

**Technische Universität München**  
**Fakultät für Medizin**

**Der Einfluss von Frailty (Gebrechlichkeit) auf das  
Behandlungsergebnis von Intensivpatienten-  
eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie**

Sebastian David Finkenzeller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner
2. Prof. Dr. Stefan Schaller

Die Dissertation wurde am 30.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:.....	3
Abbildungsverzeichnis:.....	4
Tabellenverzeichnis: .....	5
1. Einleitung .....	7
1.1 Das Vermächtnis der Intensivmedizin.....	7
1.2 Die Patientenpopulation der Intensivmedizin im Wandel .....	9
1.2.1 Die Formen der Gebrechlichkeit .....	9
1.2.2 Die Folgen der Gebrechlichkeit .....	10
1.2.3 Diagnostik der Frailty .....	11
1.3 Therapiekonzepte der Intensivmedizin im Wandel.....	13
2. Fragestellung .....	16
3. Methodik: .....	17
3.1 Patientenpopulation und Einschlusskriterien.....	17
3.2 Funktioneller Status vor ICU-Aufnahme.....	18
3.3 Intensivmedizinischer Verlauf .....	18
3.4 Verlauf im Krankenhaus.....	21
3.5 Statistik.....	22
3.5.1 Statistische Methoden.....	22
3.5.2 Fallzahlschätzung .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1 Deskriptive Statistik .....	25
4.2 Primäres Outcome.....	34
4.3 Sekundäre Outcomes .....	38
4.4 Explorative Analyse .....	43
5. Diskussion .....	49
5.1 Ergebnisse und wissenschaftlicher Hintergrund .....	49
5.2 Einordnung methodischer Aspekte und Limitationen .....	55
5.3 Ausblick.....	58
6. Danksagung.....	61
7. Literaturverzeichnis .....	62

## Abkürzungsverzeichnis:

ABCDEF .....	<i>ICU Liberation Bundle (A-F)</i>
ANOVA .....	<i>Analysis of Variance</i>
APACHE II- Score .....	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
CAM-ICU .....	<i>Confusion- Assesment- Method on Intensive Care Unit</i>
CCI.....	<i>Charlson-Komorbiditäts-Index)</i>
CFS .....	<i>Clinical Frailty Scale</i>
GCS.....	<i>Glasgow Coma Scale</i>
ICU- Mobility- Scale .....	<i>Intensive Care Unit Mobility Scale</i>
ICUAW .....	<i>Intensive Care Unit Acquired Weakness</i>
Nutric Score.....	<i>Nutrition Risk in the Critically Ill Score</i>
RASS .....	<i>Richmond-Agitation-Scale</i>
SOFA .....	<i>Sepsis Organ Failure Assessment</i>
SOMS.....	<i>Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobilisation Score</i>
VIP.....	<i>Very Elderly Intensive care Patients</i>
WHO.....	<i>World Health Organization</i>

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Clinical Frailty Scale, wobei 1=very fit, 2=well, 3=managing well, 4=vulnerable, 5=mildly frail, 6=moderately frail, 7=severely frail, 8=very severely frail, 9=terminally ill.....	20
Abbildung 2: Implementiertes Pflegedokument zur Dokumentation der Mobilisierung auf der Intensivstation .....	21
Abbildung 3: Implementiertes Pflegedokument zur Dokumentation der Mobilisierung auf der Intensivstation .....	22
Abbildung 4: Strobe-Diagramm der Studienpopulation .....	25
Abbildung 5: Verlauf des funktionellen Status während des Krankenhausaufenthaltes zwischen den Patientengruppen zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Der funktionelle Status wird hier gemessen durch den Barthel-Mobility-Index mit zwei Kategorien "Mobilität" und "Transfer" des Barthel-Index, mit Werten von 0 bis 30 ("Mobilität-Transfer-Barthel", MTB). Dies für drei Patientengruppen: Alle Patienten (n=1172), Überlebende (n=361), Kohorte nach Propensity Score Matching (n=687). Die als frail definierten Patienten sind mit der Farbe blau gekennzeichnet, die als non-frail definierten Patienten mit der Farbe rot. ....	27

## Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Baseline-Daten der Gesamtpopulation .....	26
Tabelle 2: Baseline-Daten der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching.....	29
Tabelle 3: Baseline-Daten der Überlebenden nach Propensity Score Matching .....	31
Tabelle 4: Logistisches Regressionsmodell vor Propensity Score Matching in der Gesamtpopulation	32
Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell vor Propensity Score Matching in der Kohorte der Überlebenden.....	33
Tabelle 6: Outcomes in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching.....	34
Tabelle 7: Outcomes in der Kohorte der Überlebenden nach Propensity Score Matching .....	35
Tabelle 8: Logistische Regressionsanalyse: primäres Outcome (Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung KH) in der Gesamtpopulation .....	36
Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse primäres Outcome (Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung KH in der Kohorte der Überlebenden .....	37
Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse funktioneller Status bei Entlassung ICU in der Gesamtpopulation.....	39
Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse funktioneller Status bei Entlassung ICU in Kohorte der Überlebenden.....	40
Tabelle 12: Outcomes in allen eingeschlossenen Patienten .....	42
Tabelle 13: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in der Gesamtpopulation ..	44
Tabelle 14: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in Kohorte der Überlebenden .....	46
Tabelle 15: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching .....	48

*„Es ist wichtiger zu wissen, welche Person  
eine Krankheit hat, als zu wissen, welche  
Krankheit eine Person hat.“*

(Hippokrates)

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Vermächtnis der Intensivmedizin

Die Intensivmedizin ist eines der Fächer in der Medizin, welches sich in den letzten Jahren am rasantesten entwickelt hat (*Die Intensivmedizin in Deutschland: Geschichte und Entwicklung*, 2002). Neuerungen in der Diagnostik und Therapie senkten Mortalitäts- und Komplikationsraten und verlagerten den Fokus der Intensivmedizin auf langfristige, durch den Patienten erlebte Langzeitergebnisse der Patienten, wie zum Beispiel die funktionelle Unabhängigkeit im Alltag, sowie die Lebensqualität.

Parallel entwickelte sich der Begriff des „Vermächtnisses der Intensivmedizin“, welcher nicht positiv besetzt war und aufzeigen sollte, welche künftigen Herausforderungen die moderne Intensivmedizin mit sich bringt (*Textbook of Post-ICU Medicine: The Legacy of Critical Care*, 2014). Die steigende Anzahl an Überlebenden entwickeln ebenso zunehmend kognitive, psychische und physische Defizite, welche als das „Post-Intensive Care-Syndrom“ zusammengefasst werden. Dieses resultiert aus einer langen Beatmungszeit, Immobilisation durch Sedierung sowie verlängerter Delir-Zeit auf der Intensivstation und führt zu einer Verminderung der Lebensqualität und gleichermaßen einer Belastung der Angehörigen (Rawal, Yadav, & Kumar, 2017).

Noch deutlicher wird die Problematik bei der Betrachtung des Begriffs der „ICU-acquired Weakness“ (ICUAW), welche durch eine distal sensorische Polyneuropathie und eine generalisierte Muskelschwäche, beziehungsweise -atrophie gekennzeichnet ist (Stevens et al., 2009).

Die neuromuskuläre Dysfunktionalität gilt bei bis zu 80 % der kritisch Kranken als unbestrittene, elektrophysiologisch und histologisch nachweisbare Entität. Diese führt zu einer prolongierten Beatmungszeit und einer verlängerten Hospitalisierung der Patienten, sowie zu physischer Schwäche und funktioneller Abhängigkeit nach abgeschlossener intensivmedizinischer Therapie. Daraus resultierend, erleben ehemalige Intensivpatienten, auch Jahre nach Ihrem Aufenthalt auf einer Intensivstation, vielschichtige physische und kognitive Defizite, die zusätzlich mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem einhergehen (Jolley, Bunnell, & Hough, 2016).

Auch bezüglich dieser Defizite stellt die Immobilisierung durch eine lange Beatmungszeit oder Sedierung, neben pharmazeutischen und metabolischen Einflüssen, einen unabhängigen Risikofaktor dar. Ebenso scheinen aber der funktionelle Status vor dem Intensivaufenthalt,

sowie die generelle körperliche Konstitution des Patienten eine Rolle zu spielen (Kress & Hall, 2014).

Wichtig ist hierbei das Anerkennen der Schwäche als eigenständige Folge des Intensivaufenthaltes, um eine unnötige Differenzialdiagnostik zu vermeiden, sowie eine zügige Diagnosestellung, um das weitere Vorgehen zu planen (Latronico et al., 1996). Diese Diagnosestellung hat interdisziplinär zu verschiedenen Zeitpunkten des Intensivaufenthaltes auf verschiedenen Ebenen stattzufinden, ist aber nicht immer akkurat möglich. So können zwar spezialisierte Diagnostikverfahren wie die Elektrophysiologie, der Ultraschall und die Muskelbiopsie durch klinische Messmethoden ergänzt und in Relation zu präklinischen Daten des Patienten gesetzt werden, jedoch werden diese Methoden durch Bewusstseinsstörungen oder physische Beeinträchtigungen des Patienten, wie beispielsweise Ödeme, erschwert (Jolley et al., 2016).

Betrachtet man auf der einen Seite das Risiko eines Patienten für eine ICUAW auf der Intensivstation und die weitreichenden Folgen dieser, sowie die komplexe Diagnostik auf der anderen Seite, ist es nachvollziehbar, dass sich in der Intensivmedizin ein zunehmender Paradigmen-Wechsel zeigt, welcher postuliert, dass Prävention besser als Heilung ist und die Rehabilitation eines Patienten nach einer intensivpflichtigen Erkrankung schon mit dem ersten Tag auf der Intensivstation beginnt (Kress & Hall, 2014).

In diesem Sinne wurde 2017 auch das ABCDEF-Bundle von der „Society of Critical Care Medicine“ vorgestellt, um die Erholung eines Intensivpatienten möglichst effizient zu gestalten und zu optimieren (Marra, Ely, Pandharipande, & Patel, 2017). Dieses beinhaltet unter anderem auch die frühe, zielgerichtete Mobilisierung der Patienten, welche eine ICUAW verhindern kann und somit präventiv auf die damit verbundenen negativen Folgen wirken kann (Wieske et al., 2015).



## **1.2 Die Patientenpopulation der Intensivmedizin im Wandel**

Eine weitere Herausforderung für die moderne Intensivmedizin ergibt sich durch die alternde Bevölkerung der meisten Industrienationen. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten Menschen, die älter als 65 sind, als alt (WHO, 2015). Sie stellen bereits heute den größten Anteil der Patienten in der Akutmedizin dar (Rechel et al., 2013). Einige dieser Patienten tragen ein höheres Risiko bleibende Schäden durch einen Krankenhausaufenthalt zu erleiden (Hubbard et al., 2017).

Am ehesten erhöht ist das Risiko für Patienten, die als gebrechlich („frail“) gelten. Dieser Begriff beschreibt einen Verlust physiologischer Reserven, welcher zwar mit dem Alter korreliert ist, jedoch interindividuell unterschiedlich schnell fortschreitet.

### **1.2.1 Die Formen der Gebrechlichkeit**

Bezeichnend für diese allgemeinen gesundheitlichen Rahmenbedingungen ist eine höhere Verletzlichkeit gegenüber Stressoren, resultierend aus einer Anhäufung von Defiziten durch eine Reduzierung der physiologischen Reserven verschiedener Organsysteme (Clegg, Young, Iliffe, Rikkert, & Rockwood, 2013). Diese Defizite werden vor allem durch das subjektive Gefühl beschrieben, anderen zur Last zu fallen, sowie durch eine bestehende funktionelle Abhängigkeit und chronische Erkrankungen, welche in einem dynamischen Gleichgewicht mit vorliegenden Resilienzfaktoren stehen. Ein Überwiegen dieser Defizite mündet in zunehmender Frailty der Patienten und somit einem erhöhten Risiko für ungünstige medizinische Outcomes, wie beispielsweise Stürze, einer funktionellen Abhängigkeit oder dem Auftreten eines Delirs. Die Frailty lässt sich also am ehesten als die Zusammenfassung der gesundheitsbezogenen Rahmenbedingungen eines Patienten beschreiben.

Die Frailty wird auch als ein unspezifischer Zustand erhöhter Vulnerabilität eines Patienten beschrieben, welcher eine Einschränkung der Aktivität, Vorerkrankungen, sowie daraus resultierende Symptome kombiniert und dabei mit dem Alter assoziiert ist (Rockwood & Mitnitski, 2007).

Frailty wird des Weiteren als Sammelbegriff für den Funktionsverlust verschiedener Organsysteme verwendet, repräsentiert durch das Vorliegen von mindestens 3 Indikatoren für physische Schwäche und subjektive Erschöpfung. Diese sind ein ungewollter Gewichtsverlust, ein subjektiv wahrgenommenes Gefühl der Erschöpfung, eine verminderte Griffkraft als Ausdruck einer zunehmenden Schwäche, eine verringerte Gehgeschwindigkeit, sowie eine Einschränkung der physischen Aktivität (Fried et al., 2001).

So geht dieser Zustand mit vielschichtigen Beeinträchtigungen einher, die kognitiver, psychischer oder physisch-funktioneller Art sind. Hierbei ist die Komorbidität eines Patienten als Ursache, die Einschränkung der Aktivität eines Patienten als Folge der Frailty zu bezeichnen.

### **1.2.2 Die Folgen der Gebrechlichkeit**

Die Frailty sagt, als Risikofaktor, ungünstige Ereignisse im Krankheitsverlauf des Patienten voraus. Auch ist der Begriff eng mit der Anzahl an Komorbiditäten eines Patienten korreliert, was die klinische Relevanz der Frailty verdeutlicht. Durch beide Begriffe lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer Aktivitätseinschränkung der Patienten besser vorhersagen. Umgekehrt könnte eine solche bereits vorliegende Einschränkung sowohl den Zustand der Frailty, als auch etwaige Komorbiditäten aggravieren. Ebenso führen die Frailty und eine eingeschränkte Aktivität zu einem Fortschreiten einer bestehenden chronischen Erkrankung. Diese Zusammenhänge verdeutlichen die Notwendigkeit einer Prävention der Multimorbidität und der Frailty, sowie eines Erhalts der Funktionalität der Patienten (Fried, Ferrucci, Darer, Williamson, & Anderson, 2004). Hierbei muss jedoch eine Abgrenzung der Frailty zur Multimorbidität erfolgen, da diese Begriffe zwar, wie oben erwähnt, oftmals miteinander korreliert sind, sich aber niemals bedingen (Vetrano et al., 2019).

Es konnte gezeigt werden, dass Frailty auch unter älteren Intensivpatienten ein weit verbreiteter Zustand ist, der sowohl mit einer schlechten Kurz- als auch Langzeitprognose im Sinne einer erhöhten Komplikations-, Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert ist (S. M. Bagshaw et al., 2014).

Weiterhin ist festzuhalten, dass Patienten mit nachgewiesener Frailty nach Notfalloperationen, aber auch nach elektiven Operationen ein höheres Risiko aufweisen, über einen langen Zeitraum medizinisch betreut werden zu müssen, beziehungsweise eine Entlassung in das häusliche Umfeld nicht mehr möglich ist (McIsaac, Moloo, Bryson, & van Walraven, 2017).

Intensivpatienten hingegen besitzen ähnlich wenige physiologische Reserven wie Patienten, welche als „frail“ gelten. So ähnelt das Maß der alltäglichen Einschränkung eines Intensivpatienten, während und nach seiner Therapie, bereits dem Zustand der Frailty. Somit ist der Intensivpatient, der zusätzlich als „frail“ identifiziert wird ein Hoch-Risiko-Patient, der besonderer Diagnostik und Therapie bedarf (S. M. Bagshaw & McDermid, 2013). Dementsprechend wird auch postuliert, dass die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie per definitionem bedeutet, dass die physiologischen Reserven eines Patienten

überstiegen wurden, er also anfälliger für etwaige Stressoren ist, also eine „rapid-onset frailty“ erleidet (McDermid, Stelfox, & Bagshaw, 2011). Des Weiteren sind bis zu 1/3 der Intensivpatienten, aufgrund ihrer Frailty, anschließend an ihre Intensivpflichtigkeit, einem höheren Risiko ausgesetzt, Einschränkungen in alltäglichen Verrichtungen (S. M. Bagshaw & Muscedere, 2017) und in ihrer erlebten Lebensqualität (S. M. Bagshaw et al., 2015) zu erleiden. Dabei ist eine derartige Abhängigkeit zwar nicht mit der Frailty gleichzusetzen, jedoch prädisponiert diese einen Patienten zu derartigen Einschränkungen im Alltag.

Eng mit diesen Implikationen der Frailty verbunden ist auch die Tatsache, dass Patienten jüngeren Alters, die laut WHO noch nicht als „alt“ gelten, als „frail“ identifiziert werden können und ebenso schlechtere Prognosen hinsichtlich ihres Intensivaufenthaltes haben (M. Bagshaw et al., 2016). Ebenso konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten, die bei Baseline als nicht frail klassifiziert worden waren, nach überstandenen Intensivaufenthalt auf der Clinical Frailty Scale mit einem Wert  $> 4$  als „frail“ klassifiziert wurden und somit eine „de-novo-Frailty“ erlitten (Beaubien-Souligny, Yang, Lebovic, Wald, & Bagshaw, 2021). Mit der Frailty assoziierte Zustände, wie funktionelle Abhängigkeit, Mangelernährung und Voraufenthalte im Krankenhaus tragen weiterhin zu signifikant schlechteren Outcomes eines intensivmedizinisch betreuten Patienten bei (Darvall, Greentree, Braat, Story, & Lim, 2019).

Als weiterer wichtiger Aspekt ist hier die Sarkopenie zu nennen, die als mögliche Ursache und Folge stark mit der Frailty korreliert. Diese ist eine typische Erscheinung bei älteren Patienten, tritt aber auch altersunabhängig bei immobilisierten Patienten im Krankenhaus und insbesondere während eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation auf. Sie trägt wesentlich zu einer physischen Frailty eines Patienten bei und führt zu einer zunehmenden Abhängigkeit und erhöhtem Mortalitätsrisiko, verglichen mit Individuen, die diese nicht aufweisen (Morley et al., 2013). Die damit einhergehende eingeschränkte physische Leistungsfähigkeit ist des Weiteren mit einer geringeren Lebensqualität verbunden (Buckinx et al., 2016).

### **1.2.3 Diagnostik der Frailty**

Es ist bis heute nicht klar, wie als „frail“ zu klassifizierende Patienten am effizientesten und akkuratesten identifiziert werden können, um Diagnostik und Therapie auf sie abzustimmen. Es existieren mindestens 20 Messinstrumente, um die Frailty eines Patienten zu bestimmen. Diese erfassen unterschiedliche Aspekte physiologischer Funktionalität, beschreiben unterschiedliche Patientengruppen, weisen unterschiedliche Skalierungen auf und reagieren unterschiedlich auf Fluktuationen des Patientenzustandes (de Vries et al., 2011).

Klinisch praktikabel und intuitiv benutzbar erscheint die Clinical Frailty Scale (CFS), da sie zum einen auf einer klinischen Einschätzung des Patienten beruht und zum anderen mit der dynamischen Akkumulation von Defiziten eines Patienten korreliert. Diese Skala sagt als Einteilung des Schweregrades des Syndroms der Frailty verlässlich das Risiko der Patienten voraus, zu versterben oder, auch nach abgeschlossener medizinischer Behandlung, in Gesundheitseinrichtungen betreut werden zu müssen. Weiterhin erschien bereits zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung dieses Instruments die Diskriminierung des Mortalitätsrisikos der Patienten durch die Clinical Frailty Scale verlässlicher möglich, als durch Einschätzungen der Zahl der Komorbiditäten, beziehungsweise der kognitiven oder funktionellen Leistungsfähigkeit der Patienten (Rockwood et al., 2005). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass, unabhängig vom Konzept der Frailty, anhand des Alters alleine keine zuverlässigen Aussagen über das Outcome nach intensivmedizinischer Therapie möglich sind (Rockwood et al., 1993). Die Clinical Frailty Scale ist des Weiteren individuell verlässlich anwendbar und zeigt auch im intensivmedizinischen Setting prognostisch eine hohe Validität und Reliabilität (Shears et al., 2018).

Zusammenfassend ist die Frailty zwar mit einer zunehmenden funktionellen Einschränkung und daraus resultierenden gesellschaftlichen Folgen, einem erhöhten Risiko für Stürze und dem Auftreten eines Delirs assoziiert, bietet jedoch aufgrund der zugrundeliegenden Pathophysiologie, Ansatzpunkte, um durch intensivierete physische Aktivität in ihrem Fortschreiten gebremst zu werden (Clegg & Young, 2011). Durch die Beachtung der genannten Rahmenbedingungen bietet sich die Möglichkeit, etwaige Stressoren zu minimieren und bedürftigen Patienten individualisierte Behandlungspläne anzubieten (Rockwood, Fox, Stolee, Robertson, & Beattie, 1994)

Während die situationsabhängige Operationalisierung des Begriffs noch präzisiert werden muss, ist der Einfluss der Frailty auf den Gesundheitszustand der Patienten und eine Identifikation möglicher vulnerabler Gruppen unbestritten (Xue, 2011).

Vor dem Hintergrund einer zunehmenden Inzidenz der Frailty mit den beschriebenen Folgen für Patienten und Gesundheitseinrichtungen, geht diese Identifikation zudem mit der Notwendigkeit einher, individualisierte Therapiekonzepte im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung mit den Patienten zu erstellen (Theou et al., 2018).

Durch die Identifizierung der Frailty ergeben sich somit, neben dem diagnostischen Wissen, auch präventive und therapeutische Ansätze. Die Erhebung der Frailty der Patienten bei

Aufnahme auf Intensivstation stellt eine Möglichkeit dar, diese vulnerable Patientensubgruppe, welche anfällig für etwaige Komplikationen und ein negatives Outcome ist, zu identifizieren und somit bereits auf dieser Ebene der intensivmedizinischen Behandlung die Therapie anzupassen (McDermid & Bagshaw, 2014).

### **1.3 Therapiekonzepte der Intensivmedizin im Wandel**

Um diese Zusammenhänge eines deprivierten funktionellen Outcomes der Intensivpatienten und einer gleichzeitig vulnerablen Patientenpopulation zu durchbrechen, sind Gegenmaßnahmen nötig. Ausgehend vom derzeitigen Wissensstand lässt sich sagen, dass Therapiemaßnahmen im Sinne des ABCDEF-Bundles, wie beispielsweise die Mobilisierung der Patienten synergistisch positive Effekte für die Patienten haben können. Die Definition der Mobilisierung wird von der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. vorgegeben. So umfasst der Begriff „(...) Maßnahmen am Patienten, die passive oder aktive Bewegungsübungen einleiten und/oder unterstützen und das Ziel haben, die Bewegungsfähigkeit zu fördern und/oder zu erhalten.“ (Bein, 2015).

Schweickert et al. zeigten, dass ein derartiger Rehabilitationsansatz, der mit einer Unterbrechung der Sedierung verbunden ist, den funktionellen Status der Patienten verbessert. Hierdurch sollen insbesondere die negativen Effekte einer Immobilisierung verhindert werden, welche sich vor allem in einer generalisierten Schwäche, Muskelatrophie und psychischen Defiziten äußern. Außerdem soll somit die langzeitliche Lebensqualität der Patienten verbessert werden (Schweickert et al., 2009).

Besonders effektiv gelingt dies durch die sogenannte Frühmobilisation, welche innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme des Patienten beginnen soll. Hieraus resultieren eine verkürzte Behandlungsdauer, niedrigere Kosten und ein verbessertes funktionelles Outcome der Patienten (Bein, 2015). Somit erscheint die Frühmobilisation als ein protektiver Faktor für die ICUAW und das „Post-Intensive-Care-Syndrom“ (Fuke et al., 2018).

Unsicherheiten bestehen in der genauen Durchführung und Dosis dieser Intervention und der Identifizierung der Subpopulationen der Intensivpatienten, welche am ehesten von dieser profitieren. So wurden die derzeit bekannten randomisierten, kontrollierten Studien auf verschiedenartigen Intensivstationen an verschiedenen Intensivpopulationen durchgeführt und kamen über unterschiedliche Interventionen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Es zeigt sich jedoch, dass Schweickert et al. und Schaller et al. durch standardisierte, zielgerichtete und interdisziplinäre Frühmobilisierung einer vorher funktionell unabhängigen Kohorte eine

kohärente Verbesserung der Outcomes erreichten (Schweickert et al., 2009), (Schaller, Anstey, et al., 2016). Studien aber, welche nicht protokollgemäß mobilisierten (Wright et al., 2018), dies zu spät taten (Moss et al., 2016) oder keinen interdisziplinären Ansatz hatten (Kayambu, Boots, & Paratz, 2015) lieferten inkohärente Ergebnisse.

Noch anschaulicher wird dies an der Population neurointensivmedizinischer Patienten. Bernhardt et al. zeigten, dass eine übermäßige Frühmobilisierung von Patienten mit Stroke sogar negative Folgen für deren Outcome hatte (Bernhardt et al., 2015). Eine im Vorfeld angesetzte Sensitivitätsanalyse derselben Daten hinsichtlich der Mobilisierungsdosis zeigte hingegen, dass eine frühe hochfrequente, aber kurze Mobilisierung der Patienten einer übermäßig langen, später begonnenen Intervention überlegen war (Bernhardt et al., 2016).

Neben Sicherheitsbedenken scheint also vor allem die physische Konstitution der Patienten und die Frage des individuellen Effektes der Frühmobilisierung auf die Physis des Patienten, ein Faktor der Unsicherheit zu sein, den es zukünftig zu adressieren gilt.

Der individuelle funktionelle Status eines Patienten präsentiert sich somit als wichtiger Indikator für den Verlauf und die Ergebnisse einer Behandlung. Diesen gilt es, neben anderen Baseline-Charakteristika der Patienten, zu erheben, um Vorhersagen über den Behandlungsverlauf der Patienten treffen zu können. Der funktionelle Status trifft einerseits eine Aussage über die zugrundeliegende körperliche Konstitution und Bewegungsfähigkeit eines Patienten und stellt andererseits einen wichtigen Ansatzpunkt für therapeutische Maßnahmen dar.

Des Weiteren ist dieser mit der Chance zur Rehabilitation während des Aufenthalts im Krankenhaus assoziiert und lässt eine Aussage über die Funktionalität nach der stattgehabten intensivmedizinischen Therapie zu (Rodriguez-Villar et al., 2015). Zudem besteht eine Assoziation des funktionellen Status mit der Mortalität der Patienten während und nach dem Aufenthalt im Krankenhaus (Pietilainen et al., 2018). Eng hiermit verbunden ist, dass eine Verbesserung des funktionellen Status noch vor der Entlassung aus dem Krankenhaus die Mortalität der ehemals kritisch kranken Patienten senkt und deren Outcome verbessert (Rydingsward et al., 2016).

Es ist evident, dass diese Effekte des funktionellen Status gerade für ältere Patienten von großer Bedeutung sind. So wurde bereits gezeigt, dass eine intensiviertere medizinische Therapie mit verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation und verlängerter Beatmungsdauer in dieser Kohorte durch hohe Überlebensraten und eine erhaltene Funktionalität gerechtfertigt ist

(Montuclard et al., 2000). Eine Hospitalisierung alleine schmälert zwar bereits deren Funktionalität, jedoch können dort eingeleitete therapeutische Gegenmaßnahmen nicht nur funktionelle, sondern auch kognitive Leistungen verbessern (Martinez-Velilla et al., 2019).

Entsprechend erscheint es essentiell, die Entwicklung des funktionellen Status der Patienten, beziehungsweise die Maßnahmen, die zu einer Wiederherstellung dessen führen, zu verstehen und einen Verlauf der Funktionalität in verschiedenen Patientenkohorten während des Aufenthaltes im Krankenhaus abzubilden. So konnte gezeigt werden, dass eine Verschlechterung eben dieses Verlaufs des funktionellen Status während des Krankenhausaufenthaltes zu einer erhöhten Mortalität von betagten Patienten im Krankenhaus führt (Wakefield & Holman, 2007). Weiterhin zeigt sich, dass eine Verschlechterung dieser Funktionalität nach Entlassung aus dem Krankenhaus mit einer schlechteren Prognose einer Erholung auch nach durchgemachter Erkrankung assoziiert ist (Boyd et al., 2008).

Dies könnte mit einer zunehmenden funktionellen Abhängigkeit insbesondere in Aktivitäten des alltäglichen Lebens korreliert sein, verbleibt jedoch insbesondere bei Patienten mit vorbeschriebener Frailty und Patienten nach intensivmedizinischer Therapie unzureichend verstanden (Wald et al., 2019). Ob eine Verschlechterung des funktionellen Status dieser Patientenkohorten durch die im Vorfeld kompromittierte funktionelle Reservekapazität der Frailty, die akute Erkrankung oder die belastende intensivmedizinische Therapie bedingt ist, konnte bislang nicht präzise herausgearbeitet werden. Vor dem Hintergrund des oben beschriebenen Wandels der Patientenpopulation, einer wachsenden Zahl an Intensivpatienten aber auch der bestehenden Covid-Pandemie, erscheint dies eine Frage zu sein, die es zeitnah zu beantworten gilt. Eine mögliche Beeinflussung des funktionellen Status verschiedener Patientengruppen könnte, aufgrund der damit assoziierten Prognose und Lebensqualität der Patienten, Teil einer Entscheidungsgrundlage sein, welche einer Ressourcenzuteilung vor dem Hintergrund eines intermittierend auftretenden Mangels an intensivmedizinischen Ressourcen, aber auch einem zunehmendem Personalmangel in Gesundheitseinrichtungen gerecht wird. Zukünftig erscheint es essentiell, vorhandene Ressourcen optimal zu nutzen und Patienten möglichst individuell zu betreuen (Emanuel et al., 2020).

## **2. Fragestellung**

Durch die gegensätzlichen Entwicklungen einer wachsenden Bedeutung des funktionellen Outcomes in der Intensivmedizin auf der einen Seite und einer funktionell zunehmend eingeschränkten Patientenkohorte auf der anderen Seite war primär der Einfluss der Frailty auf den Verlauf des funktionellen Status eines Intensivpatienten während des Aufenthalts im Krankenhaus zu untersuchen. Hiermit assoziiert ist der Einfluss der Frailty auf den funktionellen Status der Patienten bei Entlassung von der Intensivstation und bei Entlassung aus dem Krankenhaus, sowie auf weitere intensivmedizinische Behandlungsergebnisse.

Ziel dieser Arbeit soll es also sein, den Einfluss der vorbestehenden Frailty auf den Verlauf des funktionellen Status von Intensivpatienten am Klinikum rechts der Isar zu eruieren und etwaige Unterschiede im Heilungsverlauf und funktionellen Outcome anhand des Frailty-Status herauszuarbeiten.



### **3. Methodik:**

Die vorliegende Auswertung prospektiver klinischer Daten entstand im Rahmen der Implementierung einer fortlaufenden monozentrischen, pseudonymisierten Registerdatenbank für die Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum rechts der Isar in München. Die Eingabe und Extraktion der Daten erfolgte gemäß des über ClinicalTrials.org (NCT03666286) registrierten Studienprotokolls.

Die Registerdatenbank sowie die prospektive Auswertung der darin enthaltenen Daten wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München bewilligt.

Im Oktober 2016 wurden zunächst Case Report Forms erstellt, welche die Daten enthielten, die für jeden eingeschlossenen Patienten der Datenbank erhoben werden sollten. Diese wurden zunächst in eine herkömmliche Excel-Datei übertragen, die im Juli 2017 durch eine webbasierte Datenbank ersetzt wurde.

Außerdem wurde im November 2016 der Patientenakte eines jeden Intensivpatienten ein neues Pflegedokument hinzugefügt, welches dem, an der Mobilisierung der Patienten beteiligten Fachpersonal, eine genaue Beschreibung der angeordneten und stattgehabten Mobilisierung der Patienten ermöglichte.

Die Phase der Implementierung beinhaltete des Weiteren die Einführung der standardisierten regelmäßigen Erhebung des RASS (Richmond-Agitation-Scale) und des CAM-ICU (Confusion- Assesment- Method on Intensive Care Unit) durch die Intensivpflege zur Delir-Erkennung, sowie des GCS (Glasgow Coma Scale) durch die zuständigen Stationsärzte, gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Bürkle, 2015). Diese Phase der Implementierung endete am 20. Februar 2017, sodass der erste Patient ab diesem Zeitpunkt in die Registerdatenbank aufgenommen werden konnte.

#### **3.1 Patientenpopulation und Einschlusskriterien**

In die Datenbank aufgenommen wurden alle neu aufgenommenen intensivpflichtigen Patienten > 18 Jahre der anästhesiologisch geleiteten Intensivstationen des Klinikums rechts der Isar, bei denen eine Einverständniserklärung vorlag und, deren Intensivaufenthalt mehr als 24 Stunden betrug. Es lagen keine zusätzlichen Ausschlusskriterien vor. Alle genannten Daten wurden direkt am Patientenbett oder aus der Intensivkurve ermittelt, beziehungsweise aus den

vorhandenen Arztbriefen oder dem hausinternen Krankenhausinformationssystem ausgelesen.

### **3.2 Funktioneller Status vor ICU-Aufnahme**

Bei jedem neu auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten wurde zunächst ein Screening durchgeführt, um die Einschlusskriterien zu überprüfen und dessen funktionellen Status vor Aufnahme auf die Intensivstation zu dokumentieren. Zunächst wurde eine Einverständniserklärung des Patienten, beziehungsweise des gesetzlichen Vertreters eingeholt, um eine Datenerhebung und die Weiterverfolgung nach Entlassung von der Intensivstation zu ermöglichen.

Weiterhin wurden retrospektiv die Kategorien *Mobilität* und *Transfer* des ordinalskalierten Barthel-Index erhoben, sodass aus der Summe der beiden Kategorien eine verkürzte Version des Barthel-Index, der sogenannte Mobilität-Transfer-Barthel berechnet werden konnte. Ein hoher Barthel-Score korreliert mit einer funktionellen Unabhängigkeit des Patienten und mit einer höheren Chance, nach Hause entlassen zu werden (Mahoney & Barthel, 1965).

*Transfer* reicht hierbei von der Unfähigkeit aufgrund mangelnder Sitzbalance (0 Punkte), zum Bedarf der Hilfe mindestens einer Person (5 Punkte), zum Bedarf kleinerer verbaler oder physischer Hilfestellungen (10 Punkte), zur Unabhängigkeit (15 Punkte) beim Transfer vom Bett in den Stuhl.

*Mobilität* reicht hierbei von immobil (0 Punkte), über die Unabhängigkeit im Rollstuhl (5 Punkte), zum Laufen mit der Hilfe einer Person (10 Punkte), zur persönlichen Unabhängigkeit (15 Punkte) in der Ebene. Durch die Beschreibung der Fähigkeiten in diesen Einzelkategorien konnte das Mobilitätslevel und somit der funktionelle Status der Studienpopulation vor Aufnahme auf die Intensivstation genau festgelegt werden.

### **3.3 Intensivmedizinischer Verlauf**

Eine weitere Einschätzung des klinischen Zustandes der Patienten erfolgte durch die Erhebung der Baseline-Parameter bei Aufnahme.

Hierzu zählten, ob die Aufnahme von zuhause oder einer anderen Gesundheitseinrichtung erfolgte, beziehungsweise, ob eine elektive postoperative Aufnahme vorlag. Des Weiteren wurden das Alter, das Geschlecht, der BMI sowie die Aufnahmekategorie und die behandelnde Fachabteilung erfasst. Außerdem wurde der SOFA Score ermittelt, um die Organdysfunktion (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985) der Intensivpatienten zu stratifizieren und der

Nutric Score berechnet, um das Risiko, Mangelernährung zu erleiden, zu erheben (Heyland, Dhaliwal, Jiang, & Day, 2011). Als weitere Scores wurden der CCI (Charlson-Komorbiditäts-Index) und der APACHE II- Score erhoben, um die Prognose der Patienten abzuschätzen (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987; Vincent et al., 1996). Diese Scores, beziehungsweise die einzelnen Komponenten zur Berechnung dieser Scores, werden standardmäßig im Rahmen einer intensivmedizinischen Therapie erhoben, erforderten also keine Zusatzuntersuchungen. Des Weiteren wurde der GCS bei Aufnahme notiert.

Als hauptsächlich untersuchter Faktor wurde des Weiteren die Clinical Frailty Scale der Patienten ermittelt. Diese korreliert stark mit der Dauer der Hospitalisierung eines Patienten (Flaatten et al., 2017) und ist mit dessen kurzzeitigem Outcome assoziiert (Chong et al., 2018). Die Skala reicht von 1 „very fit“ bis 9 „terminally ill“.

Diese Skala wurde initial im Rahmen der Canadian Study of Health and Aging als siebenstufige Skala validiert. Hierbei war eine Kohorte von Patienten > 65 Jahre in Kanada über 5 Jahre prospektiv begleitet worden. Es zeigte sich, dass diese als einfach zu verwendendes, auf einer klinischen Beurteilung des Patienten beruhendes Messinstrument, das Risiko eines Patienten zu versterben oder in ein Pflegeheim aufgenommen zu werden, zuverlässig vorhersagte und dabei stark mit der Aussagekraft anderer, etablierter Messinstrumente der Frailty korrelierte.

Bereits in dieser Veröffentlichung wurde auf die notwendige Distinktion der Gruppe des Wertes 7 „severely frail“ verwiesen. Gemäß den Autoren ließ sich diese in Patienten aufteilen, welche sich im Endstadium einer Erkrankung befinden, jedoch weiterhin unabhängig sind, solchen die bereits komplett abhängig von Hilfe in der Verrichtung des Alltags sind, sowie Patienten, welche in absehbarer Zeit versterben werden (Rockwood et al., 2005).

Somit wurde die Skala ab 2007 zu einer 9-stufigen Skala weiterentwickelt (Abbildung 1). Die Patienten wurden anhand der Clinical Frailty Scale in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit Werten von 1-4 galten als *non-frail*, während Patienten, die Werte von 5-9 erreichten, als *frail* gewertet wurden. Diese Einschätzung wurde entsprechend einer vorbeschriebenen hohen Interrater-Reliabilität dieser Einteilung, insbesondere bei Anwendung in einer Kohorte kritisch kranker Patienten (Guidet et al., 2020) vorgenommen und orientierte sich somit an der Methodik der Veröffentlichungen der VIP-Study-Group.

Diese Einteilung wird auch dem Einwand der Begründer dieser Skala gerecht, dass in der initial herangezogenen, für die Validierung der Skala verwendeten Kohorte die Stufen 3 „managing

well“ und 6 „moderately frail“ durch eine Überrepräsentierung von Patienten mit kognitiven Einschränkungen überdurchschnittlich oft erhoben worden waren.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die Skala im Jahr 2020 einer erneuten Revision unterzogen wurde. Hierbei wurden einzelne Level im Sinne einer besseren Veranschaulichung der Skala neu benannt. Aus dem Level 2 „well“ wurde „fit“, aus dem Level 4 „vulnerable“ wurde „Living with Very Mild Frailty“, beziehungsweise die Level 5-8 erhielten den Zusatz „Living with ...“ mild, moderate, severe, very severe frailty“.

Gemäß den Autoren diene dies, bei gleicher Aussage der einzelnen Level dazu, neuen Anwendern der Skala einen besseren Zugang zum Konzept der Frailty zu ermöglichen (Rockwood & Theou, 2020).

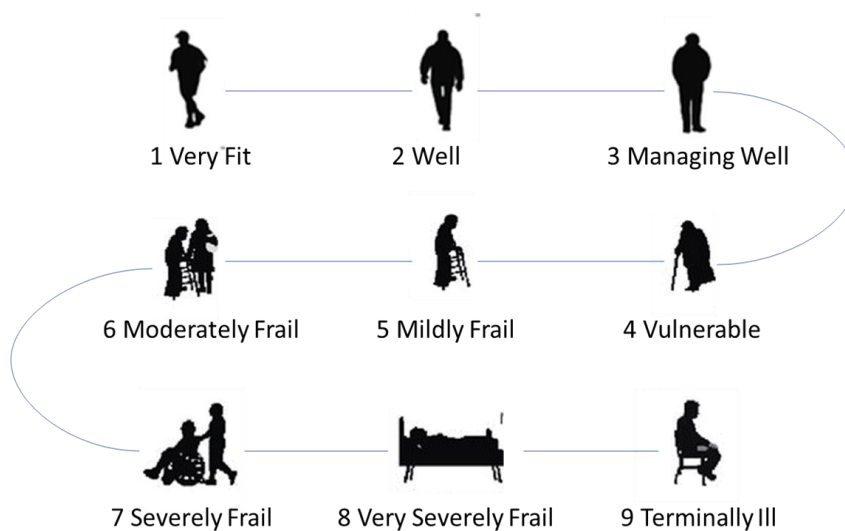


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Clinical Frailty Scale, wobei 1=very fit, 2=well, 3=managing well, 4=vulnerable, 5=mildly frail, 6=moderately frail, 7=severely frail, 8=very severely frail, 9=terminally ill.

Während des gesamten Intensivaufenthaltes eines jeden Patienten erfolgte eine leitliniengerechte Therapie. Weiterhin wurde zusätzlich täglich anhand des neu implementierten Pflegedokuments die Mobilisierungsdosis festgehalten (Abbildung 2). Hierfür legten die zuständigen Stationsärzte in Rücksprache mit den Pflegekräften bei der täglich stattfindenden Morgensvisite ein Mobilisierungsziel, sowie die physiotherapeutischen Maßnahmen für den jeweiligen Tag fest. Diese Anordnung konnte im Anschluss durch den Oberarzt / die Oberärztin angepasst werden. Wann immer der Patient nun von der Physiotherapie, der Intensivpflege oder durch ärztliches Personal mobilisiert oder physiotherapeutisch beübt wurde, konnte die genaue Dosis (Level, Uhrzeit, Dauer) gemäß des SOMS-Scores und der ICU-Mobility-Scale, welche valide und prädiktiv für das Outcome eines



Beatmungsdauer der Patienten wurden in der webbasierten Datenbank automatisiert berechnet, nachdem die Einzelwerte und Aufnahme-, beziehungsweise Verlegungstage erhoben und in die Datenbank übertragen worden waren.

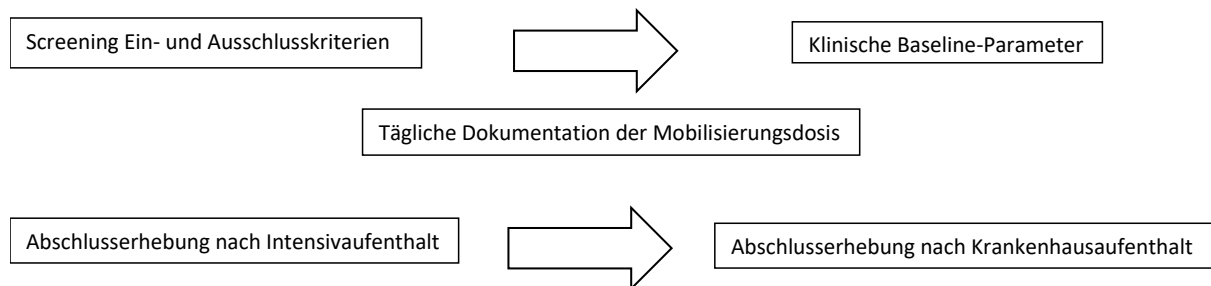


Abbildung 3: Implementiertes Pflegedokument zur Dokumentation der Mobilisierung auf der Intensivstation

## 3.5 Statistik

### 3.5.1 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung erfolgte ein Export des pseudonymisierten Datensatzes aus der Registerdatenbank, welcher nach einer ausgiebigen, redundanten Qualitätsanalyse durch Entfernung des Pseudonyms anonymisiert wurde. Der anonymisierte Datensatz wurde für die Berechnungen herangezogen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten in Kooperation mit Dr. Bernhard Ulm mittels R Version 4.0.5.

Für die deskriptive Datenanalyse wurden der Median und die Interquartilsabstände für skalierte, nicht-normalverteilte Daten, sowie der Mittelwert und die Standardabweichung für normalverteilte, skalierte Daten berechnet. Außerdem wurden kategoriale Variablen mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Primäres Outcome war der Erhalt des funktionellen Status, sprich die Wahrscheinlichkeit, dass sich der funktionelle Status der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes im zeitlichen Verlauf nicht verschlechterte.

Weitere Outcomes waren die Veränderung des funktionellen Status während des Aufenthaltes auf der Intensivstation und während des Krankenhausaufenthaltes, der funktionelle Status als jeweiliger Wert des Mobilität-Transfer-Barthel bei Entlassung von der Intensivstation, beziehungsweise aus dem Krankenhaus, die Mortalitätsraten auf der Intensivstation und im

Krankenhaus, die jeweilige Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie die Chance nach Hause entlassen zu werden.

Für die primäre Analyse wurden alle Patienten herangezogen, wobei für verstorbene Patienten das schlechtmöglichste Outcome, also beispielsweise ein Verlust der funktionellen Selbstständigkeit festgelegt wurde.

Es wurde die statistische Methode des Propensity Score Matching durchgeführt, um Einflussfaktoren in den beiden zu vergleichenden Gruppen „frail“ und „non-frail“ ausbalancieren zu können. Hierfür wurde zunächst eine logistische Regression vorgenommen, um die Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, dass ein Patient als „frail“ definiert wurde. Für das Propensity Score Matching wurden demnach das Alter, das Geschlecht und der BMI des Patienten (jeweils kategorial), die aufnehmende Abteilung und die Aufnahmekategorie des Intensivaufenthalts, sowie der CCI, der SOFA- und APACHE II-Score sowie die Glasgow Coma Scale bei Aufnahme auf die Intensivstation herangezogen. Um eine größtmögliche Stichprobe zu selektieren und gleichzeitig die Varianz des Modells zu minimieren, wurde das Matching schrittweise mit verschiedenen, im Verlauf zunehmenden Calipern nach einem festgelegten Algorithmus vorgenommen. Caliper definieren den Wertebereich, in welchem ein kalkulierter Propensity Score als gültig angenommen wird. Je größer dieser ist, desto größer ist die Fallzahl, desto kleiner ist jedoch auch die Balance zwischen den beiden Gruppen. Nach jedem vorgenommenen Matching wurden bereits ausgewählte, als unabhängig definierte Patienten, von den weiteren Matchings ausgeschlossen.

Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis die notwendige Zahl an Patienten selektiert wurde, um einen alpha-Fehler von 5 %, sowie einen beta-Fehler von 80 % zu erreichen (Hansheng Wang, 2003).

Um die sich so ergebenden Kohorten vergleichen zu können, also eine standardisierte mittlere Differenz der Kofaktoren  $< 0,1$  zwischen den Gruppen zu erreichen wurde der Einfluss aller Kofaktoren auf die Endpunkte mittels multivariater Regressionsmodelle bestimmt.

Innerhalb der selektierten Patienten wurde mittels Mann-Whitney-U-, beziehungsweise Chi<sup>2</sup>-Test auf Unterschiede der beiden Gruppen also „non-frail“ vs. „frail“ getestet. Des Weiteren wurden Odds Ratios durch logistische Regressionsmodelle generiert.

Zudem wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese waren eine Wiederholung der primären Analyse nach Propensity Score Matching in der Kohorte der

Überlebenden, sowie das Erstellen logistischer Regressionsmodelle für das primäre Outcome in der Kohorte aller Patienten.

Es erfolgte außerdem eine explorative Analyse der Veränderung des Mobilität-Transfer-Barthel während des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Hierfür wurde ein ANOVA Mixed-Model für den Verlauf der Zeit erstellt mit der Frailty als Zwischensubjektfaktor und dem Mobilität-Transfer-Barthel als Innersubjektfaktor. Der prähospitalen Wert des Mobilität-Transfer-Barthel wurde als Referenzfaktor verwendet.

Zusätzlich zum Einfluss unabhängiger Kovariaten aus dem Propensity Score Matching, wurde in diesem Modell der Effekt der Dauer des Intensiv- oder Krankenhausaufenthaltes alleine, sowie die Interaktion der Zeit mit der Frailty auf den Verlauf des Mobilität-Transfer-Barthel untersucht.

Dies erfolgte für alle Patienten, für die Kohorte der Überlebenden, sowie für die Kohorte nach Propensity Score Matching.

Hierfür wurden die Kovariaten mittels der Berechnung des Variance Inflation Factors (VIF) zunächst auf Kollinearität getestet. Bei einem Wert  $> 5$  musste diese angenommen werden und die entsprechende Kovariate aus dem Modell entfernt werden.

### **3.5.2 Fallzahlschätzung**

Die Berechnung der für die statistischen Auswertung nötigen Fallzahl, welche aus der Datenbank extrahiert wurde, erfolgte unter Berücksichtigung des geplanten Propensity Score Matching, sowie der Chance einer Verschlechterung des Mobilität-Transfer-Barthel bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zwischen als „frail“ und unabhängig definierten Patienten (Odds Ratio 0,524). Zudem wurde das Verhältnis der beiden Gruppen „non-frail“ und „frail“ auf 2:1 geschätzt, somit eine nötige Fallzahl von 654 berechnet. Mit 687 Patienten nach erfolgtem Propensity Score Matching wurde dieser Grenzwert bei einem caliper von 0,1 überschritten.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

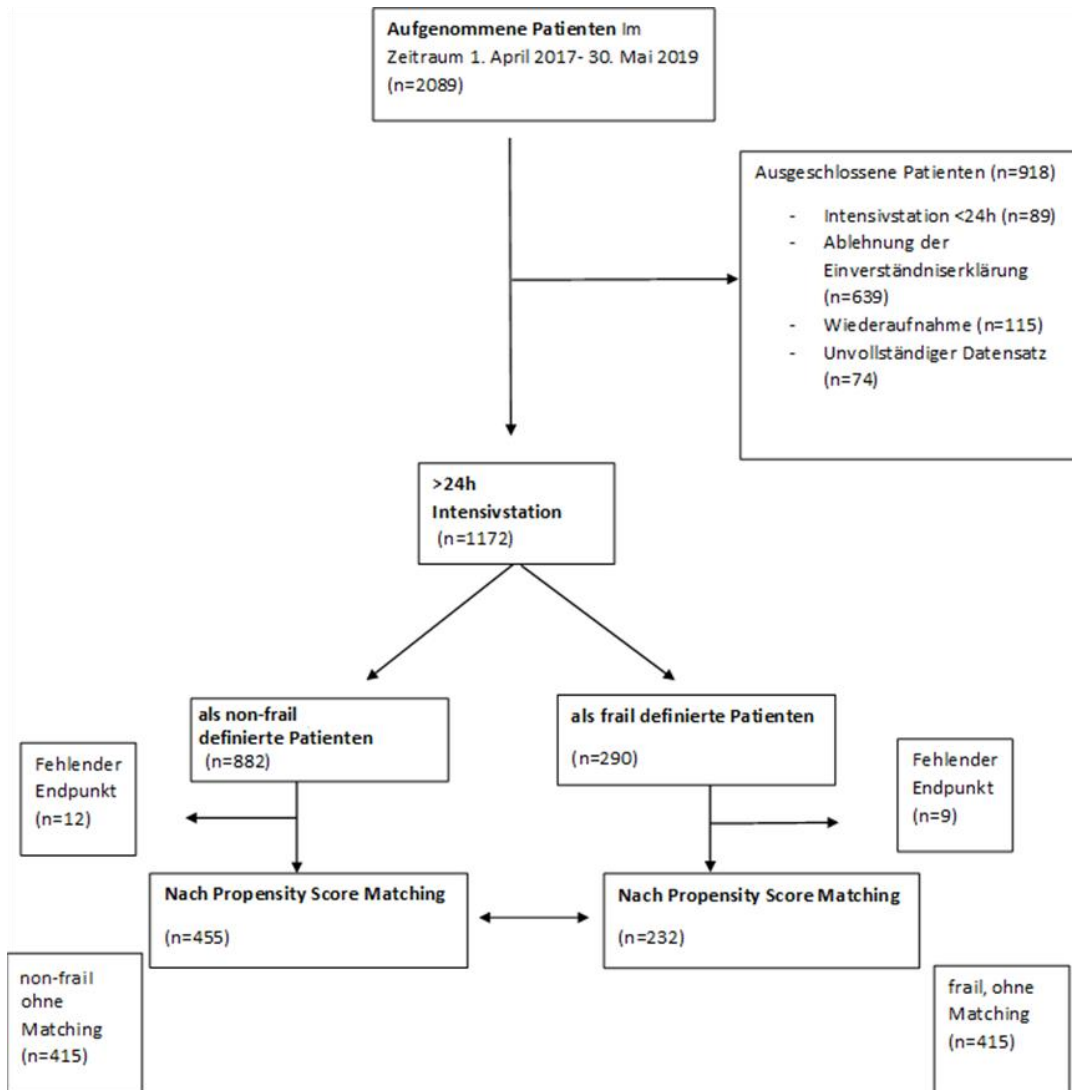


Abbildung 4: Strobe-Diagramm der Studienpopulation

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 1. April 2017 bis zum 31. Mai 2019 2089 Patienten auf die anästhesiologisch geführten Intensivstationen im Klinikum rechts der Isar aufgenommen. Abbildung 4 stellt schematisch die Patienten dar, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Für die statistische Datenanalyse wurden 1172 Patienten herangezogen, da 89 Patienten weniger als 24 h auf der Intensivstation verweilten, 639 Patienten die Teilnahme an der Untersuchung ablehnten und 115 mehr als einen Intensivaufenthalt im angegebenen Zeitraum aufwiesen. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 68 Jahre. 290 (25 %) der Patienten wurden als „frail“ definiert, wiesen also innerhalb der Clinical Frailty Scale einen Wert von 5-9 auf. Knapp 40 % der Patienten waren männlichen Geschlechts und mehr als 90 % wurden chirurgisch betreut.

Die gemessenen intensivmedizinischen Scores befanden sich in Bereichen anderer intensivmedizinischer Studien und zeigten einen hohen Grad an Organdysfunktionen innerhalb der untersuchten Population (Tabelle 1).

Tabelle 1: Baseline-Daten der Gesamtpopulation

Charakteristika	Frail (n=290)	Non-frail (n=882)
Geschlecht, männlich, n (%)	131 (45,2)	332 (37,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 [22,5 – 27,9]	25.6 [23,3 – 27,8]
fehlend, n (%)	12 (4,1)	46 (5,2)
normal, n (%)	124 (42,8)	347 (39,3)
übergewichtig, n (%)	98 (33,8)	324 (36,7)
adipös n (%)	40 (13,8)	130 (14,7)
untergewichtig, n (%)	16 (5,5)	35 (4,0)
Alter	75 [66 - 82]	65 [54 - 75]
≤50, n (%)	19 (6,6)	177 (20,1)
51-65, n (%)	52 (17,9)	278 (31,5)
66-80, n (%)	126 (43,4)	324 (36,7)
>80, n (%)	93 (32,1)	103 (11,7)
Aufnahme von, n (%)		
zu Hause	170 (58,6)	578 (65,5)
Krankenhaus	97 (33,4)	298 (33,8)
Pflegeeinrichtung	22 (7,6)	1 (0,1)
unbekannt	1 (0,3)	5(0,6)
GCS	13 [5 - 15]	14 [7 - 15]
APACHE 2	18 [13 - 24]	14 [9 - 19]
SOFA	7 [4,2 – 10]	6 [4 - 9]
CCI	3 [1 – 4]	1 [0 - 2]
Mobilität-Transfer-Barthel, Median (IQR)*	25 [15 – 30]	30 [30 - 30]
Department, n (%)		
chirurgisch	13 (44,8)	352 (39,9)
internistisch	29 (10,0)	41 (4,6)
neurologisch/neurochirurgisch	124 (42,8)	461 (52,3)
andere	7 (2,4)	28 (3,2)
Aufnahmegrund		
Sepsis, n (%)	63 (21,7)	83 (9,4)
Polytrauma, n (%)	2 (0,7)	38 (4,3)
SHT, n (%)	20 (6,9)	128 (14,5)
atraumatische SH-Pathologie, n (%)	61 (21,0)	257 (29,1)
postoperativ, n (%)	49 (16,9)	163 (18,5)
kardiovaskulär, n (%)	26 (9,0)	49 (5,6)
pulmonal, n (%)	119 (41,0)	226 (25,6)
andere, n (%)	48 (16,6)	134 (15,2)

Darstellung der Daten als n (%)- Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand]

BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Unter Berücksichtigung des Propensity Score Matchings wurden 687 Patienten ausgewählt. Hiervon wurden 232 Patienten (34 %) als „frail“ definiert (Tabelle 2). Innerhalb der ausgewählten Patienten zeigte sich zwischen den als „non-frail“ und als „frail“ klassifizierten Patienten ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des funktionellen Status zu allen gemessenen Zeitpunkten. Die beobachteten Unterschiede nivellierten sich im Verlauf des Aufenthaltes im Krankenhaus nahezu, die Verschlechterung des funktionellen Status der als „frail“ definierten Patienten zeigte sich weniger ausgeprägt (Abbildung 5).

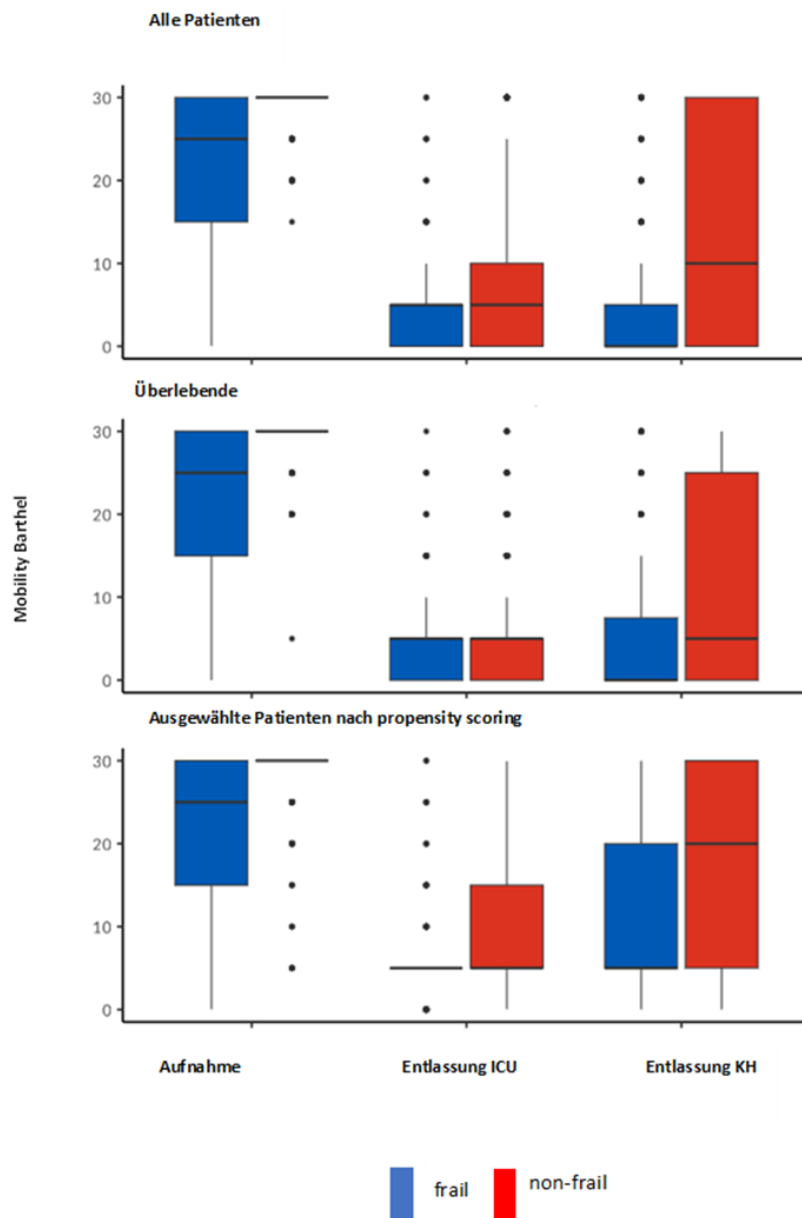


Abbildung 5: Verlauf des funktionellen Status während des Krankenhausaufenthaltes zwischen den Patientengruppen zu drei verschiedenen Zeitpunkten.

Der funktionelle Status wird hier gemessen durch den Barthel-Mobility-Index mit zwei Kategorien "Mobilität" und "Transfer" des Barthel-Index, mit Werten von 0 bis 30 ("Mobilität-Transfer-Barthel", MTB). Dies für drei Patientengruppen: Alle Patienten (n=1172), Überlebende (n=361), Kohorte nach Propensity Score Matching (n=687). Die als frail definierten Patienten sind mit der Farbe blau gekennzeichnet, die als non-frail definierten Patienten mit der Farbe rot.

Als „frail“ definierte Patienten waren signifikant älter als solche, die mit Werten der CFS als „non-frail“ klassifiziert worden waren. Weiterhin ergaben sich Unterschiede bezüglich des Alters, der Krankheitsschwere (APACHE II) und der Zahl an Komorbiditäten (CCI) der als „frail“ definierten Patienten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Baseline-Daten der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching

Charakteristika	Non-frail, nicht ausgewählt (n=415)	ausgewählte Patienten		p-Wert	frail, nicht ausgewählt (n=49)
		Non-Frail (n=455)	frail (n=232)		
Geschlecht, männlich, n (%)	141 (34,0)	189 (41,5)	98 (42,2)	0,924	26 (53,1)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 [23,3 – 27,8]	25,7 [23,2 – 28,5]	25 [22,7-28,4]	0,309	24,2 [22,2 – 27,4]
BMI Kategorien, n (%)					
fehlend	14 (3,4)	21 (4,6)	13 (5,6)		3 (6,1)
normal	156 (41,7)	162 (35,6)	81 (34,9)		15 (30,6)
übergewichtig	58 (14,0)	70 (15,4)	37 (15,9)		3 (6,1)
adipös	14 (3,4)	32 (7,0)	6 (2,6)		3 (6,1)
untergewichtig	173 (41,7)	170 (37,4)	95 (40,9)		25 (51,0)
Alter	56,0 [43,0 – 69,0]	71,0 [62,0 – 78,0]	74,0 [64,8 – 81,2]	0,003	80 [72,0 – 84,0]
Alter Kategorien, n (%)					
≤50	145 (34,9)	31 (6,8)	18 (7,8)		1 (2,0)
51-65	140 (33,7)	131 (28,8)	47 (20,3)		4 (8,2)
66-80	104 (25,1)	216 (47,5)	101 (43,5)		20 (40,8)
>80	26 (6,3)	77 (16,9)	66 (28,4)		24 (49,0)
Aufnahme von, n (%)					
zuhause	275 (66,3)	299 (65,7)	148 (63,8)		15 (30,6)
Krankenhaus	138 (33,3)	152 (33,4)	81 (34,9)		15 (30,6)
Pflegeeinrichtung	0 (0,0)	1 (0,2)	2 (0,9)		19 (38,8)
unbekannt	2 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,4)		0 (0,0)
GCS	14,0 [7,0 – 15,0]	14,0 [7,0 – 15,0]	13,0 [6,0 – 15,0]	0,066	9,0 [4,0 – 15,0]
APACHE 2	11,0 [7,0 – 17,0]	17,0 [11,0 – 21,0]	18,0 [12,0 – 23,2]	0,038	20,0 [15,0 – 24,0]
SOFA	6,0 [3,0 – 8,0]	7,0 [4,0 – 9,0]	7,0 [4,0 – 10,0]	0,228	9,0 [5,0 – 11,0]
CCI	0,0 [0,0 – 1,0]	2,0 [0,0 – 3,0]	2,0 [1,0 – 4,0]	< 0,001	4,0 [2,0 – 6,0]
Department, n (%)				0,818	
chirurgisch	133 (32,0)	211 (46,4)	105 (45,3)		22 (44,9)
internistisch	11 (2,7)	30 (6,6)	19 (8,2)		7 (14,3)
neurologisch/ neurochirurgisch	255 (61,4)	203 (44,6)	104 (44,8)		18 (36,7)
andere	16 (3,9)	11 (2,4)	4 (1,7)		2 (4,1)
Aufnahmegrund					
Sepsis, n (%)	25 (6,0)	54 (11,9)	49 (21,1)	0,002	14 (28,6)
Polytrauma, n (%)	25 (6,0)	13 (2,9)	1 (0,4)	0,065	1(2,0)
SHT, n (%)	70 (16,9)	58 (12,7)	13 (5,6)	0,005	6 (12,2)
atraumatische SH- Pathologie, n (%)	153 (36,9)	102 (22,4)	48 (20,7)	0,674	11 (22,4)
postoperativ, n (%)	73 (17,6)	85 (18,7)	44 (19,0)	1,000	4 (8,2)
kardiovaskulär, n (%)	16 (3,9)	33 (7,3)	20 (8,6)	0,628	3 (6,1)
pulmonal, n (%)	79 (19,0)	144 (31,6)	91 (39,2)	0,058	21 (42,9)
andere, n (%)	54 (13,0)	78 (17,1)	40 (17,2)	1,000	7 (14,3)

Darstellung der Daten als n (%) - Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand], das Propensity Score Matching wurde mit den genannten Faktoren durchgeführt  
 BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Bei Betrachtung der Kohorte der überlebenden 798 Patienten wurden mittels Propensity Score Matching 393 Patienten ausgewählt, von denen 125 (32 %) als „frail“ klassifiziert wurden (Tabelle 3).

Auch hier bestand innerhalb der ausgewählten Patienten zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des funktionellen Status, der Zahl an Komorbiditäten und der Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation, jedoch zeigten sich die als „frail“ klassifizierten Patienten im Verhältnis nicht älter als die als „non-frail“ definierten, ausgewählten Patienten.

Tabelle 3: Baseline-Daten der Überlebenden nach Propensity Score Matching

Charakteristika	Non-frail nicht ausgewählt	ausgewählt		p-Wert	frail nicht ausgewählt
	n=384	Non-frail n=268	frail n=125		n=21
Geschlecht, männlich, n (%)	153 (39,8)	106 (39,6)	51 (40,8)	0,901	7 (33,3)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,8 [23,5 – 28,4]	24,8 [22,7 – 27,7]	24,6 [21,8 – 28,5]	0,716	24,5 [22,8 – 27,7]
BMI Kategorien					
fehlend,	11 (2,9)	18 (6,7)	10 (8,0)		1 (4,8)
normal	146 (38,0)	87 (32,5)	37 (29,6)		7 (33,3)
übergewichtig	64 (16,7)	39 (14,6)	19 (15,2)		2 (9,5)
adipös	15 (3,9)	7 (2,6)	2 (1,6)		1 (4,8)
untergewichtig	148 (38,5)	117 (43,7)	57 (45,6)		10 (47,6)
Alter	56,0 [46,0 – 86,0]	70,0 [62,0 – 77,2]	72,0 [61,0 – 78,0]	0,360	81,0 [75,0 – 85,0]
Alter Kategorien, n (%)					
≤50	120 (31,2)	29 (10,8)	13 (10,4)		0 (0,0)
51-65	158 (41,1)	60 (22,4)	29 (23,2)		3 (14,3)
66-80	91 (23,7)	134 (50,0)	58 (46,4)		6 (28,6)
>80	15 (3,9)	45 (16,8)	25 (20,0)		12 (57,1)
Aufnahme von n (%)				0,851	
zuhaus	266 (69,3)	172 (64,2)	79 (63,2)		3 (14,3)
Krankenhaus	114 (29,7)	96 (35,8)	46 (36,8)		8 (38,1)
Pflegeeinrichtung,	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)		10 (47,6)
unbekannt	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)
GCS	15 [8 - 15]	15 [9 - 15]	14 [8 - 15]	0,039	14 [10 - 15]
APACHE 2	11 [7 - 16]	15 [10 - 19]	15 [11 - 21]	0,163	17 [13 - 20]
SOFA	5 [3 - 8]	6 [4 - 9]	7 [4 - 10]	0,336	6 [4 - 8]
CCI	0 [0 - 2]	2 [0 - 3]	2 [1 - 4]	0,004	3 [1 - 4]
Department n (%)				0,903	
chirurgisch	149 (38,8)	136 (50,7)	63 (5,4)		10 (47,6)
internistisch	11 (2,9)	13 (4,9)	7 (5,6)		3 (14,3)
neurologisch/ neurochirurgisch	209 (54,4)	109 (40,7)	52 (41,6)		6 (28,6)
andere	15 (3,9)	10 (3,7)	3 (2,4)		2 (9,5)
Aufnahmegrund n (%)					
Sepsis	22 (5,7)	29 (10,8)	27 (21,6)	0,007	7 (33,3)
Polytrauma	28 (7,3)	7 (2,6)	1 (0,8)	0,423	0 (0,0)
SHT	64 (16,7)	27 (10,1)	9 (7,2)	0,464	2 (9,5)
atraumatische SH-Pathologie	119 (31,0)	54 (20,1)	19 (15,2)	0,300	2 (9,5)
postoperativ	87 (22,7)	56 (20,9)	33 (26,4)	0,278	3 (14,3)
kardiovaskulär	9 (2,3)	14 (5,2)	9 (7,2)	0,585	1 (4,8)
pulmonal	75 (19,5)	80 (29,9)	51 (40,8)	0,042	10 (47,6)
andere	57 (14,8)	50 (18,7)	20 (16,0)	0,617	6 (28,6)

Darstellung der Daten als n (%) - Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand], das Propensity Score Matching wurde mit den genannten Faktoren durchgeführt

BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Im Zuge des Propensity Score Matchings verwendete logistische Regressionsmodelle, zeigten sowohl in der Gesamtpopulation (Tabelle 4) als auch in der Kohorte der Überlebenden (Tabelle 5) ähnliche Faktoren, die in der jeweils untersuchten Population zur Zuteilung der Gruppen beitrugen. Diese waren ein hohes Alter, eine hohe Zahl an Komorbiditäten, sowie die Aufnahme aus einem Pflegeheim.

Tabelle 4: Logistisches Regressionsmodell vor Propensity Score Matching in der Gesamtpopulation

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1,5 [1,1 – 2,0]	0,013
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	normal	1,0 [1,0 – 1,0]	0,735
Alter	(Jahre)	1,0 [1,0 – 1,1]	< 0,001
Aufnahme von	von zuhause		< 0,001
	Krankenhaus	1,3 [0,9 – 1,7]	0,171
	Pflegeeinrichtung	43,2 [5,6 – 333,6]	< 0,001
	unbekannt	0,6 [0,1 – 5,4]	0,640
GCS		1,0 [1,0 – 1,1]	0,536
APACHE 2		1,1 [1,0 – 1,1]	< 0,001
SOFA		1,0 [0,9 – 1,1]	0,742
CCI		1,2 [1,2 – 1,3]	< 0,001
Departement	neurologisch/neurochirurgisch		0,221
	chirurgisch	1,4 [1,0 – 2,0]	0,073
	internistisch	1,7 [0,9 – 3,2]	0,113
	andere	1,1 [0,4 – 2,8]	0,867

Analyse mit allen Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure



Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell vor Propensity Score Matching in der Kohorte der Überlebenden

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Geschlecht	weiblich	1,1 [0,7 – 1,7]	0,605
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	normal		0,250
Alter	≤ 50		< 0,001
Aufnahme von	von zuhause		< 0,001
	Krankenhaus	1,6 [1,0 – 2,4]	0,037
	Pflegeeinrichtung	43,9 [5,1 – 379,8]	< 0,001
	unbekannt	0,0 [0,0 – inf]	0,979
GCS		1,0 [1,0 – 1,1]	0,354
APACHE 2		1,1 [1,0 – 1,1]	0,002
SOFA		1,0 [0,9 – 1,1]	0,750
CCI		1,2 [1,1 – 1,3]	<0,001
Department	neurologisch/neurochirurgisch		0,715
	chirurgisch	1,3 [0,8 – 2,1]	0,249
	internistisch	1,2 [0,5 – 3,2]	0,709
	andere	1,1 [0,4 – 3,1]	0,906

Analyse mit allen überlebenden Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

## 4.2 Primäres Outcome

Der Mobilität-Transfer-Barthel verschlechterte sich im Vergleich zum prähospitalen Wert während des gesamten Aufenthalts im Krankenhaus in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching bei 79 % der als „non-frail“ und bei 83 % der als „frail“ definierten Patienten. Dies entspricht einer vergleichbaren Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Mobilität-Transfer-Barthel durch die Frailty (OR 1,3 [0,8 – 1,9],  $p < 0,301$ ), (Tabelle 6).

Tabelle 6: Outcomes in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching

Outcome	Non-Frail (n=455)	Frail (n=232)	Odds Ratio	p
<b>Primäres Outcome</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung KH				
verschlechtert, n (%)	360 (79,1)	192 (82,8)	1,3 [0,8 – 1,9]	0,301
<b>Sekundäre Outcomes</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung ICU				
verschlechtert, n (%)	439 (98,0)	203 (90,2)	0,2 [0,1 – 0,4]	< 0,001
$\Delta$ Barthel Punkte, Median [IQR]				
Entlassung ICU	-20 [-30 bis -5]	-15 [-25 bis -5]	-5 [-5 bis -5]	0,012
Entlassung KH	-25 [-30 bis -20]	-20 [-25 bis -10]	-5 [-5 bis 0]	<0,01
Aufenthaltsdauer, Median [IQR]				
ICU	10 [5 bis 22]	11 [6 bis 23]	-1 [-2 bis 0]	0,184
Krankenhaus	27 [16 bis 44]	31 [17 bis 47]	-4 [-6 bis 1]	0,102
Mortalität n (%)				
ICU	99 (21,8)	63 (27,2)	1,3 [0,9 – 1,9]	0,139
Krankenhaus	136 (29,9)	104 (44,8)	1,9 [1,4 – 2,6]	< 0,001
Entlassung nach Hause, n (%)	128 (28,1)	32 (13,8)	0,4 [0,3 – 0,6]	< 0,001

*Darstellung der Daten als n (%)- Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand], das Propensity Score Matching wurde mit den genannten Faktoren durchgeführt*

Dieses Ergebnis bestätigte sich in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen des primären Outcomes. So verschlechterte sich in der Kohorte der Überlebenden nach Propensity Score Matching der Mobilität-Transfer-Barthel bei 69 % der als „non-frail“ und bei knapp 70 % der als „frail“ definierten Patienten (OR 1,0 [0,6 – 1,6],  $p = 1,0$ ), (Tabelle 7), sodass die Frailty auch hier keine Verminderung der Wahrscheinlichkeit eines verschlechterten Mobilität-Transfer-Barthel darstellte.

Tabelle 7: Outcomes in der Kohorte der Überlebenden nach Propensity Score Matching

Outcome	Non-frail (n=268)	Frail (n=125)	Odds Ratio	p
<b>Primäres Outcome</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobi-Barthel bis Entlassung KH				
verschlechtert, n (%)	185 (69,0)	87 (69,6)	1,0 [0,6 – 1,6]	1,000
<b>Sekundäre Outcomes</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobi-Barthel bis Entlassung ICU				
verschlechtert, n (%)	262 (98,1)	108 (86,4)	0,1 [0,0 – 0,3]	< 0,001
<b>Δ Barthel Punkte, Median [IQR]</b>				
Entlassung ICU	-10 [-25 bis 0]	-10 [-20 bis 0]	-5 [-5 bis 0]	0,123
Entlassung KH	-25 [-25 bis -15]	-20 [-25 bis -5]	0 [-5 bis 0]	<0,001
<b>Aufenthaltsdauer, Median [IQR]</b>				
ICU	11 [4 bis 23]	10 [5 bis 24]	-1 [-2 bis 1]	0,675
Krankenhaus	32 [20 bis 50]	36 [21 bis 53]	-4 [-8 bis 1]	0,100
Entlassung nach Hause, n (%)	112 (41,8)	32 (25,6)	0,5 [0,3 – 0,8]	0,003

Darstellung der Daten als n (%)- Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand], das Propensity Score Matching wurde mit den genannten Faktoren durchgeführt

Dies zeigte sich auch in den weiters durchgeführten logistischen Regressionsanalysen. Eine Verschlechterung des Mobilität-Transfer-Barthel und somit des funktionellen Status der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus wurde durch die Frailty nicht signifikant beeinflusst.

Die Analysen ergaben keine signifikanten Effekte in der Gesamtpopulation (Tabelle 8) (OR 0,9 [0,6 – 1,4], p = 0,614) und (OR 1,1 [0,7 – 1,8], p = 0,642) in der Kohorte der Überlebenden, (Tabelle 9).

Der funktionelle Status der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus wurde in beiden Gruppen hingegen vor allem durch ein hohes Alter, das Vorliegen eines schweren Organversagens und Unterschiede durch die jeweilige behandelnde Fachabteilung beeinflusst (Tabelle 8, Tabelle 9).

Tabelle 8: Logistische Regressionsanalyse: primäres Outcome (Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung KH) in der Gesamtpopulation

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Frailty	frail	0,9 [0,6 – 1,4]	0,614
Geschlecht	weiblich	1,3 [1,0 – 1,8]	0,097
BMI (normal)			0,528
	untergewichtig	0,7 [0,3 – 1,3]	0,252
	übergewichtig	1,1 [0,8 – 1,6]	0,548
	adipös	1,3 [0,8 – 2,0]	0,346
	fehlend	1,3 [0,5 – 3,5]	0,563
Alter (< 50)			<0,001
	51-65	1,1 [0,7 – 1,8]	0,560
	66-80	2,0 [1,2 – 3,2]	0,006
	>80	4,7 [2,3 – 9,3]	<0,001
Aufnahme von (zuhaus)			0,951
	Krankenhaus	1,1 [0,8 – 1,5]	0,636
	Pflegeeinrichtung	1,3 [0,2 – 6,4]	0,783
	unbekannt	1,4 [0,1 – 19,3]	0,793
GCS		1,0 [0,9 – 1,0]	0,517
APACHE 2		1,0 [1,0 – 1,1]	0,088
SOFA		1,2 [1,1 – 1,2]	<0,001
CCI		1,1 [1,0 – 1,2]	0,025
Department			
	Neuro		< 0,001
	chirurgisch	0,3 [0,2 – 0,4]	< 0,001
	internistisch	0,2 [0,1 – 0,4]	< 0,001
	andere	0,5 [0,2 – 1,4]	0,210
Aufnahmegrund			
	Sepsis	0,9 [0,5 – 1,6]	0,659
	Polytrauma	2,4 [0,9 – 6,5]	0,071
	SHT	1,1 [0,5 – 2,4]	0,776
	atraumatische SH-Pathologie	0,9 [0,5 – 1,8]	0,791
	postoperativ	0,8 [0,5 – 1,3]	0,360
	kardiovaskulär	1,2 [0,5 – 2,8]	0,642
	pulmonal	1,5 [1,0 – 2,5]	0,077
	andere	1,1 [0,6 – 2,0]	0,683

Analyse mit allen Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse primäres Outcome (Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobilität-Transfer-Barthel bis Entlassung KH in der Kohorte der Überlebenden)

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Frailty	Frail	1,1 [0,7 – 1,8]	0,642
Geschlecht	weiblich	1,4 [1,0 – 2,0]	0,070
BMI (normal)			5,553
	untergewichtig	0,6 [0,3 – 1,3]	0,209
	übergewichtig	1,1 [0,8 – 1,6]	0,575
	adipös	1,2 [0,7 – 2,0]	0,424
	fehlend	1,2 [0,4 – 3,4]	0,745
Alter (< 50)			<0,001
	51-65	1,1 [0,7 – 1,8]	0,625
	66-80	1,9 [1,1 – 3,2]	0,016
	>80	4,4 [2,1 – 9,5]	<0,001
Aufnahme von (zuhaus)			0,747
	Krankenhaus	1,2 [0,8 – 1,7]	0,452
	Pflegeeinrichtung	1,9 [0,4 – 10,8]	0,446
	unbekannt	1,7 [0,1 – 27,4]	0,708
GCS		1,0 [0,9 – 1,0]	0,380
APACHE 2		1,0 [1,0 – 1,1]	0,739
SOFA		1,1 [1,1 – 1,2]	<0,001
CCI		1,1 [1,0 – 1,2]	0,116
Department			
	Neuro		< 0,001
	chirurgisch	0,3 [0,2 – 0,4]	< 0,001
	internistisch	0,1 [0,1 – 0,4]	< 0,001
	andere	0,6 [0,2 – 1,7]	0,354
Aufnahmegrund			
	Sepsis	0,9 [0,5 – 1,7]	0,738
	Polytrauma	3,2 [1,2 – 8,5]	0,021
	SHT	1,2 [0,5 – 2,7]	0,690
	atraumatische SH-Pathologie	0,8 [0,4 – 1,8]	0,642
	postoperativ	0,9 [0,5 – 1,5]	0,683
	kardiovaskulär	0,9 [0,4 – 2,3]	0,827
	pulmonal	1,7 [1,0 – 2,8]	0,041
	andere	1,1 [0,6 – 2,1]	0,762

Analyse mit allen überlebenden Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

### 4.3 Sekundäre Outcomes

Als Sekundäres Outcome wurde zunächst die Wahrscheinlichkeit der Verschlechterung des funktionellen Status der Patienten bei Entlassung von der Intensivstation betrachtet.

Diese Wahrscheinlichkeit wurde in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching durch die Frailty reduziert (OR 0,2 [0,1 – 0,4],  $p < 0,001$ ) (Tabelle 6). Ebenso zeigte sich in der Kohorte der Überlebenden nach Propensity Score Matching eine durch die Frailty verminderte Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des funktionellen Status bei Entlassung von der Intensivstation (Tabelle 7) (OR 0,1 [0,0 – 0,3],  $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse wurden durch logistische Regressionsmodelle bestätigt. Sowohl in der Gesamtpopulation, also auch in der Kohorte der Überlebenden stellte die Frailty einen signifikanten Faktor dar, welcher eine Verschlechterung des funktionellen Status der Patienten bei Entlassung von der Intensivstation abmilderte (OR 6,9 [3,2 - 14,9],  $p < 0,001$ ) (Tabelle 10) und (OR 7,3 [3,2 - 16,9],  $p < 0,001$ ) (Tabelle 11). Auch zu diesem Zeitpunkt wurde der Mobilität-Transfer-Barthel der Patienten in beiden Gruppen des Weiteren vor allem durch das Alter beeinflusst.

Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse funktioneller Status bei Entlassung ICU in der Gesamtpopulation

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Frailty	frail	6,9 [3,2 – 14,9]	< 0,001
Geschlecht	weiblich	1,2 [0,6 – 2,2]	0,606
BMI (normal)			0,181
	untergewichtig	2,3 [0,5 – 11,1]	0,288
	übergewichtig	1,5 [0,8 – 3,0]	0,230
	adipös	1,3 [0,5 – 3,3]	0,570
	fehlend	4700373,8 [0 – inf]	0,985
Alter (< 50)			0,016
	51-65	2,1 [0,9 – 4,8]	0,083
	66-80	3,4 [1,4 – 8,4]	0,009
	>80	5,3 [1,7 – 16,0]	0,003
Aufnahme von (zuhause)			0,409
	Krankenhaus	0,6 [0,3 – 1,1]	0,117
	Pflegeeinrichtung	0,6 [0,1 – 3,3]	0,572
	unbekannt	2295873,7 [0 – inf]	0,995
GCS		1,0 [0,9 – 1,1]	0,766
APACHE 2		1,0 [0,9 – 1,1]	0,677
SOFA		1,1 [1,0 – 1,3]	0,083
CCI		1,1 [0,9 – 1,3]	0,288
Department			
	Neuro		0,249
	chirurgisch	0,7 [0,3 – 1,9]	0,528
	internistisch	0,3 [0,1 – 1,1]	0,064
	andere	0,3 [0,1 – 1,9]	0,219
Aufnahmegrund			
	Sepsis	0,7 [0,3 – 1,9]	0,481
	Polytrauma	1,5 [0,2 – 14,1]	0,712
	SHT	1,4 [0,7 – 7,0]	0,651
	atraumatische SH-Pathologie	0,7 [0,2 – 2,5]	0,628
	postoperativ	2,9 [0,8 – 10,2]	0,101
	kardiovaskulär	1,7 [0,2 – 15,0]	0,622
	pulmonal	1,6 [0,6 – 4,0]	0,346
	andere	0,8 [0,3 – 2,4]	0,736

Analyse mit allen Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Tabelle 11: Logistische Regressionsanalyse funktioneller Status bei Entlassung ICU in Kohorte der Überlebenden

Kategorie		Odds Ratio [CI]	p-Wert
Frailty	frail	7,3 [3,2 – 16,9]	< 0,001
Geschlecht	weiblich	1,4 [0,7 – 2,9]	0,332
BMI (normal)			0,088
	untergewichtig	5,2 [0,6 – 44,4]	0,134
	übergewichtig	1,9 [0,9 – 4,1]	0,119
	adipös	1,3 [0,5 – 3,5]	0,607
	fehlend	3765272,2 [0 – inf]	0,983
Alter (< 50)			0,048
	51-65	2,1 [0,9 – 5,3]	0,096
	66-80	3,9 [1,4 – 10,7]	0,009
	>80	4,2 [1,2 – 14,8]	0,025
Aufnahme von (zuhause)			0,380
	Krankenhaus	0,6 [0,3 – 1,1]	0,096
	Pflegeeinrichtung	0,6 [0,1 – 4,0]	0,610
	unbekannt	1430095,1 [0 – inf]	0,995
GCS		1,0 [0,8 – 1,1]	0,572
APACHE 2		1,0 [0,9 – 1,1]	0,678
SOFA		1,1 [1,0 – 1,3]	0,075
CCI		1,0 [0,8 – 1,2]	0,897
Department			
	Neuro		0,598
	chirurgisch	0,9 [0,3 – 2,6]	0,881
	internistisch	0,4 [0,1 – 1,6]	0,186
	andere	0,8 [0,1 – 7,2]	0,819
Aufnahmegrund			
	Sepsis	0,8 [0,3 – 2,6]	0,736
	Polytrauma	1,5 [0,2 – 14,2]	0,707
	SHT	1,7 [0,3 – 9,3]	0,557
	atraumatische SH-Pathologie	0,8 [0,2 – 3,1]	0,762
	postoperativ	2,9 [0,8 – 11,0]	0,114
	kardiovaskulär	1,2 [0,1 – 11,1]	0,894
	pulmonal	1,7 [0,6 – 4,7]	0,328
	andere	1,1 [0,3 – 4,0]	0,865

Analyse mit allen überlebenden Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index



Eng hiermit verbunden ist der funktionelle Verlauf der Patienten während der Zeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Eine Verminderung des Mobilität-Transfer-Barthel der Patienten zeigte sich in den Sensitivitätsanalysen in der Gruppe der als „non-frail“ definierten Patienten stärker ausgeprägt als in der Gruppe der als „frail“ definierten Patienten. Somit ergab sich beispielsweise in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching für die Gruppe der als „non-frail“ definierten Patienten eine größere Differenz des Mobilität-Transfer-Barthel bei Entlassung von der Intensivstation (-20 [-30 bis -5] vs. -15 [-25 bis -5],  $p = 0,012$ , Tabelle 6) und bei Entlassung aus dem Krankenhaus (-25 [-30 bis -20] vs. -20 [-25 bis -10],  $p < 0,001$ , Tabelle 6) im Vergleich zum prähospitalen Wert. Weiterhin ergab sich in der Gruppe der Überlebenden nach Propensity Score Matching für die Gruppe der als „non-frail“ definierten Patienten eine größere Differenz des Mobilität-Transfer-Barthel bei Entlassung aus dem Krankenhaus (-25 [-25 bis -15] vs. -20 [-25 bis -5],  $p < 0,001$ , Tabelle 7).

In keiner der Analysen zeigte sich ein Unterschied zwischen als „non-frail“ definierten und als „frail“ definierten Patienten hinsichtlich der Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation. Dies galt für die Kohorte nach Propensity Score Matching auf der Intensivstation (10 [5 – 22] vs. 11 [6 – 23],  $p = 0,184$ ) oder im Krankenhaus (27 [16 – 44] vs. 31 [17 – 47],  $p = 0,102$  (Tabelle 6), sowie für die Kohorte aller Patienten auf der Intensivstation (10 [5 – 22] vs. 10 [6 – 22],  $p = 0,190$ ) und im Krankenhaus (25 [15 – 41] vs. 28 [15 – 44],  $p = 0,142$ ) (Tabelle 12).

Die Mortalitätsrate für die Intensivstation für alle Patienten erbrachte einen Wert von 29,5% (281/1172). Hier zeigte sich in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (22% vs. 27%,  $p = 0,139$ , Tabelle 6).

Hingegen zeigte sich bezüglich der Mortalitätsrate auf der Intensivstation ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Betrachtung der Kohorte aller Patienten (18% vs. 29,5%,  $p < 0,001$ , Tabelle 12).

Für die Mortalitätsrate im Krankenhaus ergab sich ein Gesamtwert von 48% (361/1172). Nach durchgeführtem Propensity Score Matching und in der Kohorte aller Patienten bewirkte die Frailty hier einen signifikanten Unterschied (30% vs. 44%,  $p < 0,001$ , Tabelle 6, 25% vs. 48%,  $p < 0,001$ , Tabelle 12).

Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeit nach Hause entlassen zu werden ergaben sich in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen signifikante Unterschiede zwischen als „non-frail“ definierten und als „frail“ definierten Patienten. „Non-frail“ definierte Patienten wurden sowohl

in der Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching (28% vs. 13%,  $p < 0,001$ , Tabelle 6), als auch in der Kohorte der Überlebenden (42% vs. 26%,  $p = 0,003$ , Tabelle 7) und in der Kohorte aller Patienten (34% vs. 13%,  $p < 0,001$ , Tabelle 12) signifikant öfter nach Hause entlassen.

Schlussendlich wurde der funktionelle Status auch für alle ursprünglich eingeschlossenen Patienten betrachtet (Tabelle 12).

Hier verminderte die Frailty die Wahrscheinlichkeit der Verschlechterung des funktionellen Status, sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation (OR 0,1 [0 – 0,3],  $p < 0,001$ ) als auch bei Entlassung aus dem Krankenhaus (OR 1,9 [1,3 – 2,7],  $p < 0,001$ ).

Ebenso wurde die funktionelle Verschlechterung der Patienten während des Aufenthalts im Krankenhaus durch die Frailty vermindert (-5 [0 - 0],  $p < 0,001$ ).

*Tabelle 12: Outcomes in allen eingeschlossenen Patienten*

Outcome	Non-frail (n=870)	Frail (n=281)	Odds Ratio	p
<b>Primäres Outcome</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobi-Barthel bis Entlassung KH				
verschlechtert, n (%)	638 (73,3)	236 (84,0)	1.9 [1,3 – 2,7]	< 0,001
<b>Sekundäre Outcomes</b>				
Wahrscheinlichkeit Verschlechterung Mobi-Barthel bis Entlassung ICU				
verschlechtert, n (%)	827 (97,0)	245 (90,4)	0.1 [0,0 – 0,3]	< 0,001
$\Delta$ Mobilität-Transfer-Barthel Punkte, Median [IQR]				
Entlassung ICU	-20 [-30 bis 0]	-15 [-25 bis -5]	-5 [-5 bis -5]	0,412
Entlassung KH	-25 [-30 bis -20]	-20 [-25 bis -10]	-5 [0 bis 0]	<0,001
Aufenthaltsdauer, Median [IQR]				
ICU	10 [5 bis 22]	10 [6 bis 22]	0 [-2 bis 0]	0,190
Krankenhaus	25 [15 bis 41]	28 [15 bis 44]	-3 [-4 bis 1]	0,142
Mortalität n (%)				
ICU	159 (18,3)	83 (29,5)	1.9 [1,4 – 2,6]	< 0,001
Krankenhaus	218 (25,1)	135 (48,0)	2.8 [2,1 – 3,7]	< 0,001
Entlassung nach Hause, n (%)	294 (33,8)	35 (12,5)	0.3 [0,2 – 0,4]	< 0,001

*Darstellung der Daten als n (%) -Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median [Interquartilsabstand]*

#### 4.4 Explorative Analyse

Explorativ wurde in der vorliegenden Arbeit die Veränderung des Mobilität-Transfer-Barthel über den Verlauf der Zeit untersucht. Diese Analyse erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten, für die Kohorte der Überlebenden, sowie für die Kohorte nach Propensity Score Matching und bestätigte jeweils die Aussagen der Analyse des primären Outcomes.

So wiesen als „frail“ definierte Patienten bei Krankenhausaufnahme einen signifikant schlechteren funktionellen Status im Vergleich zu unabhängigen Patienten auf. Zudem verschlechterte sich der funktionelle Status aller Patienten, jedoch war diese Verschlechterung des funktionellen Status in der erstgenannten Gruppe im Verlauf weniger stark ausgeprägt.

In der Gesamtpopulation verschlechterte sich der Mobilität-Transfer-Barthel im Vergleich zum prähospitalen Wert, sowohl während des Intensivaufenthalts als auch während des gesamten Aufenthalts im Krankenhaus (-23 [95% KI -24 bis -22],  $p < 0,001$ ; -16 [-17 bis -16],  $p < 0,001$ ).

Zudem reduzierte die Frailty den funktionellen Status der Patienten signifikant (-6 [95% KI -8 bis -5],  $p < 0,001$ ).

Auch beeinflussten eine vorliegende neurologische Pathologie, eine Sepsis, sowie das Alter und eine hohe Last an Vorerkrankungen (CCI) den Verlauf des funktionellen Status.

Bei der Betrachtung der Interaktion der Frailty mit der Zeit ergab ein modifizierender Effekt der Frailty einen positiven Einfluss auf den Verlauf des Mobilität-Transfer-Barthel. Dieser führte dazu, dass die Verschlechterung des funktionellen Status von als „frail“ definierten Patienten im Verlauf durchschnittlich geringer ausgeprägt war als von als „non-frail“ definierten Patienten. Dieser positive Effekt auf den Verlauf des Mobilität-Transfer-Barthel zeigt sich insbesondere bei der Interaktion der Frailty mit der Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (5,2 [95% KI 3,8 bis -6,6],  $p < 0,001$ ).

Tabelle 13: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in der Gesamtpopulation

Kategorie		Wert [CI]	p-Wert
Zeit			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU		-22,9 [-23,6 bis -22,2]	<0,001
Zeit bis Entlassung KH		-16,4 [-17,1 bis -15,7]	<0,001
Frailty	frail	-6,4 [-7,5 bis -5,3]	<0,001
Geschlecht	weiblich	-0,4 [-1,0 bis 0,2]	0,209
BMI			0,320
	untergewichtig	1,0 [-0,5 bis 2,6]	0,181
	übergewichtig	0,5 [-0,2 bis 1,2]	0,172
	adipös	0,4 [-0,6 bis 1,3]	0,448
	fehlend	-0,7 [-2,2 bis 0,8]	0,359
Alter	≤ 50		<0,001
	51-65	-0,8 [-1,7 bis 0,2]	0,104
	66-80	-1,6 [-2,6 bis -0,6]	0,001
	>80	-3,2 [-4,3 bis -2,0]	<0,001
Aufnahme von	zu Hause		0,075
	KH	-0,9 [-1,6 bis -0,2]	0,010
	unbekannt	-0,6 [-2,9 bis 1,7]	0,610
GCS		-1,2 [-5,3 bis 3,0]	0,584
APACHE 2		0,1 [-0,0 bis 0,2]	0,176
SOFA		-0,1 [-0,2 bis -0,0]	0,002
CCI			<0,001
Department	Neuro	-0,3 [-0,4 bis -0,1]	<0,001
	chirurgisch	-0,2 [-0,3 bis -0,0]	0,012
	internistisch	3,3 [2,4 bis 4,2]	<0,001
	andere	2,7 [1,2 bis 4,1]	<0,001
Aufnahmegrund			
	Sepsis	5,1 [3,2 bis 6,9]	<0,001
	Polytrauma	-1,0 [-2,1 bis 0,1]	0,085
	SHT	-1,2 [-2,9 bis 0,6]	0,197
	atraumatische SH-Pathologie	0,3 [-1,0 bis 1,6]	0,688
	postoperativ	-0,2 [-1,4 bis 1,0]	0,727
	kardiovaskulär	0,7 [-0,3 bis 1,8]	0,155
	pulmonal	-0,4 [-1,8 bis 1,0]	0,548
	andere	-0,2 [-1,1 bis 0,6]	0,586
Zeit x frailty			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU x frailty		-0,6 [-1,8 bis 0,6]	0,334
Zeit bis Entlassung KH x frailty		5,2 [3,8 bis -6,6]	<0,001

Analyse mit allen Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Diese Ergebnisse konnten auch bei einer reinen Betrachtung der überlebenden Patienten beobachtet werden.

Die Zeit auf der Intensivstation (-21 [95% KI -22 bis -20],  $p < 0,001$ ), die Zeit im Krankenhaus (-12 [95% KI -13 bis -11],  $p < 0,001$ ) und die Frailty (-7 [95% KI -9 bis -6],  $p < 0,001$ ) verringerten den Mobilität-Transfer-Barthel signifikant.

Auch hier wurde jedoch bei der Interaktion dieser Faktoren ein modifizierender Effekt beobachtet, welcher dazu führte, dass als „frail“ definierte Patienten, sowohl während des Intensivaufenthaltes, als auch während des Krankenhausaufenthaltes, im Durchschnitt weniger ihres funktionellen Status verloren, als solche Patienten, die als „non-frail“ definiert worden waren.

In der Gruppe der Überlebenden war der Effekt auf den Verlauf des Mobilität-Transfer-Barthel bei der Interaktion der Frailty mit der Zeit ausgeprägter zwischen der Aufnahme und Entlassung aus dem Krankenhaus (6,0 [95% KI 4,2 bis 7,8],  $p < 0,001$ ), als zwischen der Aufnahme und Entlassung von der Intensivstation (-0,6 [95% KI -2,1 bis 0,8]  $p = 0,393$ ).

Tabelle 14: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in Kohorte der Überlebenden

Kategorie		Wert [CI]	p-Wert
Zeit			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU		-21,2 [-22,0 bis -20,5]	<0,001
Zeit bis Entlassung KH		-12,0 [-12,8 bis -11,3]	<0,001
Frailty	frail	-7,1 [-8,5 bis -5,6]	<0,001
Geschlecht	weiblich	-0,5 [-1,3 bis 0,2]	0,174
BMI			0,320
	untergewichtig	1,2 [-0,5 bis 2,9]	0,177
	übergewichtig	0,6 [-0,2 bis 1,5]	0,140
	adipös	0,7 [-0,4 bis 1,8]	0,224
	fehlend	-0,4 [-2,4 bis 1,9]	0,815
Alter	≤ 50		0,003
	51-65	-0,8 [-1,9 bis 0,3]	0,159
	66-80	-1,4 [-2,4 bis -0,1]	0,038
	>80	-2,8 [-4,2 bis -1,3]	<0,001
Aufnahme von	zuhaus		0,038
	KH	-1,1 [-1,9 bis -0,3]	0,011
	unbekannt	-2,7 [-5,9 bis 0,6]	0,105
GCS		-0,7 [-6,6 bis 5,2]	0,814
APACHE 2		0,1 [-0,1 bis 0,2]	0,258
SOFA		-0,1 [-0,2 bis -0,0]	0,083
CCI			<0,001
Department	Neuro	-0,2 [-0,4 bis -0,1]	0,006
	chirurgisch	-0,2 [-0,3 bis 0,0]	0,102
	internistisch	4,0 [2,9 bis 5,1]	<0,001
	andere	4,4 [2,4 bis 6,4]	<0,001
Aufnahmegrund			
	Sepsis	4,8 [2,8 bis 6,9]	<0,001
	Polytrauma	-0,9 [-2,3 bis 0,5]	0,213
	SHT	-2,3 [-4,2 bis -0,4]	0,018
	atraumatische SH-Pathologie	0,4 [-1,3 bis 2,0]	0,666
	postoperativ	0,7 [-0,8 bis 2,2]	0,366
	kardiovaskulär	0,2 [-1,0 bis 1,4]	0,701
	pulmonal	0,6 [-1,3 bis 2,6]	0,515
	andere	-0,2 [-1,3 bis 0,9]	0,698
Zeit x frailty			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU x frailty		-0,6 [-2,1 bis 0,8]	0,393
Zeit bis Entlassung KH x frailty		6,0 [4,2 bis 7,8]	<0,001

Analyse mit allen Überlebenden Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index

Ein modifizierender Effekt der Frailty auf die Verschlechterung des funktionellen Status zeigte sich auch in der Kohorte aller Patienten nach Propensity Score Matching.

Während die Zeit auf der Intensivstation (-23 [95% KI -24 bis -22],  $p < 0,001$ ) und im Krankenhaus (-18 [95% KI -19 bis -17],  $p < 0,001$ ), sowie die Frailty (-7 [95% KI -8 bis -6],  $p < 0,001$ ) den Mobilität-Transfer-Barthel dieser Patienten signifikant verschlechterten, verloren als „frail“ definierte Patienten in diesen Zeiträumen weniger Punkte ihres Mobilität-Transfer-Barthel als die als „non-frail“ definierte Gruppe.

Die modifizierende Wirkung der Frailty auf den funktionellen Status zeigte sich stärker im Verlauf des gesamten Krankenhausaufenthaltes (5,8 [95% KI 4,2 bis 7,4],  $p < 0,001$ ), als während der Zeit auf der Intensivstation (-0,4 [95% KI -1,8 bis 1,1],  $p = 0,608$ ).

Tabelle 15: Funktioneller Verlauf als Mixed Model im zeitlichen Verlauf in Gesamtpopulation nach Propensity Score Matching

Kategorie		Wert [CI]	p-Wert
Zeit			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU		-23,3 [-24,2 bis -22,4]	<0,001
Zeit bis Entlassung KH		-17,6 [-18,5 bis -16,7]	<0,001
Frailty	frail	-7,2 [-8,4 bis -6,0]	<0,001
Geschlecht	weiblich	-0,5 [-1,3 bis 0,3]	0,241
BMI			0,224
	untergewichtig	2,0 [0,1 bis 3,8]	0,039
	übergewichtig	0,5 [-0,4 bis 1,4]	0,140
	adipös	0,3 [-0,9 bis 1,5]	0,615
	fehlend	-0,5 [-2,3 bis 1,3]	0,581
Alter	≤ 50		0,002
	51-65	-0,2 [-1,8 bis 1,4]	0,798
	66-80	-0,7 [-2,3 bis 0,9]	0,386
	>80	-2,3 [-4,0 bis -0,7]	0,006
Aufnahme von	zu Hause		0,039
	KH	-1,2 [-2,0 bis -0,4]	0,005
	unbekannt	-1,8 [-7,6 bis 4,0]	0,549
GCS		-2,1 [-7,1 bis 2,9]	0,417
APACHE 2		0,1 [-0,1 bis 0,2]	0,254
SOFA		-0,1 [-0,2 bis -0,0]	0,032
CCI			<0,001
Department	Neuro	-0,2 [-0,3 bis -0,0]	0,031
	chirurgisch	-0,2 [-0,4 bis -0,0]	0,019
	internistisch	3,2 [2,1 bis 4,4]	<0,001
	andere	1,7 [-0,1 bis 3,5]	0,065
Aufnahmegrund			
	Sepsis	6,0 [3,3 bis 8,8]	<0,001
	Polytrauma	-0,4 [-1,7 bis 0,9]	0,503
	SHT	-1,5 [-4,3 bis 1,4]	0,312
	atraumatische SH-Pathologie	0,7 [-1,0 bis 2,5]	0,417
	postoperativ	-0,0 [-1,5 bis 1,5]	0,983
	kardiovaskulär	1,2 [-0,1 bis 2,5]	0,075
	pulmonal	-0,9 [-2,5 bis 0,7]	0,292
	andere	0,1 [-1,0 bis 1,2]	0,830
Zeit x frailty			<0,001
Zeit bis Entlassung ICU x frailty		-0,4 [-1,8 bis 1,1]	0,608
Zeit bis Entlassung KH x frailty		5,8 [4,2 bis 7,4]	<0,001

Analyse mit allen ausgewählten Patienten, fehlenden Werten verstorbener/nicht erhobener Patienten wurde ein Wert von 0 zugewiesen, d.h. das schlechteste mögliche outcome. CI: Konfidenz Intervall; BMI: Body Mass Index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; GCS: Glasgow Coma Scale; CCI: Charlson Comorbidity Index



## 5. Diskussion

### 5.1 Ergebnisse und wissenschaftlicher Hintergrund

Die vorliegende Arbeit an einer Kohorte von Intensivpatienten beschreibt erstmalig den funktionellen Verlauf von Intensivpatienten, gemessen durch eine verkürzte Version des Barthel-Index, den Mobilität-Transfer-Barthel, in Abhängigkeit des Frailty-Status, gemessen durch die Clinical Frailty Scale.

Es wurde angenommen, dass der Frailty-Status zu einem größeren Verlust an Funktionalität der Patienten führt.

Erwartungsgemäß führte zwar der Aufenthalt auf der Intensivstation zu funktionellen Einschränkungen, jedoch waren diese Defizite in der Gruppe der als „frail“ definierten Patienten weniger ausgeprägt. Der Verlauf des funktionellen Status von als „frail“ definierten Patienten zeigte sich nicht schlechter im Vergleich zu „non-frail“ definierten Patienten, zudem assimilierten sich die prähospital festgestellten Unterschiede des funktionellen Status bei Entlassung aus dem Krankenhaus.

Der gemessene funktionelle Status der als „frail“ definierten Patienten war, sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der Kohorte der Überlebenden, zu allen drei gemessenen Zeitpunkten der Aufnahme auf die Intensivstation, der Entlassung von der Intensivstation und der Entlassung aus dem Krankenhaus signifikant niedriger, als der funktionelle Status der „non-frail“ definierten Patienten.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit anderen observierenden Studien, die die Frailty mit höheren Komplikations-, Morbiditäts-, und Mortalitätsraten assoziieren (Muscedere et al., 2017).

Es war somit anzunehmen, dass die Frailty auch einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Funktionalität haben würde. So wurde bereits durch Hope et al. beschrieben, dass der prähospital Status der Frailty mit einer zunehmenden Abhängigkeit nach Verlassen des Krankenhauses assoziiert ist (Hope et al., 2019).

Ebenso beschreiben Ferrante et al. eine Einschränkung der Funktionalität durch den Aufenthalt auf der Intensivstation unabhängig vom Frailty-Status der Patienten. Es zeigten sich keine Unterschiede im Verlauf des funktionellen Status mit oder ohne vorbestehender Frailty.

Hier bestand jedoch ein Unterschied im Verlauf der Wiederherstellung dieser Funktionalität nach überstandener Krankheit, sodass es Patienten bereits mit einer beginnenden Form der Frailty nicht möglich war, die prähospitalen Werte zu erreichen. Eng hiermit verbunden war eine zusätzlich höhere Mortalitätsrate unter den als „frail“ definierten Patienten. Schlussfolgerung dieser Arbeit war, dass insbesondere Patienten mit einer bestehenden Frailty und Komorbiditäten in ihrer Funktionalität kompromittiert verbleiben und die prähospitalen Frailty dementsprechend eine Möglichkeit darstellt, die Erfolgsaussicht von Rehabilitationsmaßnahmen zu stratifizieren. Geprägt wurde hier der Begriff der nosokomialen Abhängigkeit, welche es zu verhindern gilt (Ferrante et al., 2018).

Die vorliegende Arbeit liefert zwar ähnliche Ergebnisse, jedoch scheinen durch die Frailty vorbestehende Differenzen der Funktionalität im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus nivelliert zu werden.

Prähospital als „frail“ klassifizierte Patienten zeigten sich zwar auch in der vorliegenden Arbeit, wie auch vorbeschrieben funktionell abhängiger (Darvall et al., 2019), verloren aber durchschnittlich weniger Punkte ihres Mobilität-Transfer-Barthel und wiesen eine ähnliche Wahrscheinlichkeit der Verschlechterung im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes auf. Zwar zeigten die univariaten Analysen bei Entlassung von der Intensivstation oder aus dem Krankenhaus weiterhin Unterschiede in der Funktionalität zwischen den beiden Gruppen, jedoch wurden die Unterschiede des funktionellen Status gemäß den vorliegenden multivariaten Analysen auch durch die Frailty während und nach einer stattgehabten intensivmedizinischen Therapie ausgeglichen.

Zeigte sich bei der Entlassung von der Intensivstation noch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, bezüglich einer Verschlechterung des funktionellen Status der Patienten, war dieser Effekt später im Heilungsverlauf bei Entlassung aus dem Krankenhaus nicht mehr nachweisbar. Hierbei ist zu erwähnen, dass sich diese Ergebnisse bei Betrachtung der Kohorte nach Propensity Score Matching, also nach Ausgleich möglicher beeinflussender Faktoren, zeigten.

In der vorliegenden Arbeit führten unter anderem das Alter und die Zahl der Komorbiditäten im Laufe des Propensity Score Matchings zur Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen. Wie bereits beschrieben, sind diese Faktoren eng mit der Frailty assoziiert, bedingen sich jedoch nicht gegenseitig und treten auch unabhängig voneinander auf.

Somit führte die angewandte Methode des Propensity Score Matching in der vorliegenden Arbeit zu einer Präzisierung des Einflusses der Frailty auf eine Verschlechterung des funktionellen Status während und nach intensivmedizinischer Therapie. Dementsprechend ist von einem Rehabilitationspotential auch für Patienten auszugehen, welche prähospital als „frail“ galten.

Entsprechend ist anzumerken, dass bei Betrachtung der Gesamtpopulation, ohne vorheriges Propensity Score Matching, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich einer Verschlechterung des funktionellen Status sowohl bei der Entlassung von der Intensivstation, als auch später bei der Entlassung aus dem Krankenhaus bestehen.

Die Ergebnisse eines signifikanten Einflusses der Frailty auf eine Verschlechterung des funktionellen Status bei Entlassung von der Intensivstation hingegen, zeigten sich in den durchgeführten Regressionsanalysen konklusiv und blieben innerhalb der Gesamtkohorte und der Gruppe der Überlebenden bestehen. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieser Betrachtung. Der Einfluss der Frailty auf den Verlauf des funktionellen Status bleibt auch in der durchschnittlich gesünderen Kohorte der Überlebenden erhalten. Somit verlieren als „frail“ klassifizierte Patienten während der Zeit ihrer Krankheit durchschnittlich weniger von ihrer Funktionalität. Zwar besteht zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus in der univariaten Analyse weiterhin ein Unterschied der Funktionalität zwischen den beiden Gruppen, jedoch zeigt sich in der multivariaten Analyse, dass der Einfluss der Frailty hinter dem Einfluss anderer unabhängiger Faktoren zurücktritt.

Hieran anknüpfend zeigen die explorativen Analysen in den drei untersuchten Kohorten einen im zeitlichen Verlauf modifizierten Einfluss der Frailty auf den funktionellen Verlauf der eingeschlossenen Patienten hin zu einer abgemilderten Verschlechterung des funktionellen Status.

Dass in dieser, wie in anderen Untersuchungen im weiteren Verlauf der Funktionalität keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Frailty (Ferrante et al., 2015) zu verzeichnen sind, könnte durch die vermehrte Ansprache und damit verbundene tägliche Visiten, medizinische und pflegerische Therapien, als auch physiotherapeutische Beübungen erklärt sein, welche alle Patienten durch die verschiedenen Berufsgruppen auf einer Intensivstation erfahren (Fuest & Schaller, 2018).

Diese Ergebnisse werden auch durch eine genauere Betrachtung anderer observierender Studien bestätigt, welche eine Assoziation der Frailty mit einer verminderten Funktionalität und

Mobilität (Brummel et al., 2017) mit einer daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität (S. M. Bagshaw et al., 2015) herstellen.

Die Schlussfolgerung einer Verschlechterung des funktionellen Status durch den Aufenthalt auf der Intensivstation stellen sich hier als nicht zulässig dar, beschreiben die Autoren doch als limitierenden Faktor ihrer Arbeiten, keinen funktionellen Status bei Baseline erhoben zu haben. So wurde die Funktionalität in den erwähnten Studien vor Auftreten der akuten Erkrankung, beziehungsweise mehrere Monate danach erhoben. Dieser Umstand unterstreicht die Bedeutung der vorliegenden Arbeit, mit bei Baseline erhobenem funktionellen Status und Frailty, im klinischen Alltag.

Eng mit dieser Differenzierung verbunden ist eine bereits frühzeitig getätigte Aussage, dass ausgehend vom funktionellen Status nach intensivmedizinischer Therapie keine Aussage bezüglich der subjektiv erlebten Lebensqualität älterer Patienten zulässig ist (Rockwood et al., 1993). Somit ist an diesem Punkt hervorzuheben, dass der funktionelle Status eines Patienten im Allgemeinen zwar mit dem Lebensalter und dem Grad der Frailty assoziiert ist, etwaige Implikationen für Therapiekonzepte oder prognostische Aussagen aber stets den Patienten selbst und dessen individuellen Heilungsverlauf berücksichtigen sollten.

Wie oben erwähnt, ist die Clinical-Frailty-Scale, im Kollektiv der über 80-Jährigen, mit der 30-Tage Überlebensrate von Intensivpatienten assoziiert (Flaatten et al., 2017). Dies wird durch die Definition der Frailty nachvollziehbar. So trifft diese, unabhängig vom Alter, eine Aussage über die funktionellen Reserven eines Patienten, also seine Anfälligkeit gegenüber externen Stressoren, die mit zunehmendem Alter und zunehmender Frailty korreliert und mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten assoziiert ist (Heyland et al., 2015).

Ungefähr  $\frac{1}{4}$  der eingeschlossenen Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit als frail klassifiziert. Gemäß einem durchschnittlich höherem CCI bestanden mehr Komorbiditäten. Ebenso beschrieben höhere SOFA- und APACHE II-Scores eine höhere Rate an Organversagen und schweren Erkrankungen in dieser Gruppe.

Erwartungsgemäß waren höhere Mortalitätsraten auf der Intensivstation und im Krankenhaus zu verzeichnen. Während sich für die Kohorte der Gesamtpopulation sowohl für den Zeitpunkt des Versterbens auf der Intensivstation, als auch für den Zeitpunkt des Versterbens während des Krankenhausaufenthaltes signifikante Unterschiede zwischen als „frail“ und „non-frail“ definierten definierten Patienten ergaben, zeigte sich ein solcher Unterschied für die Kohorte

nach Propensity Score Matching lediglich für die Mortalitätsrate des gesamten Krankenhausaufenthaltes.

Diese Ergebnisse sind in Einklang zu bringen mit den Ergebnissen der deutschen Subanalyse der VIP Studie, die prospektiv den Verlauf von über 80-jährigen Intensivpatienten beschreibt. Hierbei wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer höheren CFS der Patienten und einer konsekutiv geringeren Überlebensrate nach 30 Tagen hergestellt (Flaatten et al., 2017).

Unterschiede bestanden hingegen im Vergleich zur deutschen VIP Studie in Hinsicht auf eine längere Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation (9 vs. 3 Tage). Zurückzuführen ist dies darauf, dass in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur VIP-Studie nur Patienten mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 24 h eingeschlossen wurden und der Anteil der Patienten höher war, welche neurointensivmedizinische Therapie benötigten.

Eng hiermit verbunden ist die Liegedauer der Patienten im Krankenhaus. Als „frail“ klassifizierte Patienten verbrachten mehr Tage im Krankenhaus im Vergleich zur als „non-frail“ definierten Vergleichsgruppe. Allerdings ließ sich diesbezüglich ein signifikanter Unterschied nur in der univariaten Analyse nachweisen.

Da auch die Mortalität der Patienten durch die Frailty beeinflusst wird und keiner der unabhängigen Faktoren in den multivariaten Analysen der Liegedauer einen signifikanten Einfluss zeigt, scheinen hinsichtlich der Liegedauer der Patienten auf der Intensiv- und der Normalstation mehrere Faktoren eine Rolle zu spielen. Dies lässt keine eindeutige Schlussfolgerung ausgehend vom Frailty-Status auf die Liegedauer eines Patienten zu.

Nachvollziehbarerweise ist die Mortalität von Patienten neben der Liegedauer der Patienten ein wichtiger Indikator für deren Krankheitsschwere und den Behandlungserfolg im Krankenhaus. Als weiterer Surrogat-Parameter für diesen Erfolg lässt sich der Ort der Verlegung der Patienten nach dem Aufenthalt im Krankenhaus heranziehen. Werden diese direkt nach Hause entlassen ohne zuvor ein anderes Krankenhaus oder eine Reha-, beziehungsweise Pflegeeinrichtung zu durchlaufen, ist anzunehmen, dass eine grundlegende Selbstständigkeit hinsichtlich Mobilität und Transfer besteht. Ein immobiler Patient jedoch, der aus dem Krankenhaus entlassen wurde, ohne ein systematisches Management seiner sozialen, funktionalen oder alltäglichen Bedürfnisse, hat ein höheres Risiko immer wieder in ein Krankenhaus aufgenommen zu werden und somit *krankenhausabhängig* zu werden (Reuben & Tinetti, 2014).

Hierbei ist zu erwähnen, dass zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ortes bestand, von dem die Patienten zugewiesen worden waren. So erfolgte die Aufnahme vorher als „non frail“ definierter Patienten auf die Intensivstation vor allem von zuhause, während die Zuweisung aus dem Pflegeheim vor allem als „frail“ klassifizierte Patienten betraf.

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Berechnungen auf die Chance zu betrachten, ob ein Patient aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen wurde. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Zahl der Entlassungen in das häusliche Umfeld. Dieser Effekt der Frailty zeigte sich in den multivariaten Modellen, sowohl in der Kohorte nach Propensity Score Matching, der Gesamtpopulation, genauso wie in der Gruppe der überlebenden Patienten.

Dabei ist allerdings zu erwähnen, dass sich in Deutschland gerade an chirurgische Krankenhausaufenthalte oftmals eine Anschlussheilbehandlung anschließt, welche zumeist in einer stationären Rehabilitationseinrichtung erfolgt und spätestens 6 Wochen postoperativ anzutreten ist.

Bei der Betrachtung der Altersverteilung der untersuchten Population, ist ein zunehmendes Alter der Patienten mit der Höhe ihres Frailty-Status in Korrelation zu setzen. Mehr als 50 % der als „frail“ definierten Patienten waren älter als 65 Jahre. Nichtsdestotrotz beträgt auch das mediane Alter aller als „non-frail“ definierten Patienten 65 Jahre, genauso wie sich jüngere Patienten in der als „frail“ klassifizierten Gruppe finden. Dementsprechend erscheint das Alter zwar als unabhängiger Faktor in den Regressionsanalysen, scheint aber bezüglich der untersuchten Outcomes erst ab einer entsprechenden Höhe eine signifikante Rolle zu spielen. Dies lässt keine Rückschlüsse auf eine eindeutige Veränderung des funktionellen Status durch das Alter alleine zu. Dies steht in Einklang mit anderen Studien, welche dem Alter eine geringe Rolle in der Prädiktion patientenrelevanter Outcomes zusprechen (Ferrante et al., 2015; Kass, Castriotta, & Malakoff, 1992).

Ebenso zu erwähnen ist, dass zwar in Relation mehr Patienten „frail“ waren, welche aus einem neurointensivmedizinischen Grund aufgenommen worden waren, dass sich aber die Scores des GCS bei Aufnahme zwischen den beiden Gruppen nicht unterschieden. Die Frailty stellt nicht per se einen Risikofaktor für eine kognitive Einschränkung von Intensivpatienten dar (Brummel et al., 2017).

## **5.2 Einordnung methodischer Aspekte und Limitationen**

Ein hohes Maß an Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist durch den prospektiven Ansatz der Datenerhebung gegeben.

Zudem ist eine zuverlässige Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu vermuten, da eine hohe Anzahl an Patienten eingeschlossen wurde und hinsichtlich Diagnosen und Krankheitsschwere eine sehr heterogene Kohorte auf verschiedenen Intensivstationen untersucht wurde.

Weiterhin wurden die Ergebnisse der primären und sekundären Outcomes auch in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen und der explorativen Analyse bestätigt.

Jedoch sollten diese Daten einer monozentrischen Erhebung eines neurologischen und chirurgischen Patientenguts im Verlauf durch Arbeiten validiert werden, welche mehrere Zentren beinhalten und auch internistische Krankheitsbilder berücksichtigen. Weiterhin ergab sich zum einen eine Reduktion der untersuchten Kohorte durch die statistische Methode des Propensity Score Matchings.

So führten beispielsweise die Aufnahme aus einem Pflegeheim, eine hohe Last an Vorerkrankungen oder ein schlechter GCS zu einer ausbleibenden Selektion initial eingeschlossener Patienten in die Gruppe der als „frail“ definierten Patienten für weitere statistische Analysen. Zum anderen wurde durch diese Methode der beeinflussende Effekt der Frailty auf die untersuchten Outcomes präziser herausgearbeitet, die Wahrscheinlichkeit eines Bias wurde reduziert.

Durch Berücksichtigung des prähospitalen funktionellen Status, sowie des Verlaufs des funktionellen Status eröffnet sich außerdem erstmalig eine neue Perspektive im (intensiv-) medizinischen Heilungsverlauf von als „frail“ definierten Patienten.

Nichtsdestotrotz sind weitere Limitationen in der Interpretation und Anwendbarkeit der Ergebnisse zu erwähnen. Zum einen ist die Erhebung des Frailty-Status, sowie der prähospitalen Funktionalität in dem gegebenen Setting eine retrospektive, da der Patient oder die Angehörigen bei Aufnahme auf die Intensivstation zu Situationen befragt wurden, welche in einem Zeitraum vor der Krankheit lag.

Somit müssen, trotz einer gewissenhaften Trainings- und Implementierungsphase des Studienpersonals zur Erhebung der genannten Scores, ein Recall-Bias oder Ungenauigkeiten in der Erinnerung an den prähospitalen Status angenommen werden. Eng hiermit verbunden sind gewisse Ungenauigkeiten, die bei der Verwendung des Mobilität-

Transfer-Barthel auftreten. Eine Erhebung der Funktionalität von Intensivpatienten durch nur zwei Domänen des Barthel-Index wurde bislang durch keine andere Studie validiert.

Durch die Nutzung der verkürzten Version des ordinalskalierten Barthel-Index, welcher die Funktionalität der Patienten in 5er-Schritten erfasst und eine eingeschränkte Änderungssensitivität aufweist (Braun, Thiel, Schulz, & Grüneberg, 2021), ist zudem davon auszugehen, dass subtile Unterschiede der Fähigkeiten der Patienten in den Unterdomänen *Mobilität* und *Transfer* nicht erfasst wurden. Diese durch die Ordinalskala bedingte Limitation wurde ebenso bereits für die Verwendung aller Domänen des Scores berichtet (Lübke, Meinck, & Von Renteln-Kruse, 2004).

Ebenso werden Aktivitäten des täglichen Lebens, deren Einschränkung durch die Frailty beschrieben wurde (Brummel et al., 2017), in dieser Erfassung des Barthel nicht erhoben. Auf der anderen Seite erfasst beispielsweise der Katz-Index für Aktivitäten des täglichen Lebens nur ein anderes Spektrum an Fähigkeiten, ohne die Mobilität des Patienten zu beurteilen, wodurch ebenso Ungenauigkeiten in der Beurteilung der Funktionalität entstehen (Katz, Ford, Moskowitz, Jackson, & Jaffe, 1963). Es ist hingegen davon auszugehen, dass der Mobilität-Transfer-Barthel durch die Erhebung der Subdomänen *Mobilität* und *Transfer* durchaus geeignet ist, Rehabilitationsmaßnahmen im akutmedizinischen Bereich, wie es die Mobilisierung auf der Intensivstation ist, zu evaluieren und den Verlauf der Behandlungsergebnisse abzubilden, da die Messung etwaiger Einschränkungen der Patienten im Alltag womöglich erst zu einem späteren Zeitpunkt im Heilungsverlauf relevant wird.

Des Weiteren wurden die klinische einfache Anwendbarkeit und Relevanz des Barthel-Scores auch für den Patienten eindeutig beschrieben (Hartigan, 2007). Hieran anknüpfend ist die Reproduzierbarkeit des Scores für die behandelnden Disziplinen zu erwähnen.

Ähnlich ist die Verwendung der Clinical Frailty Scale zu betrachten. Zwar ist die klinische Anwendbarkeit im Vergleich zu anderen Messinstrumenten bei Verwendung dieser Methodik zur Erhebung des Frailty-Status eines Patienten gegeben (Ferrante et al., 2018), jedoch wurden in der Vergangenheit Fragen zur Reliabilität der Clinical Frailty Scale aufgeworfen, da sie eine Methode ist, welche auf klinischer Urteilskraft und eventuell der Befragung von Angehörigen beruht.

So zeigten (Pugh et al., 2019), dass die CFS zwar eine bestehende Frailty im intensivmedizinischen Setting reliabel detektiert, diese Methodik jedoch in beinahe 50 % der Messungen einen Unterschied von einem Punkt auf der CFS erbrachte, wenn die Messung des



gleichen Patienten von zwei verschiedenen Untersuchern durchgeführt worden war. Diese Unterschiede wurden in der Studie verstärkt, wenn die Untersuchungen von zwei verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt wurden, was gerade in einem interdisziplinären Feld wie der Intensivmedizin häufig der Fall ist. Diese Problematik lässt sich hier am cut-off erkennen, welcher in verschiedenen Studien das Vorliegen der Frailty definierte. So zeigte sich in 10 % der Fälle eine Unstimmigkeit, ob ein Patient einen Wert von 4 oder  $> 4$  hatte, also noch als „non.frail“ oder bereits als „frail“ klassifiziert wurde.

Hieran anknüpfend ist die CFS in Kohorten jüngerer Patienten oder von Patienten mit Erkrankung eines Organsystems ohne Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie bislang nicht weit verbreitet validiert worden (Rockwood & Theou, 2020)

Demgegenüber ist die verlässliche Anwendbarkeit im klinischen Alltag der CFS gegenüber anderen Messmethoden zu stellen (Pugh et al., 2018).

An dieser Stelle ist außerdem zu erwähnen, dass die Frailty zwar grundsätzlich distinkt ist zu einer Abhängigkeit im Alltag, sowie zur Komorbidität, die CFS in ihrer Anwendung aber alle diese Zustände erfasst. Somit ist sie als universelles Messinstrument zu sehen, um die Vulnerabilität eines Patienten zu erfassen, solange keiner der drei Zustände gleichzeitig als Outcome untersucht wird (Falvey & Ferrante, 2019).

Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts der Erhebung der Frailty. Während eine Erhebung bei Aufnahme auf die Intensivstation oder ins Krankenhaus für den Intensivmediziner nachvollziehbar erscheint, kann auch eine Prognose über das Outcome getroffen werden, wenn der Frailty-Status erst kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben wird (Baldwin et al., 2014).

Dennoch ist das Ziel anzustreben, die Frailty bereits in der primärärztlichen Versorgung standardmäßig und regelmäßig zu erheben, um Verläufe abbilden zu können und Therapieentscheidungen auch auf deren Grundlage diskutieren zu können (Falvey & Ferrante, 2019).

Dies wurde auch durch frühere Arbeiten dargelegt, welche eine Dynamik des Frailty-Status, sowie Übergänge innerhalb der verschiedenen Grade beschreiben und damit eine Gelegenheit erfassen negative Entwicklungen zu erkennen und zu verhindern, beziehungsweise die Frailty als solche zu therapieren (Gill, Gahbauer, Allore, & Han, 2006).

### 5.3 Ausblick

Aufgrund der demographischen und sozioökonomischen Entwicklungen legte die WHO vor einiger Zeit neue Leitlinien auf, um die medizinische Behandlung älterer Patienten integrativ zu gestalten ("WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee," 2017). Hierzu gehört zum einen das Konzept der intrinsischen Kapazität oder Leistungsfähigkeit, der Patienten, die es zu erhalten gilt.

Diese beinhaltet alle physischen und psychischen Eigenschaften, welche einem Individuum innewohnen, die, im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren, die Funktionalität der Patienten beeinflussen (Cesari et al., 2018).

Zum anderen rückt das Erhalten eben dieser Funktionalität frühestmöglich in den Fokus der Therapie und ersetzt somit, im Sinne eines Kulturwandels in der Akutmedizin, einen Ansatz der Behandlung von Patienten, der die Krankheit in den Fokus der Bemühungen stellt.

Der patientenzentrierte Therapieansatz, sowie der Erhalt der Funktionalität, soll die Unabhängigkeit und Teilhabe des Patienten an der Gesellschaft gewährleisten, das Eintreten einer Krankenhausabhängigkeit könnte vermieden werden. Der Begriff der Frailty ermöglicht hierbei die Behandlung älterer Patienten in einem interdisziplinären Umfeld zu integrieren, welches das fortgeschrittene Alter und die chronische Bedürftigkeit dieser Patienten adressieren (Gwyther et al., 2018).

Vor diesem Hintergrund sind Entlassungen aus dem Krankenhaus, die nicht in das häusliche Umfeld erfolgen, sondern in andere medizinische Institutionen, in denen das systematische Management eben jener Bedürfnisse besteht, gegebenenfalls neu zu bewerten.

Dabei ist es wichtig, die Frailty als klinisches Syndrom anzuerkennen, das, aufgrund seiner Komplexität, verschiedener Fachdisziplinen zur Diagnostik und Therapie bedarf. Bei dieser Anpassung des Therapiekonzepts ist zu beachten, den Patienten nicht nur als „frail“ zu labeln und dadurch eine Internalisierung von Stereotypen zu verursachen. Wichtig ist auch die Erfassung des individuellen Konzepts des Alterns und der Unabhängigkeit der Patienten, um auf dieser Basis die Diagnostik und Therapie gemeinsam abstimmen zu können (Richardson, Karunanathan, & Bergman, 2011). Damit verbunden ist auch der positive Effekt der Partizipation der Patienten an Ihrem Heilungsverlauf, auf dessen Grundlage die behandelnden Fachdisziplinen die Patienten zur Salutogenese animieren sollte (Longtin et al., 2010).

Des Weiteren wurde bereits gezeigt, dass ein Screening und somit die systematische Identifikation der Frailty möglich ist. Dadurch werden nicht nur die Zahl der Hospitalisierungen oder Rehospitalisierungen gesenkt (Preston et al., 2018). Auch werden die Outcomes bei Entlassung aus dem Krankenhaus verbessert und beispielsweise die Mortalität der Patienten gesenkt (Hall et al., 2017).

Es ist evident, dass im intensivmedizinischen Setting Folgeschäden der Immobilisierung und neuromuskulären Schwächung durch frühe Rehabilitationsmaßnahmen abgemildert werden können (Hashem, Parker, & Needham, 2016). Weiterhin trifft eine Messung der Mobilität eines Patienten nicht nur eine Aussage über dessen Funktionalität, sondern ist auch ein Indikator dafür, ob und wie weit sich ein Patient, der zusätzlich als „frail“ gilt, von seiner Krankheit erholt. Vor diesem Hintergrund erscheint das Bestreben individuelle Verläufe der Funktionalität und der Frailty für Patienten abzubilden, besonders sinnvoll.

Im Sinne einer patientenzentrierten Behandlung stellt diese zielgerichtete Orientierung an patientenbezogenen Charakteristika also eine wichtige Therapiegrundlage dar, welche interdisziplinär angegangen werden sollte. Dieser integrative Ansatz ermöglicht es, den Patienten nicht nur als zu therapierende Diagnose, sondern mit all seinen Bedürfnissen und Ansprüchen zu sehen, ihn holistisch zu behandeln und weitere individuelle Therapieziele festzulegen (Rockwood & Hubbard, 2004).

Hierbei ist eine Identifikation der Patienten, die als „frail“ gelten zum einen nötig, da sie besonders von einer vermehrten Ansprache und einem Aufbau ihres verminderten funktionellen Status profitieren, zum anderen, da ihr verminderter funktioneller Status eine frühe Mobilisierung und eine damit verbundene Rehabilitation verhindern kann (Joseph & Jehan, 2017).

Betrachtet man die Unsicherheiten, die mit den neuen Herausforderungen der Intensivmedizin einhergehen, erscheint eine Stratifizierung der Intensivpatienten sinnvoll. So kann neben weiteren Faktoren der funktionelle Status der Patienten erfasst werden, das Risiko einer neuromuskulären Schwächung abgeschätzt werden und rechtzeitige Gegenmaßnahmen eingeleitet werden (Latronico et al., 2017). Die Identifikation der Frailty, sowie eine abgestimmte Therapie oder gar Prävention dieser erscheint vor dem Hintergrund der gesundheitlichen Folgen für den einzelnen Patienten, jedoch auch in Anbetracht der gesellschaftlichen Gemeinkosten dieses Syndroms, essentiell (Buckinx et al., 2015).

Die vorliegende Arbeit bietet also explorativ weitere Einblicke in den funktionellen Heilungsverlauf von Intensivpatienten. Eine Deprivation des funktionellen Status erscheint trotz notwendiger intensivmedizinischer Therapie und auch bereits mit eingeschränkter physiologischer Reservekapazitäten nicht vorgezeichnet zu sein. Auf Grundlage der Ergebnisse ist ein Rehabilitationspotential auch in Patienten zu vermuten, die als „frail“ gelten, eine (intensiv-)medizinische Therapie scheint gerechtfertigt.

In Zukunft gilt es, zum einen das richtige Messinstrument für die richtige Situation zu finden, das in der Lage ist, die Frailty zum richtigen Zeitpunkt in der entsprechenden Kohorte zu bestimmen. Ausgehend von dieser Identifizierung vulnerabler Patienten, gilt es, gemeinsam mit den Patienten, individualisierte Therapiekonzepte zu entwerfen und Therapieziele zu formulieren. Nur auf deren Grundlage können die richtigen Rehabilitationsmaßnahmen für verschiedene Patientengruppen eingeleitet werden. Dies bedeutet, es gilt nun nicht herauszufinden, ob ein Patient von Rehabilitationsmaßnahmen profitiert, sondern welche Rehabilitationsmaßnahmen die individuell bestmöglichen sind.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich während meiner Promotion begleitet haben, bedanken.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Manfred Blobner und meinem Mentor Prof. Dr. med. Stefan Schaller für die fordernde, aber stets zuverlässige Betreuung, sowie die begleitende Unterstützung bei der Umsetzung des gesamten Dissertationsvorhabens.

Zudem möchte ich allen Ärzten, wissenschaftlichen Mitarbeitern und Promovierenden, die an Forschungsprojekten der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum rechts der Isar mitwirken für die gegenseitige Unterstützung, Anregungen, und den fachlichen Austausch danken. Insbesondere bedanke ich mich auch beim gesamten Pflegepersonal, sowie dem Team der Physiotherapie des Klinikums rechts der Isar. Besonderer Dank gilt hierbei den Teams der anästhesiologisch geführten Intensivstationen I und II für das Verständnis, die Kritik und die rege Mahnung, den Patienten nie aus dem Blick zu verlieren.

Ebenso möchte ich mich für die stets bereichernden Diskussionen mit meinen Freunden bedanken.

Besonderer Dank gilt jedoch Katharina Leidgswendner. Für die Gespräche, die Zeit und die Momente.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner gesamten Familie danken, die mich von Beginn an auf meinem Weg begleitet haben, dies aber auch auf jedem anderen Weg getan hätten.

## 7. Literaturverzeichnis

### Uncategorized References

- Bagshaw, M., Majumdar, S. R., Rolfson, D. B., Ibrahim, Q., McDermid, R. C., & Stelfox, H. T. (2016). A prospective multicenter cohort study of frailty in younger critically ill patients. *Crit Care*, *20*(1), 175. doi:10.1186/s13054-016-1338-x
- Bagshaw, S. M., & McDermid, R. C. (2013). The role of frailty in outcomes from critical illness. *Curr Opin Crit Care*, *19*(5), 496-503. doi:10.1097/MCC.0b013e328364d570
- Bagshaw, S. M., & Muscedere, J. (2017). Is This Intensive Care Unit Patient Frail? Unraveling the Complex Interplay between Frailty and Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*, *196*(1), 4-5. doi:10.1164/rccm.201612-2538ED
- Bagshaw, S. M., Stelfox, H. T., Johnson, J. A., McDermid, R. C., Rolfson, D. B., Tsuyuki, R. T., . . . Majumdar, S. R. (2015). Long-term association between frailty and health-related quality of life among survivors of critical illness: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care Med*, *43*(5), 973-982. doi:10.1097/CCM.0000000000000860
- Bagshaw, S. M., Stelfox, H. T., McDermid, R. C., Rolfson, D. B., Tsuyuki, R. T., Baig, N., . . . Majumdar, S. R. (2014). Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *CMAJ*, *186*(2), E95-102. doi:10.1503/cmaj.130639
- Baldwin, M. R., Reid, M. C., Westlake, A. A., Rowe, J. W., Granieri, E. C., Wunsch, H., . . . Lederer, D. J. (2014). The feasibility of measuring frailty to predict disability and mortality in older medical intensive care unit survivors. *J Crit Care*, *29*(3), 401-408. doi:10.1016/j.jcrrc.2013.12.019
- Beaubien-Souligny, W., Yang, A., Lebovic, G., Wald, R., & Bagshaw, S. M. (2021). Frailty status among older critically ill patients with severe acute kidney injury. *Crit Care*, *25*(1), 84. doi:10.1186/s13054-021-03510-y
- Bein, B., Brückner. (2015). S2e- Leitlinie: Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. *AWMF online*.
- Bernhardt, J., Churilov, L., Ellery, F., Collier, J., Chamberlain, J., Langhorne, P., . . . Group, A. C. (2016). Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology*, *86*(23), 2138-2145. doi:10.1212/WNL.0000000000002459
- Bernhardt, J., Langhorne, P., Lindley, R. I., Thrift, A. G., Ellery, F., Collier, J., . . . Donnan, G. (2015). Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*, *386*(9988), 46-55. doi:10.1016/S0140-6736(15)60690-0
- Boyd, C. M., Landefeld, C. S., Counsell, S. R., Palmer, R. M., Fortinsky, R. H., Kresevic, D., . . . Covinsky, K. E. (2008). Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc*, *56*(12), 2171-2179. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02023.x
- Braun, T., Thiel, C., Schulz, R. J., & Grüneberg, C. (2021). Responsiveness and interpretability of commonly used outcome assessments of mobility capacity in older hospital patients with cognitive spectrum disorders. *Health Qual Life Outcomes*, *19*(1), 68. doi:10.1186/s12955-021-01690-3
- Brummel, N. E., Bell, S. P., Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Jackson, J. C., Morandi, A., . . . Ely, E. W. (2017). Frailty and Subsequent Disability and Mortality among Patients with Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*, *196*(1), 64-72. doi:10.1164/rccm.201605-0939OC
- Brummel, N. E., & Girard, T. D. (2019). Delirium in the critically ill patient. *Handb Clin Neurol*, *167*, 357-375. doi:10.1016/b978-0-12-804766-8.00019-4
- Buckinx, F., Reginster, J. Y., Petermans, J., Croisier, J. L., Beaudart, C., Brunois, T., & Bruyère, O. (2016). Relationship between frailty, physical performance and quality of life among nursing home residents: the SENIOR cohort. *Aging Clin Exp Res*, *28*(6), 1149-1157. doi:10.1007/s40520-016-0616-4
- Buckinx, F., Rolland, Y., Reginster, J. Y., Ricour, C., Petermans, J., & Bruyère, O. (2015). Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health*, *73*(1), 19. doi:10.1186/s13690-015-0068-x

Bürkle, E., Horter. (2015). S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin

aktueller Stand: 08/2015. *AWMF online*.

Cesari, M., Araujo de Carvalho, I., Amuthavalli Thiyagarajan, J., Cooper, C., Martin, F. C., Reginster, J. Y., . . . Beard, J. R. (2018). Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 73(12), 1653-1660. doi:10.1093/gerona/gly011

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383.

Chong, E., Ho, E., Baldevarona-Llego, J., Chan, M., Wu, L., Tay, L., . . . Lim, W. S. (2018). Frailty in Hospitalized Older Adults: Comparing Different Frailty Measures in Predicting Short- and Long-term Patient Outcomes. *J Am Med Dir Assoc*, 19(5), 450-457.e453.

doi:10.1016/j.jamda.2017.10.006

Clegg, A., & Young, J. (2011). The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)*, 11(1), 72-75.

doi:10.7861/clinmedicine.11-1-72

Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet*, 381(9868), 752-762. doi:10.1016/s0140-6736(12)62167-9

Darvall, J. N., Greentree, K., Braat, M. S., Story, D. A., & Lim, W. K. (2019). Contributors to frailty in critical illness: Multi-dimensional analysis of the Clinical Frailty Scale. *J Crit Care*, 52, 193-199.

doi:10.1016/j.jcrrc.2019.04.032

de Vries, N. M., Staal, J. B., van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S., Olde Rikkert, M. G., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2011). Outcome instruments to measure frailty: a systematic review.

*Ageing Res Rev*, 10(1), 104-114. doi:10.1016/j.arr.2010.09.001

*Die Intensivmedizin in Deutschland: Geschichte und Entwicklung*. (2002). (P. Lawin, H. W.

Opderbecke, & H. P. S. (Hrsg.) Eds.). Berlin: Springer-Verlag

Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., . . . Phillips, J. P. (2020).

Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*, 382(21), 2049-2055. doi:10.1056/NEJMs2005114

Falvey, J. R., & Ferrante, L. E. (2019). Frailty assessment in the ICU: translation to 'real-world' clinical practice. *Anaesthesia*, 74(6), 700-703. doi:10.1111/anae.14617

Ferrante, L. E., Pisani, M. A., Murphy, T. E., Gahbauer, E. A., Leo-Summers, L. S., & Gill, T. M. (2015). Functional trajectories among older persons before and after critical illness. *JAMA Intern Med*, 175(4), 523-529. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7889

Ferrante, L. E., Pisani, M. A., Murphy, T. E., Gahbauer, E. A., Leo-Summers, L. S., & Gill, T. M. (2018). The Association of Frailty With Post-ICU Disability, Nursing Home Admission, and Mortality: A Longitudinal Study. *Chest*, 153(6), 1378-1386. doi:10.1016/j.chest.2018.03.007

Flaatten, H., De Lange, D. W., Morandi, A., Andersen, F. H., Artigas, A., Bertolini, G., . . . Guidet, B. (2017). The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (>= 80 years). *Intensive Care Med*, 43(12), 1820-1828. doi:10.1007/s00134-017-4940-8

Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(3), 255-263.

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(3), M146-156.

Fuest, K., & Schaller, S. J. (2018). Recent evidence on early mobilization in critical-ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31(2), 144-150. doi:10.1097/aco.0000000000000568

Fuke, R., Hifumi, T., Kondo, Y., Hatakeyama, J., Takei, T., Yamakawa, K., . . . Nishida, O. (2018). Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 8(5), e019998. doi:10.1136/bmjopen-2017-019998

- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., & Han, L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*, *166*(4), 418-423. doi:10.1001/archinte.166.4.418
- Girard, T. D., Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2008). Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*, *12 Suppl 3*(Suppl 3), S3. doi:10.1186/cc6149
- Givens, J. L., Jones, R. N., & Inouye, S. K. (2009). The overlap syndrome of depression and delirium in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*, *57*(8), 1347-1353. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02342.x
- Guidet, B., de Lange, D. W., Boumendil, A., Leaver, S., Watson, X., Boulanger, C., . . . Flaatten, H. (2020). The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med*, *46*(1), 57-69. doi:10.1007/s00134-019-05853-1
- Gwyther, H., Shaw, R., Jaime Dauden, E. A., D'Avanzo, B., Kurpas, D., Bujnowska-Fedak, M., . . . Holland, C. (2018). Understanding frailty: a qualitative study of European healthcare policy-makers' approaches to frailty screening and management. *BMJ Open*, *8*(1), e018653. doi:10.1136/bmjopen-2017-018653
- Hall, D. E., Arya, S., Schmid, K. K., Carlson, M. A., Lavedan, P., Bailey, T. L., . . . Johannig, J. M. (2017). Association of a Frailty Screening Initiative With Postoperative Survival at 30, 180, and 365 Days. *JAMA Surg*, *152*(3), 233-240. doi:10.1001/jamasurg.2016.4219
- Hansheng Wang, J. S., Shein-Chung Chao. (2003). *Sample Size Calculations in Clinical Research* (Vol. 2nd edition).
- Hartigan, I. (2007). A comparative review of the Katz ADL and the Barthel Index in assessing the activities of daily living of older people. *Int J Older People Nurs*, *2*(3), 204-212. doi:10.1111/j.1748-3743.2007.00074.x
- Hashem, M. D., Parker, A. M., & Needham, D. M. (2016). Early Mobilization and Rehabilitation of Patients Who Are Critically Ill. *Chest*, *150*(3), 722-731. doi:10.1016/j.chest.2016.03.003
- Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Jiang, X., & Day, A. G. (2011). Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*, *15*(6), R268. doi:10.1186/cc10546
- Heyland, D. K., Garland, A., Bagshaw, S. M., Cook, D., Rockwood, K., Stelfox, H. T., . . . Day, A. G. (2015). Recovery after critical illness in patients aged 80 years or older: a multi-center prospective observational cohort study. *Intensive Care Med*, *41*(11), 1911-1920. doi:10.1007/s00134-015-4028-2
- Hodgson, C., Needham, D., Haines, K., Bailey, M., Ward, A., Harrold, M., . . . Berney, S. (2014). Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale. *Heart Lung*, *43*(1), 19-24. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.11.003
- Hope, A. A., Law, J., Nair, R., Kim, M., Verghese, J., & Gong, M. N. (2019). Frailty, Acute Organ Dysfunction, and Increased Disability After Hospitalization in Older Adults Who Survive Critical Illness: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*, *885066619881115*. doi:10.1177/0885066619881115
- Hubbard, R. E., Peel, N. M., Samanta, M., Gray, L. C., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2017). Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes. *Age Ageing*, *46*(5), 801-806. doi:10.1093/ageing/afx081
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet*, *383*(9920), 911-922. doi:10.1016/s0140-6736(13)60688-1
- Jolley, S. E., Bunnell, A. E., & Hough, C. L. (2016). ICU-Acquired Weakness. *Chest*, *150*(5), 1129-1140. doi:10.1016/j.chest.2016.03.045
- Joseph, B., & Jehan, F. S. (2017). The Mobility and Impact of Frailty in the Intensive Care Unit. *Surg Clin North Am*, *97*(6), 1199-1213. doi:10.1016/j.suc.2017.07.007
- Kasotakis, G., Schmidt, U., Perry, D., Grosse-Sundrup, M., Benjamin, J., Ryan, C., . . . Eikermann, M. (2012). The surgical intensive care unit optimal mobility score predicts mortality and length of stay. *Crit Care Med*, *40*(4), 1122-1128. doi:10.1097/CCM.0b013e3182376e6d



- Kass, J. E., Castriotta, R. J., & Malakoff, F. (1992). Intensive care unit outcome in the very elderly. *Crit Care Med*, *20*(12), 1666-1671. doi:10.1097/00003246-199212000-00011
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA*, *185*, 914-919. doi:10.1001/jama.1963.03060120024016
- Kayambu, G., Boots, R., & Paratz, J. (2015). Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med*, *41*(5), 865-874. doi:10.1007/s00134-015-3763-8
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, *13*(10), 818-829.
- Kress, J. P., & Hall, J. B. (2014). ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*, *370*(17), 1626-1635. doi:10.1056/NEJMra1209390
- Latronico, N., Fenzi, F., Recupero, D., Guarneri, B., Tomelleri, G., Tonin, P., . . . Candiani, A. (1996). Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*, *347*(9015), 1579-1582.
- Latronico, N., Herridge, M., Hopkins, R. O., Angus, D., Hart, N., Hermans, G., . . . Needham, D. M. (2017). The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness. *Intensive Care Med*, *43*(9), 1270-1281. doi:10.1007/s00134-017-4757-5
- Longtin, Y., Sax, H., Leape, L. L., Sheridan, S. E., Donaldson, L., & Pittet, D. (2010). Patient participation: current knowledge and applicability to patient safety. *Mayo Clin Proc*, *85*(1), 53-62. doi:10.4065/mcp.2009.0248
- Lübke, N., Meinck, M., & Von Renteln-Kruse, W. (2004). [The Barthel Index in geriatrics. A context analysis for the Hamburg Classification Manual]. *Z Gerontol Geriatr*, *37*(4), 316-326. doi:10.1007/s00391-004-0233-2
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*, *14*, 61-65.
- Marra, A., Ely, E. W., Pandharipande, P. P., & Patel, M. B. (2017). The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin*, *33*(2), 225-243. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.005
- Martinez-Velilla, N., Casas-Herrero, A., Zambom-Ferraresi, F., Saez de Asteasu, M. L., Lucia, A., Galbete, A., . . . Izquierdo, M. (2019). Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, *179*(1), 28-36. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4869
- McDermid, R. C., & Bagshaw, S. M. (2014). Scratching the surface: the burden of frailty in critical care. *Intensive Care Med*, *40*(5), 740-742. doi:10.1007/s00134-014-3246-3
- McDermid, R. C., Stelfox, H. T., & Bagshaw, S. M. (2011). Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care*, *15*(1), 301. doi:10.1186/cc9297
- Mclsaac, D. I., Moloo, H., Bryson, G. L., & van Walraven, C. (2017). The Association of Frailty With Outcomes and Resource Use After Emergency General Surgery: A Population-Based Cohort Study. *Anesth Analg*, *124*(5), 1653-1661. doi:10.1213/ane.0000000000001960
- Montuclard, L., Garrouste-Orgeas, M., Timsit, J. F., Misset, B., De Jonghe, B., & Carlet, J. (2000). Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med*, *28*(10), 3389-3395. doi:10.1097/00003246-200010000-00002
- Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., . . . Walston, J. (2013). Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*, *14*(6), 392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
- Moss, M., Nordon-Craft, A., Malone, D., Van Pelt, D., Frankel, S. K., Warner, M. L., . . . Schenkman, M. (2016). A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*, *193*(10), 1101-1110. doi:10.1164/rccm.201505-1039OC
- Muscedere, J., Waters, B., Varambally, A., Bagshaw, S. M., Boyd, J. G., Maslove, D., . . . Rockwood, K. (2017). The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, *43*(8), 1105-1122. doi:10.1007/s00134-017-4867-0

- Oh, E. S., Fong, T. G., Hshieh, T. T., & Inouye, S. K. (2017). Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, *318*(12), 1161-1174. doi:10.1001/jama.2017.12067
- Pietilainen, L., Hastbacka, J., Backlund, M., Parviainen, I., Pettila, V., & Reinikainen, M. (2018). Premorbid functional status as a predictor of 1-year mortality and functional status in intensive care patients aged 80 years or older. *Intensive Care Med*, *44*(8), 1221-1229. doi:10.1007/s00134-018-5273-y
- Preston, L., Chambers, D., Campbell, F., Cantrell, A., Turner, J., & Goyder, E. (2018). What evidence is there for the identification and management of frail older people in the emergency department? A systematic mapping review *Health Services and Delivery Reserach*. Southampton (UK).
- Pugh, R. J., Battle, C. E., Thorpe, C., Lynch, C., Williams, J. P., Campbell, A., . . . Lone, N. I. (2019). Reliability of frailty assessment in the critically ill: a multicentre prospective observational study. *Anaesthesia*, *74*(6), 758-764. doi:10.1111/anae.14596
- Pugh, R. J., Ellison, A., Pye, K., Subbe, C. P., Thorpe, C. M., Lone, N. I., & Clegg, A. (2018). Feasibility and reliability of frailty assessment in the critically ill: a systematic review. *Crit Care*, *22*(1), 49. doi:10.1186/s13054-018-1953-9
- Rawal, G., Yadav, S., & Kumar, R. (2017). Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med*, *5*(2), 90-92. doi:10.1515/jtim-2016-0016
- Rechel, B., Grundy, E., Robine, J. M., Cylus, J., Mackenbach, J. P., Knai, C., & McKee, M. (2013). Ageing in the European Union. *Lancet*, *381*(9874), 1312-1322. doi:10.1016/s0140-6736(12)62087-x
- Reuben, D. B., & Tinetti, M. E. (2014). The hospital-dependent patient. *N Engl J Med*, *370*(8), 694-697. doi:10.1056/NEJMp1315568
- Richardson, S., Karunanathan, S., & Bergman, H. (2011). I May Be Frail But I Ain't No Failure. *Can Geriatr J*, *14*(1), 24-28. doi:10.5770/cgj.v14i1.4
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ*, *150*(4), 489-495.
- Rockwood, K., & Hubbard, R. (2004). Frailty and the geriatrician. *Age Ageing*, *33*(5), 429-430. doi:10.1093/ageing/afh153
- Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2007). Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(7), 722-727.
- Rockwood, K., Noseworthy, T. W., Gibney, R. T., Konopad, E., Shustack, A., Stollery, D., . . . Grace, M. (1993). One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med*, *21*(5), 687-691. doi:10.1097/00003246-199305000-00011
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*, *173*(5), 489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
- Rockwood, K., & Theou, O. (2020). Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*, *23*(3), 210-215. doi:10.5770/cgj.23.463
- Rodriguez-Villar, S., Fernandez-Mendez, R., Adams, G., Rodriguez-Garcia, J. L., Arevalo-Serrano, J., Sanchez-Casado, M., & Kilgour, P. M. (2015). Basal functional status predicts functional recovery in critically ill patients with multiple-organ failure. *J Crit Care*, *30*(3), 511-517. doi:10.1016/j.jcrc.2015.02.006
- Rydingsward, J. E., Horkan, C. M., Mogensen, K. M., Quraishi, S. A., Amrein, K., & Christopher, K. B. (2016). Functional Status in ICU Survivors and Out of Hospital Outcomes: A Cohort Study. *Crit Care Med*, *44*(5), 869-879. doi:10.1097/ccm.0000000000001627
- Schaller, S. J., Anstey, M., Blobner, M., Edrich, T., Grabitz, S. D., Gradwohl-Matis, I., . . . Eikermann, M. (2016). Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*, *388*(10052), 1377-1388. doi:10.1016/s0140-6736(16)31637-3
- Schaller, S. J., Stauble, C. G., Suemasa, M., Heim, M., Duarte, I. M., Mensch, O., . . . Blobner, M. (2016). The German Validation Study of the Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Score. *J Crit Care*, *32*, 201-206. doi:10.1016/j.jcrc.2015.12.020

- Schweickert, W. D., Pohlman, M. C., Pohlman, A. S., Nigos, C., Pawlik, A. J., Esbrook, C. L., . . . Kress, J. P. (2009). Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*, *373*(9678), 1874-1882. doi:10.1016/s0140-6736(09)60658-9
- Shears, M., Takaoka, A., Rochweg, B., Bagshaw, S. M., Johnstone, J., Holding, A., . . . Cook, D. J. (2018). Assessing frailty in the intensive care unit: A reliability and validity study. *J Crit Care*, *45*, 197-203. doi:10.1016/j.jcrc.2018.02.004
- Soysal, P., Veronese, N., Thompson, T., Kahl, K. G., Fernandes, B. S., Prina, A. M., . . . Stubbs, B. (2017). Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, *36*, 78-87. doi:10.1016/j.arr.2017.03.005
- Stevens, R. D., Marshall, S. A., Cornblath, D. R., Hoke, A., Needham, D. M., de Jonghe, B., . . . Sharshar, T. (2009). A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*, *37*(10 Suppl), S299-308. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6gef7
- Textbook of Post-ICU Medicine: The Legacy of Critical Care*. (2014). (R. D. Stevens, N. Hart, & M. S. Herridge Eds.). Oxford: Oxford University Press.
- Theou, O., Squires, E., Mallery, K., Lee, J. S., Fay, S., Goldstein, J., . . . Rockwood, K. (2018). What do we know about frailty in the acute care setting? A scoping review. *BMC Geriatr*, *18*(1), 139. doi:10.1186/s12877-018-0823-2
- Tipping, C. J., Bailey, M. J., Bellomo, R., Berney, S., Buhr, H., Denehy, L., . . . Hodgson, C. L. (2016). The ICU Mobility Scale Has Construct and Predictive Validity and Is Responsive. A Multicenter Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*, *13*(6), 887-893. doi:10.1513/AnnalsATS.201510-717OC
- Vetrano, D. L., Palmer, K., Marengoni, A., Marzetti, E., Lattanzio, F., Roller-Wirnsberger, R., . . . Onder, G. (2019). Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *74*(5), 659-666. doi:10.1093/gerona/gly110
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., . . . Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, *22*(7), 707-710.
- Wakefield, B. J., & Holman, J. E. (2007). Functional trajectories associated with hospitalization in older adults. *West J Nurs Res*, *29*(2), 161-177; discussion 178-182. doi:10.1177/0193945906293809
- Wald, H. L., Ramaswamy, R., Perskin, M. H., Roberts, L., Bogaisky, M., Suen, W., & Mikhailovich, A. (2019). The Case for Mobility Assessment in Hospitalized Older Adults: American Geriatrics Society White Paper Executive Summary. *J Am Geriatr Soc*, *67*(1), 11-16. doi:10.1111/jgs.15595
- WHO. (2015). *World report on ageing and health*. Retrieved from Luxembourg:  
 . WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (2017) *Integrated Care for Older People: Guidelines on Community-Level Interventions to Manage Declines in Intrinsic Capacity*. Geneva: World Health Organization
- Copyright (c) World Health Organization 2017.
- Wieske, L., Dettling-Ihnenfeldt, D. S., Verhamme, C., Nollet, F., van Schaik, I. N., Schultz, M. J., . . . van der Schaaf, M. (2015). Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: a follow-up study. *Crit Care*, *19*, 196. doi:10.1186/s13054-015-0937-2
- Wright, S. E., Thomas, K., Watson, G., Baker, C., Bryant, A., Chadwick, T. J., . . . Baudouin, S. (2018). Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax*, *73*(3), 213-221. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209858
- Xue, Q. L. (2011). The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*, *27*(1), 1-15. doi:10.1016/j.cger.2010.08.009