* Dezember 2019;19(1):204.
47. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, Takenaga R, Devgan L, Holzmueller CG, Tian J, Fried LP. Frailty as a Predictor of Surgical Outcomes in Older Patients. *J Am Coll Surg.* Juni 2010;210(6):901–8.
48. Bagshaw SM, Stelfox HT, Johnson JA, McDermid RC, Rolfson DB, Tsuyuki RT, Ibrahim Q, Majumdar SR. Long-Term Association Between Frailty and Health-Related Quality of Life Among Survivors of Critical Illness: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med.* 2015;43(5):10.

49. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, Sibley S, Rockwood K. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* August 2017;43(8):1105–22.
50. McIsaac DI, Beaulé PE, Bryson GL, Van Walraven C. The impact of frailty on outcomes and healthcare resource usage after total joint arthroplasty: a population-based cohort study. *Bone Jt J.* Juni 2016;98-B(6):799–805.
51. van der Windt DJ, Bou-Samra P, Dadashzadeh ER, Chen X, Varley PR, Tsung A. Preoperative risk analysis index for frailty predicts short-term outcomes after hepatopancreatobiliary surgery. *HPB.* Dezember 2018;20(12):1181–8.
52. James LA, Levin MA, Lin H-M, Deiner SG. Association of Preoperative Frailty With Intraoperative Hemodynamic Instability and Postoperative Mortality. *Anesth Analg.* 2019;128(6):1279–85.
53. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and Respiratory Impairment in Older Persons. *Am J Med.* Januar 2012;125(1):79–86.
54. Kara I, Yildirim F, Zerman A, Gullu Z, Boyaci N, Aydogan BB, Gaygisiz U, Gonderen K, Arik G, Turkoglu M, Aydogdu M, Aygencel G, Ulger Z, Gursel G. The impact of frailty on noninvasive mechanical ventilation in elderly medical intensive care unit patients. *Aging Clin Exp Res.* April 2018;30(4):359–66.
55. Fernando SM, McIsaac DI, Rochweg B, Bagshaw SM, Muscedere J, Munshi L, Ferguson ND, Seely AJE, Cook DJ, Dave C, Tanuseputro P, Kyeremanteng K. Frailty and invasive mechanical ventilation: association with outcomes, extubation failure, and tracheostomy. *Intensive Care Med.* Dezember 2019;45(12):1742–52.
56. Fernando SM, McIsaac DI, Perry JJ, Rochweg B, Bagshaw SM, Thavorn K, Seely AJE, Forster AJ, Fiest KM, Dave C, Tran A, Reardon PM, Tanuseputro P, Kyeremanteng K. Frailty and Associated Outcomes and Resource Utilization Among Older ICU Patients With Suspected Infection: *Crit Care Med.* August 2019;47(8):e669–76.
57. for the ORCHESTRA Study Investigators, Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, Corrêa TD, Moreira CEN, Maia MO, Morales GM, Lisboa T, Ferez MA, Freitas CEF, de Carvalho CB, Mazza BF, Lima MFA, Ramos GV, Silva AR, Bozza FA, Salluh JorgeIF, Soares M. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive Care Med.* September 2018;44(9):1512–20.
58. Veronese N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa). In: Veronese N, Herausgeber. *Frailty and Cardiovascular Diseases : Research into an Elderly Population* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [zitiert 11. August 2020]. S. 51–4. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_6

59. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, Solmi M, Luchini C, Manzano E, Sergi G, Manu P, Harris T, Fontana L, Strandberg T, Amieva H, Dumurgier J, Elbaz A, Tzourio C, Eicholzer M, Rohrmann S, Moretti C, D'Ascenzo F, Quadri G, Polidoro A, Lourenço RA, Moreira VG, Sanchis J, Scotti V, Maggi S, Correll CU. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* Mai 2017;35:63–73.
60. Veronese N, Sigeirsdottir K, Eiriksdottir G, Marques EA, Chalhoub D, Phillips CL, Launer LJ, Maggi S, Gudnason V, Harris TB. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Res.* Dezember 2017;20(6):517–24.
61. Han B, Li Q, Chen X. Effects of the frailty phenotype on post-operative complications in older surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* Dezember 2019;19(1):141.
62. Lin H-S, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr.* Dezember 2016;16(1):157.
63. Panayi AC, Orkaby AR, Sakthivel D, Endo Y, Varon D, Roh D, Orgill DP, Neppel RL, Javedan H, Bhasin S, Sinha I. Impact of frailty on outcomes in surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* August 2019;218(2):393–400.
64. Courtney-Brooks M, Tellawi AR, Scalici J, Duska LR, Jazaeri AA, Modesitt SC, Cantrell LA. Frailty: An outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol.* Juli 2012;126(1):20–4.
65. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen H-O, Bakka A, Wyller TB. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol.* Dezember 2010;76(3):208–17.
66. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, Dunn CL, Cleveland JC, Moss M. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. *Am J Surg.* Oktober 2013;206(4):544–50.
67. Runner RP, Bellamy JL, Vu CCL, Erens GA, Schenker ML, Guild GN. Modified Frailty Index Is an Effective Risk Assessment Tool in Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1. September 2017;32(9, Supplement):S177–82.
68. Suskind AM, Walter LC, Jin C, Boscardin J, Sen S, Cooperberg MR, Finlayson E. Impact of frailty on complications in patients undergoing common urological procedures: a study from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement database. *BJU Int.* Mai 2016;117(5):836–42.
69. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr.* Januar 2009;48(1):78–83.

70. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KKL, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation*. 7. September 1999;100(10):1043–9.
71. Birkelbach O, Mörgeli R, Balzer F, Olbert M, Treskatsch S, Kiefmann R, Müller-Werdan U, Reissauer A, Schwedtke C, Neuner B, Spies C. Warum und wie sollte ich Frailty erfassen? – ein Ansatz für die Anästhesieambulanz. *Anästhesiol Intensiv Notfallmed Schmerzther*. 2017;52:765–76.
72. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the center for epidemiological studies depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. Januar 1986;42(1):28–33.
73. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. Januar 1978;31(12):741–55.
74. Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. 2014;49.
75. Siscovick DS, Fried L, Mittelmark M, Rutan G, Bild D, O’Leary DH. Exercise intensity and subclinical cardiovascular disease in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 1. Juni 1997;145(11):977–86.
76. Ae A, Ml L, Ee H. ASA Physical Status Classification System 2019. :2.
77. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. Januar 1987;40(5):373–83.
78. Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, Osler TM, Mukamel DB, Qian F, Dick AW. The Surgical Mortality Probability Model: Derivation and Validation of a Simple Risk Prediction Rule for Noncardiac Surgery. *Ann Surg*. April 2012;255(4):696–702.
79. Tan K-Y, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg*. 1. August 2012;204(2):139–43.
80. Kistler EA, Nicholas JA, Kates SL, Friedman SM. Frailty and Short-Term Outcomes in Patients With Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. September 2015;6(3):209–14.
81. Cooper Z, Rogers SO, Ngo L, Guess J, Schmitt E, Jones RN, Ayres DK, Walston JD, Gill TM, Gleason LJ, Inouye SK, Marcantonio ER. Comparison of Frailty Measures as Predictors of Outcomes After Orthopedic Surgery. *J Am Geriatr Soc*. Dezember 2016;64(12):2464–71.
82. Revenig LM, Canter DJ, Master VA, Maithel SK, Kooby DA, Pattaras JG, Tai C, Ogan K. A Prospective Study Examining the Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Complications in Patients Undergoing Minimally Invasive Surgery. *J Endourol*. April 2014;28(4):476–80.

83. Veronese N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa). In: Veronese N, Herausgeber. *Frailty and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [zitiert 11. August 2020]. S. 51–4. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Bd. 1216). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33330-0_6
84. Kizilarlanoglu MC, Civelek R, Kilic MK, Sumer F, Varan HD, Kara O, Arik G, Turkoglu M, Aygencel G, Ulger Z. Is frailty a prognostic factor for critically ill elderly patients? *Aging Clin Exp Res*. April 2017;29(2):247–55.
85. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, Mimos O, Le Gac G, Somme D, Cattenoz C, Feuillet F, Malledant Y, Seguin P. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 21. März 2014 [zitiert 23. September 2018]; Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-014-3253-4>
86. Bagshaw SM, Stelfox HT, McDermid RC, Rolfson DB, Tsuyuki RT, Baig N, Artiuch B, Ibrahim Q, Stollery DE, Rokosh E, Majumdar SR. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *Can Med Assoc J*. 4. Februar 2014;186(2):E95–102.
87. Brummel NE, Bell SP, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Chandrasekhar R, Bernard GR, Dittus RS, Gill TM, Ely EW. Frailty and Subsequent Disability and Mortality among Patients with Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. Juli 2017;196(1):64–72.
88. Hope AA, Hsieh SJ, Petti A, Hurtado-Sbordoni M, Verghese J, Gong MN. Assessing the Usefulness and Validity of Frailty Markers in Critically Ill Adults. *Ann Am Thorac Soc*. Juni 2017;14(6):952–9.
89. Heyland DK, Garland A, Bagshaw SM, Cook D, Rockwood K, Stelfox HT, Dodek P, Fowler RA, Turgeon AF, Burns K, Muscedere J, Kutsogiannis J, Albert M, Mehta S, Jiang X, Day AG. Recovery after critical illness in patients aged 80 years or older: a multi-center prospective observational cohort study. *Intensive Care Med*. November 2015;41(11):1911–20.
90. Zeng A, Song X, Dong J, Mitnitski A, Liu J, Guo Z, Rockwood K. Mortality in Relation to Frailty in Patients Admitted to a Specialized Geriatric Intensive Care Unit. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Dezember 2015;70(12):1586–94.
91. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent J-L, Hoefft A, Rhodes A. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *The Lancet*. September 2012;380(9847):1059–65.
92. McIsaac DI, Moloo H, Bryson GL, van Walraven C. The Association of Frailty With Outcomes and Resource Use After Emergency General Surgery: A Population-Based Cohort Study. *Anesth Analg*. Mai 2017;124(5):1653–61.

93. Beyond Containment: Health systems responses to COVID 19 in the OECD - OECD [Internet]. [zitiert 4. April 2021]. Verfügbar unter: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=119_119689-ud5comtf84&Title=Beyond%20Containment:Health%20systems%20responses%20to%20COVID-19%20in%20the%20OECD
94. Mörgeli R, Wollersheim T, Spies C, Balzer F, Koch S, Treskatsch S. Wie können postoperative Komplikationen bei Patienten mit Frailty vermieden werden? AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther. November 2017;52(11/12):785–97.
95. Darvall JN, Pilcher D, Bellomo R, Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Soares M. Discussion about “Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients”. Intensive Care Med. November 2018;44(11):2014–6.
96. Heyland D, Cook D, Bagshaw SM, Garland A, Stelfox HT, Mehta S, Dodek P, Kutsogiannis J, Burns K, Muscedere J, Turgeon AF, Fowler R, Jiang X, Day AG. The Very Elderly Admitted to ICU: A Quality Finish?*. Crit Care Med. Juli 2015;43(7):1352–60.
97. Darvall JN, Bellomo R, Paul E, Subramaniam A, Santamaria JD, Bagshaw SM, Rai S, Hubbard RE, Pilcher D. Frailty in very old critically ill patients in Australia and New Zealand: a population-based cohort study. Med J Aust. Oktober 2019;211(7):318–23.
98. for the VIP2 study group, Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, Szczeklik W, Artigas A, Morandi A, Andersen F, Zafeiridis T, Jung C, Moreno R, Walther S, Oeyen S, Schefold JC, Cecconi M, Marsh B, Joannidis M, Nalapko Y, Elhadi M, Fjølner J, Flaatten H. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. Intensive Care Med. Januar 2020;46(1):57–69.
99. on behalf of the VIP1 study group, Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Boumendil A, Cecconi M, Christensen S, Faraldi L, Fjølner J, Jung C, Marsh B, Moreno R, Oeyen S, Öhman CA, Pinto BB, Soliman IW, Szczeklik W, Valentin A, Watson X, Zafeiridis T, Guidet B. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). Intensive Care Med. Dezember 2017;43(12):1820–8.
100. Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyou N, Hashmi A, Green DJ, O’Keeffe T, Tang A, Vercruysse G, Fain MJ, Friese RS, Rhee P. Superiority of Frailty Over Age in Predicting Outcomes Among Geriatric Trauma Patients: A Prospective Analysis. JAMA Surg. 1. August 2014;149(8):766.
101. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Fain M, Mohler MJ, Kulvatunyou N, Jokar TO, O’Keeffe T, Friese RS, Rhee P. Emergency General Surgery in the Elderly: Too Old or Too Frail? J Am Coll Surg. Mai 2016;222(5):805–13.
102. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, Jackson D, Coughlin P. Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. Ann R Coll Surg Engl. Februar 2016;98(2):80–5.

103. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 1. November 2018;47(6):793–800.
104. Khan SA, Chua HW, Hirubalan P, Karthekeyan RB, Kothandan H. Association between frailty, cerebral oxygenation and adverse post-operative outcomes in elderly patients undergoing non-cardiac surgery: An observational pilot study. *Indian J Anaesth*. Februar 2016;60(2):102–7.
105. Robinson TN, Wu DS, Stiegmann GV, Moss M. Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare cost following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg*. November 2011;202(5):511–4.
106. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N, Bauer DC, Kritchevsky SB, Butler J. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. *Am Heart J*. November 2013;166(5):887–94.
107. Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, Kucharska-Newton A, Butler K, Palta P, Griswold ME, Wagenknecht LE, Heiss G, Solomon SD, Skali H, Shah AM. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 12. Oktober 2016;glw199.
108. Bellamy JL, Runner RP, Vu CCL, Schenker ML, Bradbury TL, Roberson JR. Modified Frailty Index Is an Effective Risk Assessment Tool in Primary Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. Oktober 2017;32(10):2963–8.
109. Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, Ko CY, Esnaola NF. Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. Oktober 2012;215(4):453–66.
110. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Gebrechlichkeit als Prognosefaktor in der Intensivmedizin [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020 [zitiert 12. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/215934/Gebrechlichkeit-als-Prognosefaktor-in-der-Intensivmedizin>
111. Norris CM, Close JCT. Prehabilitation for the Frailty Syndrome: Improving Outcomes for Our Most Vulnerable Patients. *Anesth Analg*. Juni 2020;130(6):1524–33.
112. PRÄP-GO – Prähabilitation von älteren Patienten mit Gebrechlichkeitssyndrom vor elektiven Operationen - G-BA Innovationsfonds [Internet]. [zitiert 22. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/praep-go-praehabilitation-von-aelteren-patienten-mit-gebrechlichkeitssyndrom-vor-elektiven-operationen.276>

7 Anhang

Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt (Patient*innen mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt)	1
Herzinsuffizienz (Patient*innen mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierter Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie)	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Patient*innen mit Claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän, sowie nicht versorgten abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysmata > 6cm)	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Patient*innen mit transitorischer ischämischer Attacke oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen)	1
Demenz (Patient*innen mit chronischem kognitivem Defizit)	1
Chronische Lungenerkrankung (Patient*innen mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Pat. mit anfallsweiser Dyspnoe/Asthma)	1
Kollagenose (Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis)	1
Ulkuskrankheit (Patient*innen die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden)	1
Leichte Lebererkrankung (Leberzirrhose ohne portale Hypertonie)	1
Diabetes mellitus (unter medikamentöser Therapie, ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßige und schwere Nierenerkrankung (Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl)	2
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose)	2
Tumorerkrankung (sämtliche solide Tumoren ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre)	2
Leukämie (akute oder chronische Leukosen)	2
Lymphom (Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom)	2
Mäßige und schwere Lebererkrankung (Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patient*innen mit Varizenblutung in der Anamnese)	3
Metastasierter solider Tumor	6
“Acquired Immune Deficiency Syndrome”	6

Tabelle 9: Charlson Komorbiditäts-Index^[77]

ASA-PS Klassifikation	Definition
ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit milden Systemerkrankungen
ASA III	Patient mit schweren Systemerkrankungen
ASA IV	Patient mit schweren, lebensbedrohlichen Systemerkrankungen
ASA V	Schwerkranker Patient, welcher voraussichtlich ohne Operation nicht überleben wird
ASA VI	Hirntoter Patient

Tabelle 10: ASA-PS Klassifikationssystem[76]

Niedriges Risiko < 1%	Mittleres Risiko 1-5%	Hohes Risiko > 5%
- Oberflächliche Eingriffe	- Aorten-Aneurysmen, endovaskulär	- Aorten- und größere Gefäßchirurgie
- Brustchirurgie	- Periphere Gefäßchirurgie	- Offene Gefäßchirurgie der proximalen unteren Extremität,
- Zahn-Mund-Kiefer-Chirurgie	- Abdominalchirurgie (Splenektomie, Hiatushernien, Cholezystektomie)	Amputation,
- Schilddrüsenchirurgie	- Kopf-, Halsoperationen	Thromboemboliektomie
- Augen-Chirurgie	- Nierentransplantation	- Größere Pankreaschirurgie
- Plastische Chirurgie	- Thoraxchirurgie, kleinere Eingriffe	- Leberresektion, Gallengangschirurgie
- Karotis-Chirurgie, asymptomatisch	- Karotis-Chirurgie, symptomatisch	- Ösophagusresektion
- Gynäkologie, kleinere Eingriffe	- Gynäkologie, größere Eingriffe	- Pneumektomie
- Orthopädie, kleinere Eingriffe (z.B. Menishektomie)	- Orthopädie, Neurochirurgie: größere Eingriffe (z.B. Hüft- oder Wirbelsäulenchirurgie)	- OP bei Darmperforation
- Urologie, kleine Eingriffe (z.B. transurethrale Prostatektomie)	- Urologie, größere Eingriffe	- Nebennierenresektion
		- Lungen-/ Lebertransplantation
		- Totale Zystektomie

Tabelle 11: Geschätztes Operationsrisiko gemäß Operationsprozedur oder Intervention nach ESC/ESAIC Richtlinie[74], adaptiert von Glance et al.[78]. Das Operationsrisiko wird gemessen anhand der 30-Tage-Mortalität.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Jelena Knappe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen des Frailty-Phänotyps auf den Bedarf an intensivmedizinischer Versorgung nach elektiven, nicht-kardiochirurgischen Operationen“ („Impact of frailty phenotype on the need for intensive care after elective noncardiac surgery“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Berlin, den 24.04.2021

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch für die hervorragende Betreuung sowie für die kritische Durchsicht des Manuskriptes. Insbesondere möchte ich mich für die stets rasche und unkomplizierte Kommunikation bedanken. Prof. Treskatsch war bei aufkommenden Fragen immer erreichbar und hat mich durch seine Anregungen und konstruktive Kritik außerordentlich in der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Felix Balzer sowie bei Dr. med. Oliver Birkelbach und Rudolf Mörgeli für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Überlassung des Dissertations-Themas bedanken. Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich zudem bei Anna-Leah Herbert, Hannah Ritter, Isabella Weber, Judith Wagemann und Maximilian Brauner für die Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Freund*innen bedanken, die mich in meiner Arbeit nicht nur durch viele spannende und anregende Diskussionen sondern auch durch Zuspruch und Ermutigungen in Zeiten der Frustration unterstützt haben.