

ANALYSE ZUR HÄUFIGKEIT PHYSIOTHERAPEUTISCHER  
MASSNAHMEN BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN UND DEREN  
MÖGLICHER EINFLUSS AUF DIE MORTALITÄT: EINE  
RETROSPEKTIVE STUDIE

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae ( Dr. med. )

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät**

**der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Katja Menge**

**geboren am 11. August 1987 in Eisenach**

**Gutachter**

1. ....

2. ....

3. ....

**Tag der öffentlichen Verteidigung:**

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP:	American College of Chest Physicians
APACHE II Score:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI:	Body Mass Index
DIC:	Disseminated Intravascular Coagulation
ICD - 10:	International Classification Diseases, 10. Ausgabe
IQR:	Interquartilrange (Interquartilabstand)
ITS/ICU:	Intensivstation/Intensive care unit
KAI:	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
KRZ:	Klinisches Rechenzentrum
LPS:	Lipopolysaccharid
PIRO:	Predisposing conditions, Infection, Response, Organ dysfunction
PNS:	Peripheres Nervensystem
Relative NEV:	Relative Anzahl von Nierenersatzverfahren
Relative PTM:	Relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen
SCCM:	Society for Critical Care Medicine
SIRS:	Systemic Inflammation Response Syndrom
SOFA Score:	Sequential Organ Failure Assessment Score
UKJ:	Universitätsklinikum Jena

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	3
<b>1.1 Das Krankheitsbild Sepsis</b> .....	3
<b>1.1.1 Definition und Klassifikation</b> .....	3
<b>1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis</b> .....	6
<b>1.1.3 Epidemiologie und Bedeutung</b> .....	7
<b>1.1.4 Kurzzeitfolgen</b> .....	8
<b>1.1.5 Langzeitfolgen</b> .....	10
<b>1.1.6 Diagnostische und therapeutische Grundzüge der Sepsis</b> .....	11
<b>1.2 Physiotherapie auf der Intensivstation</b> .....	13
<b>1.2.1 Physiotherapeutische Maßnahmen</b> .....	14
<b>1.2.2 Wirkungen der Physiotherapie</b> .....	15
<b>1.2.3 Sicherheit, Durchführbarkeit und Limitationen</b> .....	16
<b>1.2.4 Aktuelle Empfehlungen</b> .....	16
<b>2. Ziele der Arbeit</b> .....	18
<b>3. Methodik</b> .....	19
<b>3.1 Systematische Übersicht über die verwendeten Verfahren und Methoden</b> .....	19
<b>3.1.1 Verwendeter Beobachtungszeitraum</b> .....	20
<b>3.1.2 Diagnosestellung schwere Sepsis und septischer Schock</b> .....	20
<b>3.1.3 Erstellen des Sepsisschlüssels</b> .....	20
<b>3.1.4 Extraktion weiterer studienrelevanter Daten</b> .....	21
<b>3.1.5 Anfertigung einer Datenbank</b> .....	21
<b>3.1.6 Sicherung und Kontrolle der Qualität der Daten</b> .....	21
<b>3.2 Definition der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen (relative PTM)</b> ..	22
<b>3.2.1 Bestimmung der Liegedauer und des Outcomes der Patienten auf der Intensivstation</b> .....	22
<b>3.2.2 Ermittlung der Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen</b> .....	22
<b>3.2.3 Bestimmung relativer Parameter am Beispiel der relativen PTM</b> .....	22
<b>3.3 Beatmung, Sedierung und Nierenersatzverfahren</b> .....	23
<b>3.3.1 Ermittlung der Beatmungsform und -dauer auf der Intensivstation</b> .....	23
<b>3.3.2 Evaluierung der Sedierungstiefe</b> .....	24
<b>3.3.3 Bestimmung der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren</b> .....	24
<b>3.4 Deskriptive Analysen der eingeschlossenen Patientenkohorte</b> .....	25

3.4.1	<b>Ermittlung der Patientenzahl und der Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation</b> .....	25
3.4.2	<b>Charakterisierung der Kohorte</b> .....	25
3.4.3	<b>Analyse des Parameters relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen</b> .....	26
3.4.4	<b>Validierung der zeitlichen Abfolge von Verordnungen und Interventionen</b> .....	26
3.4.5	<b>Analyse der Liege- und Beatmungsdauer sowie der Nierenersatzverfahren</b> .....	27
3.5	<b>Statistische Analysen</b> .....	28
3.5.1	<b>Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov</b> .....	28
3.5.2	<b>Korrelationsanalysen nach Spearman</b> .....	28
3.5.3	<b>Cox-Regressionsanalyse der relativen physiotherapeutischen Maßnahmen</b> .....	29
4.	<b>Ergebnisse</b> .....	31
4.1	<b>Deskriptive Analysen</b> .....	31
4.1.1	<b>Studienpopulation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation</b> .....	31
4.1.2	<b>Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock</b> .....	32
4.1.3	<b>Kohortencharakteristik</b> .....	33
4.1.4	<b>Auswertung der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen</b> .....	36
4.1.5	<b>Validierung des Zeitpunkts der Verordnungen und Interventionen</b> .....	37
4.1.7	<b>Auswertung der Outcome-Parameter Liegedauer, Beatmungsdauer und Nierenersatzverfahren</b> .....	41
4.2	<b>Quantitative statistische Analysen</b> .....	43
4.2.1	<b>Korrelation nach Spearman</b> .....	44
4.2.2	<b>Cox-Regression der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen</b> .....	46
5.	<b>Diskussion</b> .....	50
5.1	<b>Reliabilität der Daten und Charakterisierung des Patientenkollektivs</b> .....	50
5.1.1	<b>Reliabilität der Daten</b> .....	51
5.1.2	<b>Kohortencharakteristik</b> .....	52
5.2	<b>IST-Zustand der physiotherapeutischen Versorgung auf der ITS</b> .....	54
5.3	<b>Quantitative, statistische Analysen der relativen PTM</b> .....	57
5.3.1	<b>Liegedauer</b> .....	57
5.3.2	<b>Beatmungsdauer</b> .....	58
5.3.3	<b>Nierenersatzverfahren</b> .....	59
5.3.4	<b>Der Einfluss der relativen PTM auf das Überleben</b> .....	60
5.4	<b>Internationaler Vergleich und Stellung der Physiotherapie auf der ITS</b> .....	63
5.5	<b>Limitationen der retrospektiven Studie</b> .....	64
5.5.1	<b>Abhängigkeit vom Schweregrad</b> .....	64
5.5.2	<b>Der Einfluss der Liegedauer</b> .....	65
5.5.3	<b>Qualität der Physiotherapie</b> .....	66

<b>6. Schlussfolgerung und Ausblick</b> .....	67
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	69
<b>8. Anhang</b> .....	77

## **Zusammenfassung**

Die Intensivtherapie kritisch kranker Patienten hat sich bis zum heutigen Zeitpunkt grundlegend verbessert. Diese positive Entwicklung spiegelt sich vor allem in den zunehmenden Überlebensraten der Patienten wider. Es existieren zahlreiche experimentelle und klinische Studien, welche sich allesamt darauf konzentrieren, die hohe Mortalitätsrate septischer, intensivpflichtiger Patienten zu verringern. Jedoch sind mit der modernen Intensivtherapie auch einige negative Aspekte assoziiert. Das Bild kritisch kranker Patienten auf den Intensivstationen (ITS) wird von Immobilität und Bettruhe bestimmt. Eine wesentliche Folge dieser Entwicklung ist die zunehmende Verringerung der körperlichen Leistungsfähigkeit – die sogenannte physische Dekonditionierung – der Patienten während ihres ITS-Aufenthaltes, die den klinischen aber auch den ambulanten Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen kann. Um dieser Entwicklung entgegen zu wirken, stellt die frühe physiotherapeutische Mobilisation eine neue Therapiestrategie im Rahmen der Behandlung kritisch kranker Patienten dar, welche sich hauptsächlich auf die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lungenfunktion und der physischen Leistungsfähigkeit fokussiert.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich darauf, herauszustellen, in welchem Umfang physiotherapeutische Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock am Universitätsklinikum in Jena (UKJ) implementiert sind und inwieweit die physiotherapeutischen Behandlungen den Krankheitsverlauf dieser Patienten beeinflussen können. Zu diesem Zweck wurden im Zeitraum von 2006 bis 2009 alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock identifiziert und mit Hilfe deskriptiver Analysen die Qualität und Quantität physiotherapeutischer Maßnahmen bestimmt. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Frequenz physiotherapeutischer Maßnahmen einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aufweisen konnte. Mit der Erstellung des Datensatzes und der Durchführung der deskriptiven Analysen konnte neben der Erhebung der physiotherapeutischen Daten ein umfangreicher Einblick in die Charakteristika dieser speziellen Patientenkohorte gegeben und die Grundlage für die Bearbeitung weiterer Fragestellungen gelegt werden. Die Patienten der Studienpopulation wiesen hohe Schweregradscores während ihres Aufenthaltes auf und litten unter einer Vielzahl von Begleiterkrankungen. Die deskriptiven Analysen konnten zeigen, dass nicht alle Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock physiotherapeutisch behandelt wurden. Jedoch ergaben die quantitativen, statistischen Analysen, dass Patienten, welche während ihres

Aufenthaltes häufig physiotherapeutisch behandelt wurden, ein geringeres Risiko aufwiesen zu versterben. Weiterhin konnte dargelegt werden, dass eine intensive physiotherapeutische Versorgung sicher und nicht mit einer negativen Beeinträchtigung des Krankheitsbildes der Patienten assoziiert war.

Sowohl diese Studie als auch bereits existierende Literatur bestätigen die positive Wirkung und Sicherheit einer frühen physiotherapeutischen Intervention bei kritisch kranken Patienten, zu denen unter anderem auch Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock gehören und geben damit Hinweise auf mögliche neue Therapieoptionen durch eine stärkere Einbeziehung der Physiotherapie in das Behandlungskonzept kritisch kranker Intensivpatienten.

Hervorzuheben sind die Veränderungen der Physiotherapie auf der ITS, welche diese Studie erzielen konnte. Dazu zählen unter anderem eine verbesserte Dokumentation im Patientenmanagementsystem der ITS und eine vermehrte Aufmerksamkeit gegenüber der Problematik. Nichtsdestotrotz geht eine retrospektive Studie stets mit gewissen Limitationen einher, sodass eine randomisierte Interventionsstudie geplant werden soll, in der die in den statistischen Analysen ermittelten Ergebnisse untersucht werden, um den positiven Einfluss physiotherapeutischer Maßnahmen prospektiv nachzuweisen.

# **1. Einleitung**

Sepsis und die daraus resultierenden Folgen wurden während der letzten Jahre als eine der häufigsten Todesursachen auf der ITS identifiziert. Die Inzidenzen nehmen zu und es besteht trotz moderner Therapiemöglichkeiten eine hohe Mortalitätsrate (Angus et al. 2001, Dremsizov et al. 2004, Bauer et al. 2006). Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, dass alle Personen, welche zur Versorgung der septischen Patienten beitragen, in enger Absprache und Übereinstimmung miteinander kollaborieren. Dazu gehören neben den Intensivmedizinern und dem Pflegepersonal auch die Physiotherapeuten, welche dafür sorgen, sowohl die akuten als auch die Langzeitfolgen für die Patienten einzuschränken bzw. die negativen Auswirkungen langer Immobilität zu verhindern. Neben therapeutischen Maßnahmen, welche sich auf die kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Funktionen konzentrieren, sollten ebenfalls andere Faktoren in Betracht gezogen werden, welche den Heilungsverlauf der Patienten beeinträchtigen können. Bei kritisch kranken Patienten auf der ITS ist häufig zu beobachten, dass eine andauernde Immobilität zu einer muskulären Dysfunktion führt, welche wiederum die Entwöhnung von der mechanischen Beatmung erschwert. Daraus resultiert ein verlängerter ITS-Aufenthalt, welcher mit einer prolongierten Phase der Immobilität einhergeht (Gosselink et al. 2011, de Jonghe et al. 2009). Als Folge dieses Teufelskreises besteht ein erhöhtes Risiko für negative Kurz- und Langzeitfolgen, welche die Patienten nach der Krankenhausentlassung erheblich beeinträchtigen können. Daher kommt der Arbeit der Physiotherapeuten auf der ITS eine besondere Bedeutung zu, da sie den Heilungsprozess der Patienten unterstützen und den Krankheitsverlauf verbessern können. Im Rahmen dieser Dissertation soll die physiotherapeutische Versorgung auf der ITS am UKJ charakterisiert und des Weiteren auf einen möglichen Einfluss auf das Outcome der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock untersucht werden.

## **1.1 Das Krankheitsbild Sepsis**

### **1.1.1 Definition und Klassifikation**

Unter einer Sepsis wird die systemische Antwort des Organismus auf eine Infektion verstanden. Die Erkrankung tritt bevorzugt bei älteren oder immunkompromittierten Patienten

auf und ist eine häufige Komplikation auf der ITS (Bone et al. 1992, Dremsizov et al. 2004). Des Weiteren sind Neugeborene und Kinder prädisponiert, ein septisches Krankheitsgeschehen zu entwickeln, da sie häufiger an Infektionen z.B. mit *Neisseria meningitidis* leiden, aus denen schwerwiegende septische Krankheitsbilder hervorgehen können (Maat et al. 2007, Angus et al. 2001).

Ursache ist die Invasion von normalerweise sterilen Bereichen des Körpers mit Mikroorganismen, vor allem mit Bakterien und Pilzen. Daneben gibt es auch septische Krankheitsbilder ohne Beteiligung von Keimen, welche z. B. bei Pancreatitis oder schweren Verbrennungen auftreten (Dremsizov et al. 2004, Levy et al. 2003). Da sich die Sepsis als sehr vielseitige und uneinheitliche, mit zahlreichen Symptomen einhergehende Erkrankung äußert (Levy et al. 2003, Vincent 2008), wurde 1991 in einer Konsensuskonferenz vom *American College of Chest Physicians (ACCP)* und der *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* eine Klassifikation vorgenommen, welche die Diagnosestellung und die daraus folgende Therapie vereinfachen sollte (Bone et al. 1992).

### *SIRS*

SIRS bezeichnet das *Systemic Inflammation Response Syndrom*, das heißt, die systemische Antwort des Organismus auf eine Infektion. Es existieren vier Kriterien, von denen zwei erfüllt sein müssen, um ein SIRS zu diagnostizieren.

- Hypothermie  $< 36\text{ °C}$  oder Hyperthermie  $> 38\text{ °C}$
- Tachykardie  $> 90 / \text{min}$
- Tachypnoe  $> 20 / \text{min}$  oder arterieller  $\text{CO}_2$ -Partialdruck  $< 32\text{ mmHg}$
- Leukopenie  $< 4.000 / \mu\text{l}$  oder Leukozytose  $> 12.000 / \mu\text{l}$  oder eine Linksverschiebung im Differentialblutbild

(Bone et al. 1992)

### *Sepsis*

Bei einem positiven Keimnachweis zusätzlich zu den o. g. Kriterien, wird von einer Sepsis gesprochen (Bone et al. 1992). Die Häufigkeit Gram-positiver und -negativer Erreger ist mit 55 % ausgeglichen, dagegen treten Pilzinfektionen mit ungefähr 18 % seltener auf (Engel et al. 2007). Mit 40 % ist der Respirationstrakt der häufigste Fokus der Entzündung, gefolgt von

Infektionen der Harnwege oder intraabdominellen Ursprungs. Die am häufigsten nachgewiesenen Keime sind *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *pyogenes*, *Klebsiella*, Koagulase-negative Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa* (Harbarth et al. 2003, Angus et al. 2001). Jedoch kann nur bei 45,4 % der Patienten mit einem *SIRS* eine Infektion mikrobiologisch nachgewiesen werden. Aus diesem Grund genügt allein die begründete Annahme einer Infektion, um die Diagnose Sepsis stellen zu können (Bone et al. 1992).

### *Schwere Sepsis*

Treten nun weitere Symptome auf, wie z. B. das Versagen von mindestens einem Organ oder Symptome wie Hypoperfusion oder Hypotension, wird von einer schweren Sepsis gesprochen. Hypoperfusion und -tension entsprechen dabei einem relativen Volumenmangel und können sich beispielsweise durch Oligurie, Laktatazidose oder einer Enzephalopathie äußern (Bone et al. 1992, Vincent 2008).

### *Septischer Schock*

Die schwerwiegendste Form der Sepsis stellt der septische Schock dar. Er ist gekennzeichnet durch einen erniedrigten arteriellen Blutdruck mit einem systolischen Wert kleiner als 90 mmHg trotz einer ausreichenden Volumensubstitution. Schreitet dieser Prozess voran, kommt es zum Multiorganversagen, welches eines apparativen Organersatzverfahrens bedarf. Durch die Gabe von Vasopressoren kann dieser Zustand in manchen Fällen unbemerkt bleiben, was bei der klinischen Evaluation der Patienten berücksichtigt werden muss (Bone et al. 1992, Vincent 2008).

Diese Klassifikation hat sich auf den Intensivstationen als hilfreich und praxistauglich erwiesen. Jedoch hat sich das Verständnis gegenüber dem Krankheitsbild in den letzten Jahren durch neue Erkenntnisse der Pathophysiologie verändert. Die *SIRS*-Kriterien sind zwar für die Intensivmediziner ein gutes Instrument, um septische Patienten zu identifizieren, geben jedoch keine prognostischen Hinweise darüber, in welcher Form und in welchem Ausmaß das Immunsystem des Patienten auf die Invasion von Mikroorganismen antwortet. Es wurde daher das *PIRO*-Konzept vorgestellt (*Predisposing conditions, Infection, Response, Organ dysfunction*), welches die individuelle Prädisposition des Patienten, die zugrunde liegende Infektion, die Immunantwort und das Ausmaß der Organdysfunktion berücksichtigt. Mit Hilfe dieses Konzepts und einer erweiterten Liste an Symptomen soll die klinisch zu

beobachtende Reaktion des septischen Patienten hervorgehoben werden und in gewissem Maße ein *Staging* erlauben (Lever und Mackenzie 2007, Levy et al. 2003). Eine Übersicht über die *SIRS*-Kriterien und eine erweiterte Liste an Symptomen, um ein septisches Krankheitsgeschehen frühzeitig diagnostizieren zu können sowie das *PIRO*-Konzept, sind im Anhang (S. 77-78) in tabellarischer Form abgebildet.

### **1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis**

Die zugrunde liegende Infektion und die darauf folgende systemische Reaktion des Organismus sind für das klinische Bild und Ausmaß der Sepsis verantwortlich. Von Mikroorganismen in die Blutbahn eingeschwemmte Toxine, zu denen Membranbestandteile oder Endotoxine wie das Lipopolysaccharid zählen, aktivieren das Komplementsystem und Rezeptoren auf immunkompetenten Zellen (Bauer et al. 2006). Infolgedessen wird über intrazelluläre Signalkaskaden und Genexpression die Synthese von Zytokinen und anderen Mediatoren initiiert, welche wiederum die Bildung dieser proinflammatorischen Proteine stimulieren. Resultat ist eine generalisierte Inflammationsreaktion, welche unter anderem durch eine endotheliale Dysfunktion gekennzeichnet ist, die mit Störungen der Mikrozirkulation einhergeht (Cinel und Opal 2009). Die eingeschränkte Mikrozirkulation der Organe spielt eine entscheidende Rolle beim Entstehen des Multiorganversagens. Die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen führt weiterhin dazu, dass der mittlere arterielle Blutdruck nicht mehr aufrecht erhalten werden kann und es zu hämodynamischen Symptomen wie Hypotension und Hypoperfusion kommt. Durch kapilläre Leckagen gelangt die intravasale Flüssigkeit in das Interstitium und steht dem Kreislauf nicht mehr zur Verfügung. Das erniedrigte Herzzeitvolumen und die Mikrozirkulationsstörungen vermindern in der Peripherie den Abtransport von Stoffwechselabbauprodukten, so dass es in der Folge zu einer Anreicherung dieser Substanzen kommt, welche zu Zellnekrosen und -apoptosen führen (Bauer et al. 2006). Daneben ist auch die Hämostase von der Entzündungsreaktion betroffen. Im Rahmen der Sepsis kann aus der Dysfunktion sowohl des thrombozytären als auch des plasmatischen Gerinnungssystems, der Fehlregulation der Fibrinolyse und der bereits erwähnten endothelialen Dysfunktion eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC) resultieren (Bauer et al. 2006). Die daraus entstehende Verbrauchskoagulopathie und die hepatische Insuffizienz führen initial zu einer Hyperkoagulabilität mit der Bildung von Mikrothromben und im Anschluss daran zu einem Faktorenmangel, der sich durch die

fehlenden Gerinnungsfaktoren in Form von Blutungen äußert und durch die generalisierte Inflammation aufrecht erhalten wird bzw. diese zusätzlich unterhält. Die Hyperinflammation und die daraus resultierenden Fehlregulationen körpereigener Systeme, wovon vor allem das hämodynamische und hämostatische System zu nennen sind, sind für das klinische Bild der Sepsis und das Multiorganversagen verantwortlich und charakterisieren den septischen Patienten (Cinel und Opal 2009).

### **1.1.3 Epidemiologie und Bedeutung**

#### *Inzidenz und Prävalenz*

Angaben zur Inzidenz von Sepsis sind heterogen. Das liegt zum einen daran, dass zwischen den unterschiedlichen oben genannten Formen laut *ACCP/SCCM*-Klassifikation unterschieden werden muss und zum anderen daran, dass die Inzidenz der Erkrankung in den Ländern variiert. In den USA tritt eine Sepsis unter den über 70-jährigen hospitalisierten Patienten mit 15 und 25 % auf (Angus et al. 2001). Die Gesamtneuerkrankungsrate in den Vereinigten Staaten wird mit 2 bis 11 % angegeben (Angus und Wax 2001). Die Inzidenz der schweren Sepsis beträgt etwa 10 % (Dremsizov et al. 2004). In Deutschland beläuft sich die Prävalenz der Sepsis auf 12,4 %, wobei die der schweren Sepsis mit 11 % angegeben wird (Engel et al. 2007).

#### *Mortalität*

Ein ähnliches Phänomen wie bei der Ermittlung der Inzidenz zeigt sich auch bei den Mortalitätsraten. In den USA wird die Mortalität mit 28,6 % angegeben, jedoch variiert diese in den verschiedenen Altersgruppen. So liegt die Mortalitätsrate je nach Alter zwischen 3,2 und 43 %, wobei ein höheres Alter mit einer steigenden Sterblichkeit einhergeht (Angus et al. 2001, Martin et al. 2006). Im Jahr 1995 waren 9,3 % aller Todesfälle auf Sepsis zurückzuführen (Angus et al. 2001). In Deutschland liegt die Mortalitätsrate von schwerer Sepsis mit 55,2 % deutlich höher (Engel et al. 2007), wobei Angus seine Sterblichkeitsraten auf 25 bis 80 % aktualisiert hat (Angus und Wax 2001).

#### *Bedeutung*

Die unterschiedlichen Inzidenz- und Mortalitätsraten spiegeln die bereits erwähnte Heterogenität der epidemiologischen Daten wider und bringen zum Ausdruck, dass es sich bei

einer Sepsis um ein schwerwiegendes Krankheitsgeschehen handelt, welches mit einer steigenden Inzidenz auf den ITS auftritt (Dremsizov et al. 2004). Obwohl das Verständnis der Pathophysiologie gegenüber der Erkrankung erheblich verbessert und Evidenz-basierte Diagnose- und Therapiestrategien etabliert werden konnten, hat die Sepsis eine konstant hohe Sterblichkeit. Trotz der modernen intensivmedizinischen Maßnahmen verstirbt nach wie vor ein Großteil der Patienten, welcher an schwerer Sepsis oder septischem Schock erkrankt. Daher entspricht ein septischer Patient einem kritisch kranken Patient, welcher mit anderen intensivpflichtigen Patienten gleich zu setzen ist (Granja et al. 2004). Der Behandlung kritisch kranker Patienten kommt ebenfalls eine große sozioökonomische Bedeutung zu. So sind die Kosten, welche bei der intensivmedizinischen Versorgung eines septischen Patienten entstehen, enorm. Vor allem Patienten mit Organversagen und einem langen ITS-Aufenthalt produzieren hohe Kosten (Angus et al. 2001). Verschiedene Autoren geben an, dass Patienten, welche einer mechanischen Beatmung bedürfen bzw. an einer schweren Sepsis leiden für die höchsten Kosten auf der ITS verantwortlich sind (Moerer et al. 2007, Laupland et al. 2006). Weiterhin steigen die Kosten für das jeweilige Krankenhaus mit der Liegedauer der Patienten, so dass nicht nur eine Verkürzung des ITS-Aufenthaltes anzustreben ist, sondern beispielsweise auch eine beschleunigte Entwöhnung von der mechanischen Beatmung oder die Reduktion von Nierenersatzverfahren (Rosenberg et al. 2000). Die Behandlung septischer Patienten nimmt etwa 30 % des Budgets der Intensivmedizin in Anspruch ist damit sehr hoch (Bauer et al. 2006).

#### **1.1.4 Kurzzeitfolgen**

Das Multiorganversagen als eine schwerwiegende Komplikation führt zum sequentiellen Ausfall wichtiger Organe. Die Patienten entwickeln häufig ein akutes Lungenversagen (*ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrom*) und gelangen daraufhin in einen beatmungspflichtigen Zustand (Brunkhorst und Reinhart 2009). Weiterhin ist in diesem Zusammenhang noch das renale System zu nennen. Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation einer Sepsis und zusätzlich ein unabhängiger Risikofaktor der Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (Oppert et al. 2008).

Die Dauer der mechanischen Beatmung und die Notwendigkeit und Dauer von Nierenersatzverfahren bestimmen unter anderem die Prognose septischer Patienten auf der

ITS (Combes et al. 2003, Oppert et al. 2008). Aus diesem Grund eignen sich diese Werte als Outcome-Parameter für statistische Analysen.

Ebenfalls als Organdysfunktion oder -versagen anzuführen, ist die Instabilität des Herz- und Kreislaufsystems, welches sich durch Hypotension, Hypoperfusion und Mikrozirkulationsstörungen auszeichnet. Zu den Organen, welche im Verlauf eines septischen Krankheitsgeschehens bevorzugt betroffen sind, zählen ebenfalls die Leber und der Gastrointestinaltrakt. Die fehlende Entgiftungsfunktion der Leber sowie die unzureichende Synthese wichtiger Proteine und Faktoren, Mikrozirkulationsstörungen und die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung sind die Folgen, die bei Versagen der genannten Organe auftreten.

Eine sehr häufige Komplikation, welche bevorzugt bei kritisch kranken immobilen Patienten auftritt, ist die auf ITS erworbene Polyneuromyopathie, die auch mit *Critical Illness Myopathy* oder *Neuropathy* bezeichnet wird und bis hin zu Paresen führen kann, was in der Literatur wiederum mit *ICU-acquired weakness* beschrieben wird (Brunello et al. 2009, Hermans et al. 2008, Alb et al. 2007). Die zwei Entitäten kommen häufig kombiniert vor und betreffen Patienten, welche einen langen ITS-Aufenthalt aufweisen. Häufig macht sich dieses Krankheitsbild durch Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der mechanischen Beatmung (*Weaning*) bemerkbar, was wiederum einen prolongierten ITS-Aufenthalt zur Folge hat. Schläffe Paresen der unteren Extremitäten sowie fehlende Muskeleigenreflexe können weitere Symptome sein. Die Inzidenz dieser Begleiterscheinung bei septischen Patienten wird mit 70 bis 80 % angegeben (Alb et al. 2007). In verschiedenen Studien wurden bereits Risikofaktoren für die Entstehung dieser Erkrankung identifiziert. *SIRS* und Sepsis gehören zu den Hauptrisikofaktoren und erklären die hohe Inzidenzrate innerhalb dieses Patientenkollektivs. Daneben tragen auch Medikamente wie Corticosteroide und Muskelrelaxanzien zur Entstehung bei sowie die muskuloskelettale Inaktivität (de Jonghe et al. 2009, de Letter et al. 2001, Deem 2006, Griffiths und Hall 2010, Schweickert und Hall 2007, Alb et al. 2007).

Auf ITS erworbene Lähmungen gehören zum gleichen Krankheitsspektrum und kommen ebenfalls gehäuft bei septischen Patienten vor. Pathophysiologisch werden der systemischen Inflammationsreaktion und der gestörten Mikrozirkulation Bedeutung beigemessen, welche eine gesteigerte Proteolyse in den Muskelzellen verursachen und so zu einer Sepsis-induzierten Myopathie führen (Callahan und Supinski 2009, Eikermann et al. 2006, Alb et al.

2007). Die Bedeutung dieser Komplikation liegt darin, dass die Patienten in der Folge länger mechanisch beatmet werden müssen und Schwierigkeiten bei der Entwöhnung vom Respirator haben (Callahan und Supinski 2009). Daraufhin wird die Dauer der kontrollierten mechanischen Beatmung verlängert und die physischen Reserven der Patienten nehmen progredient ab. Weiterhin ist die Neuromyopathie mit einer längeren Aufenthaltsdauer sowohl auf der ITS als auch im Krankenhaus assoziiert und weist höhere Mortalitätsraten auf (Ali et al. 2008, Deem 2006, Hermans et al. 2008). Die Veränderungen und damit verbundenen Beeinträchtigungen von Muskeln und Nerven treten bereits frühzeitig auf (Tennila et al. 2000). Der Verlust der Muskelmasse vollzieht sich bei strenger Bettruhe sehr schnell und ist für eine Vielzahl negativer Langzeitfolgen verantwortlich. Selbst bei gesunden Menschen beträgt der Verlust an Muskelmasse innerhalb einer Woche nach absoluter Inaktivität 10 % (Winkelman 2007). Ausgeprägter und in größerem Maße betrifft dieser Umstand die kritisch kranken Patienten, welche in der ersten Woche auf der ITS mit 40 % viermal so viel Muskelmasse verlieren. Folglich ist dies eine ernst zu nehmende Komplikation, weshalb eine frühe Diagnose und adäquate Therapie angestrebt werden sollte (de Jonghe et al. 2009, Latronico und Rasulo 2010).

### **1.1.5 Langzeitfolgen**

Neben den akut auftretenden Folgen, welche durch eine Sepsis hervorgerufen werden, sind es vor allem die Langzeitfolgen, die die Lebensqualität der überlebenden Patienten stark einschränken. Nach einem Jahr berichten die Patienten, welche nach einer schweren Sepsis befragt wurden, von kognitiven Beeinträchtigungen und funktionellen Einschränkungen. Diese Defizite sind stärker bei den Patienten mit schwerer Sepsis ausgeprägt, als bei anderen kritisch kranken Patienten (Iwashyna et al. 2010) und stehen im Zusammenhang mit der akut auftretenden Neuromyopathie, welche bei den Kurzzeitfolgen bereits beschrieben wurde. Patienten, welche einen septischen Schock überlebten, zeigten ähnliche Ergebnisse. Als Hauptgrund für die bestehenden Defizite bezüglich der physischen Belastbarkeit wurde der Verlust von Muskelmasse angegeben (Poulsen et al. 2009). Die auf ITS erworbene Neuromyopathie stellt dabei die Hauptursache dar. Aus dieser Komplikation, welche sich bereits frühzeitig auf der ITS bei kritisch kranken Patienten entwickelt, resultiert ein stark eingeschränkter funktioneller Status, welcher die ehemals intensivpflichtigen Patienten im alltäglichen Leben behindert. Weiterhin wurde beobachtet, dass septische Patienten sogar ein

Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine erhöhte Mortalitätsrate aufweisen und die Lebensqualität deutlich herabgesetzt ist (Winters et al. 2010).

Des Weiteren leiden Patienten mit Sepsis im Rahmen ihres Krankheitsbildes häufig an akutem Lungenversagen. Eine Studie konnte ebenso belegen, dass Patienten mit akutem Lungenversagen auch noch ein Jahr nach Entlassung über Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit klagten und zusätzlich extrapulmonale Defizite aufwiesen, von denen Muskelatrophie und Schwäche die Hauptsymptome waren (Herridge et al. 2003). Neben Defiziten der physischen Kapazität weisen die Patienten ebenfalls psychische Beeinträchtigungen auf. Da es sich vermehrt um ältere Patienten handelt, sind viele von ihnen nach der Krankenhausentlassung pflegebedürftig, können ihr alltägliches Leben nicht mehr unabhängig von fremder Hilfe bestreiten oder nicht mehr in ihren früheren Beruf zurück kehren (Poulsen et al. 2009). Es wird sehr deutlich, dass Patienten, welche eine Sepsis überlebt haben, nach der Krankenhausentlassung große Schwierigkeiten haben, sich wieder in ihren Alltag zu integrieren. Dabei spielt vor allem die reduzierte körperliche Belastbarkeit eine große Rolle, welche wahrscheinlich eine Folge der langen Bettlägerigkeit und Immobilität ist und stark mit der ITS erworbenen Neuromyopathie assoziiert ist.

### **1.1.6 Diagnostische und therapeutische Grundzüge der Sepsis**

#### *Diagnostik*

Die Diagnose einer Sepsis erfordert ein hohes Maß an klinischer Erfahrung, Expertise und Aufmerksamkeit, da sich die Erkrankung sehr vielseitig manifestieren kann und teilweise schwer zu diagnostizieren ist. Gründe dafür sind, dass das klinische Bild sehr variabel ausgeprägt sein kann und beispielsweise von Faktoren wie der Pathogenität des Keims, der Immunitätslage des Patienten sowie seiner Suszeptibilität und der Dauer der Entwicklung der Symptome anhängig ist (Lever und Mackenzie 2007). Die *SIRS*-Kriterien genügen in einzelnen Fällen nicht, die Erkrankung zu erkennen, vor allem bei Patienten, welche keine Anzeichen einer Infektion aufweisen bzw. bei denen der Keimnachweis nicht gelingt. Als Grundstein für die Diagnose, welcher entscheidenden Einfluss auf die Therapie hat, ist die Abnahme von Blutkulturen bzw. die Gewinnung von Material vom vermuteten Fokus der Infektion zu nennen (Reinhart et al. 2010). Der mikrobiologische Keimnachweis gelingt jedoch nur in 45,4 % der Fälle, so dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Hilfe klinischer

Parameter sowie Labor- und Vitalwerten diagnostiziert werden (Engel et al. 2007). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass ein großer Anteil der positiven Blutkulturen erst im späten Verlauf einer septischen Erkrankung nachgewiesen werden kann, was die Diagnosestellung zu Krankheitsbeginn erschwert und die Therapie verzögert (Otto et al. 2011). Der Grund, weshalb die Blutkultur jedoch nach wie vor einen hohen Stellenwert einnimmt, ist die Durchführung einer kalkulierten und zielgerichteten Antibiotikatherapie nach Bestimmung des Keims und der dazugehörigen Resistenzen, welche zu einem verbesserten Überleben der Patienten führt (Valles et al. 2003).

Neben weiteren Kreislauf- und Laborparametern, die ebenfalls in den *SIRS*-Kriterien Berücksichtigung finden, kommt dem Procalcitonin eine besondere Bedeutung zu, welches zur Diagnosestellung genutzt werden kann. Das Procalcitonin ist ein sehr sensibler Parameter, um eine Sepsis in einem möglichst frühen Stadium diagnostizieren zu können und dient ebenfalls als Verlaufspareter, um den Erfolg der antibiotischen Therapie zu bewerten (Vincent und Abraham 2006, Reinhart et al. 2010).

### *Therapie*

Die Therapie der Sepsis basiert darauf, die Infektion zu kontrollieren, das hämodynamische System zu stabilisieren, die Immunantwort des Organismus zu modulieren und die Funktionen der Organe zu ersetzen, welche bereits versagt haben (Vincent 2008). Die Infektion wird mittels einer kalkulierten, möglichst zielgerichteten Antibiotikatherapie bekämpft, welche so früh wie möglich nach Diagnose begonnen werden sollte, da die Mortalitätsraten sinken, je eher das Antibiotikum verabreicht wird (Kumar et al. 2006). Die Therapie des hämodynamischen Systems konzentriert sich im Wesentlichen auf die Volumentherapie, welche mit Hilfe von Flüssigkeitszufuhr und Volumenersatzmitteln sowie der Verabreichung von Vasopressoren durchgeführt wird, um einen adäquaten Blutdruck zu erreichen und den relativen intravasalen Volumenmangel auszugleichen. Da das Immunsystem bei der Pathogenese der Sepsis eine entscheidende Rolle spielt, sind neue Therapiemöglichkeiten, welche sich auf die Modulation des Immunsystems beschränken, etabliert worden. Dazu gehört z. B. die Gabe von aktiviertem Protein C. Weiterhin benötigen septische Patienten Unterstützung der Organe, welche im Rahmen eines septischen Schocks oder eines Multiorganversagens insuffizient geworden sind. Darunter zählen die mechanische Beatmung, welche mit einer adäquaten Sedierung einhergeht, verschiedene Nierenersatz-

verfahren, welche die Funktion der Nieren übernehmen und die Behandlung metabolischer Symptome wie z.B. der Azidose (Dellinger et al. 2008, Reinhart et al. 2010).

## **1.2 Physiotherapie auf der Intensivstation**

Über die Rolle der Physiotherapeuten auf den ITS ist bisher nur wenig Literatur verfügbar. Dabei sind sie neben den Ärzten und dem Pflegepersonal ein integraler Bestandteil des ITS-Behandlungsteams kritisch kranker Patienten. Die Anzahl und Verfügbarkeit an Physiotherapeuten auf der ITS, die Interventionen, welche durchgeführt werden sowie die Einbindung in therapeutische Entscheidungen variieren sehr stark von Land zu Land, aber auch von Krankenhaus zu Krankenhaus (Hodgin et al. 2009). Der Grund dafür liegt in fehlenden Leitlinien für die Behandlung, so dass jede Klinik ihre eigene Therapiestrategie verfolgt.

Immobilität und Bettruhe gehören zum Bild kritisch kranker Patienten auf den ITS. Zu den Gründen, welche für die strenge Bettruhe sprechen, gehören beispielsweise ein geringerer Sauerstoffbedarf oder ein verlangsamter Metabolismus, aber auch der Sicherheitsaspekt bezüglich der Tubuslage oder der Translokation von Kathetern (Winkelman 2009).

Anhaltende Immobilität ist jedoch auch mit einer Vielzahl unerwünschter Ereignisse assoziiert, welche das kardiovaskuläre, respiratorische und renale System betreffen. Des Weiteren sind in diesem Zusammenhang die negativen Auswirkungen auf die funktionelle Leistungsfähigkeit zu nennen sowie ein prolongierter Krankenhausaufenthalt oder auch die Pflegebedürftigkeit nach Entlassung (Winkelman 2009, Brown et al. 2004). Um diese Dekonditionierung und die damit verbundenen Folgen zu verhindern bzw. einzuschränken, stellt die Physiotherapie eine vielversprechende Therapieoption dar. Dabei zählen die folgenden Beeinträchtigungen akut und chronisch kritisch kranker Patienten zu den Hauptangriffspunkten der Physiotherapie: physische Dekonditionierung, eingeschränkte Atemwegsreinigung, Atelektasenbildung, Vermeidung der Intubation und das *Weaning* von der mechanischen Beatmung (Gosselink et al. 2008).

Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass frühe physiotherapeutische Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten, welche eine intensivmedizinische Versorgung benötigen, einen positiven Effekt auf den gesamten Heilungsverlauf haben. Burtin et al. (2009) konnten belegen, dass frühzeitige physiotherapeutische Interventionen die Wiederherstellung der

funktionellen Kapazität beschleunigten und zu Verbesserungen der Muskelkraft zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung sowie des selbstempfundenen physischen Zustands führen konnten. Studien mit Patienten, die mechanisch beatmet werden mussten, belegten ebenso die positiven Wirkungen einer frühen physiotherapeutischen Intervention. Die Steigerung der Muskelkraft, die Verkürzung der Beatmungsdauer und ein erleichtertes *Weaning* erzielten signifikant bessere Ergebnisse in Interventionsstudien im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Chiang et al. 2006, Martin et al. 2005, Nava 1998). Diese Resultate sind auf septische Patienten ebenfalls übertragbar, da sie häufig an akutem Lungenversagen leiden und eine mechanische, kontrollierte Beatmung nötig ist. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Studien erzielt, welche sich nicht spezifisch auf beatmete Patienten konzentrierten, sondern auf kritisch kranke Patienten auf der ITS. Auch hier konnten eine Verkürzung der Beatmungsdauer und des Krankenhausaufenthaltes sowie eine Reduzierung der Tage mit Delirium gezeigt werden (Needham und Korupolu 2010, Schweickert et al. 2009, Gosselink et al. 2008, Stiller 2000). Insgesamt bestätigen diese Studien die positive Wirkung einer frühen physiotherapeutischen Intervention auf der ITS und zeigen eine adjunktive Therapieoption auf, um unerwünschten Effekten, wie neuromuskuläre Dysfunktionen oder einen andauernden Krankenhausaufenthalt, vorzubeugen (Hopkins 2010, Morris 2007).

### **1.2.1 Physiotherapeutische Maßnahmen**

Die wichtigsten Methoden, welche beim kritisch kranken Patienten zur Anwendung kommen können, beziehen sich auf die Systeme, welche den Patienten am stärksten durch die anhaltende Immobilität belasten. Dazu gehören zum einen der Respirationstrakt, welcher sehr häufig durch die mechanische Beatmung beeinträchtigt wird und infolgedessen zu Schwierigkeiten bei der Entwöhnung vom Respirator führen kann und zum anderen das muskuloskeletale System, welches durch die dauerhafte Inaktivität und die fehlende Inanspruchnahme sowie durch inflammatorische Prozesse im Organismus geschädigt wird und atrophiert (Gosselink et al. 2008). Daher stellt eine physiotherapeutische Methode die Positionierung dar, was das aktive oder passive Einnehmen verschiedener Körperhaltungen beinhaltet. Des Weiteren steht die eigentliche Mobilisierung im Vordergrund der Physiotherapie. Der Patient wird je nach physischen Möglichkeiten und Bewusstseinszustand entweder im Bett mobilisiert oder wenn möglich z.B. an die Bettkante oder einen Stuhl geführt. Weiterhin stehen noch Methoden wie die aktive oder passive Bewegung der

Extremitäten und die Rotationstherapie mit speziellen Betten für die Therapie kritisch kranker Patienten zur Verfügung. Zur Verbesserung der pulmonalen Verhältnisse kommen Methoden wie z.B. die manuelle Hyperinflation in Betracht. Dabei wird der Patient vom Beatmungsgerät diskonnektiert und mit einem Beatmungsbeutel einmalig mit einem hohen Spitzendruck ein großes Tidalvolumen in die Lungen gepresst. Perkussion und Vibration, welche auf den Thorax appliziert werden sowie das Absaugen über den Tubus stellen weitere Verfahren dar, um die Atemwege und die Atmung an sich zu verbessern (Stiller 2000, Gosselink et al. 2008). Im weitesten Sinne gehört die Lagerung der Patienten ebenfalls zur Mobilisierung. In vielen Fällen ist dafür auch das Pflegepersonal auf der ITS zuständig. Sowohl an australischen Krankenhäusern als auch an deutschen Kliniken ist die Lagerung wohl die häufigste Form der Mobilisierung, welche bei kritisch kranken Patienten vorgenommen wird (Bein et al. 2007, Winkelmann et al. 2005).

### **1.2.2 Wirkungen der Physiotherapie**

Über die Wirkung bzw. Pathophysiologie physiotherapeutischer Maßnahmen ist bisher relativ wenig Literatur verfügbar. Es wird beschrieben, dass Verfahren wie Mobilisation oder Lagerung das Ventilations-/Perfusionsverhältnis in der Lunge verbessern und somit den Sauerstofftransport im Körper optimieren können. Weiterhin können durch Maßnahmen wie der oben beschriebenen manuellen Hyperinflation kollabierte Alveolen entfaltet werden. Die Steigerung der Lungencompliance sowie die Verbesserung von pulmonaler Sekretion und mukoziliärer Clearance in den Atemwegen, was insgesamt zu einer verbesserten Oxygenierung beiträgt (Stiller 2007), sind weitere pathophysiologische Ansätze. Weiterhin verbessert eine adäquate Mobilisierung die periphere und zentrale Perfusion und ist in der Lage, den Stoffwechsel der Muskulatur zu stimulieren (Gosselink et al. 2008).

Die eher passiven Verfahren, wie die Positionierung der kritisch kranken Patienten tragen dazu bei, dass bei aufrechtem Oberkörper das Lungenvolumen zunimmt und die Veränderung der Körperlage einen Stimulus für das autonome Nervensystem darstellt (Gosselink et al. 2008).

### **1.2.3 Sicherheit, Durchführbarkeit und Limitationen**

Ein wichtiger Aspekt, welcher bei der Applikation früher physiotherapeutischer Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten eine wesentliche Rolle spielt, ist die Frage nach der Durchführbarkeit dieser Interventionen und ob die Sicherheit für den Patienten gewährleistet ist. Diese Problematik wurde bereits in Studien untersucht und ergab positive Ergebnisse. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten, welche länger als sieben Tage auf der ITS verbrachten und mechanisch beatmet wurden, mit Maßnahmen wie der Mobilisierung an die Bettkante oder dem Gehen an sich keine unerwünschten Wirkungen aufwiesen (Bourdin et al. 2010). In einer weiteren Studie, die ein Protokoll-geleitetes Physiotherapieprogramm bei Patienten mit akutem Lungenversagen vorsah, konnte wiederum die Durchführbarkeit und Sicherheit physiotherapeutischer Maßnahmen bestätigt werden (Morris et al. 2008). Needham et al. (2008) stellen ebenfalls heraus, dass die Durchführung physiotherapeutischer Interventionen am kritisch kranken Patienten keine negativen Folgen hat, ebenso wie eine Studie von Zeppos et al. (2007), in der die Anzahl unerwünschter Wirkungen durch die Physiotherapie mit 0,2 % angegeben wurde und damit sehr niedrig war. Die genannten Studien verdeutlichen allesamt, dass die angemessene Durchführung physiotherapeutischer Maßnahmen bei einem kritisch kranken ITS-Patienten, welcher beatmet und sediert ist, ohne das Vorkommen nachteiliger Ereignisse durchgeführt werden kann. Nichtsdestotrotz ist es von enormer Bedeutung den Patienten vor der Behandlung anhand seines klinischen Zustands zu beurteilen und Kontraindikationen zu identifizieren. Neben respiratorischen und kardiovaskulären Einschränkungen muss auch an neurologische, metabolische oder orthopädische Kontraindikationen gedacht werden (Stiller 2007). Eine Übersicht kann der Abbildung im Anhang entnommen werden (Anhang S. 79).

### **1.2.4 Aktuelle Empfehlungen**

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage und der relativ wenig verfügbaren Literatur existieren derzeit keine einheitlichen Richtlinien für die physiotherapeutische Behandlung septischer bzw. kritisch kranker Patienten auf der ITS. Von einigen Autoren wurden jedoch bereits Versuche unternommen, sogenannte *Guidelines* zu formulieren. Die *European Respiratory Society* und die *European Society of Intensive Care Medicine* haben beispielsweise in einer Arbeitsgruppe Empfehlungen zusammengetragen (Gosselink et al. 2008). Diese Empfehlungen umfassen die klinische Beurteilung des Patienten und die an den

Vitalzustand des Patienten angepassten Interventionen, welche sich nach den Bedürfnissen des Patienten richten, sicher sind und ihm nicht zusätzlich schaden können. Dabei liegt der Fokus zum einen auf der Mobilisierung des Patienten und zum anderen auf der Verbesserung des respiratorischen Status. Es existieren verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für intubierte und nicht-intubierte Patienten sowie für die Unterstützung der Atemwegsreinigung und für das *Weaning* (Gosselink et al. 2008). Ähnliche Empfehlungen wurden auch von Stiller beschrieben. Dabei wird die angemessene physiotherapeutische Intervention ebenfalls nach der vorherigen klinischen Beurteilung des Patienten bezüglich des kardiovaskulären und respiratorischen Zustands ausgewählt. Unterschieden wird hier zwischen intrinsischen, vom klinischen Zustand des Patienten abhängigen Faktoren und extrinsischen, die Umgebung und das Umfeld des Patienten betreffenden Bedingungen (Stiller 2007). Diese aktuellen Arbeiten verdeutlichen den zunehmenden Stellenwert der frühen Physiotherapie kritisch kranker Patienten auf der ITS und stellen bereits brauchbare *Guidelines* für die Implementierung auf der ITS dar.

## 2. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer retrospektiven Datenanalyse erstmalig untersucht, inwieweit physiotherapeutische Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock am UKJ implementiert sind und welche Einflüsse diese Behandlungen auf den Krankheitsverlauf dieser Patienten haben.

Durch die Anwendung verschiedener quantitativer, deskriptiver Analysemethoden sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wurden alle Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock physiotherapeutisch behandelt?
- Wie häufig wurden die Patienten im Durchschnitt therapiert?
- In welchem zeitlichen Kontext steht die Durchführung der physiotherapeutischen Intervention hinsichtlich der Aufnahme auf die ITS und den ärztlichen Verordnungen?

Außerdem wurde untersucht, ob sich die Häufigkeit physiotherapeutischer Interventionen auf prognostisch wichtige Parameter wie Liegedauer, mechanische Beatmung und Nierenersatzverfahren auswirkt. Weiterhin sollte erstmalig versucht werden, mit Hilfe statistischer Verfahren einen Zusammenhang zwischen der Frequenz der physiotherapeutischen Maßnahmen und dem Überleben der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock herzustellen.

### 3. Methodik

#### 3.1 Systematische Übersicht über die verwendeten Verfahren und Methoden

Alle studienrelevanten Daten wurden unter Zuhilfenahme der Studienschwestern der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (KAI) und des klinischen Rechenzentrums (KRZ) im zuvor definierten Beobachtungszeitraum aus dem Patientenmanagementsystem und den Studiendatenbanken gewonnen. Die Daten wurden extrahiert und validiert sowie in eine Datenbank überführt, welche einer fortlaufenden Aufarbeitung unterzogen und durch verschiedene Kontrollverfahren auf Richtigkeit überprüft wurde. Eine Übersicht über die einzelnen Verfahrensschritte gibt die Abbildung 1 wieder. Die hauptsächlichen Arbeitsschritte wurden dabei hervorgehoben.

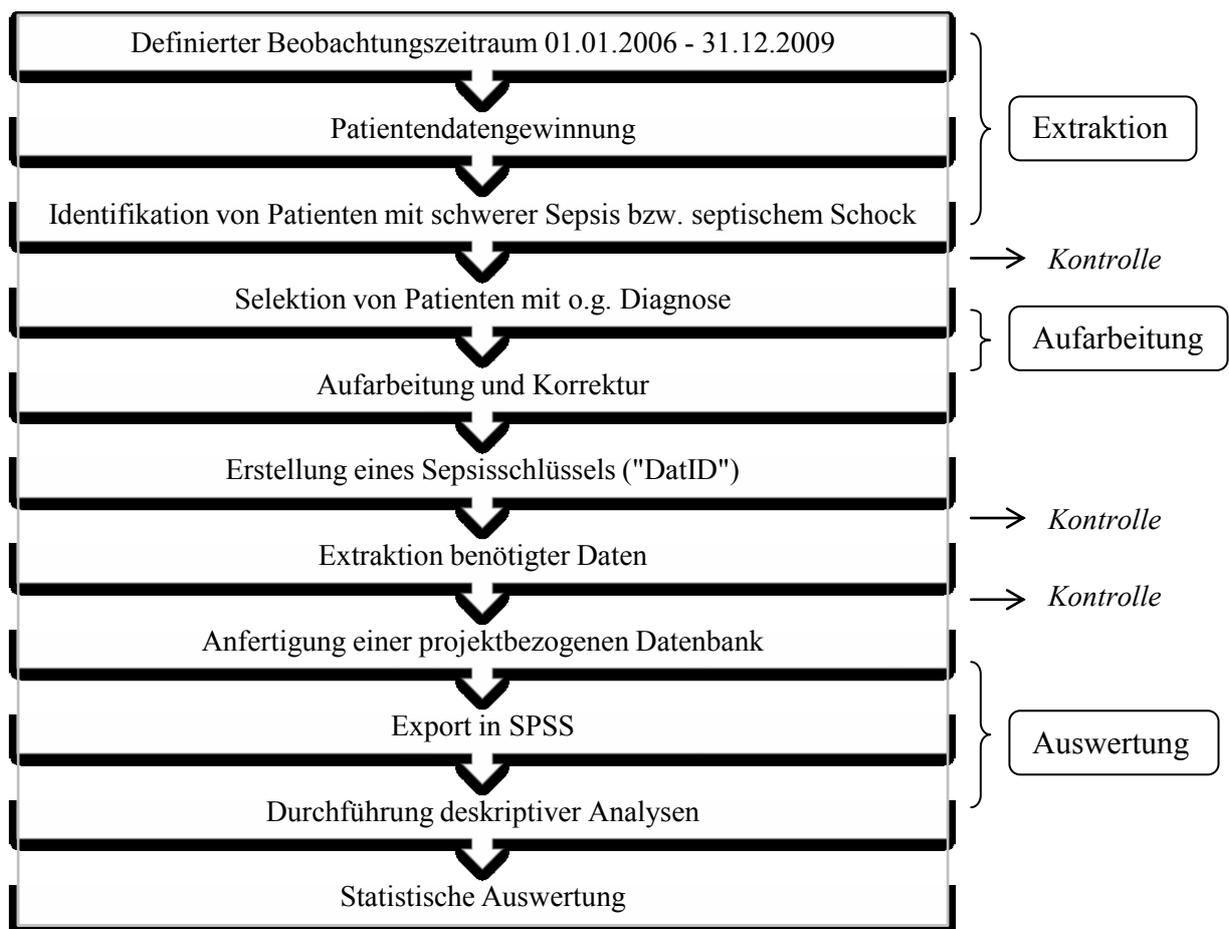


Abbildung 1: Die einzelnen Verfahrensschritte und Methoden im Überblick

### **3.1.1 Verwendeter Beobachtungszeitraum**

Für die Analysen wurde der Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2009 gewählt. Von allen Patienten, welche während dieses Zeitraums auf einer der beiden ITS der KAI (ITS 1 und ITS 2) stationär behandelt wurden, war es notwendig, versorgungs- und klinisch relevante Daten zu erheben.

### **3.1.2 Diagnosestellung schwere Sepsis und septischer Schock**

Als Grundlage für die Diagnosestellung dienten verschiedene Studiendatenbanken, welche durch die Studienschwestern und Ärzte im Rahmen ihrer täglichen Arbeit geführt wurden und die unter anderem alle Patienten mit den gesuchten Diagnosen beinhalteten. Die Diagnosestellung erfolgte im Rahmen des täglich durchgeführten Screenings der Patienten im Laufe ihres Aufenthaltes für Studienzwecke nach den Kriterien der *ACCP/SCCM*. Die erste Version enthielt neben der Identifikationsnummer (DatID), den Vor- und Nachnamen sowie das Geburtsdatum und das Datum, an dem die Patienten positiv auf eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock registriert wurden (Screeningdatum). Dies entspricht dem Tag der Diagnosestellung für schwere Sepsis oder septischen Schock.

### **3.1.3 Erstellen des Sepsisschlüssels**

Die Datenbanken der Studienschwestern wiesen Doppelnennungen und Fehler auf, so dass diese einer Aufarbeitung und Korrektur bedurften. Die dazugehörigen Informationen konnten mittels Anfragen an das COPRA-System gewonnen werden, welches als Patientendokumentationssystem auf den ITS am UKJ verwendet wird. Alle weiteren Patientendaten konnten in diesem System ebenfalls eingesehen und überprüft werden, so dass nach durchgeführter Korrektur eine vollständig valide Liste von allen Patienten, welche im oben genannten Beobachtungszeitraum an einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock erkrankten, erstellt werden konnte. Diese Patientenliste wurde als Sepsisschlüssel klassifiziert, welcher weiteren Studien zur Verfügung gestellt wurde. Die Identifikation der Patienten wurde im weiteren Verlauf nicht über die Personalien, sondern ausschließlich über die Identifikationsnummer (DatID) realisiert, um eine Pseudoanonymisierung zu gewährleisten.

### **3.1.4 Extraktion weiterer studienrelevanter Daten**

Das KRZ stellte für die weitere Bearbeitung der Fragestellungen Anfragen zur Verfügung, deren Beantwortung in Form von SPSS-Datenbanken erfolgte. Zu den relevanten Parametern gehörten klinische Angaben, physiotherapeutische Daten, Diagnosen und Komorbiditäten, welche aus dem Patientenmanagementsystem in tabellarischer Form erfasst werden konnten und zur weiteren Datenbearbeitung und -verarbeitung in das Datensystem integriert und verwendet wurden.

### **3.1.5 Anfertigung einer Datenbank**

Die gesamten erfassten Daten der Patienten wurden nach der Aufarbeitung in das Datenbankenprogramm Microsoft Access importiert. Es wurden Beziehungen zwischen den SPSS-Datenbanken und dem Sepsisschlüssel geknüpft, wobei eine eindeutige Verbindung beider über die DatID realisiert wurde. Der Verknüpfungstyp wurde so gewählt, dass in den darauf folgenden Abfragen den Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock die entsprechenden Daten zugewiesen wurden und eine separate Datenbank erstellt werden konnte, in der alle relevanten Angaben bezüglich der zu analysierenden Patienten enthalten waren. Diese Datenbank wurde im Verlauf der Analysen ständig überarbeitet und zusätzlich mit neu ermittelten Parametern ergänzt.

### **3.1.6 Sicherung und Kontrolle der Qualität der Daten**

Die Qualität des Datensatzes ist für eine statistische Auswertung von grundlegender Bedeutung. Aus diesem Grund wurden bei 5 % aller Patienten stichprobenartig die Daten der physiotherapeutischen Maßnahmen überprüft. Im COPRA-System wurde anhand der DatID die Richtigkeit der Quelldatenbank kontrolliert. Die Fehlerquote lag bei 0,2 %, wobei an dieser Stelle zu erwähnen ist, dass dieser Fehler keinen Einfluss auf die absolute Häufigkeit der physiotherapeutischen Interventionen hatte und somit vernachlässigbar war.

## **3.2 Definition der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen (relative PTM)**

Um die physiotherapeutischen Maßnahmen für die Analysen quantifizieren zu können, wurde ein Parameter erstellt, welcher die Frequenz der physiotherapeutischen Behandlungen, trotz unterschiedlicher Liegedauer, zwischen den Patienten vergleichbar machte und sowohl die Gesamtliegedauer beinhaltete als auch die Anzahl der Interventionen abbildete.

### **3.2.1 Bestimmung der Liegedauer und des Outcomes der Patienten auf der Intensivstation**

Die Liegedauer bezeichnete die Anzahl der Tage von Aufnahme des Patienten auf die ITS bis zur Entlassung, welche entweder einer Verlegung auf Normalstation bzw. in ein anderes Krankenhaus oder aber das Versterben des Patienten beschrieb. Die Liegedauer ergab sich aus der Differenz des Aufnahme- und Entlassungsdatums auf der ITS.

### **3.2.2 Ermittlung der Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen**

Mittels einer Anfrage an das COPRA-System wurde für jeden Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock die Häufigkeit physiotherapeutischer Interventionen ermittelt sowie alle relevanten Angaben zur Physiotherapie erhoben und in Form einer SPSS-Datei hinterlegt. Zu jedem Patienten wurden alle dokumentierten Physiotherapieeinträge mit entsprechendem Datum und Dauer der Behandlung selektiert. Es war hierbei möglich, dass Patienten häufiger als einmal am Tag behandelt wurden. Die Einträge wurden nach quantitativen und qualitativen Aspekten mit Hilfe von SPSS ausgewertet.

### **3.2.3 Bestimmung relativer Parameter am Beispiel der relativen PTM**

Aus der Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen und der Liegedauer wurde der Parameter relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen (relative PTM) entwickelt, welcher das Verhältnis zwischen Maßnahmen und Liegedauer darstellt. Es handelt sich hierbei um einen prozentualen Wert, welcher die absolute Anzahl der physiotherapeutischen

Interventionen für die individuelle Liegedauer jedes einzelnen Patienten widerspiegelt. Dabei ist von Bedeutung, dass Patienten, welche mehr als einmal am Tag eine physiotherapeutische Intervention erhalten haben, Werte von über 100 % erreichen konnten. Die relative PTM wurde mit Hilfe von Microsoft Excel und der folgenden Formel berechnet.

$$\text{Relative PTM} = \frac{\text{absolute Anzahl physiotherapeutischer Interventionen}}{\text{Liegedauer in Tagen}} \times 100\%$$

In gleicher Weise wurden auch die Parameter relative Beatmungsdauer und relative Anzahl an Nierenersatzverfahren ermittelt.

### **3.3 Beatmung, Sedierung und Nierenersatzverfahren**

Wie zuvor erwähnt, wurden neben der relativen PTM weitere relative Parameter erstellt und den Patienten zugeordnet. Dabei handelte es sich im Einzelnen um Form und Dauer der Beatmung auf der ITS, den Grad der Sedierung und die Häufigkeit von Nierenersatzverfahren.

#### **3.3.1 Ermittlung der Beatmungsform und -dauer auf der Intensivstation**

Die Beatmung wurde ebenfalls aus dem Patientenmanagementsystem, wie oben beschrieben, in Form einer Anfrage entnommen und in einen relativen Wert umgewandelt. Es wurde zwischen vier Beatmungsformen unterschieden: kontrollierte, assistierte und nicht-invasive Ventilation sowie der reinen Sauerstoffgabe. Für die Analysen zur Beurteilung der Fragestellung wurden lediglich die assistierte und kontrollierte Beatmung verwendet. Zu beiden Parametern konnte die Dauer in Sekunden aus dem COPRA-System entnommen werden. Die Zeiten wurden für jeden Patienten kumuliert und das Verhältnis zur jeweiligen Liegedauer abgebildet. Daraus ergab sich der Parameter relative Beatmungsdauer.

### 3.3.2 Evaluierung der Sedierungstiefe

Zur Feststellung des Sedierungsgrades der Patienten wurden ebenfalls Daten aus dem Patientenmanagementsystem verwendet, welche die Sedierungstiefe für jeden Patienten enthielten und mehrmals am Tag durch das Pflegepersonal erfasst wurde. Die Werte, welche mit Hilfe des modifizierten Ramsay-Scores (Ramsay et al. 1974) erhoben wurden, wurden für jeden Tag gemittelt und anschließend für die gesamte Liegedauer auf der ITS die durchschnittliche Sedierungstiefe errechnet. Dabei konnten die in Tabelle 1 dargestellten Werte vergeben werden, wobei null den Zustand der Wachheit kennzeichnete und sechs einen komatösen Patienten ohne jede Reaktion einstuft.

**Tabelle 1: Einteilung der Sedierungstiefe mit Hilfe des modifizierten Ramsay-Scores**

Sedierungsgrad	Bedeutung
0	wach, orientiert
1	agitiert und ängstlich
2	kooperativ, orientiert, ruhig
3	schlafend, auf verbale Reize reagierend
4	tiefe Sedierung, prompte Reaktion auf leichte Stimulation
5	Narkose, träge Reaktion nach Stimulation
6	tiefes Koma, keine Reaktion auf Stimulation

### 3.3.3 Bestimmung der Häufigkeit von Nierenersatzverfahren

Unter dem Oberbegriff Nierenersatzverfahren wurden verschiedene Dialyseverfahren, wie kontinuierliche venovenöse Hämodialyse und -filtration, Peritonealdialyse oder Methoden, welche u. a. Plasmapherese beinhalten, erfasst. Auswertungsrelevant war hierbei die Dauer des jeweiligen Nierenersatzverfahrens. Die Indikation zu Nierenersatzverfahren wurde durch den behandelnden Intensivmediziner gestellt. Aus diesen erfassten Daten wurde die relative Dauer von Nierenersatzverfahren (relative NEV) in Abhängigkeit von der jeweiligen Liegedauer berechnet.

### **3.4 Deskriptive Analysen der eingeschlossenen Patientenkohorte**

Die deskriptive Auswertung diente der Charakterisierung der Studienpopulation. Des Weiteren wurde mithilfe der Analysen der IST-Zustand bezüglich der physiotherapeutischen Behandlungen am UKJ erhoben, was ein Hauptziel dieser Arbeit darstellt. Dafür wurden hauptsächlich jeweils Medianwerte und Interquartilabstände berechnet, da es sich bei den Daten um nicht-normalverteilte Werte handelte, wie der im Vorfeld durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigte.

#### **3.4.1 Ermittlung der Patientenzahl und der Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation**

Um für die Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock die Gesamtaufenthaltsdauer auf der ITS auszuwerten, wurde der Median der Liegedauer ermittelt. Zum besseren Vergleich wurden diese Werte auch für alle anderen intensivpflichtigen Patienten, die nicht an einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock erkrankt waren, im Beobachtungszeitraum erhoben.

#### **3.4.2 Charakterisierung der Kohorte**

Die Beschreibung der Studienpopulation war ein wichtiger Bestandteil der Auswertung. Mittels Microsoft Access konnten die Basisparameter der Patienten abgefragt werden. Dazu gehörten der Median des Alters, das Geschlecht und die Unterscheidung, ob es sich um einen internistischen oder einen chirurgischen Patienten handelte. Des Weiteren wurde die Mortalitätsrate auf der ITS bestimmt. Der Body-Mass-Index (BMI) konnte aus dem Gewicht und der Größe der Patienten errechnet werden, welche bei Aufnahme auf die ITS gemessen wurden. Der Median aller Patienten sowie die entsprechenden Werte, separat für Männer und Frauen, konnten bestimmt werden. Zur Klassifizierung der Erkrankungsschwere wurden der APACHE- und der SOFA-Score herangezogen. Von diesen Scores wurden jeweils der Median und die Interquartilabstände des Aufnahme-, Mittel- und Maximalwertes über den gesamten ITS-Aufenthalt ermittelt. Weiterhin wurden die Mortalitätsraten für Gruppen mit ansteigendem SOFA-Maximal- und Mittelscore gebildet und diese grafisch dargestellt. Die Gruppeneinteilung erfolgte hierbei nach Quintilen.

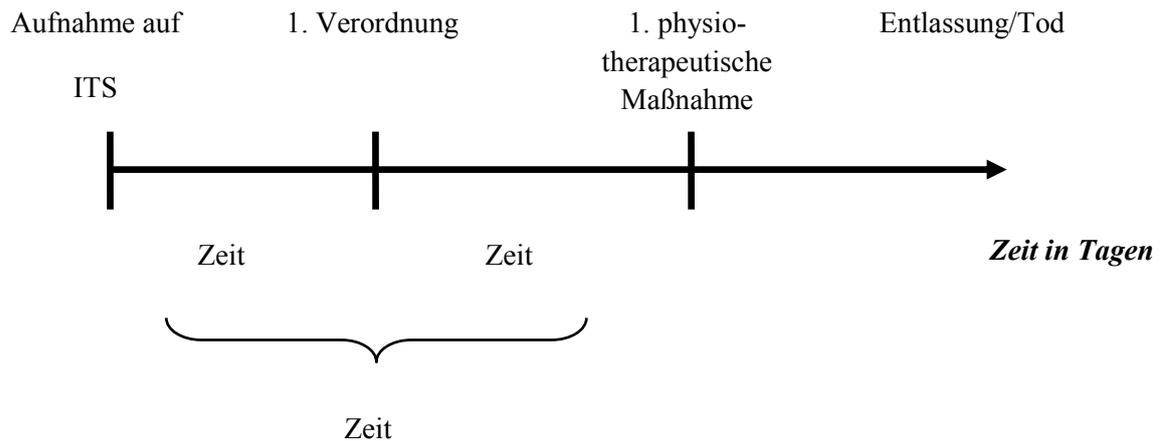
Neben den Basisparametern waren die Komorbiditäten der Patienten, welche diese neben ihrem septischen Krankheitsgeschehen aufwiesen, von Bedeutung. Zu diesem Zweck wurden die Diagnosen, welche als ICD-10 Diagnosen verschlüsselt waren, mit zutreffend (1) und nicht zutreffend (0) kodiert und jedem Patienten zugeordnet. Hierzu wurde Microsoft Access verwendet. Am Ende wurde die Datenbank in SPSS exportiert und die Häufigkeit bestimmter Diagnosen ermittelt. Für die weitere Charakterisierung der Patienten wurden Sedierungstiefe und Beatmungsform miteinander verglichen und der Zusammenhang dieser Größen untersucht. Weiterhin wurde sowohl die jährliche Inzidenz der Sepsiserkrankung als auch die Zahl der Neuerkrankungen über den gesamten Beobachtungszeitraum aller ITS-Patienten bestimmt.

### **3.4.3 Analyse des Parameters relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen**

Die Auswertung der relativen PTM stellte einen essentiellen Bestandteil der vorliegenden Arbeit dar. Nach Erstellung des Parameters konnte untersucht werden, wie viele Patienten behandelt wurden. Anschließend konnte der Medianwert bestimmt werden. Über eine Filterfunktion konnten die Patienten identifiziert werden, welche im Rahmen ihres Aufenthaltes tatsächlich physiotherapeutisch versorgt wurden. Weiterhin war es möglich zu ermitteln, wie häufig die Patienten mit einer bestimmten Dauer behandelt und wie viele Therapieeinheiten insgesamt verabreicht wurden.

### **3.4.4 Validierung der zeitlichen Abfolge von Verordnungen und Interventionen**

Diese Analysen wurden durchgeführt, um die Abfolge und Frequenz der ärztlichen Verordnungen und physiotherapeutischen Maßnahmen im zeitlichen Zusammenhang auf der ITS zu bewerten. Es wurde zum einen analysiert, wie lange es von der Aufnahme auf die ITS gedauert hat, bevor der behandelnde Arzt eine physiotherapeutische Behandlung angeordnet hat, zum anderen wie viel Zeit ab der Verordnung vergangen ist, bis die physiotherapeutische Behandlung durchgeführt wurde und daraus resultierend, wie viele Tage nach Aufnahme auf die ITS die erste Intervention stattgefunden hat (Abbildung 2). Dabei wurden die Medianwerte erhoben. In diesem Zusammenhang wurde weiterhin untersucht, ob es Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock auf der ITS gegeben hat, die trotz einer ärztlichen Verordnung während ihres Aufenthaltes keine Physiotherapie erhalten haben.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der Analyse der vergangenen Zeit von Verordnungen und Interventionen auf der ITS**

Eine weitere Analyse sollte veranschaulichen, wie sich die Häufigkeit der relativen PTM während der Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ITS verteilt hat. Zu diesem Zweck wurden nach den zuvor ermittelten Quartilgrenzen Gruppen mit verschiedenen langer Liegedauer gebildet und die relative PTM für die Patienten je nach Entlassungsstatus (Survivor/Nonsurvivor) von der ITS in einem Diagramm dargestellt. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests geprüft, ob sich die relative PTM zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten innerhalb der Liegedauergruppen signifikant unterschieden hat.

### 3.4.5 Analyse der Liege- und Beatmungsdauer sowie der Nierenersatzverfahren

Bei diesen Analysen sollte untersucht werden, inwieweit die relative PTM einen Einfluss auf die Liegedauer auf der ITS bzw. auf die Beatmungsdauer hatte. Weiterhin wurde ermittelt, ob sich die relative PTM zusätzlich auf die Dauer von Nierenersatzverfahren auswirkte. Für diese sowie für alle nachfolgenden Analysen wurde eine vorselektierte Patientenkohorte verwendet. Dafür wurden im Vorfeld bestimmte Filterkriterien definiert, um nur die Patienten zu untersuchen, welche mindestens einmal physiotherapeutisch therapiert wurden und eine Mindestaufenthaltsdauer von fünf Tagen aufwiesen. Der Grund dafür war, dass sehr schwer kranke Patienten, welche innerhalb kurzer Zeit auf der ITS verstorben sind und somit nicht in der Lage waren, eine physiotherapeutische Intervention zu erhalten, ausgeschlossen wurden. Die Analysen bilden somit eher die Realität der Physiotherapie ab und beugen einer Verzerrung der Ergebnisse vor. Zu diesem Zweck wurden Gruppen, die nach dem relativen

Physiotherapiewert eingeteilt wurden, gebildet. Auch hier wurde der Median als Grenze verwendet, um die Patienten in Gruppen mit einer geringen oder hohen relativen PTM einzustufen. Zusätzlich wurde für jede Analyse ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und die Unterschiede auf Signifikanz untersucht.

### **3.5 Statistische Analysen**

Mit Hilfe verschiedener statistischer Verfahren wurde versucht, die zuvor genannten Fragestellungen zu beantworten. Dabei sollte erstmalig untersucht werden, ob physiotherapeutische Maßnahmen einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock hatten. Hervorzuheben ist hierbei die Cox-Regressionsanalyse.

#### **3.5.1 Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov**

Nicht nur für die deskriptiven, jedoch besonders für die statistischen Analysen war es von Bedeutung, die Daten im Vorfeld auf Normalverteilung zu testen. Zu diesem Zweck wurde wie zu Beginn bereits erwähnt der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet, der das Vorhandensein nicht-normalverteilter Daten bestätigte. Der Test ergab mit durchweg signifikanten p-Werten kleiner als 0,001, dass die Werte der relativen PTM und der weiteren für die Auswertung bedeutsamen Variablen nicht normalverteilt waren. Aus diesem Grund wurden für die nachfolgenden Analysen hauptsächlich die Medianwerte und Interquartilabstände berechnet, da bei der Verwendung der Mittelwerte der Einfluss sogenannter Ausreißer-Werte zu groß gewesen wäre.

#### **3.5.2 Korrelationsanalysen nach Spearman**

Die Korrelationsanalyse diente dazu, herauszustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen prognostisch wichtigen Variablen untereinander gab. Mit Hilfe dieses Tests war es möglich, herauszufinden, welche Einflussfaktoren in einem signifikanten Zusammenhang zueinander standen. Dieser Aspekt, welcher mit dem Begriff Multikollinearität bezeichnet wird, ist von besonderem Interesse für die nachfolgende Cox-

Regressionsanalyse. Multikolarität ist ein Phänomen multivariater statistischer Verfahren und bezeichnet die Beeinflussung mehrerer Variablen untereinander. Um dieses Problem zu verhindern, wurden Korrelationen und univariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, da anschließend die Hauptvariablen für die multivariate Cox-Regressionsanalyse ausgewählt werden konnten. Zu diesem Zweck wurden die Variablen mit den größten Korrelationskoeffizienten identifiziert und nach ihrer jeweiligen Relevanz sowie den Ergebnissen der univariaten Cox-Regressionsanalyse entschieden, ob sie in der multivariaten Cox-Regression berücksichtigt werden sollten. Korreliert wurde nach dem Testverfahren von Spearman, da es sich bei den Daten um nicht-normalverteilte Werte handelte.

### **3.5.3 Cox-Regressionsanalyse der relativen physiotherapeutischen Maßnahmen**

Unter Berufung auf verschiedene Wissenschaftler des Instituts für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation stellte sich zur Überprüfung der formulierten Fragestellungen die Cox-Regressionsanalyse als adäquater Test heraus.<sup>1</sup> Die Cox-Regression ist eine Überlebensanalyse, die Vorteile gegenüber anderen Regressionsanalysen bietet. Dieses Regressionsmodell wird verwendet, wenn parallel Einflüsse von mehreren Faktoren auf die zu untersuchende Zielgröße vermutet werden. Die Cox-Regression kann beispielsweise herausstellen, inwiefern sich eine bestimmte Therapie auf das Überleben der Patienten auswirkt unter gleichzeitiger Berücksichtigung anderer wichtiger Einflussfaktoren. Des Weiteren können durch eine bei der Analyse durchgeführte Adjustierung prognostisch bedeutende Einflussfaktoren ermittelt werden. Hervorzuheben ist, dass alle Einflussfaktoren, welche in die Analysen eingeschlossen werden, untereinander adjustiert und als Größen dargestellt werden, die sich auf das Überleben auswirken. Ein weiterer Vorteil des Verfahrens ist, dass der Beobachtungszeitraum nicht festgelegt ist. Im Gegensatz zu anderen Überlebensanalysen wird bei der Cox-Regression nicht nach einem festgelegten Zeitpunkt das interessierende Ereignis ermittelt, sondern jeder Patient wird mit seiner individuellen Beobachtungszeit in die Analyse eingeschlossen, die im speziellen Fall die Liegedauer auf der ITS war. Bei der Interpretation wird davon ausgegangen, dass das Risiko zu versterben (Hazard Ratio), unter dem ein Patient steht, zu jedem Zeitpunkt gleich groß ist, ungeachtet, ob der Patient eine lange oder eine kurze Liegedauer aufwies. Es wird also das Risiko je

---

<sup>1</sup> Univ.-Prof. Dr. med. habil., MSc Applied Statistics Peter Schlattmann; medizinische Statistik, UKJ Prof. Dr. rer. nat. Matthias Kohl; Hochschule Furtwangen

Zeiteinheit für das Ereignis Tod im individuellen Zeitraum berechnet. Dabei sprechen Regressionskoeffizienten mit einem positiven Vorzeichen für eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit, wohingegen negative Werte einem verminderten Sterberisiko entsprechen (Ziegler et al. 2007).

Die Cox-Regressionsanalyse wurde mehrfach durchgeführt. Auch hier wurden im Vorfeld alle Patienten herausgefiltert, welche länger als vier Tage auf der Intensivstation verbrachten und in dieser Zeit mindestens einmal physiotherapeutisch behandelt worden waren. In Ergänzung zu der Korrelationsanalyse wurden die relative PTM und die wichtigsten Einflussfaktoren zunächst univariat getestet, was bedeutet, dass jede Variable einzeln für sich untersucht wurde. Variablen ohne ein signifikantes Resultat wurden für die multivariate Cox-Regression ausgeschlossen.

Es konnten mithilfe der univariaten Cox-Regression und der oben erwähnten Korrelationsanalysen die Variablen herausgefiltert werden, die in die multivariate Cox-Regression eingeschlossen werden sollten, um den Einfluss der Physiotherapie unter Berücksichtigung der entscheidenden Einflussfaktoren darzustellen.

Im Anschluss daran wurde die Cox-Regression mit den wichtigsten Einflussfaktoren und Diagnosen multivariat durchgeführt. Zusätzlich wurden Gruppeneinteilungen vorgenommen, um in einer Subgruppenanalyse die Verteilung der relativen PTM genauer bewerten zu können. Die Gruppengrenzen wurden so gewählt, dass gleichgroße Intervalle entstanden, welche von wenig bis hin zu mehr als 100 % relativer PTM reichten. Aus diesem Grund wurden die Grenzen nach den Quartilgrenzen der relativen PTM bestimmt. Das bedeutet, dass vier Gruppen gebildet und in jede Gruppe in etwa gleich viele Patienten eingeschlossen wurden. Durch diese im Vorfeld durchgeführten Analysen konnte die relative PTM in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse auf einen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und somit die Kernhypothese statistisch getestet werden.

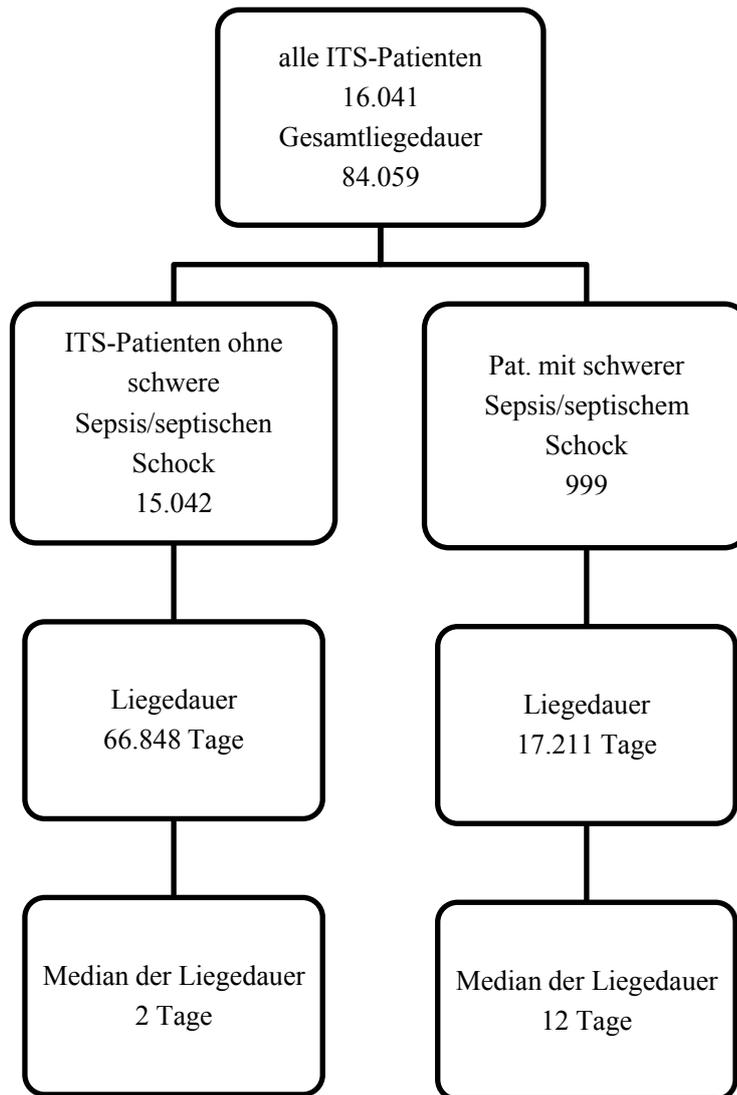
## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Analysen**

Der folgende Abschnitt soll die Ergebnisse der deskriptiven Analysen darstellen. Zu den wichtigsten Punkten zählen dabei die Charakterisierung der Studienpopulation sowie die quantitativen und qualitativen Resultate des Parameters relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen.

#### **4.1.1 Studienpopulation und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation**

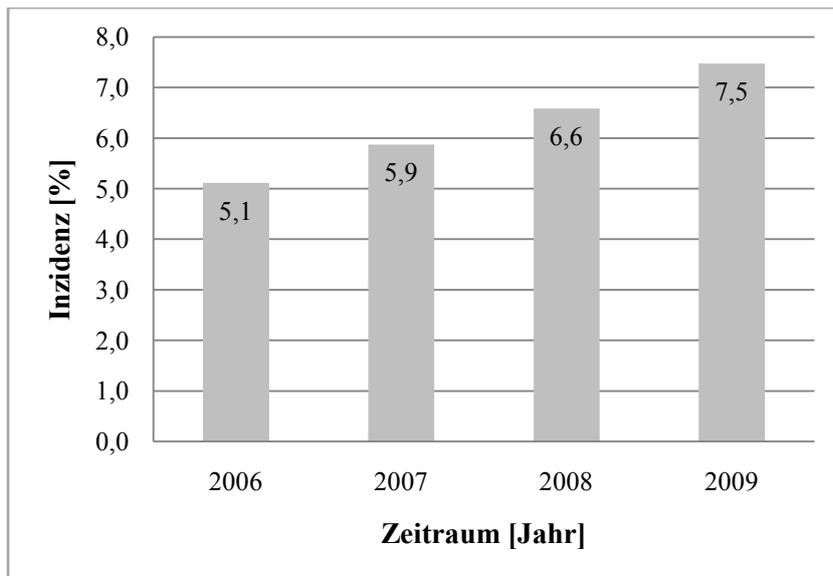
Im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2009 wurden insgesamt 16.041 Patienten mit einer Gesamtliegedauer von 84.059 Tagen auf die ITS des UKJ verlegt. Von diesen Patienten waren 999 an einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock erkrankt. Die Gesamtliegedauer dieser Patienten wiederum belief sich auf 17.211 Tage mit einem Median von zwölf Tagen. Im Vergleich dazu wurde für die übrigen 15.042 Patienten eine Gesamtliegedauer von 66.848 Tagen errechnet, wobei ein Median von zwei Tagen ermittelt werden konnte. Die folgende Kohortencharakteristik wurde über die Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock erhoben. Eine Übersicht über die Patientenkohorten ist der Abbildung 3 zu entnehmen.



**Abbildung 3: Übersicht über alle ITS-Patienten im Beobachtungszeitraum mit der dazugehörigen Gesamtliegedauer und dem Median**

#### **4.1.2 Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock**

Die Inzidenz der Erkrankung wurde in der Abbildung 4 im Beobachtungszeitraum von 2006 bis 2009 analysiert. Die Analysen ergaben eine durchschnittliche Inzidenz von 6,2 %. Dabei ist erkennbar, dass seit 2006 die Zahl der Neuerkrankungen unter den ITS-Patienten kontinuierlich gestiegen ist. Im Mittel betrug der Anstieg der Inzidenz pro Jahr 0,8 %. Über den gesamten Zeitraum hinweg konnte eine absolute Zunahme der Inzidenz von 2,4 % ermittelt werden.



**Abbildung 4:**

**Jährliche Inzidenz von schwerer Sepsis und septischem Schock im Beobachtungszeitraum**

#### **4.1.3 Kohortencharakteristik**

Die Charakterisierung der untersuchten Kohorte stellte einen wesentlichen Anteil der deskriptiven Analysen dar. Neben geschlechtsspezifischen Merkmalen und Begleiterkrankungen wurden zusätzliche Parameter wie die Inzidenz und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation veranschaulicht. Im Anhang ist eine komplette Übersicht der Patientencharakteristika in tabellarischer Form zu finden (Anhang S. 80).

##### *Grundcharakteristika und geschlechtsspezifische Unterschiede*

Die Patienten der analysierten Kohorte wiesen einen Altersmedian von 67 Jahren auf, wobei der Median der Frauen, nicht signifikant, zwei Jahre über dem der Männer (68 vs. 66 Jahre) war. Mit 66 % waren mehr als die Hälfte aller Patienten männlichen Geschlechts. An einer internistischen Grunderkrankung litten 41 % der Patienten, wohingegen die übrigen 59 % aufgrund einer chirurgischen Behandlung auf die ITS verlegt worden waren. Weitere geschlechtsspezifische Unterschiede waren z.B. bei den BMI-Werten zu beobachten. So hatten Frauen den Median bei 27,1 kg/m<sup>2</sup> und Männer bei 26,2 kg/m<sup>2</sup>. Bei den Überlebensraten zeigten sich ebenfalls Abweichungen zwischen den Geschlechtern. Männer verstarben zu 30 %, wohingegen die Letalität der Frauen bei 32 % ermittelt werden konnte (Tabelle 2). Insgesamt erlagen von den 999 eingeschlossenen Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock auf der Intensivstation 308 ihrer Erkrankung. Damit bringt diese Studie eine Gesamtmortalität von 31 % hervor. Im Vergleich dazu konnte die Krankenhausmortalität mit 43 % bestimmt werden.

**Tabelle 2: Überlebensstatus nach Geschlecht mit relativen und absoluten Werten**

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Überlebende in % (absolut)	70 (462)	68 (229)	69 (691)
Verstorbene in % (absolut)	30 (198)	32 (110)	31 (308)
Gesamt in % (absolut)	66 (660)	34 (339)	100 (999)

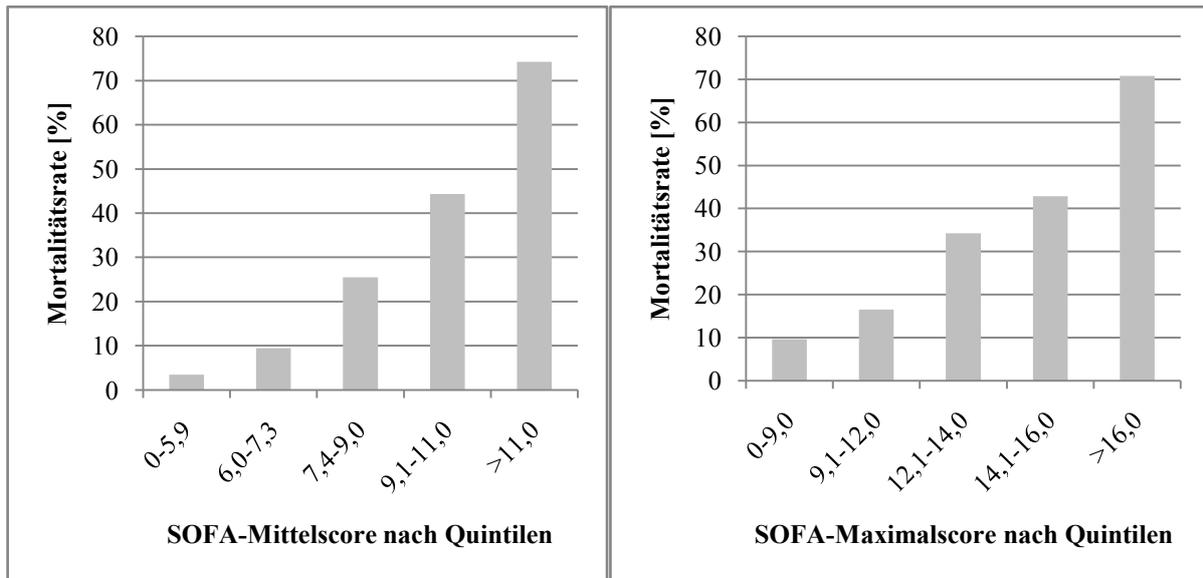
*APACHE- und SOFA-Score*

Als weitere wichtige Charakteristika zur Evaluierung, Einschätzung und Vergleichbarkeit der Population dienten die gebräuchlichen Scores mit deren Hilfe die Erkrankungsschwere der Patienten beurteilt werden konnte. Die Höhe der Scores korreliert positiv mit der Mortalitätsrate. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Verteilung.

**Tabelle 3: Medianwerte und Interquartilabstände des APACHE- und SOFA-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten des ITS-Aufenthaltes**

	APACHE-Score	SOFA-Score
Bei ITS-Aufnahme	14 (11 – 19)	4 (2 – 7)
Mittelwert auf ITS	23 (19 – 27)	8 (6 – 10)
Höchster Wert auf ITS	34 (29 – 38)	13 (10 – 15)

Des Weiteren wurden der SOFA-Maximal- und Mittelscore nach Quintilgrenzen mit den entsprechenden Mortalitätsraten grafisch in Abbildung 5 dargestellt und diese mit denen aus der Literatur verglichen, um die Daten auf Reliabilität und Repräsentativität zu untersuchen (Anhang S. 81).



**Abbildung 5: Unterteilung des SOFA-Mittel- und Maximalscores nach Quintilen mit den dazugehörigen Mortalitätsraten**

### *Komorbiditäten*

Neben den oben genannten Charakteristika war es von Bedeutung, die Patienten hinsichtlich ihrer begleitenden Erkrankungen zu beurteilen. Aus diesem Grund wurden die Komorbiditäten erfasst und alle Vorerkrankungen sowie Erkrankungen, welche im Verlauf des ITS-Aufenthaltes erworben wurden, zusammengestellt. Die wichtigsten Diagnosen und deren Verteilung zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4: Relative und absolute Angaben der Komorbiditäten des Patientenkollektivs**

Diagnose	Häufigkeit in % (absolut)
Hypertonie	53 (533)
Kardiale Erkrankungen (Endo-/ Myokarditis, Vitien, Rhythmusstörungen)	47 (473)
Ischämische Herzkrankheit	32 (323)
Diabetes mellitus	31 (305)
Psychische Erkrankung	30 (305)
Maligne Erkrankung	27 (272)
Pneumonie	27 (265)
Neurologische Erkrankung	26 (263)
Herzinsuffizienz	22 (220)
Nierenversagen akut/chronisch	22/20 (217/196)
Adipositas	12 (124)
Intestinale Ischämie	10 (96)
Polyneuropathie	10 (95)
Leberzirrhose	9 (88)
Leberversagen	8 (78)
COPD	6 (63)
Cerebrale und sonstige Lähmungen	6 (63)
Gastrales oder duodenales Ulcus	6 (60)
Aspirationspneumonie	5 (47)
Epilepsie, Schlafapnoe	5 (47)

#### 4.1.4 Auswertung der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen

Die Ergebnisse der relativen PTM beinhalten neben den quantitativen Resultaten ebenfalls qualitative Gesichtspunkte, welche die Interventionen charakterisieren. Darunter zählen beispielsweise Analysen, welche die Physiotherapie im zeitlichen Verlauf beurteilen sowie Zusammenhänge zu Outcome-Parametern wie der Liege- oder Beatmungsdauer abbilden.

##### *Relative Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen*

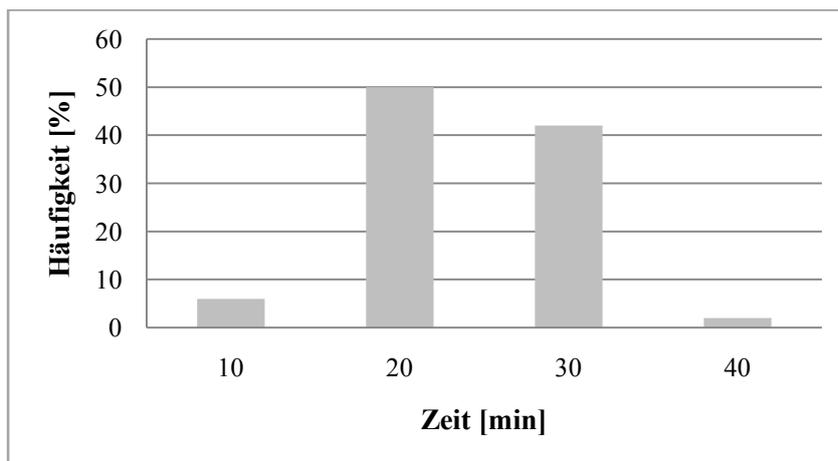
Von den 999 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wurden im Verlauf des ITS-Aufenthaltes 774 physiotherapeutisch versorgt, was einem Anteil von 77 % entspricht. Bei den übrigen 225 Patienten, welche die übrigen 23 % der Kohorte darstellen, wurde keine physiotherapeutische Intervention registriert.

### *Relative PTM der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock*

Der Median der relativen PTM, bezogen auf die Liegedauer, belief sich auf 39 %. Die Hälfte der Patienten wurde folglich an etwa 39 % ihrer Aufenthaltsdauer auf der ITS physiotherapeutisch behandelt. Bei isolierter Betrachtung der 774 Patienten, welche mindestens einen Physiotherapieeintrag im COPRA-System aufwiesen, wurde der Median der relativen PTM von 50 % errechnet. Der Absolutwert aller Behandlungen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock, welche im Beobachtungszeitraum angewendet wurden, betrug 9.476 Interventionen.

### *Dauer der physiotherapeutischen Interventionen*

Auf der ITS dokumentieren die Physiotherapeuten die physiotherapeutischen Interventionen, welche sie verabreichen im COPRA-System. Dabei wird die Dauer der Behandlung im 10-Minutentakt erfasst. In der Abbildung 6 wird deutlich, dass die Physiotherapeuten die Patienten in mehr als 90 % der Fälle mit einer Dauer von 20 bis 30 Minuten behandelten.



**Abbildung 6:**  
**Verteilung der**  
**Dauer der physio-**  
**therapeutischen**  
**Interventionen**

#### **4.1.5 Validierung des Zeitpunkts der Verordnungen und Interventionen**

In weiteren Analysen wurde untersucht, welcher zeitliche Zusammenhang zwischen den ärztlichen Anordnungen und physiotherapeutischen Interventionen auf der ITS bestand. Dafür wurde differenziert, wie lang es gedauert hat, bis Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock die erste ärztliche Anordnung zur Physiotherapie erhalten haben. Laut Medianwert verging ein Tag bis zur ersten Verordnung durch den behandelnden Intensivmediziner. Nach weiteren zwei Tagen wurden die Patienten therapiert. Daraus resultierte, dass die mediane Dauer von Aufnahme auf die ITS bis zur ersten

physiotherapeutischen Intervention vier Tage betrug. Die Werte sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Medianwerte und dazugehörige Interquartilabstände der Verordnungen und Behandlungen im zeitlichen Kontext**

	Median	Interquartilabstand
Aufnahme - 1. Verordnung [d]	1	0 - 1
1. Verordnung - 1. Behandlung [d]	2	1 - 5
Aufnahme - 1. Behandlung [d]	4	2 - 7

Wird nun untersucht, wie viele Patienten es gab, die trotz einer Anordnung durch den Arzt keine Therapie erhalten haben, betraf dies 62 Patienten (6 %). Innerhalb kürzester Zeit auf der ITS verstorbene Patienten wurden von dieser Analyse bereits im Vorfeld ausgeschlossen. Der Median der Liegedauer der nicht behandelten Patienten belief sich auf 3,5 Tage, was ebenfalls darauf hindeutet, dass Patienten mit einem sehr kurzen ITS-Aufenthalt nicht behandelt wurden.

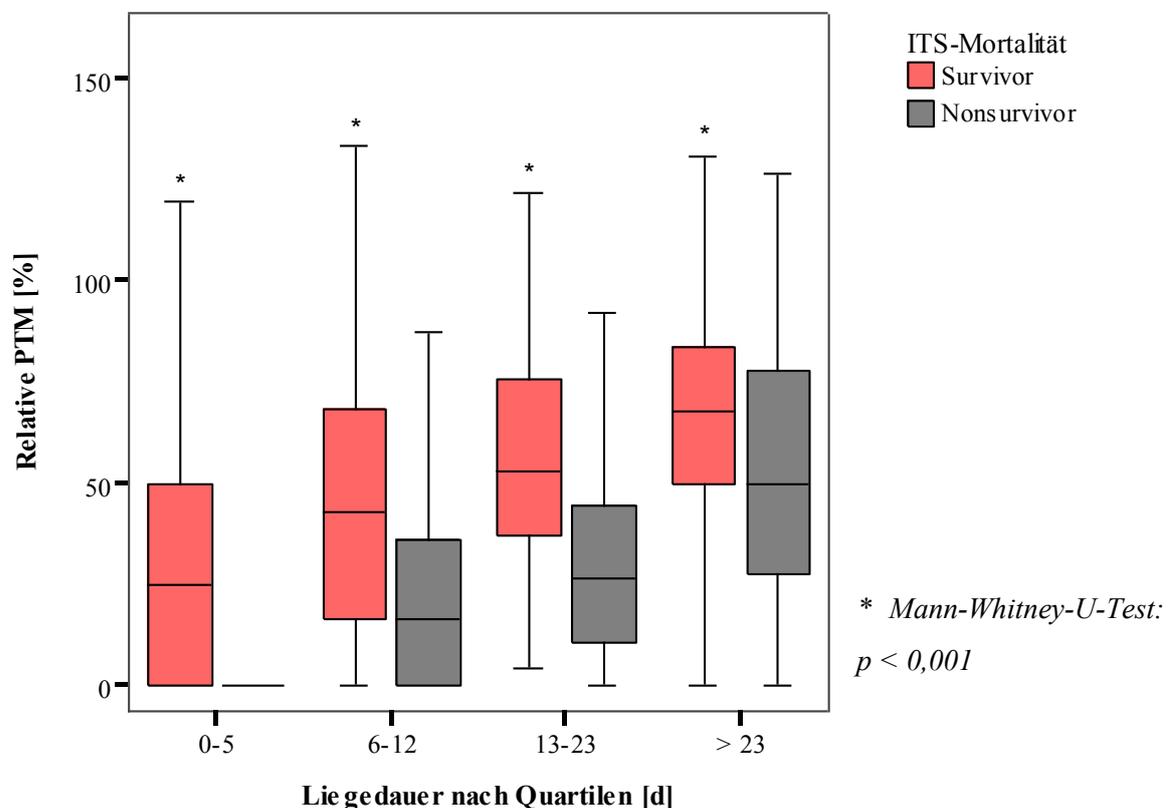
Für die folgende Analyse war es nötig, Liegedauergruppen zu bilden. Zu diesem Zweck wurde die gesamte Patientenkohorte verwendet und die jeweiligen Quartilgrenzen ermittelt mit dem Vorteil, dass anschließend jede Gruppe eine etwa gleichgroße Anzahl an Patienten beinhaltet. Die Anzahl der Patienten zugehörig zu den Gruppen mit unterschiedlicher Liegedauer gibt Tabelle 6 wieder. Der Mann-Whitney-U-Test belegte einen signifikanten Unterschied der relativen PTM zwischen den Liegedauergruppen.

**Tabelle 6: Liegedauergruppen nach Quartilgrenzen mit Überlebensstatus, Mortalitätsrate und der relativen PTM**

Gruppe Liegedauer	1 (0 - 5)	2 (6 - 12)	3 (13 - 23)	4 (> 23)
Patientenanzahl	260	250	252	237
Survivor/Nonsurvivor	177    83	175    75	170    82	169    68
Mortalitätsrate [%]	31,9	30	32,5	28,4
Median relative PTM [%]	0	33,3*	44,4*	62,8*

\*Mann-Whitney-U-Test mit  $p < 0,001$

Mit Hilfe dieser Unterteilung konnte die Verteilung der Häufigkeit der relativen PTM im zeitlichen Verlauf charakterisiert und in der Abbildung 7 dargestellt werden. In dieser Abbildung ist die relative PTM gegen die Liegedauer aufgetragen, wobei die Liegedauer zur besseren Übersicht in Gruppen von mehreren Tagen entsprechend den oben dargestellten Quartilgrenzen eingeteilt wurde (Tabelle 6). Die verschiedenen Farben kennzeichnen zusätzlich das Outcome der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock auf der ITS. Es wird deutlich, dass trotz verschieden langer Liegedauer Patienten, welche den ITS-Aufenthalt überlebten, eine höhere relative PTM aufwiesen, als die verstorbenen Patienten. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte in jeder der Liegedauergruppen ein signifikanter Unterschied der relativen PTM zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten ermittelt werden.



**Abbildung 7: Verteilung der Häufigkeit der relativen PTM im zeitlichen Verlauf unterteilt in verstorbene und überlebende Patienten**

#### 4.1.6 Berechnung der Number-needed-to-treat, des relativen Risikos, der relativen Risikoreduktion und des Odds-Ratios

Zur näheren Charakterisierung der Effektivität der Physiotherapie wurden Analysen verwendet, welche die Physiotherapie als therapeutische Intervention darstellen sollten. Dadurch konnten einerseits Effektmaße wie die Number-needed-to-treat, das relative Risiko und die relative Risikoreduktion, aber auch das Odds-Ratio ermittelt werden. Auch für diese Analysen wurde die vorselektierte Patientenkohorte verwendet, welche nur Patienten mit einer relativen PTM von mindestens 1 % aufwies und mehr als vier Tage auf der ITS verbrachten. Durch den Ausschluss von Patienten, die innerhalb kürzester Zeit auf der ITS verstorben sind bzw. nicht behandelt wurden, sollte ein realistischeres, statistisches Ergebnis erreicht werden. Zu diesem Zweck wurden Gruppen relativer Physiotherapie nach dem Medianwert der relativen PTM gebildet, damit in jeder Gruppe in etwa gleich viele Patienten enthalten waren. Somit galt, dass Patienten mit mehr als 50 % relativer PTM der Gruppe mit intensiverer physiotherapeutischer Versorgung zugewiesen wurden und die übrigen Patienten die Kohorte mit weniger als 50 % relativer PTM bildeten. Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die dafür verwendeten Zahlen. Für die Analysen, in denen Patienten mit intensiver physiotherapeutischer Versorgung mit denen verglichen wurden, welche weniger häufig therapiert wurden, diente jeweils immer der Median als Cut-off-Wert. Des Weiteren wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht, ob sich das Überleben in den Gruppen mit unterschiedlich hoher relativer PTM signifikant unterschieden hat.

**Tabelle 7: Einteilung der relativen PTM in Gruppen nach dem Median mit den dazugehörigen Angaben über die Patientenzahl, den Überlebensstatus und die Mortalität**

Relative PTM	≤ 50 %	> 50 %
Patientenzahl	366	335
Überlebende	228	291
Verstorbene	138	44*
Mortalität [%]	37,7 (138/366)	13,1 (44/335)

\*Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,001$

Aus den Mortalitätsraten für jede Gruppe ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 24,6 %. Daraus lässt sich die Number-needed-to-treat errechnen, die bei vier Patienten liegt. Dieser Wert drückt aus, dass ungefähr vier Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock behandelt werden müssen, um einen Patienten mit der gleichen Erkrankung durch die

Therapie zu retten. Die Therapie besteht hierbei aus einer physiotherapeutischen Versorgung an mehr als 50 % der Aufenthaltsdauer. Aus den Mortalitätsraten kann weiterhin das relative Risiko mit 0,35 bzw. die relative Risikoreduktion von 65 % berechnet werden. Aus diesen Maßen lässt sich ableiten, dass das Risiko zu versterben unter intensiverer Physiotherapie um 65 % sinkt verglichen mit den Patienten, die weniger häufig therapiert wurden. Das Odds-Ratio, welches die Wahrscheinlichkeit unter verschiedenen Therapien zu versterben angibt, beträgt 2,9. Daraus ergibt sich, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben für die Patienten mit intensiverer physiotherapeutischer Behandlung ungefähr dreimal geringer ist, als für die Patienten, die weniger häufig therapiert werden. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft, ob sich die ITS-Mortalität in den zwei Gruppen unterscheidet. Das Ergebnis brachte einen signifikanten Unterschied hervor.

#### **4.1.7 Auswertung der Outcome-Parameter Liegedauer, Beatmungsdauer und Nierenersatzverfahren**

Um den Einfluss von Physiotherapie anhand zusätzlicher Parameter neben dem Überleben darstellen zu können, wurden die Aufenthaltsdauer, die Beatmungszeit sowie Nierenersatzverfahren als zusätzliche prognostisch wichtige Outcome-Parameter gewählt. Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Häufigkeit der physiotherapeutischen Interventionen auf die o.g. Parameter aufweist. Dabei wurden die Medianwerte dieser Parameter ermittelt, um Verfälschungen durch sogenannte Ausreißer-Werte vorzubeugen. Auch bei dieser Analyse wurde die vorselektierte Patientenkohorte gewählt. Als Cut-off - Wert wurde ebenfalls der Median von 50 % verwendet, der eine gleichgroße Anzahl an Patienten in den Gruppen gewährleistet und die ermittelten Werte mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz getestet. Die Ergebnisse mit auswertungsrelevanten zusätzlichen Patientencharakteristika sind in Tabelle 8 abgebildet.

##### *Analyse der Liegedauer*

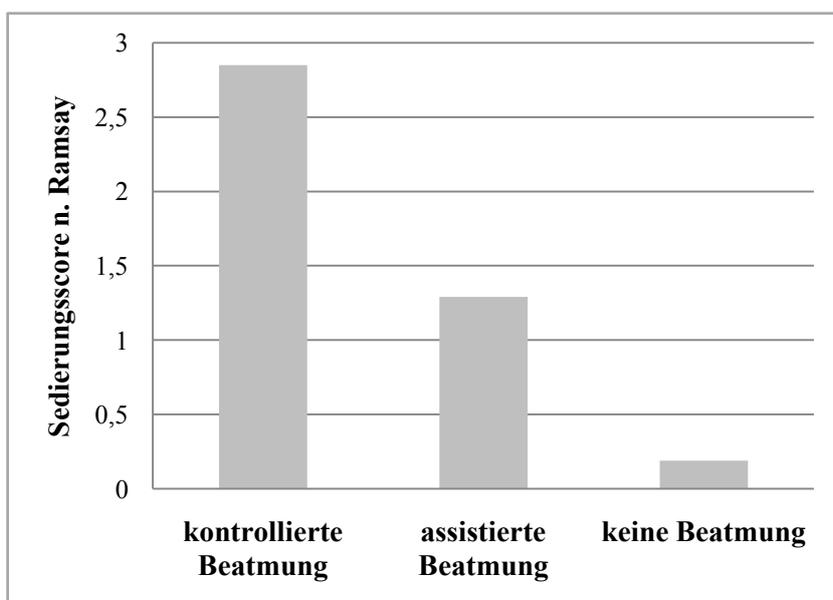
Wie im Methodenteil unter 3.4.5 beschrieben, wurde die Liegedauer der Patienten mit einer geringeren relativen PTM mit Patienten intensiverer Versorgung verglichen. Die Auswertung ergab, dass Patienten, welche einer intensiveren Physiotherapie unterzogen wurden bzw. relativ zur Liegedauer häufiger behandelt wurden, längere Zeit auf der ITS verbrachten, als

Patienten, welche eine kürzere Aufenthaltsdauer aufwiesen. Der Mann-Whitney-U-Test ergab, dass sich die Liegedauern zwischen den Gruppen signifikant unterschieden.

#### *Analyse der Beatmungsdauer*

Ähnlich der Liegedaueranalyse wurde untersucht, ob sich die Beatmungsdauer bei Patienten mit intensiverer Physiotherapie im Vergleich zu den Patienten, welche weniger oft therapiert wurden, unterschieden hat. Das Ergebnis dieser Analyse ergab, dass Patienten, mit einer intensiveren Versorgung niedrigere relative Beatmungsdauern aufwiesen im Vergleich zu denen, die weniger oft therapiert wurden. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um zu untersuchen, ob sich die Beatmungsdauern zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden, was durch den Test belegt werden konnte.

Zusätzlich wurde eine Analyse durchgeführt, welche zum Ziel hatte, den Zusammenhang zwischen der Sedierungstiefe der Patienten und der Beatmungsform darzustellen. Grund dafür war, dass sowohl die Beatmungsform als auch die Tiefe der Sedierung Einfluss auf die Indikation und Durchführung der physiotherapeutischen Behandlung haben. In der Abbildung .9 ist dieser Zusammenhang grafisch dargestellt, wobei die Sedierungstiefe dem Scoringssystem nach Ramsay auf der ITS entspricht, welches in 3.3.2 erläutert wurde. Es wird deutlich, dass mit abnehmender Sedierungstiefe die Beatmungsform weniger restriktiv und dafür willkürlicher für den Patienten wurde.



**Abbildung 8:**  
**Zusammenhang**  
**zwischen**  
**Sedierungstiefe und**  
**Beatmungsform**

### *Analyse der Dauer von Nierenersatzverfahren*

Analog zur Liegedauer- bzw. Beatmungsdaueranalyse wurden auch hier Patientenkohorten mit weniger und mehr als 50 % relative PTM miteinander verglichen. Das Ergebnis deckt sich mit dem der Beatmungsdaueranalyse. Patienten mit einem höheren Wert an relativen Nierenersatzverfahren wurden weniger oft physiotherapeutisch behandelt, als Patienten, welche weniger oft dialysiert werden mussten. Des Weiteren wurde auch hier der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um auf signifikante Unterschiede zu testen.

**Tabelle 8: Medianwerte und Interquartilabstände von Liegedauer, relativer Beatmungsdauer und relativen Nierenersatzverfahren sowie Basisparameter entsprechend der relativem PTM**

Relative PTM	≤ 50 %	> 50 %
Geschlecht, männlich [%]	67,5	67,5
Median Alter (IQR) [y]	67 (55 – 75)	67 (58 – 75)
Median SOFA Mittelwert (IQR)	9,1 (6,9 – 11,1)	7,1 (5,8 – 8,6)*
Median APACHE Aufnahmescore (IQR)	14 (11 – 18)	13 (10 – 16)*
Median Liegedauer (IQR) [d]	15 (9 – 22)	22 (13 – 36)*
Median mittlere Sedierung (IQR)	1,88 (1,31 – 2,65)	1,04 (0,69 – 1,41)*
Median relative Beatmungsdauer (IQR) [%]	65 (53 – 82)	46 (26 – 61)*
Median relative NEV (IQR) [%]	0 (0 – 36)	0 (0 – 22)*

\*Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$

## **4.2 Quantitative statistische Analysen**

Mit Hilfe der statistischen Analysen sollte der Einfluss der relativen PTM auf das Überleben der Patienten untersucht werden. Davor mussten jedoch einige andere Tests durchgeführt werden, um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Die Problematik bestand hierbei darin, dass einige der Einflussfaktoren untereinander zu starke Zusammenhänge aufwiesen, welche folglich die Aussagekraft des Gesamtergebnisses beeinflusst hätten. Dieser Umstand wird als Multikolarität bezeichnet und ist ein Phänomen bei Regressionsanalysen, wenn zwei oder mehrere Variablen zu stark miteinander korrelieren. Aus diesem Grund wurden im Vorfeld Korrelationsanalysen und univariate Cox-Regressionen mit den interessierenden Variablen durchgeführt und anschließend die

Einflussfaktoren ausgewählt, welche keine bis eine geringe Abhängigkeit zueinander aufwiesen, um eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchführen zu können.

#### **4.2.1 Korrelation nach Spearman**

Die Korrelationen dienten als Voranalysen, um die für die Cox-Regression bedeutenden Variablen herauszustellen. Wie im Methodenteil bereits erwähnt, soll diese Vorselektion Einflussfaktoren ausschließen, welche das Ergebnis der folgenden Cox-Regressionsanalyse im Sinne der Multikolarität verfälschen könnten. Die entsprechenden Ergebnisse zeigt die nachfolgende Tabelle 9. Die Korrelationsanalyse legt die größten Zusammenhänge zwischen der relativen Beatmungsdauer, der Sedierung, den relativen Nierenersatzverfahren und dem SOFA-Score dar. Die Korrelationskoeffizienten haben signifikante Werte und machen deutlich, dass sich die Größen gegenseitig bedingen. In den nachfolgenden Analysen muss dieser Umstand bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Um die Ergebnisse möglichst realistisch abbilden zu können, wurde für diese Analyse ebenfalls die vorselektierte Patientenkohorte verwendet.

**Tabelle 9: Korrelation der Einflussfaktoren nach Spearman**

		Geschlecht	BMI	relative NEV	relative Beatmungsdauer	mittlere Sedierung	APACHE Aufnahmescore	SOFA Mittelwert
Alter	<b>r</b>	<b>0,043</b>	<b>0,031</b>	<b>-0,048</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,063</b>	<b>0,356</b>	<b>0,084</b>
	Sig. (2-seitig)*	0,251	0,457	0,206	0,900	0,093	< 0,001	0,025
Geschlecht	<b>r</b>		<b>0,071</b>	<b>-0,007</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,033</b>	<b>-0,018</b>	<b>-0,053</b>
	Sig. (2-seitig)		0,088	0,852	0,983	0,388	0,629	0,158
BMI	<b>r</b>			<b>0,116</b>	<b>0,017</b>	<b>-0,011</b>	<b>-0,039</b>	<b>0,065</b>
	Sig. (2-seitig)			0,005	0,676	0,787	0,348	0,120
Relative NEV	<b>r</b>				<b>0,229</b>	<b>0,185</b>	<b>0,095</b>	<b>0,484</b>
	Sig. (2-seitig)				< 0,001	< 0,001	0,012	< 0,001
Relative Beatmungsdauer	<b>r</b>					<b>0,715</b>	<b>0,152</b>	<b>0,598</b>
	Sig. (2-seitig)					< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mittlere Sedierung	<b>r</b>						<b>0,130</b>	<b>0,576</b>
	Sig. (2-seitig)						0,001	< 0,001
APACHE Aufnahmescore	<b>r</b>							<b>0,304</b>
	Sig. (2-seitig)							< 0,001

\*Signifikanz (2-seitig)

## 4.2.2 Cox-Regression der relativen Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen

Die Cox-Regression ist die Analyse der Wahl, um statistisch zu untersuchen, ob die Physiotherapie tatsächlich einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Ein Vorteil dieser Überlebensanalyse ist, dass beliebige und relevante Einflussfaktoren, welche die unabhängigen Variablen darstellen, ausgewählt und adjustiert werden. Die abhängige Variable wird durch das Überleben abgebildet, wobei positive Regressionskoeffizienten auf ein schlechteres und negative Koeffizienten auf ein verbessertes Überleben hindeuten.

### *Univariate Cox-Regression*

Wie im Methodenteil erläutert, wurde zunächst jede Variable univariat getestet. Tabelle 10 gibt die Ergebnisse dieser Analysen wieder. Dabei wurden neben den bereits in der Korrelationsanalyse verwendeten Variablen auch die wichtigsten Diagnosen auf einen signifikanten Einfluss untersucht.

**Tabelle 10: Univariate Cox-Regression**

Variable	Regressionskoeffizient (r)	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter	0,019	1,019 (1,007-1,032)	0,002
Geschlecht	0,124	1,132 (0,833-1,538)	0,427
BMI	-0,003	0,997 (0,968-1,027)	0,853
SOFA Mittelwert	0,343	1,409 (1,332-1,490)	< 0,001
APACHE II bei Aufnahme	0,020	1,021 (1,010-1,031)	< 0,001
Mittlere Sedierung	1,001	2,721 (2,379-3,112)	< 0,001
Relative Beatmungsdauer	0,029	1,030 (1,022-1,038)	< 0,001
Relative NEV	0,011	1,011 (1,006-1,015)	< 0,001
Relative PTM	-0,039	0,962 (0,956-0,968)	< 0,001

---

*Diagnosen*

---

Variable	Regressionskoeffizient (r)	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Hypertonie	-0,092	0,912 (0,681-1,223)	0,539
Ischäm. Herzkrankheit	0,164	1,178 (0,875-1,587)	0,280
Diabetes mellitus	-0,271	0,763 (0,549-1,060)	0,107
Krebs	0,521	1,684 (1,234-2,299)	0,001
Pneumonie	-0,026	0,974 (0,713-1,331)	0,869
Herzinsuffizienz	0,378	1,460 (1,067-1,999)	0,018
Niereninsuffizienz	0,014	1,014 (0,736-1,397)	0,933
Adipositas	0,032	1,033 (0,704-1,515)	0,868
Leberversagen	0,469	1,598 (1,039-2,457)	0,033
Ulcus ventriculi/duodeni	0,527	1,694 (1,083-2,649)	0,021

Das Geschlecht und der BMI-Wert zeigten in der univariaten Cox-Regression keine signifikanten Werte. Bei den übrigen Variablen sind durchweg signifikante Koeffizienten zu verzeichnen. Bezüglich der Diagnosen konnten maligne Erkrankungen, die Herzinsuffizienz, das Leberversagen und gastrointestinale Krankheiten wie das Ulcus ventriculi bzw. duodeni signifikante Werte erzielen.

*Multivariate Cox-Regression*

Die Korrelationsanalyse zusammen mit der univariaten Cox-Regression ergaben die Variablen, welche neben der relativen PTM in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen wurden. Es wird hierbei nochmals hervorgehoben, dass alle Variablen untereinander adjustiert werden und mit dem gleichen Gewicht in die Analyse eingehen bzw. berücksichtigt werden. Die Ergebnisse sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Dabei wurden das Geschlecht und der BMI-Wert sowie die Diagnosen, welche in der univariaten Cox-Regressionsanalyse keine signifikanten Werte erzielten, ausgeschlossen. Weiterhin konnte die Beatmungsdauer ein signifikantes Ergebnis erzielen und wies in der Korrelationsanalyse einen starken Zusammenhang zur Sedierung und zum SOFA-Score auf. Da die Beatmungsdauer jedoch einen sehr wichtigen Einflussfaktor darstellt, wurde diese Variable trotz des Risikos der Multikolarität in die multivariate Cox-Regression eingeschlossen und dieser Fakt bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Des Weiteren wurden die

wichtigsten Diagnosen getestet, zu denen Krebs, Herzinsuffizienz, Leberversagen und das Ulcus ventriculi bzw. duodeni gehörten. Um die relative PTM exakt beurteilen zu können, wurde sie zunächst einzeln und im Anschluss mit Hilfe einer Gruppeneinteilung nach Quartilen getestet.

**Tabelle 11: Multivariate Cox-Regression mit den wichtigsten Einflussfaktoren**

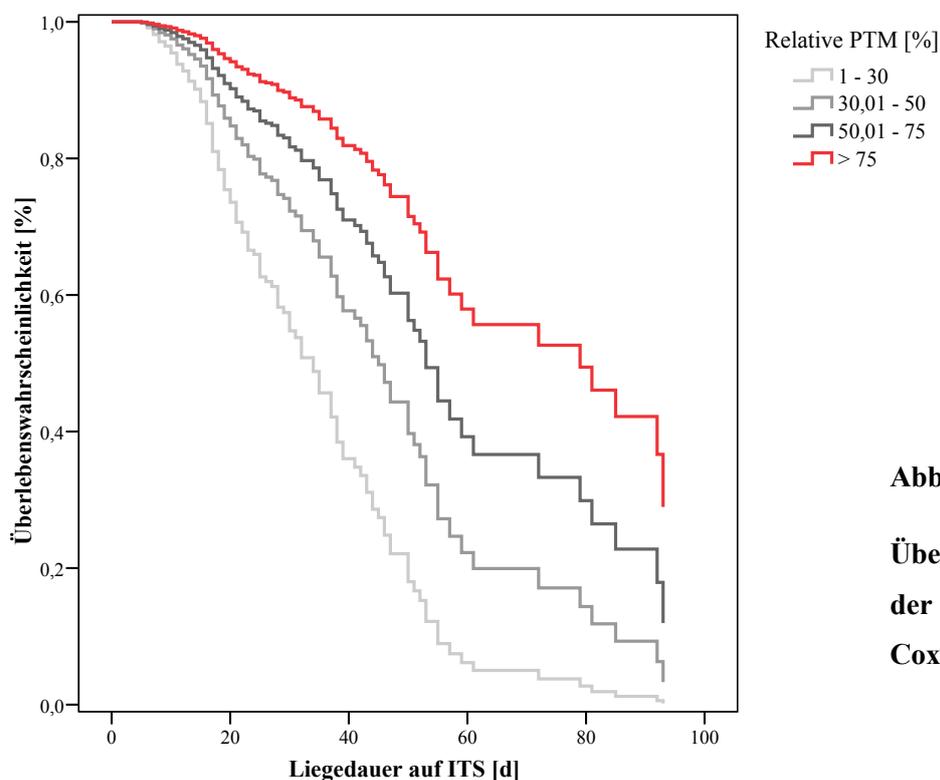
Variable	Regressionskoeffizient (r)	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter	0,021	1,022 (1,007-1,036)	0,004
SOFA Mittelwert	0,193	1,212 (1,112-1,322)	< 0,001
APACHE II bei Aufnahme	0,018	1,018 (1,004-1,032)	0,011
Mittlere Sedierung	0,773	2,167 (1,748-2,685)	< 0,001
Relative PTM	-0,023	0,978 (0,969-0,986)	< 0,001
Relative Beatmungsdauer	-0,025	0,975 (0,964-0,986)	< 0,001
Relative NEV	0,001	1,001 (0,996-1,007)	0,648
Maligne Erkrankung	0,442	1,557 (1,109-2,185)	0,011
Herzinsuffizienz	0,333	1,395 (0,979-1,987)	0,065
Leberversagen	-0,005	0,995 (0,618-1,604)	0,985
Ulcus ventriculi/duodeni	0,131	1,140 (0,718-1,811)	0,578

Sowohl das Alter mit einem Regressionskoeffizienten von 0,021 als auch die Erkrankungsschwere der Patienten, welche anhand des SOFA-Mittelwertes und des APACHE-Aufnahmescores evaluiert wurde, erzielten jeweils signifikante Werte. Mit positiven Regressionskoeffizienten von 0,193 und 0,018 deuten beide Werte daraufhin, dass eine Erhöhung der Scores mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht.

In Bezug zu den prognostisch bedeutenden Einflussfaktoren, wie der Sedierung, der Beatmung und den Nierenersatzverfahren, konnte die Sedierung mit einem Regressionskoeffizienten von 0,773 ein signifikantes Resultat ebenso wie die Beatmungsdauer hervorbringen. Der Regressionskoeffizient weist einen Wert von -0,025 auf, wobei das negative Vorzeichen zu beachten ist. Hinsichtlich der Interpretation wird im Diskussionsteil näher darauf eingegangen. Die Nierenersatzverfahren dagegen zeigten mit einem Koeffizienten von 0,001 keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten.

Unter den Diagnosen konnten nur die malignen Erkrankungen ein signifikantes Ergebnis erreichen. Herzinsuffizienz, Leberversagen und das Ulcus ventriculi bzw. duodeni blieben ohne Einfluss auf das Risiko zu versterben.

Wie der Tabelle 11 zu entnehmen ist, konnte auch die relative PTM mit einem Regressionskoeffizienten von  $-0,023$  ein signifikantes Ergebnis erzielen. Das negative Vorzeichen deutet darauf hin, dass mit steigender relativer PTM die Wahrscheinlichkeit zu Überleben zunimmt. Zur detaillierteren Darstellung der relativen PTM wurde der Parameter nach den Quartilgrenzen in Gruppen eingeteilt und die ersten drei mit der vierten Gruppe ( $> 75\%$  relative PTM) verglichen. In der Gegenüberstellung der Gruppen 1 und 2 mit der Gruppe 4 der relativen PTM konnten signifikante Regressionskoeffizienten erzielt werden, was für eine Überlegenheit der intensiven Physiotherapie mit mehr als  $75\%$  spricht im Vergleich zu einer relativen PTM von weniger als  $50\%$ . Werden nun die 3. und die 4. Gruppe miteinander verglichen, weist der Regressionskoeffizient kein signifikantes Ergebnis mehr auf, was darauf hindeutet, dass zwischen der Behandlung mit mehr als  $50\%$  bzw.  $75\%$  relativer PTM kein Unterschied bezüglich der Überlebenschancen besteht. In der Abbildung 9 ist dieser Gruppenvergleich zwischen verschiedenen Intensitäten der physiotherapeutischen Behandlung grafisch und im Anhang auf Seite 82 die dazugehörige Tabelle dargestellt.



**Abbildung 9:**  
**Überlebenskurven**  
**der multivariaten**  
**Cox-Regression**

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte mit Hilfe statistischer Analysen belegt werden, dass Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, welche während ihres ITS-Aufenthaltes häufiger physiotherapeutisch behandelt wurden, ein geringeres Risiko aufwiesen zu versterben. Dabei wurden in den statistischen Analysen der Schweregrad der Erkrankung und die Begleiterkrankungen berücksichtigt und zusätzlich prognostisch wichtige Parameter wie die Sedierung oder Nierenersatzverfahren der Patienten einbezogen. Die durchgeführten Analysen bestätigten folglich die in der Einleitung durch zahlreiche Quellen belegten positiven Wirkungen der Physiotherapie kritisch kranker Patienten, wozu ebenfalls Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock gehören, und das Ausbleiben eines *Overtreatment-Effekts*, was nochmals die Sicherheit der Physiotherapie bestätigt. Jedoch konnte diese Studie ebenfalls zeigen, dass nicht alle Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock behandelt wurden bzw. werden konnten und dass zum Teil einige Zeit vergangen ist, bevor die Physiotherapeuten eine Intervention vornahmen bzw. vornehmen konnten. Trotzdem konnte das UKJ gemessen an der Häufigkeit der physiotherapeutischen Behandlungen im internationalen Vergleich ein gleichwertiges Resultat erzielen. Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie haben bereits jetzt zu zahlreichen Veränderungen auf der ITS am UKJ geführt, welche sowohl die Wahrnehmung der Physiotherapie als auch deren mögliches Potenzial hinsichtlich der positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs der kritisch kranken Patienten betreffen. Des Weiteren ist die Durchführung einer randomisierten Interventionsstudie geplant, die die Wirkung prospektiv belegen soll.

### 5.1 Reliabilität der Daten und Charakterisierung des Patientenkollektivs

Für eine retrospektive Datenanalyse ist es essentiell, die untersuchte Studienpopulation exakt zu charakterisieren, um ein möglichst genaues Bild der Patienten zu gewinnen sowie anhand bestimmter Parameter zu prüfen, ob es sich um eine vergleichbare Patientenkohorte handelt und die Reliabilität der Daten vor allem im Hinblick auf die statistischen Analysen gewährleistet ist.

### 5.1.1 Reliabilität der Daten

Die Qualität der Daten ist ein überaus wichtiges Kriterium für eine statistische Auswertung. Aus diesem Grund muss die Reliabilität gewährleistet sein. Wie schon erwähnt, wurden 5 % der Physiotherapieeinträge im COPRA-System überprüft. Die dabei aufgetretene Fehlerquote von 0,2 % ist zu vernachlässigen und hatte keinen Einfluss auf die späteren Analysen.

Um die Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs zu belegen, wurden sowohl die Schweregradscores SOFA und APACHE als auch andere Vergleichsparameter wie die Liegedauer sowie Inzidenz- und Mortalitätsraten verwendet und diese mit der Literatur verglichen. Dabei stellt der SOFA-Score den wichtigsten Wert dar, der zur Beurteilung der Erkrankungsschwere und der Evaluation des klinischen Bildes der Patienten genutzt werden kann. Er beinhaltet Aussagen über das respiratorische System, den Gerinnungsstatus sowie über die Funktion der Leber. Außerdem schätzt der SOFA-Score das kardiovaskuläre System, den Zustand des zentralen Nervensystems und die Nierenfunktion ein. Mit all diesen Angaben wird ein Punktwert gebildet, der die wichtigsten Organsysteme umfasst und beurteilt (Ferreira et al. 2001). Aus diesem Grund wurde der SOFA Mittel- und Maximalscore der Patienten bestimmt, nach Quintilen in Gruppen unterteilt und die entsprechenden Mortalitätsraten ermittelt. Die steigenden Mortalitätsraten mit zunehmendem SOFA-Score konnten auch in der Literatur beobachtet werden. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass es sich bei der Studienpopulation um ein mit anderen Studien vergleichbares und gemischtes Patientenkollektiv handelte und somit eine repräsentative und vergleichbare Patientenkohorte darstellt.

Des Weiteren wurde der Median der Aufenthaltsdauer mit zwölf Tagen errechnet. Im Vergleich zu den übrigen nicht-septischen Patienten, die einen Median von zwei Tagen erreichten, veranschaulicht der Wert, dass es sich bei einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock um ein schwerwiegendes Krankheitsbild handelt. In der Literatur liegt die Dauer des ITS-Aufenthaltes ähnlich hoch, so konnten Medianwerte von 13 bzw. 14 Tagen ermittelt werden (Chen et al. 2006).

Die Erhebung der Inzidenz von schwerer Sepsis bzw. septischem Schock brachte einen kontinuierlichen Anstieg von 2006 bis 2009 hervor. Ein möglicher Grund für diese Entwicklung könnte die vermehrte Aufmerksamkeit sein, die dem Krankheitsbild, vor allem am UKJ, in den letzten Jahren entgegen gebracht wurde und sich in Forschung und Aufklärung über das Krankheitsbild Sepsis widerspiegelt. Außerdem hat sich die

Diagnosestellung mithilfe der *SIRS*-Kriterien verbessert und es wurden dadurch vermutlich mehr Patienten mit der Diagnose schwere Sepsis bzw. septischer Schock identifiziert. Andere Autoren konnte ähnlich hohe Inzidenzraten ermitteln (Angus et al. 2001, Engel et al. 2007).

Eine Mortalitätsrate von 31 % unterstreicht die Schwere des Krankheitsbildes und ist vergleichbar mit den Mortalitätsraten von Patientenkohorten anderer Studien mit dem gleichen Krankheitsbild. Angus et al. (2001) geben beispielsweise eine Mortalitätsrate von 28,6 % bei Patienten mit schwerer Sepsis an.

► Sowohl die Schweregradscores als auch die epidemiologischen Daten konnten in Übereinstimmung mit der internationalen Datenlage herausstellen, dass die Studienpopulation eine vergleichbare Patientenkohorte darstellt und die erhobenen Daten reliabel sind. Der Stichprobenumfang ist des Weiteren umfassend genug, um repräsentative Ergebnisse zu erzielen. Insgesamt konnte somit die Qualität des Datensatzes bestätigt werden, was Voraussetzung für die statistischen Analysen ist.

### **5.1.2 Kohortencharakteristik**

Mit einer Studienpopulation von 999 Patienten ist die Grundlage für eine repräsentative statistische Auswertung gewährleistet.

Die Basisparameter demonstrieren, dass es sich bei den Patienten, die an schwerer Sepsis oder septischem Schock erkrankt sind, mit einem Alter von 67 Jahren um ältere Menschen handelte, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen. Das deutet daraufhin, dass die Erkrankung in der älteren Bevölkerung stärker verbreitet ist bzw. ein höheres Alter prädisponierend wirkt (Martin et al. 2006). Der höhere Anteil an männlichen Patienten wurde bereits in anderen Studien beobachtet (Angus et al. 2001).

Mit BMI-Werten von im Mittel 26,3 kg/m<sup>2</sup> waren die Patienten als übergewichtig zu klassifizieren und als präadipös zu bezeichnen. Die Inzidenz von Adipositas selbst konnte bei den Patienten mit 12 % ermittelt werden. Möglicherweise begünstigt dieser Umstand das Auftreten eines septischen Krankheitsgeschehens. Es gibt Hinweise darauf, dass adipöse Patienten häufiger nosokomiale Infektionen entwickeln (Dossett et al. 2009), was für diese Annahme sprechen würde.

Die Unterschiede bei Alter, BMI und Mortalität waren zwischen Männern und Frauen nur gering. Die Basisparameter betreffend sind demnach keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Geschlechtern erkennbar, was darauf hinweist, dass die Erkrankung Männer und Frauen in gleichem Maße betreffen kann.

Der APACHE- und SOFA-Score zur Validierung der Erkrankungsschwere werden auf den ITS am UKJ durch das COPRA-System automatisch für jeden Patienten erhoben. Werden beide Scores kombiniert, kann eine Aussage über die Erkrankungsschwere und das Outcome bzw. die Prognose des Patienten getroffen werden (Ho 2007). Diese Tatsache ist für die statistischen Analysen, insbesondere der Cox-Regressionsanalyse, von Bedeutung, da beide Scores in den Analysen den klinischen Zustand der Patienten widerspiegeln. Alle ermittelten Werte sind mit einer bedeutend höheren Mortalität assoziiert, was die Schwere der Erkrankung verdeutlicht.

Neben den Basisparametern und der Beurteilung der Erkrankungsschwere durch verschiedene Scores gehören die weiteren Diagnosen der zu untersuchenden Kohorte zur genauen Charakterisierung der Studienpopulation. Es ist ersichtlich, dass arterielle Hypertonie, ischämische Herzkrankheit sowie Diabetes mellitus zu den Hauptnebenerkrankungen der Patienten zählen. Eine mögliche Erklärung dafür ist das relativ hohe Alter der Patienten, wobei der Median mit 67 Jahren ermittelt wurde. In diesem Alter sind die Prävalenzen der zuvor genannten Erkrankungen höher. Weiterhin begünstigt die Summe an Komorbiditäten das Auftreten von Komplikationen auf der ITS wie einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks (Martin et al. 2006). Fast ein Drittel der Patienten litt an einer psychischen Erkrankung, wobei vor allem psychische Störungen und Verhaltensstörungen durch Sedativa bzw. Hypnotika hervorzuheben sind sowie Durchgangssyndrome, wie sie häufig auf Intensivstationen vorkommen. Die hohe Anzahl Substanz-induzierter Delirien unter den Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock ist ein weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität, da Patienten, welche ein Delirium entwickeln, eine höhere Mortalitätsrate aufweisen (Ely et al. 2004). Bei jeweils einem Viertel der Patienten waren Diagnosen wie Krebs, Pneumonie und neurologische Erkrankungen vertreten, von denen vor allem Polyneuropathien sowie andere Erkrankungen des peripheren Nervensystems, Epilepsie, Schlafapnoe und zerebrale Lähmungen die häufigsten Diagnosen waren. Herzinsuffizienz und akutes bzw. chronisches Nierenversagen sind Komplikationen, die bei einem septischen Krankheitsbild mit Multiorganversagen häufig zu erwarten sind, weshalb sie bei den Patienten der Studienpopulation ebenfalls vertreten waren. Gastrointestinale Erkrankungen wie

intestinale Ischämie oder gastrale bzw. duodenale Ulcera waren in geringerem Umfang präsent.

► Die Charakterisierung der Studienpopulation ergab, dass es sich bei dem Patientenkollektiv um ältere Patienten handelte, welche zahlreiche Nebenerkrankungen aufwiesen und zum Teil sehr hohe Schweregradscores während ihres ITS-Aufenthaltes erreichten. Die Patienten, die an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock erkrankten, waren stark beeinträchtigte und vital bedrohte Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko. Die erhobenen Parameter verdeutlichen die Schwere des Krankheitsbildes, geben ein umfangreiches Bild der Patientenkohorte und stellen wichtige Einflussfaktoren dar.

## **5.2 IST-Zustand der physiotherapeutischen Versorgung auf der ITS**

Zu Beginn soll auf die Dauer der physiotherapeutischen Behandlungen und den zeitlichen Zusammenhang zur Aufenthaltsdauer und den ärztlichen Verordnungen eingegangen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock überwiegend mit einer Dauer von 20 bzw. 30 Minuten behandelt wurden, wobei tendenziell die Physiotherapie eher 20, als 30 Minuten dauerte. Diese Zeitspanne, in der die Vor- und Nachbereitungszeit mit inbegriffen ist, ist als durchschnittlich anzusehen und für die physiotherapeutische Versorgung von intensivpflichtigen Patienten als ausreichend zu bewerten. Jedoch sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Behandlungsdauer häufig länger eingeschätzt wird und die eigentliche Intervention kürzer dauert (Bagley et al. 2009) und dass die Vor- und Nachbereitungszeit bei Intensivpatienten aufgrund der zahlreichen Geräte und Apparaturen, an denen sie angeschlossen sind, erheblich mehr Zeit in Anspruch nimmt.

Nachdem die Dauer der physiotherapeutischen Maßnahmen ausgewertet wurde, soll nun auf die Häufigkeit und weitere Charakteristika eingegangen werden. Die Auswertung ergab, dass 77 % der Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock während ihres Aufenthaltes physiotherapeutisch behandelt wurden. Dagegen konnte bei einem Viertel der Patienten während ihres ITS-Aufenthaltes kein Physiotherapieeintrag verzeichnet werden. Zu den möglichen Gründen zählen dabei das Vorliegen von Kontraindikationen zur Durchführung einer Behandlung oder ein frühzeitiges Versterben und somit eine zu geringe Aufenthaltsdauer der Patienten auf der ITS. Dabei fällt auf, dass die Patienten, welche eine

physiotherapeutische Behandlung erhielten, im Mittel 15 Tage länger auf der ITS verbrachten, als die Patienten ohne Physiotherapie. Diese Differenz weist darauf hin, dass die Intervention durch die Physiotherapeuten nicht sofort, sondern erst nach einigen Tagen stattgefunden bzw. die Frequenz der Interventionen im Verlauf zugenommen hat. Zur Bestätigung dieser Annahme und besseren Einschätzung der physiotherapeutischen Maßnahmen wurden Untersuchungen durchgeführt, welche den zeitlichen Verlauf der Interventionen darstellen und im Kontext zu den ärztlichen Verordnungen ausgewertet wurden. Die Intensivmediziner am UKJ verordnen nach etwa einem Tag nach Aufnahme auf die ITS die erste physiotherapeutische Behandlung, was das Bestreben nach einer frühen und intensiven Versorgung zum Ausdruck bringt. Was jedoch auffällt, ist, dass die erste physiotherapeutische Intervention fast zwei Tage später folgt. Somit werden Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock gemäß dem Medianwert vier Tage nach Aufnahme auf die ITS behandelt, was einen zu langen Zeitraum darstellt. Des Weiteren konnte analysiert werden, dass bei etwa einem Viertel der Patienten während ihres Aufenthaltes keine physiotherapeutische Behandlung registriert wurde und von ihnen 28 % trotz ärztlicher Anordnung nicht therapiert wurden. Ein vorzeitiges Versterben der Patienten wurde bei den Analysen berücksichtigt und als Ursache ausgeschlossen.

Die Gründe für die Nichtbehandlung stellen zum einen generelle Kontraindikationen dar, wie beispielsweise das klinische Bild der Patienten, welches vor allem durch den kardiovaskulären Zustand gekennzeichnet ist. Zum anderen spielen die mechanische Beatmung sowie die Sedierung der Patienten eine bedeutende Rolle. Durch die Physiotherapeuten konnte eruiert werden, dass vor allem die tief sedierten und beatmeten Patienten überwiegend nicht behandelt wurden. Da es sich bei den Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock jedoch, wie die Kohortencharakteristik veranschaulicht hat, um größtenteils beatmete und folglich auch sedierte Patienten handelte, erklären sich oben beschriebene Ergebnisse. Eine mechanische Beatmung oder Sedierung stellen jedoch keineswegs absolute Kontraindikation für die Mobilisation und Physiotherapie der Patienten dar. In einer Studie von Bailey et al. (2007) wurde frühe Physiotherapie bei Patienten mit Lungenversagen durchgeführt und 42 % der intubierten Patienten gelang es, mit der mechanischen Atmung zu gehen. Dies ist nur einer von vielen Belegen, welche zeigen, dass frühe Physiotherapie auch bei intubierten Patienten vorgenommen werden kann und dabei die Sicherheit gewährleistet ist (Bourdin et al. 2010, Zeppos et al. 2007). In diesem Fall ist es nötig, die Art der Interventionen an den Bewusstseinszustand des Patienten anzupassen bzw.

sicher zu stellen, dass die mechanische Beatmung während der Behandlung aufrecht erhalten wird (Stiller 2007). Des Weiteren muss darüber nachgedacht werden, ob die beatmeten Patienten tief sediert sein müssen. Adjustierte Sedierungsprotokolle bzw. Versuche, die Sedierung täglich zu reduzieren, haben auf das Überleben und auf die ITS- und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie auf die Dauer der mechanischen Beatmung hervorragende Ergebnisse gezeigt (Kress et al. 2000, Strom et al. 2010, Brook et al. 1999).

Das Auftreten von Delirien ist ein wichtiger Aspekt, der im Zusammenhang mit der Sedierung genannt werden muss. Eine tiefe Sedierung, welche mit Hilfe von Sedativa oder Hypnotika erreicht wird, stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar (Ely et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass frühe physiotherapeutische Maßnahmen die Anzahl an Tagen mit Delirium bzw. die Schwere des Deliriums reduzieren können (Needham und Korupolu 2010, Schweickert et al. 2009). Demnach können die Patienten durch die Anwendung einer individualisierten und weniger tiefen Sedierung in Kombination mit einer frühen physiotherapeutischen Intervention erheblich profitieren in Bezug auf die Beatmungsdauer, die Aufenthaltsdauer und die Langzeitfolgen. Die Komorbiditäten der untersuchten Studienpopulation konnten bei fast einem Drittel der Patienten psychische Verhaltensstörungen nachweisen, welche in erster Linie auf die Sedierung zurück zu führen waren. Der Grund für eine tiefe Sedierung liegt zumeist in der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung. Sowohl die Sedierung als auch die Beatmung sind Prädiktoren für einen längeren ITS-Aufenthalt und eine erhöhte Mortalität (Ely et al. 2004, Lat et al. 2009). In der Konsequenz kann also bezugnehmend auf die oben genannte Literatur davon ausgegangen werden, dass eine adäquate Sedierung und eine daraufhin optimierte frühe physiotherapeutische Behandlung nicht nur die Dauer der mechanischen Beatmung verkürzen, sondern auch den ITS-Aufenthalt und das Outcome positiv beeinflussen können.

► Zusammenfassend ist zu bemerken, dass in den ersten Tagen auf der Intensivstation nur wenige physiotherapeutische Maßnahmen vorgenommen wurden, die Anzahl der applizierten Behandlungen mit steigender Aufenthaltsdauer zunahm und dass relativ viele Patienten nicht therapiert wurden. Da es aber gerade die frühe physiotherapeutische Behandlung ist, welche eine zu starke physische Beeinträchtigung verhindern sowie einen schnelleren Heilungsverlauf hervorrufen kann (Burtin et al. 2009, Chiang et al. 2006, Choi et al. 2008, Schweickert et al. 2009), offenbaren die Ergebnisse eindeutige Defizite, was den Beginn der physiotherapeutischen Interventionen betrifft.

## **5.3 Quantitative, statistische Analysen der relativen PTM**

Die quantitativen Analysen dienten dazu, herauszustellen, ob die Häufigkeit der physiotherapeutischen Interventionen einen Einfluss auf wichtige Outcome-Parameter zeigen konnte. Dazu zählten neben der Liegedauer auf der ITS auch die Dauer der kontrollierten und assistierten Beatmung sowie die Dauer von Nierenersatzverfahren, welche allesamt als bedeutsame Prädiktoren für das Überleben der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock gelten. Des Weiteren wurde nach verschiedenen Voranalysen der Versuch unternommen, statistisch zu testen, ob sich die Häufigkeit der relativen PTM auf die Überlebenschancen der septischen Patienten auswirkt.

### **5.3.1 Liegedauer**

Die Analyse ergab, dass der Median der Patienten, welche einer intensiveren Versorgung unterzogen wurden, ungefähr sieben Tage mehr betrug, als bei den Patienten mit weniger physiotherapeutischen Maßnahmen. Dieses Ergebnis unterstützt die oben genannte Beobachtung, dass die Physiotherapeuten die Interventionen mit Verzögerung beginnen, weshalb die Patienten mit einer längeren Liegedauer davon profitieren können. Wird die relative PTM der Patienten zwischen Gruppen unterschiedlicher Liegedauer miteinander verglichen, existieren bedeutende Unterschiede. Die Einteilung in die Liegedauergruppen erfolgte hierbei nach den Quartilgrenzen. So werden Patienten mit einer kurzen Aufenthaltsdauer auf der ITS signifikant weniger physiotherapeutisch behandelt, als Patienten in den Gruppen mit einem längeren ITS-Aufenthalt, was der Mann-Whitney-U-Test bestätigte. Die Liegedauer eignet sich dementsprechend in dieser retrospektiven Studie nicht als Outcome-Parameter, um den Einfluss der Physiotherapie darzustellen, da eine zeitliche Abhängigkeit statistisch nachgewiesen werden konnte. An dieser Stelle soll jedoch nochmals auf Abbildung 7 hingewiesen werden. Die Abbildung und der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigen, dass die Patienten mit einer höheren relativen PTM ein besseres Überleben aufweisen, als die weniger häufig behandelten Patienten, trotz gleicher Liegedauer. Dieser Umstand unterstützt bereits existierende Studien, welche belegen, dass intensive Physiotherapie kritisch kranker Patienten zu einer signifikanten Verkürzung der ITS-Aufenthaltsdauer führen kann (Schweickert et al. 2009). Der Effekt konnte in dieser Studie leider nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Grund und um Verfälschungen des Ergebnisses vorzubeugen, wurden für die Überlebensanalyse nur Patienten ausgewählt,

welche eine Liegedauer von mindestens fünf Tagen auf der Intensivstation aufwiesen. Damit sollte angestrebt werden, dass Patienten, welche so schwer erkrankt waren, dass sie innerhalb kürzester Zeit auf der ITS verstorben sind und dementsprechend keine Möglichkeit hatten, um von einer physiotherapeutischen Intervention zu profitieren, bereits im Vorfeld von den Analysen ausgeschlossen wurden.

### **5.3.2 Beatmungsdauer**

Die Beatmungsdauer, die neben der Überlebensrate einen weiteren wichtigen Outcome-Parameter darstellt, zeigt andere Ergebnisse im Vergleich zur Liegedaueranalyse. Die Patienten, welche der Gruppe mit einer geringeren relativen PTM angehörten, wiesen einen höheren Medianwert der Beatmungsdauer auf, als die Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die an mehr als 50 % ihrer Aufenthaltsdauer therapiert wurden. Leider lässt diese Analyse keine Aussage über die Kausalität der beiden Faktoren zu. Daher kann mit dem vorliegenden Datensatz nicht beantwortet werden, ob die Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen einen Einfluss auf die Dauer der Beatmung besitzt oder nicht, da beispielsweise andere Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden. Zwar unterscheidet sich die Beatmungsdauer signifikant in den Gruppen verschiedener relativer PTM, was diesem Umstand jedoch ursächlich zugrunde liegt, kann mit den Daten nicht untersucht werden. Es ist wahrscheinlich, dass die geringere Beatmungsdauer bei intensiver physiotherapeutisch versorgten Patienten das Resultat eines besseren klinischen Zustands ist, welcher die Behandlung durch die Physiotherapeuten begünstigt. Dass eine Verkürzung der Beatmungsdauer die Folge von intensivierten physiotherapeutischen Interventionen darstellen kann, wäre ebenfalls denkbar, erscheint aber aufgrund der Datenstruktur und des Testverfahrens in diesem Fall unwahrscheinlich. Nichtsdestotrotz muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass eine intensivierte Physiotherapie mit den entsprechenden Methoden die Anzahl der Tage auf der ITS, an denen mechanisch beatmet werden muss, verkürzen und den Patienten dahingehend zu einem besseren Überleben verhelfen kann (Schweickert et al. 2009). Es existieren in der Literatur bereits zahlreiche Publikationen, welche spezielle physiotherapeutische Interventionen untersuchen, die sich vor allem auf die Verbesserung und Konditionierung der Atmung besonders bei mechanisch ventilierten Patienten konzentrieren (Clini und Ambrosino 2005, Morris et al. 2008). Des Weiteren spielt die Physiotherapie beim kontrollierten *Weaning*, also der Entwöhnung vom Beatmungsgerät, eine große Rolle (Clini

und Ambrosino 2005). In den bislang durchgeführten Studien wurde lediglich in einer Untersuchung ein negativer Einfluss von physiotherapeutischen Interventionen zur Verbesserung der Lungenfunktion auf die Dauer der mechanischen Beatmung beobachtet (Templeton und Palazzo 2007). Die Ergebnisse sowie die Kritiken zu dem Design dieser prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass noch ein großer Forschungsbedarf dahingehend besteht, wann und mit welchen physiotherapeutischen Maßnahmen kritisch kranke Patienten, mit dem Ziel einer Verbesserung der Patientenversorgung, behandelt werden sollen.

### **5.3.3 Nierenersatzverfahren**

In einer weiteren Analyse zur Beurteilung der Effektivität der physiotherapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock wurde die Dauer von Nierenersatzverfahren in Beziehung zur Physiotherapie gestellt. Auch die Nierenersatzverfahren können als Outcome-Parameter betrachtet werden. Die Auswertung ergab, dass der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen verschiedener Physiotherapieintensität signifikant war. Analog zur Beatmungsdaueranalyse ist auch hier der Datensatz nicht dafür geeignet, herauszustellen, was die Ursache für diesen Unterschied darstellt. Es ist anzunehmen, dass die Patienten, die intensiver behandelt wurden, eine geringere Krankheitsschwere aufwiesen, was sich beispielsweise auch durch einen verringerten Bedarf an Nierenersatzverfahren ausdrückt und dementsprechend häufiger physiotherapeutisch behandelt werden konnten.

► In Bezug zu den prognostisch wichtigen Outcome-Parametern Liegedauer, Beatmung und Nierenersatzverfahren kann der Datensatz nur in begrenztem Umfang Aufschluss geben. Die Liegedauer stellte sich aufgrund der zeitlichen Abhängigkeit von den physiotherapeutischen Interventionen nicht als geeigneter Outcome-Parameter heraus. Beatmungsdauer und Nierenersatzverfahren dagegen konnten zwar signifikante Ergebnisse hervorbringen, jedoch muss betont werden, dass der vorliegende Datensatz nicht dazu verwendet werden kann, um eine eindeutige Kausalität zwischen den Outcome-Parametern und der relativen PTM darzustellen, da wichtige Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden. Die signifikanten Unterschiede sind wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass Patienten mit einer geringeren Krankheitsschwere kürzer beatmet werden mussten bzw. weniger Nierenersatzverfahren bedurften und in der Folge häufiger von den Physiotherapeuten behandelt wurden und somit die Outcome-Parameter als ursächlich anzusehen sind.

Retrospektive Datenanalysen eignen sich hinsichtlich der Outcome-Parameter nicht, um die Effektivität der Physiotherapie herauszustellen.

#### **5.3.4 Der Einfluss der relativen PTM auf das Überleben**

Um darzulegen, ob die Häufigkeit physiotherapeutischer Interventionen einen Einfluss auf die Überlebenschancen der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock hatte, wurden statistische Verfahren wie Korrelationen und Cox-Regressionsanalysen verwendet. An dieser Stelle ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die Auswahl der statistischen Tests mit Hilfe mehrerer Wissenschaftler getroffen wurde und sich die Cox-Regression als geeignetes Verfahren herausstellte. In mehreren Ansätzen wurde unter Berücksichtigung der Erkrankungsschwere und der wichtigsten Einflussfaktoren getestet, ob die Patienten mit einer höheren Frequenz physiotherapeutischer Interventionen weniger häufig verstarben und dementsprechend von einer intensiven physiotherapeutischen Versorgung profitierten. Um ein möglichst realistisches Ergebnis abzubilden, wurden wie bereits mehrfach erwähnt, für diese Analysen unbehandelte Patienten mit einer geringeren Liegedauer als fünf Tagen ausgeschlossen.

Die zu Beginn durchgeführten Korrelationen und die univariate Cox-Regressionsanalyse stellten zunächst die wichtigsten Einflussfaktoren heraus, die anschließend in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen wurden. Die Intention und das Vorgehen wurden ausführlich im Ergebnisteil dargestellt. Dabei wurde das Alter der Patienten als wichtiger Einflussfaktor identifiziert. Da ein höheres Alter der Patienten einen unabhängigen Risikofaktor für die Inzidenz von Sepsis und das Versterben darstellt (Martin et al. 2006), muss das Alter in der Überlebensanalyse berücksichtigt werden. Als weiterhin bedeutende Risikofaktoren, welche sich auf die Überlebenschancen der Patienten auswirken, wurden die Schweregradscores (APACHE, SOFA) ermittelt. Beide sind von enormer Bedeutung, da sie das klinische Bild der Patienten am ehesten darstellen (Ho 2007) und einen Hinweis darauf geben, ob überhaupt eine Indikation für eine physiotherapeutische Behandlung bestand. Das bedeutet, dass hohe Scores einen schwer kranken Patienten beschreiben, der eventuell nicht in der Lage war, eine physiotherapeutische Behandlung zu erhalten. Es ist daher sehr wichtig, die Erkrankungsschwere der Patienten in die Analysen mit einzubeziehen, damit die Ergebnisse realistischer abgebildet werden. Des Weiteren konnten noch die mittlere Sedierung und die Beatmungsdauer sowie die Nierenersatzverfahren als

Einflussfaktoren ermittelt werden. Ähnlich den Schweregradscores sind auch diese Variablen wichtige Faktoren, welche die Durchführung physiotherapeutischer Interventionen beeinflussen. Hinsichtlich der Beatmungsdauer ist zu erwähnen, dass sie sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der univariaten Cox-Regression starke, signifikante Zusammenhänge zu den anderen Variablen aufgewiesen hat. Diese Multikollinearität kann das Ergebnis negativ beeinflussen, jedoch kann die Beatmungsdauer für die multivariate Cox-Regression nicht außer Acht gelassen werden, da diese Variable einen zu wichtigen Einflussfaktor darstellt.

Unter den Diagnosen konnten nur Krebs, Herzinsuffizienz, Leberversagen und Ulcera des Magen-Darm-Traktes signifikante Ergebnisse erzielen. Die genannten Erkrankungen wurden allesamt in die multivariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen.

In der anschließend durchgeführten multivariaten Überlebensanalyse konnte nach Identifikation der bedeutendsten Einflussfaktoren der Einfluss der relativen PTM auf die Überlebenswahrscheinlichkeit getestet werden. Die relative PTM brachte ein signifikantes Ergebnis hervor. Der Regressionskoeffizient deutet daraufhin, dass trotz der zahlreichen Risikofaktoren, die in der Analyse berücksichtigt wurden, die Häufigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock besitzt und das Risiko zu versterben herabsetzt. Entsprechend der Cox-Regressionsanalyse, in der ein Regressionskoeffizient von  $-0,023$  erzielt wurde, bedeutet das hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit, dass die Patienten ein um 2,3 % niedrigeres Risiko aufweisen zu versterben, wenn die relative PTM um einen Prozentpunkt steigt. Erwartungsgemäß erzielten die Schweregradscores sowie die mittlere Sedierung als Einflussfaktoren ebenfalls signifikante Ergebnisse. Der SOFA-Score erreichte einen Regressionskoeffizienten von  $0,193$ , was so zu interpretieren ist, dass sich das Risiko zu versterben um 19 % erhöht, wenn der SOFA-Score um einen Punkt steigt. Dieses Ergebnis veranschaulicht nochmals die starke Aussagekraft des SOFA-Scores hinsichtlich des Mortalitätsrisikos der Patienten. In geringerem Maße verhält sich der APACHE-Score mit einem Regressionskoeffizienten von  $0,018$  in gleicher Weise. Die Sedierung konnte sogar einen Wert von  $0,773$  erreichen, was bedeutet, dass eine Steigerung der Sedierung um einen Punkt die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 77 % erhöht. Dabei ist zu beachten, dass die Skalierung der Sedierung nur von 0 bis 6 reicht und eine Erhöhung um einen Punkt, was einem völlig veränderten Bewusstseinszustand entspricht, mit einer größeren Veränderung

des Regressionskoeffizienten einhergeht. Die Tiefe der Sedierung hat daher ebenfalls einen großen Einfluss auf das Risiko zu versterben, unter dem die Patienten stehen.

Zum besseren Verständnis ist daher nochmals zu erwähnen, dass die Höhe der Regressionskoeffizienten von der Skalierung der jeweiligen Variable bestimmt wird. Beispielsweise reicht die Skalierung des SOFA-Scores von 0 bis 24 und die des APACHE-Scores von 0 bis 71. Das heißt, wenn sich der SOFA-Score um einen Punkt verändert, hat dies einen größeren Einfluss, im Vergleich dazu, wenn sich der APACHE-Score um einen Punkt erhöht. Gleiches gilt auch für alle anderen in der Analyse mit einbezogenen Variablen und muss bei der Interpretation der Koeffizienten beachtet werden.

Der nächste Parameter, welcher getestet wurde, war die relative Beatmungsdauer. In der Analyse erreichte dieser Parameter einen Regressionskoeffizienten von  $-0,025$ . Wie auch bei der relativen PTM hat der Koeffizient ein negatives Vorzeichen, was per definitionem mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Anzunehmen wäre jedoch, dass eine verlängerte Beatmungsdauer mit einem erhöhten Risiko zu versterben assoziiert wäre (Bickenbach et al.). An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass die Beatmungsdauer in bereits vorher durchgeführten Korrelationen und in der univariaten Cox-Regressionsanalyse enorme Zusammenhänge zu den anderen Variablen im Sinne der Multikolarität demonstriert hat. Dieser Umstand bestätigt sich, wenn die Cox-Regression unter Vernachlässigung der Sedierung durchgeführt wird. Hier erzielt der Parameter der relativen Beatmungsdauer einen Regressionskoeffizienten mit positivem Vorzeichen. Dadurch ist das Ergebnis der relativen Beatmungsdauer in der multivariaten Cox-Regression durch die gegenseitige Beeinflussung der anderen Variablen als nicht verwertbar einzuordnen. Um jedoch das Ergebnis der relativen PTM zu sichern, wurde die multivariate Cox-Regressionsanalyse erneut ohne Berücksichtigung der relativen Beatmungsdauer durchgeführt. Die Analyse brachte hervor, dass der Regressionskoeffizient der relativen PTM nach wie vor einen signifikanten, mit negativem Vorzeichen versehenen Wert erreichte. Die Konstanz des Ergebnisses der relativen PTM verdeutlicht die Intaktheit des statistischen Modells und spricht für einen positiven Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock.

Die Nierenersatzverfahren blieben ohne Einfluss auf das Überleben und unter den Diagnosen waren nur die malignen Erkrankungen mit einer signifikant verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Im nachfolgenden Schritt wurde für eine detaillierte Betrachtung eine Subgruppenanalyse für die relative PTM durchgeführt. Die nach Quartilen aufgeteilten Gruppen wurden nochmals mit Hilfe der Cox-Regression inklusive aller Einflussvariablen getestet. Die dargestellte Grafik zeigt sehr deutlich, dass je intensiver die Patienten physiotherapeutisch behandelt wurden, höhere Überlebensraten aufwiesen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine hohe relative PTM keinen nachteiligen Effekt für die Patienten hatte. Aus der Abbildung geht hervor, dass die Patienten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen, je größer die Frequenz der physiotherapeutischen Interventionen ist. Bei der Auswertung der Kurven wird davon ausgegangen, dass das Risiko zu versterben zu jedem Zeitpunkt gleich groß ist, unabhängig davon, wie lang die Liegedauer der Patienten war.

► Die Outcome-Parameter betreffend eigenen sich weder die Aufenthaltsdauer auf der ITS noch die Beatmungsdauer oder die Nierenersatzverfahren, um mit dem hier vorliegendem Datensatz eine Aussage über die Effektivität der physiotherapeutischen Maßnahmen zu treffen. Die Ergebnisse der Analysen verdeutlichen, dass schwer kranke Patienten, welche einer mechanischen Beatmung oder Nierenersatzverfahren bedürfen, mehrheitlich nicht einer physiotherapeutischen Versorgung unterzogen werden. Dieser IST-Zustand auf der ITS sollte jedoch keineswegs eine Unterlegenheit der Physiotherapie bei dieser Patientenkohorte zeigen, sondern darauf hinweisen, dass ein Defizit in der Behandlung kritisch kranker Patienten besteht. Denn wie die folgenden Analysen zur relativen PTM demonstrieren, erreicht dieser Parameter in der Cox-Regressionsanalyse ein Ergebnis, welches einen Überlebensvorteil für die behandelten Patienten darstellt. Die Überlebensanalysen illustrieren sehr eindrücklich die positive Wirkung häufiger physiotherapeutischer Interventionen auf der ITS hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock unter Berücksichtigung der Risikofaktoren. Es konnte statistisch gezeigt werden, dass die Patienten trotz zahlreicher Einflussfaktoren von einer häufigen physiotherapeutischen Behandlung profitierten und es keinen *Overtreatment-Effekt* gab.

## **5.4 Internationaler Vergleich und Stellung der Physiotherapie auf der ITS**

Für eine internationale Bewertung der Quantität der Physiotherapie am UKJ existieren nur wenige Vergleichsstudien. Needham et al. (2007) geben an, dass die Anzahl der intensivpflichtigen Patienten, welche Physiotherapie während ihres Aufenthaltes erhalten haben zwischen 27 und 29 % liegt und diese an durchschnittlich 6 bis 8 % ihrer

Aufenthaltsdauer behandelt wurden. Im Vergleich zu dieser Studie ist die Durchführung physiotherapeutischer Maßnahmen am UKJ als intensiv und dementsprechend sehr positiv zu bewerten.

Insgesamt wächst die Aufmerksamkeit gegenüber der Physiotherapie kritisch kranker Patienten auf der ITS. Der Stellenwert der frühen physiotherapeutischen Intervention nimmt mehr und mehr zu, so dass es inzwischen Anstrengungen gibt, sogenannte *Guidelines* zu etablieren, die unter Berücksichtigung des klinischen Bildes des Patienten die Therapiefähigkeit und die dem Zustand des Patienten angemessenen physiotherapeutischen Verfahren vorgeben. Es existieren dabei bereits Empfehlungen, welche physiotherapeutische Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten auf der ITS unter Beachtung von Kontraindikationen beschreiben (Gosselink et al. 2008, Stiller 2000). Dabei steht die Sicherheit der Patienten im Vordergrund, damit sie von den Interventionen profitieren können. Gleich mehrere Autoren konnten in den letzten Jahren zeigen, dass die Behandlung durch die Physiotherapeuten ohne das Auftreten negativer Folgen durchgeführt werden kann (Bourdin et al. 2010, Morris et al. 2008, Needham 2008). Weiterhin konnten Schweickert et al. (2009) in einer Interventionsstudie belegen, dass die Patienten mit einer intensiven physiotherapeutischen Versorgung eine kürzere Beatmungsdauer aufwiesen und frühzeitiger aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Außer dem eindeutigen Vorteil für den Patienten, haben diese Ergebnisse auch eine sozioökonomische Bedeutung. Neben der Reduzierung der Kosten für die Kliniken, sind die Patienten nach der Krankenhauserlassung in geringerem Maße pflegebedürftig und können ihren Alltag selbstständig bestreiten oder sogar wieder eine Arbeit aufnehmen, was wiederum zu Kostenersparnissen führt.

## **5.5 Limitationen der retrospektiven Studie**

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den Limitationen dieser retrospektiven Studie und zeigt Grenzen der Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse auf.

### **5.5.1 Abhängigkeit vom Schweregrad**

Die Durchführung einer physiotherapeutischen Behandlung von intensivpflichtigen Patienten ist im Wesentlichen von dem klinischen Krankheitsbild und somit auch vom Schweregrad der

Erkrankung der Patienten abhängig. Dies gilt im Besonderen auch für die untersuchten Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock. So stellt die Abhängigkeit vom Schweregrad wohl die Hauptlimitation für die Bewertung der Ergebnisse dar. Trotz der Cox-Regressionsanalyse und den anderen statistischen Tests, welche im Rahmen der Arbeit durchgeführt wurden, ist davon auszugehen, dass die Schwere der Systemerkrankung der Patienten die Indikation und Durchführbarkeit physiotherapeutischer Maßnahmen beeinflusst. Der SOFA-Score, als Wert für die Erkrankungsschwere, ist zwar ein geeignetes Maß, um den Gesundheitszustand eines Patienten zu evaluieren, jedoch existieren durchaus Diskrepanzen zwischen der Höhe des Scores und dem eigentlichen klinischen Zustand des Patienten. Auch bei den Analysen der Outcome-Parameter war die Abhängigkeit vom Schweregrad zu beobachten. Retrospektiv ist es daher nicht oder nur sehr schwer möglich, nachzuvollziehen, in welchem gesundheitlichen Zustand der Patient sich tatsächlich befunden hat. Die Cox-Regression stellt das statistische Verfahren der Wahl dar, um diesen Effekt zu berücksichtigen. Trotzdem und vor allem weil die statistischen Analysen einen Effekt zeigen konnten, ist es von großer Bedeutung weitere Anstrengungen zu unternehmen, um den Einfluss von Physiotherapie bei septischen Patienten in einer prospektiven Studie nachweisen zu können.

### **5.5.2 Der Einfluss der Liegedauer**

Ein weiteres Problem stellt die zeitliche Abfolge der physiotherapeutischen Interventionen dar. Wie bereits erwähnt, ist zu beobachten, dass die Mehrheit der physiotherapeutischen Behandlungen durchgeführt wird, wenn die Patienten bereits mehrere Tage auf der ITS liegen. Dieses Phänomen kann durch die Cox-Regressionsanalyse nicht berücksichtigt werden. Die Cox-Regression ist nicht in der Lage, frühe oder späte Effekte zu detektieren, sondern sie stellt Unterschiede heraus, welche sich konstant über die Zeit einstellen. Analysen wie eine zeitabhängige Cox-Regression oder der Vergleich von Gruppen mit verschiedener Liegedauer ergaben, dass es einen signifikanten Unterschied gibt in der physiotherapeutischen Versorgung zwischen den Patienten mit unterschiedlich langer Liegedauer. Diese Problematik spricht ebenfalls dafür, den Effekt der Physiotherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock in einer prospektiven Studie mit einem standardisierten Studienprotokoll zu untersuchen, um den Einfluss der Liegedauer zu minimieren.

### **5.5.3 Qualität der Physiotherapie**

Die durchgeführten Analysen konnten zahlreiche Erkenntnisse und Informationen über den Zusammenhang zwischen der Anzahl physiotherapeutischer Maßnahmen und verschiedenen Outcome-Parametern herausarbeiten sowie einen umfassenden Einblick zur Quantität der relativen physiotherapeutischen Maßnahmen geben. Worüber die Analysen jedoch keine Aussage machen können, ist über die Qualität der Maßnahmen. So ist es retrospektiv nicht mehr nachzuvollziehen, was genau für Verfahren angewendet wurden. Außerdem variiert die physiotherapeutische Behandlung von Physiotherapeut zu Physiotherapeut und bestimmte physiotherapeutische Maßnahmen, wie z.B. die Lagerung der Patienten, werden teilweise durch das Pflegepersonal übernommen und dementsprechend nicht als Intervention dokumentiert. Weiterhin mangelt es an einer ausreichenden Rücksprache mit den verantwortlichen Ärzten auf der ITS. Darüber hinaus stellt die Beatmungs- und Sedierungsthematik ein weiteres Problem dar. Die Nichtbehandlung der sedierten und beatmeten Patienten durch die Physiotherapeuten ist das Resultat der fehlenden Kommunikation zu den Ärzten. Dadurch, dass das physiotherapeutische Personal nicht über genügend medizinische Informationen der Patienten verfügt, werden diese nicht versorgt. Erst wenn die Patienten durch eine nachlassende Sedierung und eventuelle Aufhebung der Beatmung wieder selbstständiger werden und diese vulnerable Phase durchlaufen haben, beginnt die physiotherapeutische Behandlung. Daraus folgt jedoch, dass die Patienten, die beispielsweise relativ früh auf der ITS versterben oder eine primär geringe Liegedauer aufweisen, nicht behandelt werden und dementsprechend nicht von der Physiotherapie profitieren können. Außerdem wird die Option zur Verkürzung der Beatmungsdauer durch spezielle physiotherapeutische Behandlungen nicht Anspruch genommen, wenn beatmete Patienten prinzipiell nicht berücksichtigt werden. Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, dass dies eine mögliche Erklärung für die positiven Effekte der Physiotherapie sein kann.

## 6. Schlussfolgerung und Ausblick

Das Krankheitsbild der Sepsis besitzt trotz moderner Verfahren und Therapiestrategien weiterhin eine hohe Inzidenz- und Mortalitätsrate. Die bisher bestehenden Behandlungsoptionen führen jedoch dazu, dass die Patienten einer langen Phase der medizinischen Versorgung unterzogen werden, welche u. a. durch körperliche Immobilität gekennzeichnet ist. Konsequenzen ergeben sich in der physischen Dekonditionierung, die eine prolongierte mechanische Beatmung zur Folge hat und in eine längere Aufenthaltsdauer auf der ITS resultiert. Dieser Teufelskreis schließt sich, indem die Patienten einen progredienten Verlust ihrer physischen Kapazität aufweisen und sich die zuvor genannten Probleme verstärken. Wie diese retrospektive Studie gezeigt hat, kann die Physiotherapie einen großen Beitrag zur Behandlung dieser Patienten leisten. Es konnte mittels diverser statistischer Verfahren verdeutlicht werden, dass die Patienten mit intensiverer physiotherapeutischer Versorgung von dieser Behandlung profitierten und sogar ein verbessertes Überleben aufwiesen. Sedierung und mechanische Beatmung sind generell keine Kontraindikationen. Auch diese Patienten profitieren von einer frühen Mobilisierung.

Des Weiteren zeigen die genannten Limitationen Möglichkeiten auf, die Therapiestrategien der Physiotherapeuten auf der ITS zu verbessern. Beispielsweise wäre eine frühere Erstbehandlung oder eine Erhöhung der Frequenz zu nennen.

Durch die Erhebung der Daten und die Durchführung der Analysen konnten bereits einige Veränderungen auf der ITS hervorgerufen werden. So wurde beispielsweise die Dokumentation der physiotherapeutischen Interventionen im COPRA-System dahingehend verbessert, dass genauer nachzuvollzogen ist, welche Maßnahmen mit den Patienten durchgeführt wurden und somit im Nachhinein eine Aussage über die Qualität der Interventionen gemacht werden kann. Weiterhin ist die Aufmerksamkeit gegenüber der Bedeutsamkeit der Physiotherapie bei kritisch kranken Patienten gestiegen und nimmt einen höheren Stellenwert in der Behandlung ein.

Da eine retrospektive Studie immer mit gewissen Limitationen einhergeht, ist daher die Planung einer prospektiven Interventionsstudie sinnvoll, um den positiven Effekt der Physiotherapie zu bestätigen. Dabei liegen die primären Endpunkte vor allem auf Outcome-Parametern wie der Beatmungs- oder der Aufenthaltsdauer, aber auch auf der Beeinflussung

der durch die Erkrankung hervorgerufenen Langzeitfolgen, insbesondere die Lebensqualität und der funktionelle Status der Patienten nach der Krankenhausentlassung.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Arbeit sollen die Physiotherapie keineswegs mit anderen Therapien kritisch kranker Patienten wie beispielsweise den apparativen Organersatzverfahren oder der Antibiotikatherapie gleichsetzen. Es soll lediglich zum Ausdruck gebracht werden, dass physiotherapeutische Interventionen, welche bereits während der intensivtherapeutischen Phase eingesetzt werden, den Patienten, welche eine Sepsis überleben, im weiteren Verlauf von großem Nutzen sein können. Dieser Ansatz spiegelt sich bereits in einem zunehmenden Trend zu einer frühen physiotherapeutischen Behandlung kritisch kranker Patienten wider, der sich in den letzten Jahren vollzogen hat. Es hat ein Umdenken stattgefunden, wobei die Zusammenarbeit der Intensivmediziner und Physiotherapeuten auf der ITS zunehmend einen größeren Stellenwert einnimmt. Der Fokus liegt dabei verstärkt auf den krankheitsbedingten negativen Langzeitfolgen der Patienten, die nach einer Phase langer Immobilität auftreten und verhindert werden sollen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sowie die angeführten Studien haben die Sicherheit und den Nutzen einer frühen physiotherapeutischen Mobilisierung auf der ITS dargestellt und zeigen neue Möglichkeiten in der Therapie kritisch kranker Patienten auf. Das UKJ, welches eines der führenden Zentren in der Behandlung und Erforschung der Sepsis ist, hat somit eine große Chance, die Physiotherapie stärker in das Behandlungskonzept septischer Patienten zu integrieren und die Komplikationen, die mit andauernder Immobilität assoziiert sind, zu minimieren, da die Nachsorge septischer Patienten ebenso zur Behandlung gehört wie die Akuttherapie.

## 7. Literaturverzeichnis

- Alb M, Hirner S, Luecke T. 2007. Critical illness polyneuropathy and myopathy. Pathogenesis and diagnostic. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 42 (4):250-258.
- Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Connors AF, Jr., Marsh CB. 2008. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 178 (3):261-268.
- Angus DC, Wax RS. 2001. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*, 29 (7 Suppl):S109-116.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29 (7):1303-1310.
- Bagley P, Hudson M, Green J, Forster A, Young J. 2009. Do physiotherapy staff record treatment time accurately? An observational study. *Clin Rehabil*, 23 (9):841-845.
- Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. 2006. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist*, 55 (8):835-845.
- Bein T, Ritzka M, Schmidt F, Taeger K. 2007. Positioning therapy in intensive care medicine in Germany. Results of a national survey. *Anaesthesist*, 56 (3):226-231.
- Bickenbach J, Fries M, Rex S, Stitz C, Heussen N, Rossaint R, Marx G, Dembinski R. Outcome and mortality risk factors in long-term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol*, 77 (4):427-438.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101 (6):1644-1655.
- Bourdin G, Barbier J, Burle JF, Durante G, Passant S, Vincent B, Badet M, Bayle F, Richard JC, Guerin C. 2010. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. *Respir Care*, 55 (4):400-407.

- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. 1999. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 27 (12):2609-2615.
- Brown CJ, Friedkin RJ, Inouye SK. 2004. Prevalence and outcomes of low mobility in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc*, 52 (8):1263-1270.
- Brunello AG, Haenggi M, Wigger O, Porta F, Takala J, Jakob SM. 2009. Usefulness of a clinical diagnosis of ICU-acquired paresis to predict outcome in patients with SIRS and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*, 36 (1):66-74.
- Brunkhorst FM, Reinhart K. 2009. [Supportive and adjunctive sepsis therapy]. *Internist (Berl)*, 50 (7):817-824, 826-817.
- Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. 2009. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*, 37 (9):2499-2505.
- Callahan LA, Supinski GS. 2009. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med*, 37 (10 Suppl):S354-367.
- Chen CC, Chong CF, Liu YL, Chen KC, Wang TL. 2006. Risk stratification of severe sepsis patients in the emergency department. *Emerg Med J*, 23 (4):281-285.
- Chiang LL, Wang LY, Wu CP, Wu HD, Wu YT. 2006. Effects of physical training on functional status in patients with prolonged mechanical ventilation. *Phys Ther*, 86 (9):1271-1281.
- Choi J, Tasota FJ, Hoffman LA. 2008. Mobility interventions to improve outcomes in patients undergoing prolonged mechanical ventilation: a review of the literature. *Biol Res Nurs*, 10 (1):21-33.
- Cinel I, Opal SM. 2009. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*, 37 (1):291-304.
- Clini E, Ambrosino N. 2005. Early physiotherapy in the respiratory intensive care unit. *Respir Med*, 99 (9):1096-1104.
- Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, Chastre J. 2003. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring  $\geq 14$  days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 31 (5):1373-1381.
- de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. 2009. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med*, 37 (10 Suppl):S309-315.

- de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, van der Meche FG. 2001. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med*, 29 (12):2281-2286.
- Deem S. 2006. Intensive-care-unit-acquired muscle weakness. *Respir Care*, 51 (9):1042-1052; discussion 1052-1043.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36 (1):296-327.
- Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG, May AK. 2009. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*, 10 (2):137-142.
- Dremsizov TT, Kellum JA, Angus DC. 2004. Incidence and definition of sepsis and associated organ dysfunction. *Int J Artif Organs*, 27 (5):352-359.
- Eikermann M, Koch G, Gerwig M, Ochterbeck C, Beiderlinden M, Koeppen S, Neuhauser M, Peters J. 2006. Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med*, 32 (2):251-259.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. 2004. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*, 291 (14):1753-1762.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. 2007. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33 (4):606-618.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. 2001. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286 (14):1754-1758.
- Gosselink R, Clerckx B, Robbeets C, Vanhullebusch T, Vanpee G, Segers J. 2011. Physiotherapy in the Intensive Care Unit. *Netherlands Journal of Critical Care*, 15 (2):66-75.
- Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schonhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL. 2008. Physiotherapy for adult patients with critical illness:

- recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med*, 34 (7):1188-1199.
- Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmiento A. 2004. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Crit Care*, 8 (2):R91-98.
- Griffiths RD, Hall JB. 2010. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*, 38 (3):779-787.
- Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. 2003. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*, 115 (7):529-535.
- Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. 2008. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*, 12 (6):238.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS. 2003. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 348 (8):683-693.
- Ho KM. 2007. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*, 35 (4):515-521.
- Hodgin KE, Nordon-Craft A, McFann KK, Mealer ML, Moss M. 2009. Physical therapy utilization in intensive care units: results from a national survey. *Crit Care Med*, 37 (2):561-566; quiz 566-568.
- Hopkins RO. 2010. Early activity in the ICU: beyond safety and feasibility. *Respir Care*, 55 (4):481-484.
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. 2010. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*, 304 (16):1787-1794.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. 2000. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 342 (20):1471-1477.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34 (6):1589-1596.

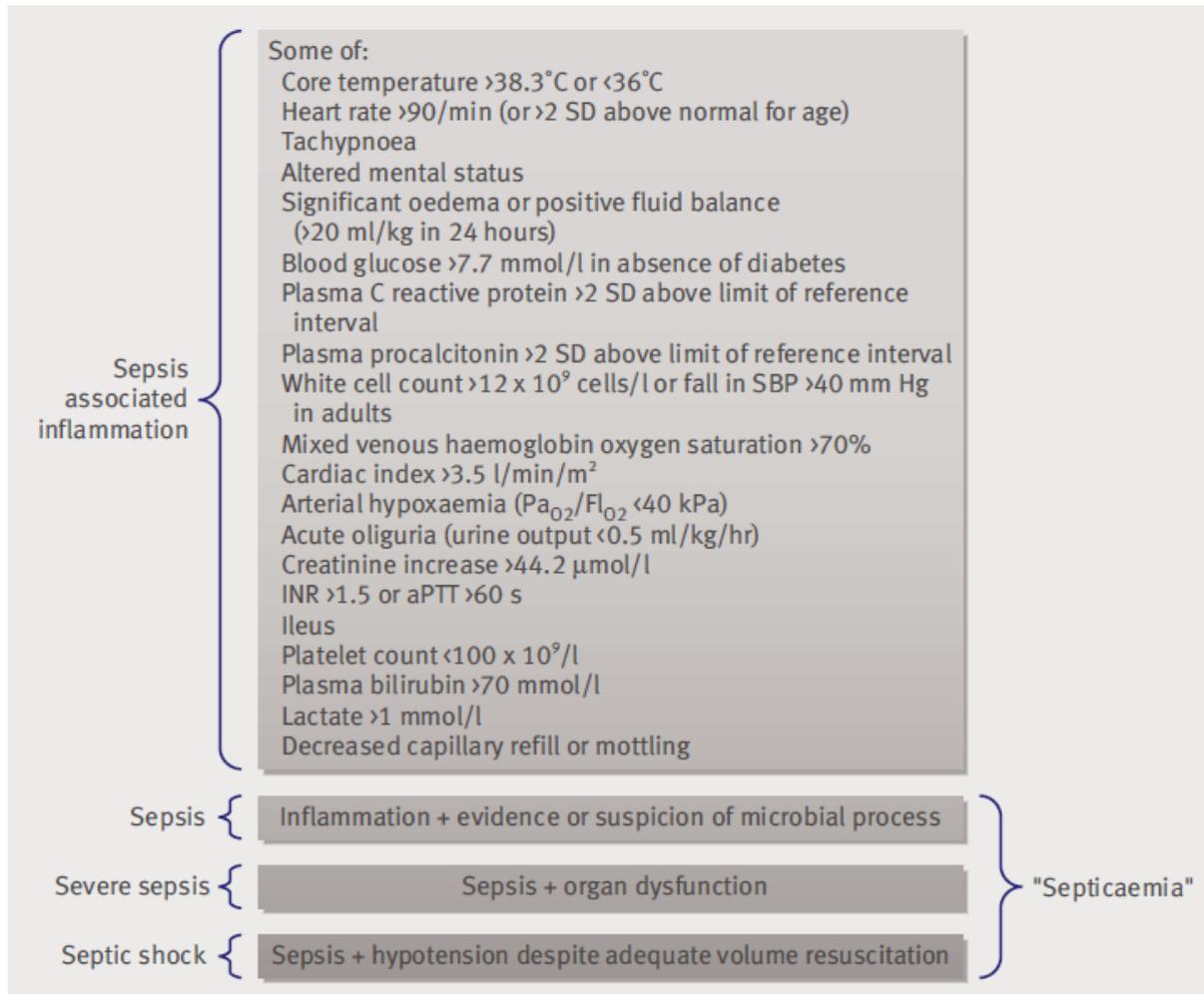
- Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. 2009. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med*, 37 (6):1898-1905.
- Latronico N, Rasulo FA. 2010. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*.
- Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. 2006. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect*, 63 (2):124-132.
- Lever A, Mackenzie I. 2007. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *Bmj*, 335 (7625):879-883.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29 (4):530-538.
- Maat M, Buysse CM, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA. 2007. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care*, 11 (5):R112.
- Martin GS, Mannino DM, Moss M. 2006. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*, 34 (1):15-21.
- Martin UJ, Hincapie L, Nimchuk M, Gaughan J, Criner GJ. 2005. Impact of whole-body rehabilitation in patients receiving chronic mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 33 (10):2259-2265.
- Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. 2007. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care*, 11 (3):R69.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. 1999. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*, 25 (7):686-696.
- Morris PE. 2007. Moving our critically ill patients: mobility barriers and benefits. *Crit Care Clin*, 23 (1):1-20.
- Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD,

- Haponik E. 2008. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*, 36 (8):2238-2243.
- Nava S. 1998. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Arch Phys Med Rehabil*, 79 (7):849-854.
- Needham DM. 2008. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *Jama*, 300 (14):1685-1690.
- Needham DM, Korupolu R. 2010. Rehabilitation quality improvement in an intensive care unit setting: implementation of a quality improvement model. *Top Stroke Rehabil*, 17 (4):271-281.
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S. 2008. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*, 23 (3):904-909.
- Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rodel J, Menge K, Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC. 2011. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*, 15 (4):R183.
- Poulsen JB, Moller K, Kehlet H, Perner A. 2009. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53 (6):724-730.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. 1974. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 2 (5920):656-659.
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. 2010. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci*, 8:Doc14.
- Rosenberg AL, Zimmerman JE, Alzola C, Draper EA, Knaus WA. 2000. Intensive care unit length of stay: recent changes and future challenges. *Crit Care Med*, 28 (10):3465-3473.
- Schweickert WD, Hall J. 2007. ICU-acquired weakness. *Chest*, 131 (5):1541-1549.

- Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. 2009. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, 373 (9678):1874-1882.
- Stiller K. 2000. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest*, 118 (6):1801-1813.
- Stiller K. 2007. Safety issues that should be considered when mobilizing critically ill patients. *Crit Care Clin*, 23 (1):35-53.
- Strom T, Martinussen T, Toft P. 2010. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*, 375 (9713):475-480.
- Templeton M, Palazzo MG. 2007. Chest physiotherapy prolongs duration of ventilation in the critically ill ventilated for more than 48 hours. *Intensive Care Med*, 33 (11):1938-1945.
- Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. 2000. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*, 26 (9):1360-1363.
- Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. 2003. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*, 123 (5):1615-1624.
- Vincent JL. 2008. Clinical sepsis and septic shock--definition, diagnosis and management principles. *Langenbecks Arch Surg*, 393 (6):817-824.
- Vincent JL, Abraham E. 2006. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 173 (3):256-263.
- Winkelman C. 2007. Inactivity and inflammation in the critically ill patient. *Crit Care Clin*, 23 (1):21-34.
- Winkelman C. 2009. Bed rest in health and critical illness: a body systems approach. *AACN Adv Crit Care*, 20 (3):254-266.
- Winkelman C, Higgins PA, Chen YJ. 2005. Activity in the chronically critically ill. *Dimens Crit Care Nurs*, 24 (6):281-290.
- Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. 2010. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*, 38 (5):1276-1283.

- Zeppos L, Patman S, Berney S, Adsett JA, Bridson JM, Paratz JD. 2007. Physiotherapy in intensive care is safe: an observational study. *Aust J Physiother*, 53 (4):279-283.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. 2007. Survival analysis: Cox regression. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 132:e42-e44.

## 8. Anhang



### SIRS-Kriterien

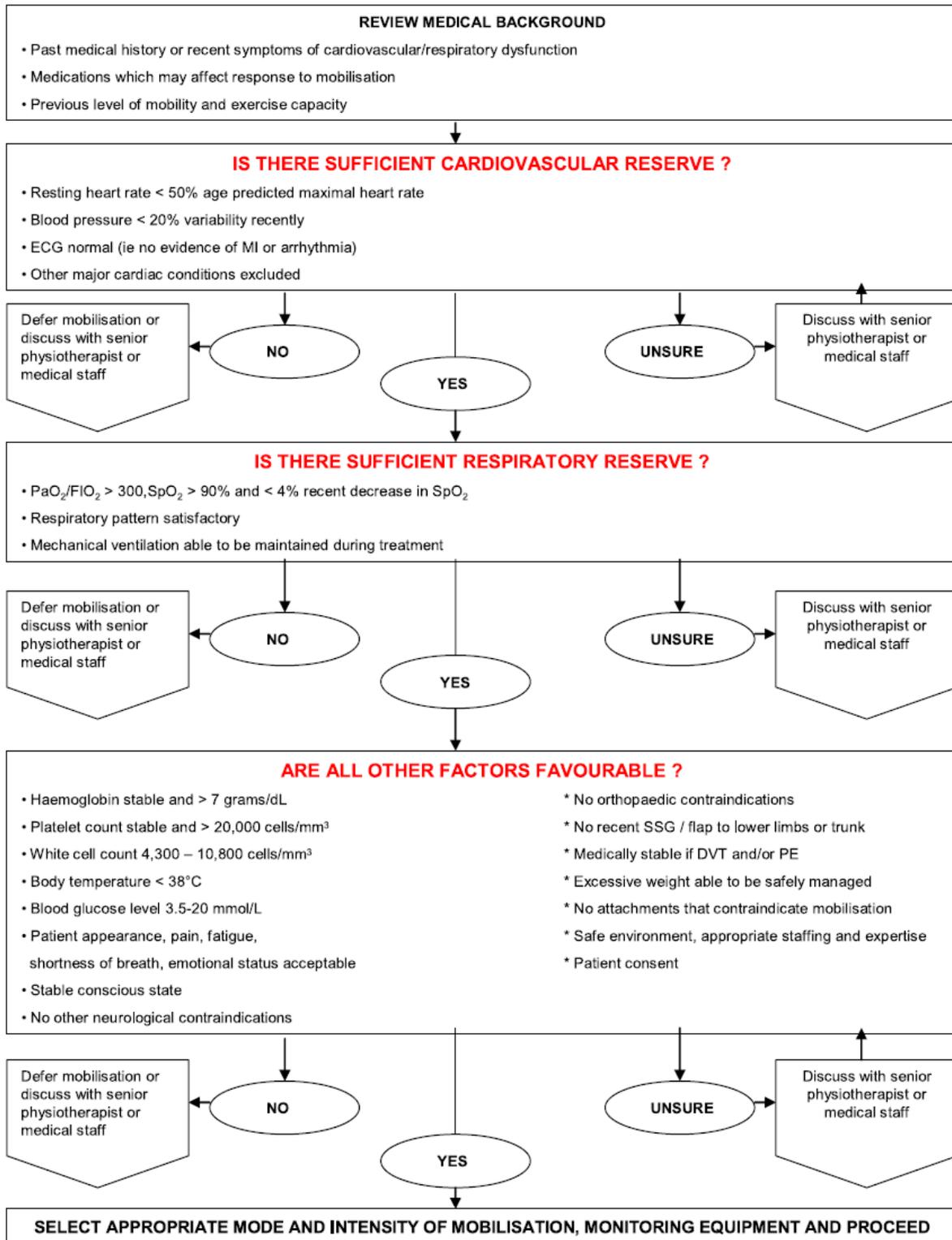
*In dieser Abbildung sind die SIRS-Kriterien dargestellt, inklusive einer erweiterten Liste an Symptomen, die mit einer Sepsis einhergehen können (Lever und Mackenzie 2007).*

Domain	Present	Future	Rationale
Predisposition	Premorbid illness with reduced probability of short term survival. Cultural or religious beliefs, age, gender	Genetic polymorphisms in components of inflammatory response (e.g., Toll-like receptor, tumor necrosis factor, interleukin 1, CD14); enhanced understanding of specific interactions between pathogens and host diseases	At the present, premorbid factors impact on the potential attributable morbidity and mortality of an acute insult; deleterious consequences of insult depend heavily on genetic predisposition (future)
Insult (infection)	Culture and sensitivity of infecting pathogens; detection of disease amenable to source control	Assay of microbial products (lipopolysaccharide, mannan, bacterial DNA); gene transcript profiles	Specific therapies directed against inciting insult require demonstration and characterization of that insult
Response	SIRS, other signs of sepsis, shock, C-reactive protein	Nonspecific markers of activated inflammation (e.g., procalcitonin or interleukin 6) or impaired host responsiveness (e.g., HLA-DR); specific detection of target of therapy (e.g., protein C, tumor necrosis factor, platelet-activating factor)	Both mortality risk and potential to respond to therapy vary with nonspecific measures of disease severity (e.g., shock); specific mediator-targeted therapy is predicated on presence and activity of mediator
Organ dysfunction	Organ dysfunction as number of failing organs or composite score (e.g., multiple-organ dysfunction syndrome, logistic organ dysfunction system, Sequential Organ Failure Assessment, Pediatric Multiple Organ Dysfunction, Pediatric Logistic Organ Dysfunction)	Dynamic measures of cellular response to insult – apoptosis, cytopathic hypoxia, cell stress	Response to preemptive therapy (e.g., targeting micro-organism or early mediator) not possible if damage already present; therapies targeting the injurious cellular process require that it be present

### PIRO-Konzept

*Die Abbildung erläutert das PIRO-Konzept, was eine Erweiterung bzw. Aktualisierung der SIRS-Kriterien darstellt (Levy et al. 2003).*

## MOBILIZING CRITICALLY ILL PATIENTS



### Aktuelle Empfehlungen und Kontraindikationen

*Aktuelle Empfehlungen für die Behandlung kritisch kranker Patienten auf der ITS sowie Sicherheitsaspekte sind in der Abbildung veranschaulicht (Gosselink et al. 2008).*

---

**Patientencharakteristik**

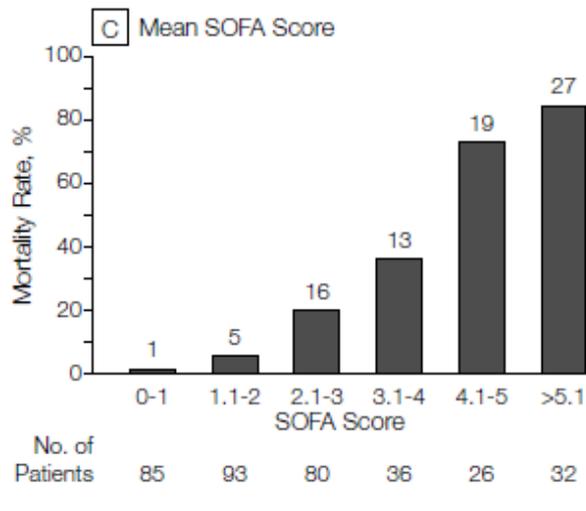
---

Art der ITS-Aufnahme	
internistisch, Anzahl (%)	410 (41)
chirurgisch, Anzahl (%)	589 (59)
<hr/>	
Geschlecht, Männer/Frauen, Anzahl	660/339
Alter (Jahre), Median (IQR)	67 (56-75)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (IQR)	26,3 (23,9-29,6)
<hr/>	
APACHE Aufnahmescore, Median (IQR)	14 (11-19)
SOFA Mittelwert, Median (IQR)	8 (6,3-10,3)
<hr/>	
Notwendigkeit mechanischer Beatmung, Anzahl (%)	933 (93,4)
relative Beatmungsdauer in %, Median (IQR)	49,5 (25,6-72,3)
Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren, Anzahl (%)	357 (35,7)
relative Nierenersatzverfahren in %, Median (IQR)	0 (0-29,0)
Sedierungsindex nach Ramsay, Median (IQR)	1,5 (0,8-2,5)

---

**Vollständige Patientencharakteristik**

*In der Tabelle ist die vollständige Patientencharakteristik der untersuchten Kohorte veranschaulicht.*



### Vergleichswerte des mittleren SOFA-Scores mit den entsprechenden Letalitätsraten

In der Abbildung ist der mittlere SOFA-Wert mit den dazugehörigen Letalitätsraten in grafischer Form nach Ferreira dargestellt (Ferreira et al. 2001).

Delta SOFA	Number of patients	% of patients	Death in the ICU (n)	Mortality rate (%)
0	390	27.0	38	9.7
1	234	16.2	20	8.5
2	191	13.2	29	15.2
3	140	9.7	26	18.6
4	118	8.2	29	24.6
5	90	6.2	24	26.7
6	72	5.0	29	40.3
7	53	3.7	24	45.3
8	39	2.7	21	53.8
9	33	2.3	17	51.5
10	22	1.5	16	72.7
11	20	1.4	12	60.0
12	16	1.1	9	56.3
13	9	0.6	7	77.8
14	5	0.3	4	80.0
≥ 15	12	0.8	8	66.7

### Vergleichswerte des maximalen SOFA-Scores mit den entsprechenden Letalitätsraten

Die Abbildung gibt die Letalitätsraten in Abhängigkeit vom maximalen SOFA-Score in tabellarischer Form nach Moreno wieder (Moreno et al. 1999).

Variable	Regressionskoeffizient (r)	Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter	0,021	1,021 (1,006-1,036)	0,005
SOFA Mittelwert	0,205	1,227 (1,125-1,338)	< 0,001
APACHE II bei Aufnahme	0,016	1,016 (1,002-1,030)	0,021
Mittlere Sedierung	0,790	2,204 (1,782-2,725)	< 0,001
Relative Beatmungsdauer	-0,025	0,975 (0,964-0,986)	< 0,001
Relative NEV	0,001	1,001 (0,995-1,006)	0,792
Maligne Erkrankung	0,437	1,548 (1,103-2,173)	0,012
Herzinsuffizienz	0,315	1,370 (0,959-1,958)	0,083
Leberversagen	-0,088	0,916 (0,568-1,476)	0,718
Ulcus ventriculi/duodeni	0,159	1,172 (0,737-1,864)	0,503
<i>Gruppenvergleich relative PTM nach Quartilen</i>			
Relative PTM (1)	1,631	5,108 (2,621-9,958)	< 0,001
Relative PTM (2)	1,013	2,753 (1,478-5,129)	0,001
Relative PTM (3)	0,539	1,714 (0,909-3,232)	0,096

#### **Multivariate Cox-Regressionsanalyse mit der relativen PTM als kategoriale Variable**

*Die Tabelle dient zur Ergänzung der Abbildung 9 und gibt die dazugehörigen Werte wieder, wobei die relative PTM im Gruppenvergleich nach Quartilen dargestellt ist.*

## **Lebenslauf**

### **PERSÖNLICHE DATEN**

Name	Katja Menge
Geboren am	11. August 1987 in Eisenach
Familienstand	ledig
Wohnhaft in	99817 Eisenach, Fichtestraße 11

### **SCHULAUSSBILDUNG**

1998-2006	Ernst-Abbe-Gymnasium, Eisenach Abschluss: allgemeine Hochschulreife
-----------	--

### **STUDIUM**

Seit Oktober 2006	Humanmedizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2008	Bestehen des Physikums
2012	Bestehen des 2. Abschnitts der ärztlichen Prüfung

### **PRAKTISCHE ERFAHRUNG**

Famulaturen 2009/2010	Viszeral- und Unfallchirurgie, Anästhesiologie und Intensivmedizin, Radiologie
Praktisches Jahr 2011/2012	UKJ, Kantonsspital Winterthur, Helios Klinik Erfurt

## **Danksagung**

Während der Arbeit an meiner Promotion haben mich viele Menschen über einen langen Zeitraum hinweg unterstützt. Dabei möchte ich mich ganz besonders bei meinen Betreuern Dr. med. Gordon P. Otto und Dr. phil. Maik Soßdorf bedanken. Beide haben mir stets, trotz immer bestehender Zeitknappheit, geholfen und mir mit ihrem Wissen zur Seite gestanden.

Des Weiteren danke ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Wolfgang Lösche für seine hilfreichen Ratschläge und PD Dr. rer. nat. Ralf Alexander Claus für seine Anregungen.

Ein besonderer Dank gilt Dr. med. Björn Kabisch, Prof. Dr. med. habil. Peter Schlattmann und Prof. Dr. rer. nat. Matthias Kohl für die Bereitstellung der Datensätze und die Hilfe bei den statistischen Analysen.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Gordon P. Otto, Dr. phil. Maik Soßdorf und PD Dr. med. Wolfgang Lösche, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 11. Februar 2013