

Der Einfluss des initialen Bewusstseinszustandes auf zielgerichtete Frühmobilisierung: Eine Post-hoc-Analyse

Franziska Krebs

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin (Dr.med.) der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfende der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 13.11.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 04.06.2024
angenommen.

Gendererklärung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Promotion die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet. Die männliche Form gilt in allen Fällen, in denen dies nicht explizit ausgeschlossen wird, für alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	5
II. Abbildungsverzeichnis.....	6
III. Tabellenverzeichnis.....	7
IV. Einleitung.....	8
1. Frühmobilisierung auf der Intensivstation.....	8
1.1 Aufenthalte auf der Intensivstation.....	8
1.2 Muskelschwund bei Intensivaufenthalt - Intensive Care Unit-acquired weakness.....	8
1.3 Pathophysiologie des Muskelschwundes.....	9
1.4 Muskelschwund und Liegedauer auf der Intensivstation.....	10
1.5 Frühmobilisierung auf Intensivstation.....	10
1.6 Frühmobilisierung auf internistischen Intensivstationen.....	10
1.7 Frühmobilisierung auf chirurgischen Intensivstationen.....	12
1.8 Frühmobilisierung auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen.....	13
2. Glasgow Coma Scale.....	16
2.1 Definition.....	16
2.2 Anwendung der Glasgow Coma Scale.....	17
2.3 Glasgow Coma Scale als Prädiktor für Outcome.....	18
2.4 Motorkomponente der Glasgow Coma Scale.....	20
2.5 Limitationen der Glasgow Coma Scale.....	20
V. Fragestellung und Ziel der Dissertation.....	22
VI. Methoden.....	23
1. Studiendesign.....	23
2. Patientenkollektiv.....	23
3. Randomisierung.....	24
4. Abläufe der Studie.....	24
5. Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Score-Algorithmus (SOMS).....	27
6. Outcomes.....	28
7. Statistik.....	28
8. Sensitivitätsanalysen.....	29
VII. Ergebnisse.....	31
1. Baseline.....	31
2. Primäres Outcome – Funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung.....	34

3. Sekundäres Outcome	36
4. Sensitivitätsanalysen.....	37
5. Aussagen zur Power	44
VIII. Diskussion	46
1. Beobachtungen der Studie	46
2. Einfluss von Dosis und Häufigkeit von Intervention	46
3. Barrieren der Frühmobilisierung	47
4. Passive Mobilisierung (PROM).....	48
5. Beginn der Frühmobilisierung.....	49
6. Eingeschränkter Bewusstseinszustand.....	50
7. Limitationen	51
8. Ausblick	51
IX. Zusammenfassung.....	54
X. Abstract.....	55
XI. Referenzen	56
XII. Danksagung	69

I. Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	<i>Acute physiology and chronic health evaluation II</i>
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome - Akutes Lungenversagen</i>
AUC	<i>Area under the curve - Fläche unter der Kurve</i>
Cam ICU	<i>Confusion assessment method for intensive care unit</i>
DF	<i>Degree of freedom - Freiheitsgrade</i>
EVD	<i>Externe Ventrikeldrainage</i>
FOUR Score	<i>Full outline of unresponsiveness score</i>
GCS	<i>Glasgow Come Scale/Score</i>
ICP	<i>Intracranial pressure - intrakranieller Druck</i>
ICU	<i>Intensive care unit - Intensivstation</i>
ICU-AW	<i>Intensive care unit acquired weakness - auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche</i>
IQR	<i>Interquartile range - Interquartilsabstand</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LQT	<i>Likelihood-ratio-test - Likelihood-Quotienten Test</i>
Mmfim	<i>Mini-modified functional independence measure</i>
MRC	<i>Medical research council muscle scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PROM	<i>Passive range of motion - passive Mobilisierung</i>
RASS	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>
REDCap	<i>Research electronic data capture</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristics - Grenzwertoptimierungskurve</i>
SD	<i>Standarddeviation - Standardabweichung</i>
SICU	<i>Surgical intensive care unit - chirurgische Intensivstation</i>
SOFA Score	<i>Sequential organ failure assessment score</i>
SOMS	<i>Surgical intensive care unit optimal mobilisation score</i>

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1) Wahrscheinlichkeit von funktioneller Unabhängigkeit bei unterschiedlichen GCS Niveaus. Diese wurde vom initialen GCS nicht modifiziert ($p = 0,53$ für Interaktionsterm GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	34
Abbildung 2) Odds Ratio für funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung: Odds Ratio 3,67, 95% KI 1,02 - 13,14, $p = 0,046$ für Glasgow Coma Score ≤ 8 ; Odds Ratio 2,29, 95% KI 1,11 - 4,71, $p = 0,025$ für Glasgow Coma Score > 8 (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	35
Abbildung 3) Durchschnittlich erreichtes Mobilisationsniveau während des ICU-Aufenthalts gegenüber dem Glasgow Coma Score. Das Mobilisationsniveau wurde ebenfalls nicht durch den GCS modifiziert ($p = 0,17$ für Interaktionsterm GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).	36
Abbildung 4) Funktioneller Status (anhand mmFIM) bei Krankenhausentlassung gegenüber dem Glasgow Coma Score. Auch hier lässt sich keine Effektmodifizierung erfassen ($p = 0,96$ für GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	37
Abbildung 5) Prädiktive Wahrscheinlichkeit ein gewisses SOMS-Level zu erreichen. Rot = Passive Mobilisierung (PROM) (Level 1), Blau = Sitzen (Level 2), Grün = Stehen (Level 3), Schwarz = Laufen (Level 4) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).	38
Abbildung 6) AUC für möglichen Confounder Patienteneigenschaften: AUC = 74,9% (95% KI 67 - 83%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	40
Abbildung 7) AUC für möglichen Confounder Komorbiditäten: AUC= 76,5% (95% KI 69 - 84%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	40
Abbildung 8) AUC für möglichen Confounder Scores: AUC = 70,8% (95% KI 62 - 79%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	41
Abbildung 9) AUC für das endgültige Modell: AUC = 77% (95% KI 70% - 85%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	41

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1) Mini-modified functional independence measure (mmFIM) (Schaller, Anstey et al. 2016)	13
Tabelle 2) Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett 1974).....	16
Tabelle 3) Surgical Optimal Mobilisation Score (SOMS) (Kasotakis, Schmidt et al. 2012)	27
Tabelle 4) Baseline Charakteristika von allen Patienten, unterteilt nach Intervention und initialem Bewusstseinszustand (Erster GCS nach Studienaufnahme) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	31
Tabelle 5) Erhobener GCS unmittelbar nach Aufnahme auf ICU (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	32
Tabelle 6) Neurologische Diagnosen der Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand (Erster Glasgow Coma Score nach Studienaufnahme ≤ 8) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).....	33
Tabelle 7) Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung (Primäres Outcome) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	42
Tabelle 8) Theoriebasierter Ansatz für durchschnittlich erreichtes Mobilitätslevel (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	43
Tabelle 9) Theoriebasierter Ansatz für funktionellen Status bei Krankenhausentlassung (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	43
Tabelle 10) Relative Importance der Intervention auf das durchschnittlich erreichte Mobilitätslevel (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	44
Tabelle 11) Relative Importance der Intervention auf den funktionellen Status nach Klinikentlassung (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	44
Tabelle 12) Chi-Quadrat-Test Analyse (Cohen J, 1988) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	45
Tabelle 13) Berechnungen zur Power (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)	45

IV. Einleitung

1. Frühmobilisierung auf der Intensivstation

1.1 Aufenthalte auf der Intensivstation

Etwa 2 Millionen Patienten werden jährlich auf den Intensivstationen in Deutschland behandelt. Die Fallzahlen befanden sich auch vor der SARS-CoV-19 Pandemie auf einem hohen Niveau (2005: 1.964.532 - 2018: 1.904.904) (Statistisches Bundesamt, 2022). Während der Pandemie wurde die Zahl der Intensivbetten im Jahr 2020 um etwa 5% erhöht, um sich dem damals erwarteten hohen Aufkommen von intensivpflichtigen Patienten anzupassen. Bereits vor SARS-CoV-19 wurden bis zu 25% der Patienten, die im Laufe eines Jahres auf eine Intensivstation kamen, beatmet (Statistisches Bundesamt, 2022). Insbesondere maschinell ventilierte Patienten können der Gefahr unterliegen, ein potenziell tödliches Lungenversagen (ARDS) zu entwickeln. Dieses ist definiert als eine lebensgefährliche, akute Schädigung der Lunge und geht mit schlechter PaO₂/FiO₂ Bilanz und Infiltraten in der Lunge einher (Force, Ranieri et al. 2012).

Wie Herridge et al. in einer großen Studie 2003 und deren Folgestudie 2011 zu dem Thema ARDS bei intensivpflichtigen Patienten veröffentlichten, hatten 109 untersuchte Patienten bis zu dem letzten Untersuchungszeitpunkt fünf Jahre nach Durchleiden der Erkrankung Probleme, ihre Funktionalität und Lebensqualität wiederherzustellen. Während eines Intensivaufenthaltes kam es durch die Krankheitsschwere rasch zu Muskelschwund und daraus resultierender allgemeiner Schwäche, die im Weiteren zu eingeschränkter Funktionalität und Lebensqualität führte. So lag die maximale Gehstrecke, fünf Jahre nach der Aufnahme in die Studie, immer noch bei nur 76% der eigentlich erwarteten Leistung und kein Mitglied der untersuchten Population hatte zu seiner früheren Funktionalität zurückgefunden (Herridge, Cheung et al. 2003, Herridge, Tansey et al. 2011).

1.2 Muskelschwund bei Intensivaufenthalt - Intensive Care Unit-acquired weakness

Das Thema Muskelschwund und die sogenannte Intensive Care Unit-acquired weakness (ICU-AW) ist auf der Intensivstation seit einiger Zeit ein sehr zentrales

Thema. Viele Forschungsgruppen beschäftigen sich mit der Entstehung und den Auswirkungen auf intensivpflichtige Patienten.

Zur Definition der Intensive Care Unit-acquired weakness kann man zwischen einer Critical Illness Myopathie und einer Critical Illness Polyneuropathie unterscheiden. Die Myopathie wird hauptsächlich durch Muskelatrophie aufgrund der Immobilität verursacht. Bei der Polyneuropathie ist eine Schädigung der axonalen Bahnen häufige Ursache (Latronico, Fenzi et al. 1996, Kress and Hall 2014).

Oft ist bei der Intensive Care Unit-acquired weakness eine Kombination aus beiden Varianten gegeben; dennoch liegt häufiger eine reine Myopathie vor (Latronico, Fenzi et al. 1996, Vanhorebeek, Latronico et al. 2020). Diese macht sich an den unteren Extremitäten sowie an neuromuskulären Arealen (Schultern und Hüfte) am ehesten bemerkbar. Zudem kann auch die Atemmuskulatur betroffen sein, was eine Spontanatmung und damit Entwöhnung von der Beatmungsmaschine oft erschwert (Kress and Hall 2014, Latronico, Herridge et al. 2017).

1.3 Pathophysiologie des Muskelschwundes

Der pathophysiologische Mechanismus des Muskelschwundes ist multifaktoriell bedingt. Eine Möglichkeit könnte sein, dass eine gestörte Mikrozirkulation für Nervenschäden und axonale Degeneration verantwortlich ist (Bolton 2005, Latronico and Bolton 2011). Eine weitere Theorie geht davon aus, dass die Inaktivierung von Natriumkanälen sich ebenfalls negativ sowohl auf Nerven als auch auf Muskulatur auswirkt. In einem Tiermodell der critical illness Myopathie konnte eine verminderte Exzitation aufgrund sich verändernder Natriumkanäle von Muskelfasern nachgewiesen werden (Rich and Pinter 2003, Friedrich, Reid et al. 2015).

Zudem lassen Patienten mit Sepsis und generell Patienten, die höherem oxidativem Stress und einer systemischen Entzündung ausgesetzt sind, eine deutliche Assoziation mit verminderter Muskelkraft und schnell voranschreitendem Muskelschwund erkennen (Garnacho-Montero, Madrazo-Osuna et al. 2001, Reid and Moylan 2011). Die der Sepsis induzierten Intensive Care Unit-acquired weakness zugrunde liegenden Mechanismen stehen oft in Zusammenhang mit erhöhter proinflammatorischer Zytokinausschüttung, erhöhter Ausschüttung von freien Radikalen und der Aktivierung von proteolytischen Signalwegen (Reid 2001, Reid and Li 2001, Rabuel, Renaud et al. 2004, Callahan and Supinski 2009).

1.4 Muskelschwund und Liegedauer auf der Intensivstation

Es gibt vielfache Hinweise darauf, dass der Muskelschwund von intensivpflichtigen Patienten hauptsächlich durch die Immobilität und lange Liegedauer bedingt ist. Gleichzeitig sorgt Muskelschwund selbst für längere Aufenthalte auf der Intensivstation, erschwertes Weaning von intubierten Patienten und führt zu längeren Krankenhausaufenthalten (Hermans, Van Mechelen et al. 2014, Jung, Moury et al. 2016, Kelmenson, Held et al. 2017). Es ist davon auszugehen, dass sich dies in den nächsten Jahren aufgrund des demographischen Wandels weiter verstärken wird (Halpern and Pastores 2010).

1.5 Frühmobilisierung auf Intensivstation

Um diesem Trend entgegenzuwirken, setzten sich viele Publikationen in den letzten Jahren zunehmend mit der Thematik der Frühmobilisierung bei Intensivpatienten auseinander. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) definiert in ihrer S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ Frühmobilisierung mit dem Beginn innerhalb von 72h nach Aufnahme auf Intensivstation und unterteilt diese weiterhin in passive Mobilisation (passives Bewegen der Extremitäten), aktiv-assistierte Mobilisation (aktive Bewegung mit Unterstützung) und aktive Mobilisation (selbständige Bewegung). Die Leitlinie empfiehlt eine frühe Mobilisation grundsätzlich bei jedem Patienten auf der Intensivstation, für den keine Ausschlusskriterien gelten, mit dem Ziel Bewegungsfähigkeit und Funktionalität zu erhalten und Immobilität und somit Muskelschwund zu vermeiden (Bein, Bischoff et al. 2015).

1.6 Frühmobilisierung auf internistischen Intensivstationen

Der große Bereich der Frühmobilisierung ist eine relativ neue Entwicklung im Bereich der Intensivmedizin. Eine der ersten Veröffentlichungen, die sich mit den Auswirkungen der Frühmobilisierung auf Patienten beschäftigte, war eine prospektive Kohortenstudie von Morris et al. im Jahr 2008. Man verglich 330 Patienten auf einer medizinischen Intensivstation, die mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz aufgenommen wurden und mechanische Beatmung benötigten. Die Interventionsgruppe wurde nach einem Stufenschema mithilfe eines Mobility-Teams innerhalb von 48h nach Aufnahme erstmalig mobilisiert. Man orientierte sich dabei an Bewusstseinszustand und motorischer Funktionalität der Patienten. Die Kontrollgruppe wurde nach dem dortigen Standard der Physiotherapie behandelt. Man

kam zu dem Ergebnis, dass eine frühe Mobilisierung nicht nur sicher, sondern auch mit einer signifikant reduzierten Intensiv- und Krankenhausbehandlungsdauer verbunden war (Dauer des Krankenhausaufenthalts: Standardtherapie 14,5 Tage vs. 11,2 Tage Frühmobilisierung) (Morris, Goad et al. 2008).

Eine im Anschluss im selben Setting durchgeführte randomisierte klinische Studie wurde schließlich im Jahr 2016 ebenfalls von Morris et al. veröffentlicht. Patienten, die nicht länger als 80 Stunden mechanisch beatmet worden waren, wurden erneut innerhalb einer Kontrollgruppe (150 Patienten) und einer Fallgruppe (150 Patienten), die standardisierte Rehabilitationstherapie bekommen sollte, verglichen. Die standardisierte Rehabilitationstherapie fand täglich bis zur Krankenhausentlassung statt und bestand aus Passive-Range-of-Motion Übungen (PROM), Physiotherapie und progressivem Resistencetraining. Die Kontrollgruppe erhielt bei Anordnung durch das Stationspersonal an Werktagen Physiotherapie. Das primäre Outcome von Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zeigte sich bei beiden Studiengruppen gleich (10 Tage (IQR 6 bis 17) für die standardisierte Rehabilitationstherapie und 10 Tage (IQR 7 bis 16) für die Kontrollgruppe). Lediglich das funktionelle Outcome nach 6 Monaten stellte sich bei der Interventionsgruppe als signifikant besser heraus (Morris, Berry et al. 2016).

Die erste randomisierte kontrollierte Studie zum Thema Frühmobilisierung veröffentlichten 2009 Schweickert et al. mit insgesamt 104 Patienten. Diese wurden in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe unterteilt, die Frühmobilisierung durch Physio- und Ergotherapie erhalten sollte. Die Intervention begann nicht später als 72h nach Aufnahme der mechanischen Beatmung und bei erwarteter Fortführung für mindestens 24h. Die Rituale der täglichen Unterbrechung der Sedierung und Beschäftigungstherapie begannen bei Patienten der Interventionsgruppe durchschnittlich 1,5 Tage nach Intubation (1,0 - 2,1), bei der Kontrollgruppe hingegen erst nach durchschnittlich 7,4 Tagen (6,0 - 10,9). Dies führte bei insgesamt 59% der Interventionsgruppe zur funktionellen Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung im Vergleich zu nur 35% der Kontrollgruppe ($p = 0,02$). Funktionelle Unabhängigkeit wurde anhand des Activities-of-daily-living Scores (Katz, Ford et al. 1963) und der Fähigkeit, unabhängig zu gehen definiert. Auch die Dauer von Delir- und Beatmungstagen konnte in der Interventionsgruppe signifikant reduziert werden von durchschnittlich 4 auf 2 Tage ($p = 0,02$), und 23,5 auf 21,1 Tage ($p = 0,05$). Die Ergebnisse von Schweickert et al. geben eindruckliche Hinweise darauf, dass eine

frühe Mobilisierung gepaart mit einer Unterbrechung der Sedierung das funktionelle Outcome der Patienten verbessert (Schweickert, Pohlman et al. 2009).

1.7 Frühmobilisierung auf chirurgischen Intensivstationen

Bis zu diesem Zeitpunkt waren vornehmlich internistische Patienten untersucht worden. Die überwiegend ermutigende Datenlage aus medizinischen Intensivstationen führte dazu, dass 2016 eine randomisiert-kontrollierte Studie zu Frühmobilisation auf chirurgischen Intensivstationen (Surgical intensive care unit = SICU) durchgeführt wurde. Deren Methodik/Studiendesign und Ergebnisse dienen als Grundlage für die Post-hoc-Analyse, die in der vorliegenden Dissertation präsentiert wird (Schaller, Anstey et al. 2016). Dabei wurden 200 Patienten untersucht, von denen sich 104 in der Interventionsgruppe befanden. Die Intervention wurde in einem interdisziplinären Team mithilfe des Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobilisation Score-Algorithmus (SOMS-Score) ausgeführt (Kasotakis, Schmidt et al. 2012, Schaller, Stäuble et al. 2016). Der SOMS-Score ist eine fünfstufige Unterteilung der Mobilisationskapazität eines Patienten, mit Hilfe dessen täglich ein Tagesziel, das es zu erreichen galt, festgelegt wurde. Es zeigte sich für die Interventionsgruppe ein höheres Mobilisationslevel (SOMS 2,2 [SD 1,0] vs. SOMS 1,5 [SD 0,8]; $p < 0,0001$), eine verkürzte Aufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivstation (7 Tage [SD 5 - 12] vs. 10 Tage [SD 6 - 15]; $p = 0,0054$) und eine verbesserte funktionelle Mobilität bei Krankenhausentlassung, gemessen am sogenannten mini-modified functional independence measure (mmFIM 8 [SD 4 - 8] vs. 5 [SD 2 - 8]; $p = 0,0002$) ohne die Patienten durch die Intervention zu gefährden.

Die Mortalität in der Interventionsgruppe (16%) war im Vergleich zur Kontrollgruppe (8%) leicht erhöht ($p = 0,09$) (Keith, Granger et al. 1987, Wagner, Fabio et al. 2003, Schaller, Anstey et al. 2016).

Wie in Tabelle 1 dargestellt, berücksichtigt der mmFIM sowohl die Fähigkeiten der Lokomotion, sprich die Möglichkeit sich eigenständig zu bewegen, als auch die Fähigkeit zum Transfer, wie beispielsweise das eigenständige Bewegen zwischen Stuhl und Bett. In jeder Unterkategorie kann ein Score zwischen 0 und 4 vergeben werden, wobei Level 4 beinhaltet, dass die Aktivität eigenständig ausgeführt werden konnte. Bei Level 3 brauchten Personen Hilfe zur Vorbereitung, führten die Bewegung aber selbstständig aus. Bei Level 2 brauchten Personen bei der Ausführung teilweise Hilfe, bei Level 1 vollständige Unterstützung und Level 0 beschreibt, dass die Aktivität

nicht ausgeführt werden konnte. Der mmFIM ist eine Modifizierung des sogenannten Functional Independence Measure (FIM), der als Instrument zur Einschätzung von Funktionsverbesserung und Alltagsfähigkeiten entwickelt wurde (Keith, Granger et al. 1987). Insbesondere zur Evaluation von Patienten mit Schlaganfällen, Schädelhirntraumata und Rückenmarksverletzungen wird anhand von sechs Bereichen kategorisiert: Selbstständigkeit/Selbstversorgung, Kontinenz, Transfer, Fortbewegung, Kommunikation, soziale und kognitive Fähigkeiten. Der mmFIM wiederum bedient sich ausschließlich der Komponenten zum Einstufen der Mobilität.

Tabelle 1) Mini-modified functional independence measure (mmFIM) (Schaller, Anstey et al. 2016).

	Lokomotion	Transfer
Keine Aktivität möglich	0	0
Braucht viel Unterstützung	1	1
Braucht wenig Unterstützung	2	2
Braucht Unterstützung bei Vorbereitung	3	3
Bewegung selbständig ausgeführt	4	4

1.8 Frühmobilisierung auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen

Während Studien, die auf medizinischen, chirurgischen und interdisziplinären Intensivstationen durchgeführt wurden, tendenziell positive Ergebnisse bezüglich früher Mobilisation von Intensivpatienten liefern, ist die Datenlage für neurologische und neurochirurgische Patienten kontroverser (Sundseth, Thommessen et al. 2012, Hodgson, Bailey et al. 2016, McWilliams, Jones et al. 2018).

Die 2015 veröffentlichte AVERT-Studie von Bernhardt et al. untersuchte zwar per Definition keine kritisch kranken, intensivpflichtigen Patienten, jedoch überwachungspflichtige Patienten auf einer Stroke Unit. 2104 Patienten wurden randomisiert und auf ihr funktionelles Outcome drei Monate nach Schlaganfall mithilfe der modified Rankin Scale geprüft (Banks and Marotta 2007). Die Mobilisation der Interventionsgruppe sollte dabei in hoher Frequenz und Dauer stattfinden und startete schon innerhalb von 24h nach Beginn des Apoplex. Man kam zu dem überraschenden

Resultat, dass diese Form der Mobilisation die Chance auf ein gutes Outcome signifikant verringert (46% Interventionsgruppe vs. 50% Kontrollgruppe, $p = 0,004$) (AVERT Trial Collaboration group (2015)). Eine im Anschluss durchgeführte Post-hoc-Analyse, gibt deutliche Hinweise darauf, dass der Einfluss der Mobilisation auf das Outcome mit der Dosis zusammenhängt. Bei konstanter Dauer und gleichbleibendem Beginn der Frühmobilisierung (Time to first mobilisation = TTFM), verbesserte eine erhöhte Frequenz der Mobilisierungseinheiten die Chance auf ein gutes Outcome um 13% ($p < 0,001$). Die Chance nach 3 Monaten eigenständig 50m zu gehen konnte um 66% ($p < 0,001$) erhöht werden. Die Daten der Post-hoc-Analyse legen nahe, dass häufige, aber dafür kurze, frühe Mobilisierung nach Schlaganfall die Chance auf ein gutes Outcome der Patienten wiederum erhöht (Bernhardt, Churilov et al. 2016).

Ähnliche Ergebnisse wie das AVERT-Trial lieferte 2016 auch das frühzeitig beendete AMOBES-Trial. Die ebenfalls auf einer Stroke Unit durchgeführte Studie verglich den Effekt leichter Physiotherapie (20 Min. am Tag) mit intensivierter Physiotherapie (45 Min. am Tag), die nicht später als 72h nach Beginn des Apoplex initiiert werden sollte. Das primäre Outcome war als die Wiedererlangung der motorischen Kontrolle festgelegt. Es zeigte sich jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verändert. Auch bei den sekundären Outcomes, die hauptsächlich bezogen auf Lebensqualität und Autonomie festgelegt wurden, ließ sich kaum ein Unterschied erkennen. Die Studie wurde aufgrund des geringen Patienteneinschlusses beendet und wies nach Analyse der Ergebnisse darauf hin, dass es eines Patientenkollektivs von etwa 4000 Patienten bedarf für ausreichend Power, um einen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen (Yelnik, Quintaine et al. 2017).

Patienten mit aneurysmatischen subarachnoidalen Blutungen hingegen könnten von Frühmobilisierung profitieren. Darauf wiesen zumindest Karic et al. in drei veröffentlichten Studien hin. 2014 erschien eine prospektive, observativ durchgeführte Publikation, bei der Patienten, die an einer akuten aneurysmatischen subarachnoidalen Blutung litten, frühe Rehabilitationsmaßnahmen in Form von Mobilisation erhielten. Man beobachtete, dass ein Beginn der Rehabilitationsmaßnahmen ab dem ersten Tag nach Aneurysmaverschluss sicher und durchführbar ist (Karic, Sorteberg et al. 2015). Mit demselben Patientenkollektiv als Basis wurde 2016 eine prospektive kontrollierte Interventionsstudie im gleichen Setting publiziert. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten frühe Rehabilitation in Form

von Mobilisierungsmaßnahmen (inklusive Passive-Range-of-Motion Übungen und Lagerungstherapie) und Ergotherapie, die im Median 1,4 Tage nach Aneurysmaverschluss begann. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Verbesserung des Odds Ratio im Vergleich zwischen Frühmobilisierung und Kontrollgruppe (OR 0,982). Sie hoben jedoch hervor, dass insgesamt 47% der Interventionsgruppe eine gute Genesung aufwiesen. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit initial gutem und initial schlechtem klinischem Status verdeutlichte sich, dass besonders Patienten mit schlechtem Zustand durch Frühmobilisierung ihre Chancen auf ein gutes Outcome verdoppeln (durchschnittliches Odds Ratio = 2,33) (Karic, Røe et al. 2016). Über dieselbe durchgeführte Studie, veröffentlichten Karic et al. 2017 schließlich ihre Beobachtungen zu Komplikationen, die während der Ausführung des Trials aufgetreten waren. Die beobachtete Komplikationsrate (Hydrozephalus, Infektion, kardiale Ereignisse) war in beiden Gruppen ähnlich. Das Auftreten von zerebralen Vasospasmen (eine häufige und gravierende Komplikation von subarachnoidalen Blutungen) konnte durch Frühmobilisierung in der Interventionsgruppe bis zu 30% gesenkt werden (Karic, Røe et al. 2017).

Die uneindeutige Datenlage bei neurologischen und neurochirurgischen Patienten ist im Besonderen dem Bewusstseinszustand der Patienten geschuldet. Die Kooperation bei Physiotherapie und Mobilisierungsmaßnahmen ist dadurch häufig eingeschränkt, was des Öfteren auch als eine Barriere durch die Therapeuten genannt wurde (Zanni, Korupolu et al. 2010, Garzon-Serrano, Ryan et al. 2011, Moss, Nordon-Craft et al. 2016). Dies führt nicht selten zu zögerlicher Mobilisation und sollte vor Beginn der Intervention sorgfältig evaluiert werden.

2. Glasgow Coma Scale

2.1 Definition

Ein wichtiger Parameter, um den Aufmerksamkeitszustand des Patienten zu bestimmen, ist die Glasgow Coma Scale bzw. Score (Teasdale and Jennett 1974).

Die Glasgow Coma Scale variiert in ihrem Score zwischen 3 und 15. Wie in Tabelle 2 zu sehen, gibt es drei Kriterien, die den Endwert bestimmen. Diese beinhalten Augen Öffnen (4 - 1), die Sprachantwort des Patienten (5 - 1) und die motorische Antwort (6 - 1). Bei der Motorkomponente der Glasgow Coma Scale wird zudem zwischen normaler und abnormaler Muskelflexion unterschieden, welche die ungezielte Schmerzabwehr (sprich das schnelle Wegziehen der Extremität von Körper/Schmerzstimuli) und die abnormale, langsame Flexion des Armes stereotypisch über die Brust differenziert. Diese Unterscheidung kam erst etwas später zu dem ursprünglich veröffentlichten Score, erwies sich allerdings als nützlicher und wichtiger Faktor (Teasdale, Murray et al. 1979). Als zu verwendender Schmerzstimulus wird von Teasdale entweder der Druck auf Fingernägel oder aber auch Druck auf den Trapeziusmuskel oder auf das Foramen supraorbitale empfohlen (Teasdale 1975).

Tabelle 2) Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennett 1974).

Verhalten	Antwort	Score
Augen Öffnen	Spontan geöffnet	4
	Auf Ansprache oder lautes Rufen	3
	Auf Fingerspitzen Stimulus	2
	Öffnen zu keiner Zeit, ohne verfälschende Einflüsse	1
	Verschlossen aufgrund lokaler Umstände	NA
Sprachantwort	Korrekte Angabe von Namen, Ort, Datum (orientiert)	5
	Desorientiert, aber verständliche Kommunikation	4
	Verständliche Einzelwörter	3
	Nur Stöhnen, Ächzen	2
	Keine hörbare Antwort und keine verfälschende Einflüsse	1

	Intubation oder andere verfälschenden Einflüsse	NA
Motorische Antwort	Befolgt zweiteilige Aufforderungen	6
	Bringt Hand über Clavicula auf Kopf- /Hals-Schmerzstimulus	5
	Beugt Arm schnell im Ellenbogen, nicht abnormal	4
	Beugt Arm, hauptsächlich abnormal	3
	Streckt Arm im Ellenbogen	2
	Keine Bewegung in Armen ohne verfälschende Einflüsse	1
	Lähmung oder andere verfälschende Einflüsse	NA

2.2 Anwendung der Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale wurde 1974 von Teasdale und Jennett an der Universität Glasgow entwickelt und ist mittlerweile Standard und wichtiger Parameter in der Diagnostik von Schädel-Hirn-Verletzungen. Sie wird inzwischen auch bei anderweitig schweren Verletzungen und Erkrankungen eingesetzt, um den Schweregrad und auch den Verlauf der Bewusstseinsbeeinträchtigungen von Patienten zu evaluieren. Ein GCS von 15 - 12 wird als leichtes Schädel-Hirn-Trauma bezeichnet, ein GCS von 12 - 9 als mittelschweres Schädel-Hirn-Trauma, und ein GCS von 8 - 3 als schweres Schädel-Hirn-Trauma (Firsching et al., 2015). In der Notfallmedizin wird zudem empfohlen, ab einem GCS von ≤ 8 eine Atemwegssicherung (z.B. Intubation) vorzunehmen, da die Schutzreflexe der Patienten zu diesem Zeitpunkt erfahrungsgemäß nicht mehr intakt sind (Firsching et al., 2015, Bouillon et al., 2016)

Die Glasgow Coma Scale hat inzwischen auch Einzug in diverse andere diagnostische Scores gefunden. So ist der Score etwa Bestandteil des sog. Trauma Scores, der neben dem GCS noch systolischen Blutdruck und Respirationsrate enthält, sowie des Acute Physiology Health Evaluation Score II (Apache II), und des Sequential Organ Failure Assessment Scores (SOFA Score), die insbesondere auf der Intensivstation Anwendung finden (Champion, Sacco et al. 1981, Knaus, Draper et al. 1985, Champion, Sacco et al. 1989, Vincent, Moreno et al. 1996).

Gut 40 Jahre nach Veröffentlichung ist die Glasgow Coma Scale zu einem Standardinstrument geworden, wird von etwa 80 Ländern weltweit in den neurochirurgischen Abteilungen genutzt und wurde in 74% dieser Länder in die jeweilige Landessprache übersetzt (Teasdale, Maas et al. 2014).

Trotz dieser großflächigen Verbreitung und Nutzung der Glasgow Coma Scale im Zuge des neurologischen Assessments der Patienten kommt es bei Anwendung bisweilen zu Missverständnissen, insbesondere beim Evaluieren der Motorkomponente der GCS, obwohl diese als wichtigste Skala aller drei gilt (Barlow 2012). Zudem passiert es wiederholt, dass der Score nicht berechenbar ist, da beispielsweise Patienten mit einer Aphasie oder Intubation nicht vollständig evaluiert werden können.

Erfahrene Kliniker haben prinzipiell eine bessere Reliabilität in der Abschätzung des GCS als neues Personal und die Interrater-Reliabilität kann starken Schwankungen unterliegen (Rowley and Fielding 1991). Auf der (neurologischen) Intensivstation hingegen, kann eine gute Interrater-Reliabilität von bis zu 90% beobachtet werden (Reith, van den Brande et al. 2016). Das korrekte Ausführen der Skala an den Patienten (insbesondere der oben genannten Schmerzstimuli) ist hierbei besonders wichtig, da sich dadurch erst die korrekte Motorkomponente evaluieren lässt (Reith, Brennan et al. 2016).

2.3 Glasgow Coma Scale als Prädiktor für Outcome

Obwohl die Glasgow Coma Scale initial nicht als prognostisches Tool entwickelt wurde, sondern vielmehr für Forschungs- und Kategorisierungszwecke, hat sie inzwischen eine weitreichende klinische Bedeutung erlangt und dient sowohl zur Entscheidungshilfe als auch als Mittel zum Monitoring des einzelnen Patienten (Barlow 2012). Da es keinen Goldstandard zum Feststellen des Bewusstseinszustandes gibt, hat sich die GCS zusammen mit anderen Variablen aus diversen Scores zu einem Hilfsmittel zum Determinieren des Schweregrads einer Verletzung etabliert.

Verschiedene Studien bestätigen den Wert des GCS als Prädiktor in Bezug auf Mortalität. In einer Analyse von Leitgeb et al. wird beschrieben, dass der GCS das 1-Jahres-Outcome von Patienten mit traumatischen Hirnblutungen auf Intensivstation vorhersagen kann und Patienten mit höherem GCS höhere Chancen auf ein gutes Outcome haben. Ein GCS von 13 - 15 bedeutete eine Chance auf gutes Outcome von bis zu 93%, ein GCS von 3 - 6 nur noch etwa 10% (Leitgeb, Mauritz et al. 2013).

Eine retrospektive Analyse von Safatli et al. hat 50 Patienten mit spontanen zerebellären Blutungen untersucht und kommt zu dem Schluss, dass ein niedriger GCS mit signifikant höherer 30-Tages-Mortalität (Odds Ratio = 0.598; 95% KI = 0.406 - 0.879; $p = 0.009$) und erhöhtem Grad an Behinderung nach 30 Tagen assoziiert ist (Al Safatli, Guenther et al. 2017).

Daten aus der National Trauma Data Bank der USA, die inzwischen mehr als eine Millionen Patienten erfasst, zeigen ebenfalls einen ähnlichen Zusammenhang auf, bei dem die Mortalität von 4% bei einem GCS von 13 zu 23% bei einem GCS von 5 anstieg (Teasdale, Maas et al. 2014).

Das Studienteam des Apache III Scores, befasste sich mit dem GCS als Einzelvariable bei Aufnahme auf die Intensivstation und kam zu dem Ergebnis, dass der GCS auch bei Patienten ohne Schädel-Hirn-Trauma (wie etwa mit Sepsis oder nach Herzstillstand) einen signifikanten, allerdings nicht-linearen Zusammenhang mit dem darauffolgenden Outcome besitzt. Sie annotieren aber auch, dass die Kausalität insbesondere in den niedrigen und hohen Wertebereichen besteht und diese im Bereich des mittleren GCS (7 - 11) schwächer ist. Zudem wird empfohlen, den GCS nicht alleinstehend, sondern im Zusammenhang mit anderen physiologischen Faktoren des Patienten zu betrachten (Bastos, Sun et al. 1993).

Der GCS ist, analog zu den Apache Scores, auch ein wichtiger Teil des Sepsis-related Organ Failure Assessment Scores (SOFA Score), der sich seit seiner Entwicklung 1996 im Rahmen der Sepsisdiagnostik und -therapie etabliert hat (Vincent, Moreno et al. 1996). Der Score beinhaltet Parameter von sechs Organsystemen, um deren Dysfunktion und das daraus resultierende Mortalitätsrisiko zu erheben und den Verlauf zu beurteilen. Neben Atmung, Herz-Kreislauf-System, Leber, Nieren und Gerinnung wird das Nervensystem anhand des Glasgow Coma Scores eingestuft. Werte von 15 ergeben keinen Punkt, 13 - 14 einen Punkt, 10 - 12 zwei Punkte, 6 - 9 drei Punkte und ein GCS von < 6 ergibt vier Punkte. 2014 untersuchten Knox et al. in einer retrospektiven Analyse den Einfluss der einzelnen Parameter der Organsysteme als Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität bei Aufnahme auf die Intensivstation bei insgesamt 9000 Patienten. Sie konkludierten, dass der GCS die Assoziation zwischen initialem SOFA Score und Mortalität dominiert und somit die relevanteste Komponente zum Abschätzen des Patientenoutcomes darstellt (Knox, Lanspa et al. 2014).

Die Korrelation von Outcome und GCS ist vom Zeitpunkt des Assessments abhängig. Eine Studie von 1991 mit Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SHT zeigt auf, dass der initial gemessene Score mit dem eventuellen Outcome eher schlecht korreliert, wohingegen der Score 6 Stunden nach Aufnahme in die Klinik gemessen signifikant besser korreliert (Waxman, Sundine et al. 1991).

2.4 Motorkomponente der Glasgow Coma Scale

Weiterhin bestätigen einige Studien, dass die wichtigste Komponente der Glasgow Coma Scale die Motorkomponente ist, und diese alleinstehend ein besserer Prädiktor ist als der Score zusammengerechnet (Kouloulas, Papadeas et al. 2013, Singh, Murad et al. 2013). Healey et al. untersuchten mithilfe der National Trauma Data Bank über 200.000 Datensätze der Glasgow Coma Scale und verglichen unter anderem den Zusammenhang von Glasgow Coma Score vs. Glasgow Coma Motorkomponente mit dem Überleben der Patienten. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass der bereits erwähnte nicht lineare Zusammenhang des Glasgow Coma Scores mit dem Überleben dem linearen Zusammenhang zwischen der Motorkomponente und der Überlebensrate entgegensteht und die Motorkomponente somit den hauptsächlich prädiktiven Wert der Glasgow Coma Scale ausmacht. Dies ist durchaus von Vorteil, da die Motorkomponente auch an intubierten und nicht ansprechbaren Personen evaluiert werden kann (Healey, Osler et al. 2003). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine weitere Studie, die auf den Daten von 30.000 Patienten basiert und ebenfalls darauf schließt, dass die Motorkomponente allein eine gute Prognose für Mortalität innerhalb des Krankenhauses abgeben kann. Hier wurden die Patienten zusätzlich in die Gruppen „befolgt einfache Befehle“ und „kann dies nicht“ aufgeteilt. Die Motorkomponente war hier ein besserer Prädiktor als der gesamte Score selbst und annähernd so gut wie der Trauma Score (Meredith, Rutledge et al. 1995).

2.5 Limitationen der Glasgow Coma Scale

Trotz großen prädiktiven Wertes hat die Glasgow Coma Scale im klinischen Alltag auch ihre Schwächen. Wie erwähnt, kann der Score oft nicht richtig berechnet werden. Dies kann durch Intubation des Patienten begründet sein, oder aber auch durch Lähmungserscheinungen oder Probleme beim Augen Öffnen (z.B. Gesichtsschwellung). Weiterhin geben viele Untersucher zu, die Glasgow Coma Scale oftmals eher abzuschätzen, als tatsächlich zu erheben. Daraus folgt in Studien oftmals auch eine schlechte Interrater-Reliabilität (Rowley and Fielding 1991, Marion and Carlier 1994). Wenn man ferner anstelle der Glasgow Coma Scale den Score verwendet, kann es zu Verwirrungen und Missverständnissen kommen. Ein Score von 10 kann sowohl einen Patienten mit offenen Augen, aber keiner verbalen Sprachantwort und nur ungezielter Schmerzabwehr beschreiben. Er kann aber auch

bei einem Patienten vorliegen, der voll orientiert die Augen öffnen und sprechen kann, jedoch keine motorische Antwort produzieren kann.

Um diesen Schwächen entgegenzuwirken, hat man inzwischen ähnliche Scores, wie beispielweise den FOUR Score (Full Outline of Unresponsiveness Score) entwickelt, der zusätzlich zur Glasgow Coma Scale noch Beatmung und Hirnstammreflexe beinhaltet und somit ein erweitertes Feld erfasst. Der FOUR Score ist eine Skala von 1 - 16, die ebenfalls mit dem Bewusstseinszustand assoziiert ist und sich gleichermaßen auf der Intensivstation validieren ließ (Wijdicks, Bamlet et al. 2005, Iyer, Mandrekar et al. 2009). Allerdings schnitt der FOUR-Score bezüglich der Interrater-Reliability und auch als Prädiktor des Outcomes von Trauma Patienten im Vergleich mit der Glasgow Coma Scale relativ ähnlich ab und war der Glasgow Coma Scale allenfalls leicht überlegen (Fischer, Rüegg et al. 2010, McNett, Amato et al. 2014, Baratloo, Shokravi et al. 2016).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die GCS auch weiterhin ein wichtiges Mittel sowohl in der Prognose als auch in der Diagnostik insbesondere bei traumatischen Schädel-Hirn-Verletzungen, aber beispielsweise auch im Rahmen der Sepsis-Diagnostik als Teil des SOFA Scores bleiben wird (Vincent, Moreno et al. 1996).

V. Fragestellung und Ziel der Dissertation

Gezielte Frühmobilisierung kann das Outcome von kritisch erkrankten Patienten auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen verbessern. Bei Patienten auf neurochirurgischen/neurologischen Intensivstationen ist die Datenlage jedoch nicht eindeutig. Die oben aufgeführten Studienergebnisse lassen vermuten, dass der Bewusstseinszustand der Patienten, gemessen an der Glasgow Coma Scale ein nicht unerheblicher Parameter in der Etablierung der Frühmobilisierung ist.

In der dieser Post-hoc-Analyse zugrunde liegenden randomisiert-kontrollierten SOMS-Studie wurde die Randomisierung anhand des Glasgow Coma Scores stratifiziert, den die Patienten direkt nach ihrer initialen Verletzung aufwiesen. Es wurde jedoch nicht getestet, ob der Behandlungseffekt der Intervention vom jeweiligen Bewusstseinszustand der Patienten beeinflusst wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll der Hypothese nachgegangen werden, ob das initiale Bewusstseinsniveau den Therapieeffekt der gezielten Frühmobilisierung verändert und Frühmobilisierung möglicherweise sogar einen negativen Effekt auf Patienten mit einem eingetrübten Bewusstsein hat. Zudem soll überprüft werden, ob auch Patienten mit initial eingeschränktem Bewusstseinszustand von einer Frühmobilisierung anhand des SOMS profitieren.

Dafür wird als primäre Zielgröße die funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung aus dem Krankenhaus, definiert als mini-modified functional independence measure (mmFIM) = 8, gewählt. Als sekundäre Zielgrößen werden das durchschnittlich erreichte Mobilisierungsniveau anhand des Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Scores (SOMS) und der funktionelle Status der Patienten, gemessen mit dem mmFIM (Skala 0 - 8), untersucht, bezogen auf den Bewusstseinszustand des Patienten.

VI. Methoden

1. Studiendesign

Als Basis für die nachfolgende Post-hoc-Analyse gilt die SOMS-Studie, deren Methoden hier kurz beschrieben werden (Schaller, Anstey et al. 2016).

Die SOMS-Studie war eine internationale, multizentrische, randomisiert kontrollierte Studie in den chirurgischen Intensivstationen von fünf verschiedenen Universitätskliniken in insgesamt drei Ländern (Landeskrankenhaus Salzburg, Österreich; Klinikum rechts der Isar München, Deutschland; Beth Israel Deaconess Medical Center Boston, Massachusetts General Hospital Boston und University of Massachusetts Medical Center Worcester, USA).

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission aller teilnehmenden Zentren befürwortet (Meyer, Stanislaus et al. 2013).

2. Patientenkollektiv

Patienten, die für die Studie infrage kamen, waren 18 Jahre alt oder älter und für weniger als 48 Stunden maschinell beatmet, aber mit mindestens weiteren 24 erwarteten Beatmungsstunden zum Zeitpunkt des Screenings. Zudem sollten Patienten vor Aufnahme funktionell unabhängig gewesen sein, mit einem Barthel-Score von > 70 Punkten zumindest bis zwei Wochen vor Aufnahme auf die Intensivstation (Mahoney and Barthel 1965).

Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich bereits seit fünf oder mehr Tagen in der Klinik befanden, eine Motorkomponente des unmittelbar nach dem Ereignis gemessenen Glasgow Coma Scale von weniger als 5 aufwiesen, sich mit irreversiblen Störungen oder Einschränkungen präsentierten, die eine 6-Monats-Mortalität von über 50% mitbrachten, erhöhten Hirndruck hatten, einen Kreislaufstillstand hatten, instabile Frakturen hatten, aufgrund derer Immobilität sehr wahrscheinlich war, sich mit akutem Myokardinfarkt präsentierten, die Amputationen an den Unterschenkeln hatten, unter einer sich schnell entwickelnden neuromuskulären Krankheit litten, schwanger waren, ein rupturiertes oder undichtes Aortenaneurysma hatten oder in anderweitigen Studien zum gleichen Zeitpunkt eingeschlossen waren.

Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde von Konsiliarärzten, die an der Studie nicht beteiligt waren, von den bevollmächtigten Angehörigen oder Betreuern eingeholt. Sobald der Patient nach Extubation oder von der intensivpflichtigen Erkrankung erholt

und wieder bei vollem Bewusstsein und orientiert war, wurde von diesem selbst noch die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

3. Randomisierung

Die Randomisierung wurde nach dem zuletzt erhobenen Glasgow Coma Score (GCS) ohne Sedierung und dem Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (Apache II) stratifiziert. Patienten wurden in die folgenden Gruppen eingeteilt: 1) $GCS \leq 8$, Apache II ≤ 12 ; 2) $GCS \leq 8$, Apache II > 12 ; 3) $GCS > 8$, Apache II ≤ 12 und 4) $GCS > 8$, Apache II > 12 . Von jeder Gruppe wurden die Patienten dann in einem 1:1 Verhältnis in entweder die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Einteilung erfolgte über eine zugriffsbeschränkte Internetplattform, indem das jeweilige Studienzentrum und die Studiennummer des Patienten eingegeben wurden, sowie den jeweiligen Apache II und Glasgow Coma Score, die bei den Aufnahmescreenings erhoben wurden. Die Untersucher hatten keine Zugriffsrechte auf die Randomisierungslisten und hatten keinen Einblick in die jeweilige Einteilung. Bei Krankenhausentlassung wurde der Mini-modified functional independence measure Score (mmFIM) von dem verblindeten Studienteam durchgeführt.

4. Abläufe der Studie

Das initiale Bewusstseinsniveau der Patienten wurde als Baseline definiert. Dieses wurde anhand der Glasgow Coma Scale gemessen, die direkt nach Aufnahme in die Studie bis spätestens am Morgen des folgenden Tages, während eines spontanen Aufwachversuchs, gemessen wurde. Da auch bei bereits intubierten Patienten die Coma Scale erhoben wurde, schätzte man die verbale Antwort anhand einer Kombination aus Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) und der Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) ab (Ely, Margolin et al. 2001, Sessler, Gosnell et al. 2002). Wenn sich der Patient adäquat wach zeigte ($RASS \geq -1$), wurden als Nächstes Aufmerksamkeit und die Fähigkeit, Aufforderungen zu befolgen, überprüft. Dies geschah mittels einer Abfolge von kurzen Instruktionen, die non-verbal ausgeführt werden können. CAM-ICU negative Patienten ordnete man eine Sprachkomponente der Glasgow Coma Scale von 5 (orientiert) zu, wohingegen CAM-ICU positive Patienten einen Score von 4 bekamen (nicht-orientiert). Insofern Patienten nicht adäquat auf Aufforderungen reagierten, wurden 1, 2 oder 3 Punkte - je nach erzielttem RASS - vergeben.

Die Patienten in beiden Studiengruppen wurden beide mit zielorientierter Sedierung behandelt. Dazu gehören tägliche Aufwachversuche, tägliche Versuche, die Spontanatmung wiederherzustellen, tägliche neurologische Untersuchungen, Screening auf Erweckbarkeit, Delir und Schmerz und reguläre Evaluation für enterale Ernährung je nach jeweiligem Managementprotokoll der einzelnen Studienzentren. Die Entscheidung, die mechanische Beatmung zu reduzieren oder abzusetzen basiert auf diesen Protokollen und wurde, wie auch die Extubation, durch den behandelnden Arzt aufgrund der vorherrschenden Behandlungsstandards getroffen. Der leitende Arzt der Intensivstation (und in den USA: die leitende Pflege) prüften in täglichen Durchgängen, wer von den Patienten entlassen werden konnte. Die Entlassung aus der Intensivstation basiert auf den Standardkriterien: keine vasoaktiven Medikamente, die intravenös verabreicht werden, stabiler Gasaustausch (Sauerstoffzufuhr maximal über Nasenbrille), adäquates Schmerzempfinden, Kontrolle von Angst und Unruhe und kein Gebrauch von Spinalkathetern (Hua and Wunsch 2015). Alle Patienten in der Interventionsgruppe erhielten die gleiche klinische Behandlung wie die Patienten in der Kontrollgruppe, mit Ausnahme der zielgerichteten Frühmobilisierung. Die Mobilisierung und Physiotherapie, die für die Kontrollgruppe stattfand, wurde anhand der Guidelines der einzelnen Studienzentren durchgeführt (Appendix Schaller, Anstey et al. 2016).

Im Vergleich zur Interventionsgruppe erhielt die Kontrollgruppe den Standard der Physiotherapie der Intensivstationen. Dieser unterscheidet sich je nach Studienzentrum (Meyer, Stanislaus et al. 2013). Am Klinikum rechts der Isar der TU München bekommen die Patienten, insofern ihnen Physiotherapie verordnet ist, pro Werktag mindestens 10 Minuten Physiotherapie mit einer bis sechs Therapieeinheiten pro Tag, die durch einen oder auch zwei Physiotherapeuten durchgeführt werden. Nicht durchgeführt werden passive Maßnahmen bei Patienten, die kontrolliert beatmet werden und Langzeitpatienten, die keine Verbesserungen im Laufe der letzten Woche mehr gezeigt haben. Patienten, die selbstständig trainieren können, werden nicht behandelt.

Die Intervention selbst bestand aus zwei Teilen. Zuerst wurde ein Mobilisationsziel bei den morgendlichen Durchgängen von einem interprofessionellen Team festgelegt, welches es zweitens im Verlauf des Tages durch das Team zu implementieren galt. Die Intervention begann nicht später als einen Tag nach Aufnahme in die Studie.

Jede chirurgische Intensivstation hatte eine zuständige Person, die das Erreichen des Mobilisierungsziels an diesem Tag überwachte, einen sogenannten „Moderator“. Dies konnte entweder ein Physiotherapeut, ein Pfleger oder ein Arzt sein. Dieser Moderator arbeitete mit dem Rest des Intensivteams zusammen, um nach dem SOMS-Algorithmus das tägliche Mobilisierungsziel des Patienten auf den morgendlichen Durchgängen festzulegen und potenzielle Gefahren und Barrieren zu identifizieren und adressieren. Die SOMS-Tabelle wurde vom Studienteam entwickelt und sowohl auf Englisch und Italienisch als auch auf Deutsch validiert (Kasotakis, Schmidt et al. 2012, Piva, Dora et al. 2015, Schaller, Stäuble et al. 2016). Der Algorithmus beinhaltet insgesamt fünf Mobilisierungsstufen. Die Tagesziele der Interventionsgruppe konnten also entweder auf 0 = keine Mobilisierung, 1= passive Bewegung im Bett, 2 = Sitzen, 3 = Stehen oder 4 = Gehen festgelegt werden.

Nach diesem Prozess wurde das Tagesziel an das Bett des jeweiligen Patienten für jeden ersichtlich angebracht und versucht, dieses im Laufe des Tages zu erreichen. Um das Ziel möglichst gewissenhaft zu erreichen, wurden den Tag über sowohl Fortschritt als auch eventuelle Probleme der zuständigen Person wiederholt mitgeteilt und auch an Bedenken des Intensivteams bezüglich der Mobilisierung systematisch herangegangen. Auf der Grundlage dieses Inputs konnten auch untertags noch Änderungen im Behandlungsplan verwirklicht werden, bis zur endgültigen Zielerreichung. Zum Abschluss des Tages wurde abends das erreichte oder nicht erreichte Mobilisierungsziel in der Patientenakte dokumentiert. Diese Daten wurden schließlich der Akte von Personen des Studienteams entnommen und für die Analyse verwendet.

Die Daten von allen Zentren wurden in einer zentralen Datenbank kodiert und gesammelt und durch das Massachusetts General Hospital verwaltet. Dort wurde die Studie weiterhin durch eine Sicherheitskommission beobachtet und alle aufkommenden ungünstigen Verläufe aufgezeichnet.

5. Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobilisation Score-Algorithmus (SOMS)

Tabelle 3) Surgical Optimal Mobilisation Score (SOMS) (Kasotakis, Schmidt et al. 2012).

PROM = Passiv Range of Motion (passive Bewegung)

EVD = Extraventrikuläre Drainage

ICP = Intracranial Pressure (Hirndruck)

MRC = Medical Research Council Scale, anhand derer die Quadrizepskraft gemessen werden sollte

SOMS 0: Keine Aktivität	SOMS 1: PROM, aufrechtes Sitzen im Bett	SOMS 2: Aufsetzen	SOMS 3: Stehen	SOMS 4: Gehen
1. Stabile Wirbelsäule, keine Querschnittssymptomatik 2. ICP < 20 mmHg 3. Kein sterbender/palliativ Patient	→			
	1. Befolgt simple Aufforderungen 2. Keine offenen Spinalkatheter, EVDs, Peritoneum oder Brust 3. Keine femoralen Dialysezugänge	→		
		1. Bilaterale Quadrizepskraft ≥ 3/5 des MRC 2. Sitzen ohne Unterstützung möglich 3. Keine Belastungs- einschränkungen	→	
			1. Zweimaliges Stehen ohne Hilfe 2. Gehen im Stand mit minimaler Unterstützung	→

Der SOMS besteht aus einer numerischen Skala, in der die Mobilisierungskapazität der Patienten anhand der Morbidität beschrieben wird, und ist ein zuverlässiges Tool zur Unterstützung bei Mobilisierung des Patienten.

Ein SOMS von 0 zeigt keine Mobilisation an, was hauptsächlich Patienten mit instabiler Wirbelsäulenverletzung oder Querschnittssymptomatik sowie Patienten mit Hirndrücken höher als 20 mmHg und sterbende Patienten betrifft. SOMS 1 gilt für die Patienten, die passive Bewegung im Bett erhalten können und mit Hilfe der Bettlehne

teilweise halb aufrecht sitzen können. SOMS 2 erhalten die Patienten, die ohne Hilfe aufrecht an der Bettkante oder einem Stuhl sitzen können. SOMS 3 gilt für Patienten, die selbstständig stehen können. SOMS 4 erhalten die Patienten, welche selbstständig und maximal mit Unterstützung durch einen Gehwagen gehen können.

6. Outcomes

Die SOMS-Originalstudie hatte drei primäre Endpunkte: Erstens der Mittelwert des maximalen SOMS-Levels, welches die Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation täglich erreichten. Zweitens die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und als dritten Endpunkt Funktionalität gemessen anhand des Mini-modified functional independence measure (mmFIM) bei Entlassung.

Die im Folgenden weiter ausgeführte Post-hoc-Analyse des Papers legt ihr Augenmerk auf folgende Outcomeparameter: Das Primäroucome wurde als funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung gewählt. Patienten gelten als funktionell unabhängig, insofern sie den Maximalwert auf der mmFIM-Skala erreichen. Dieser wurde bei Entlassung der Patienten im Rahmen der SOMS-Studie von Studienpersonal erhoben.

Sekundäre Outcomeparameter waren das Niveau der funktionellen Unabhängigkeit gemessen am mmFIM (0 - 8) bei Krankenhausentlassung und das durchschnittlich erreichte Mobilitätslevel anhand des SOMS, über den Intensivaufenthalts gemittelt (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

7. Statistik

Die statistische Analyse erweitert die primären und sekundären Analysen der SOMS-Studie, um zu untersuchen, ob der Effekt der zielgerichteten Frühmobilisierung (early goal-directed mobilization) durch den initialen Bewusstseinszustand der Patienten beeinflusst wird. Die Analysen wurden in der Intention-to-treat Studienpopulation durchgeführt.

Deskriptive Statistik wurde beurteilt und je nach Art und Verteilung der Daten als Mittelwert (und Standardabweichung), Median (Interquartilsabstand [IQR]) oder n (%) angegeben.

Die Effektmodifizierung des Glasgow Coma Scores wurde evaluiert, indem man einen Interaktionsterm (Intervention [binär: ja/nein] x GCS bei Aufnahme [binär: hoch > 8 /niedrig ≤ 8]) zu den ursprünglichen multivariablen logistischen Regressionsmodellen

hinzufügte. Zusätzlich wurde ein Likelihood-Quotienten-Test (LQT) auf das Model mit und ohne Interaktionsterm angewandt, um die Hypothese zu testen.

Ebenso wurde ein multivariablen logistisches Regressionsmodell genutzt, um den primären Endpunkt der funktionellen Unabhängigkeit zu determinieren.

Für die sekundären Endpunkte wurde ein lineares Regressionsmodell für den mmFIM und den Mittelwert des erreichten SOMS verwendet. Subgruppenanalysen des Primäroutcomes wurden ebenfalls durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Intervention auch bei Patienten mit initial eingeschränktem Bewusstseinszustand greift, stratifiziert anhand des Glasgow Coma Scores ($GCS \leq 8$ vs. $GCS > 8$).

8. Sensitivitätsanalysen

Unterschiede in der Zeit bis zum Beginn der Mobilisierung wurden mit Hilfe eines t-Tests verglichen. Um herauszufinden, ob fehlende Daten von verstorbenen Patienten zu einem nennenswerten Bias führten, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Außerdem wurde im Interaktionsterm der Einfluss des Glasgow Coma Scores von binär auf kontinuierlich verändert [Intervention (binär: Ja/Nein) x GCS bei Aufnahme (kontinuierlich)], um zu erkennen, ob es zu nennenswerten Änderungen der Ergebnisse kommt.

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um den relativen Einfluss von Confoundern auf die funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung zu bestimmen. Das finale Modell wurde mit einem theoriebasierten Ansatz entwickelt. Die potenziellen Confounder wurden in drei große Blöcke eingeteilt:

1) Patienteneigenschaften (Alter, Geschlecht und chirurgische Kategorie), 2) Komorbiditäten anhand des Charlson Comorbidity Index und 3) Indexscores (APACHE II, GCS, Barthel Score und Procedural Severity Score) (Charlson, Pompei et al. 1987, Dalton, Kurz et al. 2011). Multivariable Regressionsmodelle (linear und logistisch) wurden in jedem dieser Blöcke durchgeführt und signifikante Größen (p -Wert $< 0,05$) wurden daraufhin in die Finalversion einbezogen.

Die Determinationskoeffizienten R^2 wurden miteinander verglichen, um zu sehen, ob das finale Modell besser als die verschiedenen Untergruppenmodelle ist. Ein Anova F-Test wurde des Weiteren verwendet, um die Anpassungsgüte der verschiedenen Modellansätze zu vergleichen.

Es wurde die Hypothese gebildet, dass das finale Modell inklusive aller signifikanten Größen aus den Untergruppenmodellen den höchsten R^2 Wert haben würde, sowie

außerdem einen signifikanten p-Wert haben würde im Vergleich zu den anderen Modellen. Relative Wichtigkeiten wurden daraufhin mit Hilfe des „relaimpo“ Package Programms berechnet und als Prozentwerte wiedergegeben. Alle Analysen wurden prospektiv anhand des R statistical analysis programs (Version 3.2.2.) durchgeführt und die Endpunkte sowie die verwendeten statistischen Methoden im Voraus definiert. In der Analyse wurde ein zweiseitiger p-Wert von weniger als 0,05 als statistisch signifikant betrachtet (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

VII. Ergebnisse

1. Baseline

Vom 1. Juli 2011 bis zum 4. November 2015 wurden 200 geeignete erwachsene Patienten randomisiert, entweder eine Standardbehandlung (Kontrollgruppe mit 96 Patienten) oder gezielte Frühmobilisierungstherapie zu erhalten (104 Patienten in der Interventionsgruppe) (Schaller, Anstey et al. 2016). Dieses Patientenkollektiv bildet den Datensatz, der allen Analysen in dieser Studie zugrunde liegt und im Folgenden analog zum bereits veröffentlichten Paper dargestellt wird (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019). Baseline Charakteristika der Patienten lassen sich in Tabelle 4 nach Abhängigkeit des initialen Glasgow Coma Scores finden.

Tabelle 4) Baseline Charakteristika von allen Patienten, unterteilt nach Intervention und initialem Bewusstseinszustand (Erster GCS nach Studienaufnahme) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Baseline Charakteristika	Interventionsgruppe n = 104		Kontrollgruppe n = 96	
	GCS ≤ 8 n = 31	GCS > 8 n = 73	GCS ≤ 8 n = 29	GCS > 8 n = 67
Alter - Median [IQR]	65 [50 - 78]	66 [47 - 71]	53 [34 - 77]	66 [50 - 75]
Männlich - n (%)	21 (68)	44 (60)	21 (72)	40 (60)
APACHE II - Median [IQR]	21 [15 - 26]	14 [11 - 19]	20 [14 - 25]	16 [10 - 21]
GCS - Median [IQR]	7 [5 - 8]	10 [9 - 12]	7 [5 - 8]	10 [9 - 12]
Physiotherapiezeit während des Intensivaufenthalts - Mittelwert ± SD	152 ± 260	102 ± 172	124 ± 203	124 ± 199
Charleston Komorbiditätsindex - Mittelwert ± SD	2.1 ± 1.9	3.2 ± 3.9	1.5 ± 1.5	3.1 ± 3.3
Komorbiditäten				
Myokardinfarkt - n (%)	2 (6)	4 (5)	2 (7)	7 (10)
Zerebrovaskuläre Erkrankung - n (%)	2 (6)	7 (10)	5 (17)	12 (18)
Diabetes mellitus - n (%)	4 (13)	12 (16)	4 (14)	17 (25)
Hemiplegie oder Paraplegie - n (%)	2 (6)	3 (4)	1 (3)	2 (3)

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit der jeweiligen Glasgow Coma Scores auf, wobei sich die Mehrheit im Bereich der mittleren Werte wiederfindet.

Tabelle 5) Erhobener GCS unmittelbar nach Aufnahme auf ICU (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Baseline GCS	Häufigkeit
3	2
4	3
5	15
6	5
7	14
8	21
9	52
10	37
11	11
12	12
13	5
14	9
15	14

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie hatten 60 Patienten eine schwere Bewusstseins Einschränkung mit einem Glasgow Coma Score ≤ 8 und 140 Patienten hatten einen Glasgow Coma Score > 8 . Die neurologischen Diagnosen der 60 Patienten mit einem niedrigen Glasgow Coma Score sind in Tabelle 6 zu finden. Diese wurden gleichmäßig zwischen Interventions- und Kontrollgruppe aufgeteilt mit einem Median [IQR] von 9 [9 - 10,5] bzw. 9 [8 - 11]. In der Interventionsgruppe erreichten 44 Probanden (51%) funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung, während es in der Kontrollgruppe 25 (28%) der Probanden waren.

Tabelle 6) Neurologische Diagnosen der Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand (Erster Glasgow Coma Score nach Studienaufnahme ≤ 8) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Diagnose	Total n = 60	Interventionsgruppe n = 31	Kontrollgruppe n = 29	ICD-9 Code
Toxische metabolische Enzephalopathie				
Inadäquater mentaler Status während spontaner Aufwachversuche, keine anatomische Läsion definiert	13	10	3	348.39
Medikamenteninduzierte toxische Sedierung	3	2	1	349.82
Hepatische Enzephalopathie	2	2	0	572.2
Septische Enzephalopathie	12	7	5	348.31
Andere akute nicht-traumatische Hirnschädigung				
Nicht-traumatische intrakranielle Blutung	3	1	2	431
Akute leukämische Enzephalopathie	1	0	1	348.3
Trauma				
Polytrauma mit Schädelverletzung	7	2	5	959.8
Isolierte Schädelverletzung	7	1	6	959.0, 850.5, 801.0, 803.0
Trauma ohne Schädelverletzung	3	2	1	959.1 - 959.7
Schock				
Neurogener Schock	1	0	1	785.59
Andere				
Delir	3	2	1	293.0, 780.09
Verlängerte Sedierung bedingt durch starke Agitiertheit	5	2	3	293.0, 307.9

2. Primäres Outcome – Funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung

Es gab keinen Hinweis darauf, dass der initial gemessene GCS eine Effektmodifizierung auf das primäre Endresultat (funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung) der Intervention hervorbringt (Likelihood-Quotienten-Test: $p = 0,40$; allgemeines lineares Modell: $p = 0,53$ für den Interaktionsterm GCS x Intervention). Dies wird veranschaulicht in Abbildung 1. Die Abbildungen 1, 3 und 4 beschreiben jeweils den Interaktionseffekt des zu Beginn gemessenen GCS und der Intervention. Für jeden Plot steht die x-Achse für den initial gemessenen GCS. Die y-Achse steht für das jeweilige klinische Outcome, nach dessen Effektmodifizierung evaluiert wird. Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen können für jedes Level der Glasgow Coma Scale nachvollzogen werden. Die schattierte Fläche repräsentiert das 95% Konfidenzintervall. Kontinuierliche Unterschiede zwischen den Gruppen (parallele Linien) zeigen das Fehlen einer Interaktion auf. Der Behandlungseffekt blieb unabhängig vom Glasgow Coma Score konstant (Interaktion $p > 0,05$).

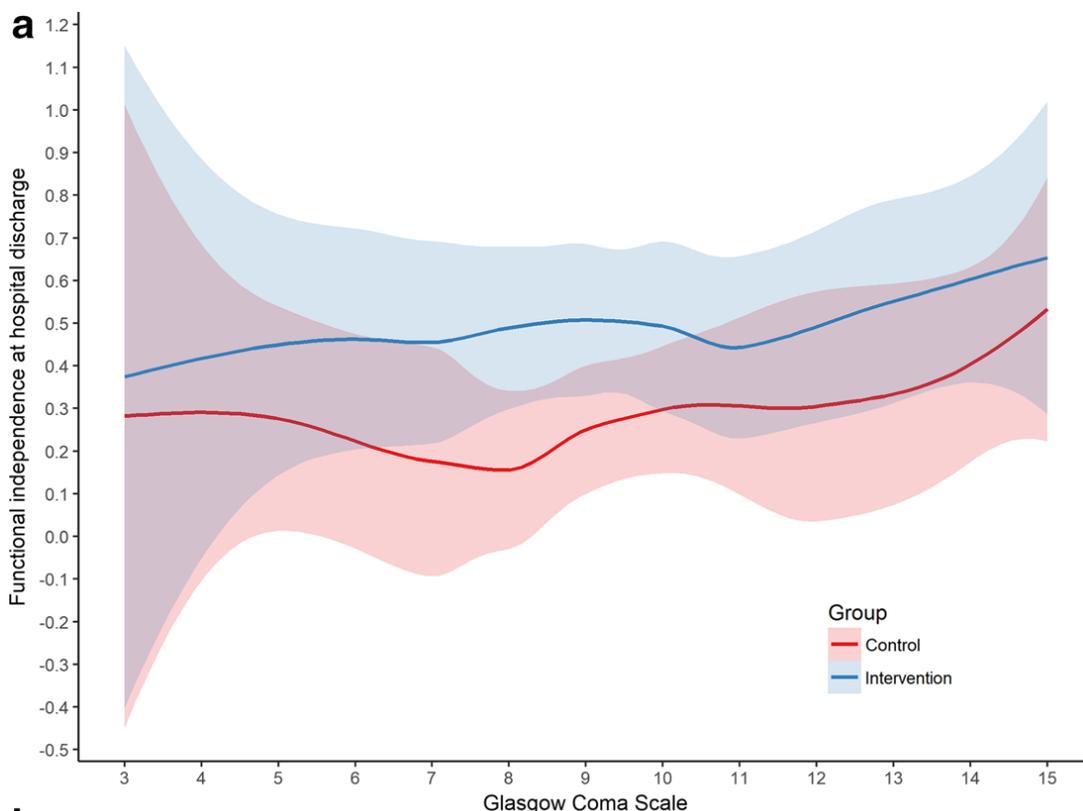


Abbildung 1) Wahrscheinlichkeit von funktioneller Unabhängigkeit bei unterschiedlichen GCS Niveaus. Diese wurde vom initialen GCS nicht modifiziert ($p = 0,53$ für Interaktionsterm GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

In GCS-basierten Subgruppenanalysen erhöhte die Intervention signifikant die funktionelle Unabhängigkeit bei Entlassung bei Patienten mit entweder sehr hohem oder sehr niedrigem GCS. In Abbildung 2 verdeutlicht ist der Effekt der gezielten Frühmobilisierung auf Patienten, gemessen anhand des Einflusses des initialen GCS auf funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung. Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde die Odds Ratio für funktionelle Unabhängigkeit in der Subgruppe von $GCS \leq 8$ und der Subgruppe $GCS > 8$ berechnet. Gezielte Frühmobilisierung erhöhte die Chance auf Unabhängigkeit signifikant, sowohl bei Patienten mit hohem (OR 2,29; 95% KI 1,11 - 4,71; $p = 0,025$), als auch niedrigem (OR 3,67; 95% KI 1,02 - 13,14; $p = 0,046$) GCS. Im ganzen Kollektiv gab es keinen Hinweis auf Effektmodifizierung der gezielten Frühmobilisierung durch den Glasgow Coma Score.

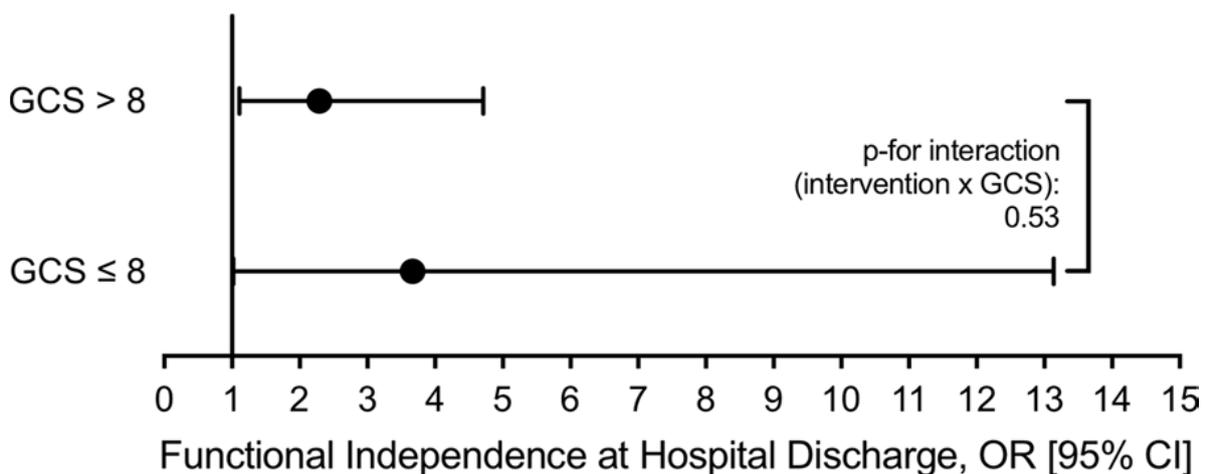


Abbildung 2) Odds Ratio für funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung: Odds Ratio 3,67, 95% KI 1,02 - 13,14, $p = 0,046$ für Glasgow Coma Score ≤ 8 ; Odds Ratio 2,29, 95% KI 1,11 - 4,71, $p = 0,025$ für Glasgow Coma Score > 8 (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

3. Sekundäres Outcome

Es gab ebenfalls keinen Hinweis, dass der initial gemessene GCS eine Effektmodifizierung auf die sekundären Outcomes der Intervention erzielt. Für die durchschnittlich erreichten Mobilisierungsniveaus des SOMS waren die Ergebnisse des Likelihood-Quotienten-Tests ($p = 0,33$), sowie die Interaktionstermanalysen im Regressionsmodell ($p = 0,17$ für Interaktionsterm GCS x Intervention) nicht signifikant, zu sehen in Abbildung 3.

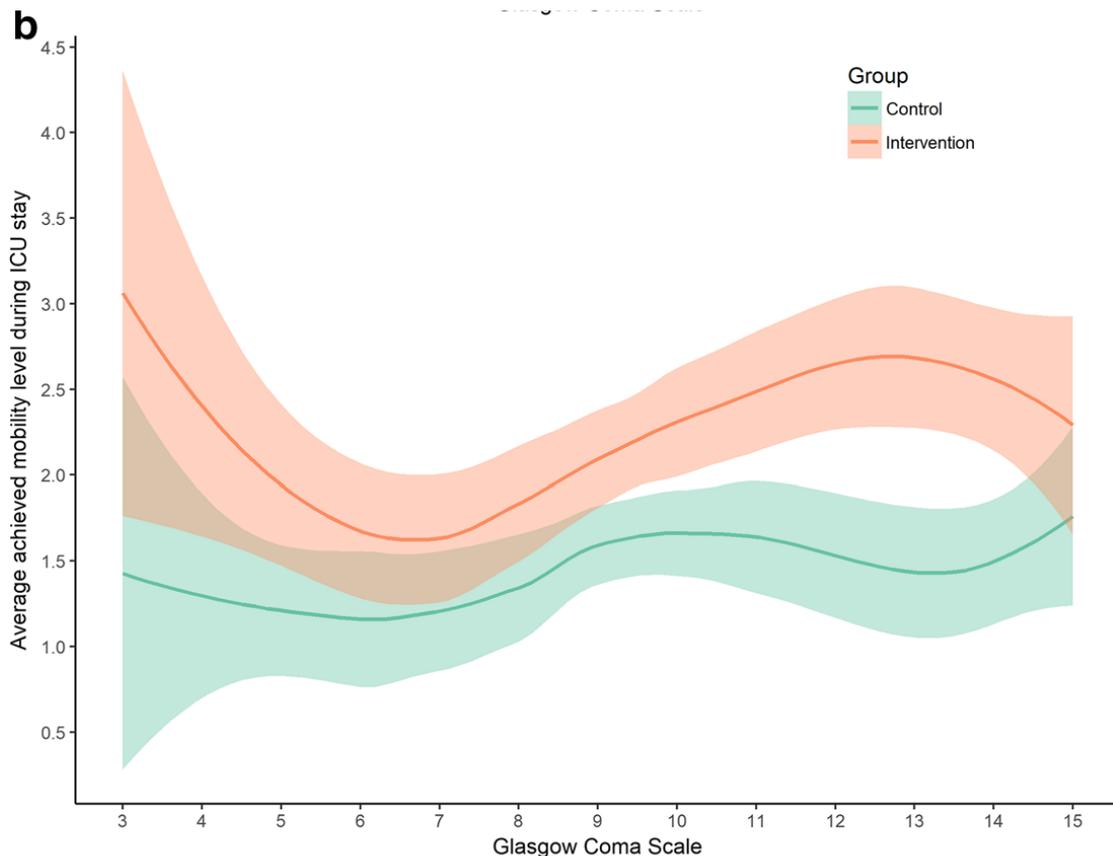


Abbildung 3) Durchschnittlich erreichtes Mobilisationsniveau während des ICU-Aufenthalts gegenüber dem Glasgow Coma Score. Das Mobilisationsniveau wurde ebenfalls nicht durch den GCS modifiziert ($p = 0,17$ für Interaktionsterm GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Zusätzlich zeigte sich keine Effektmodifizierung auf die Frühmobilisierung in Bezug auf Funktionalität (gemessen am Mini-modified functional independence measure (mmFIM) = 0 - 8) bei Entlassung (Likelihood-Quotienten-Test $p = 0,97$; Interaktionsterm GCS x Intervention $p = 0,96$), veranschaulicht in Abbildung 4.

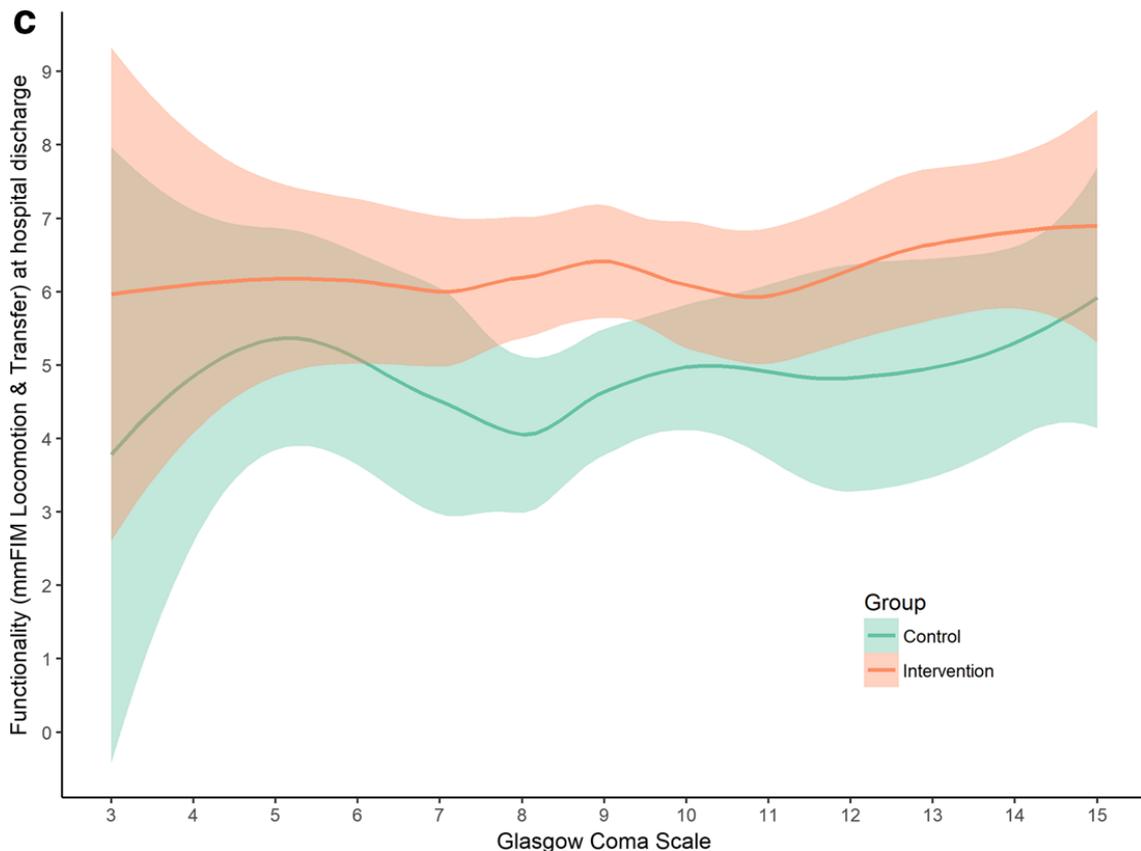


Abbildung 4) Funktioneller Status (anhand mmFIM) bei Krankenhausentlassung gegenüber dem Glasgow Coma Score. Auch hier lässt sich keine Effektmodifizierung erfassen ($p = 0,96$ für GCS hoch/niedrig x Intervention) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

4. Sensitivitätsanalysen

In der Interventionsgruppe begann die Mobilisation durchschnittlich am ersten Tag, in der Kontrollgruppe hingegen mehr als zwei Tage später ($p < 0,001$). Dies trifft auch auf die Subgruppe der Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand zu ($p = 0,014$). Im Vergleich mit Patienten mit einem hohen GCS jedoch war die Zeit bis zum Start der Mobilisierungsmaßnahmen in der Interventionsgruppe signifikant länger ($0,7 \pm 0,2$ Tage vs. $0,2 \pm 0,1$ Tage, $p = 0,008$). Die prognostizierten Wahrscheinlichkeiten, ein gewisses Mobilisierungslevel während des Intensivaufenthalts zu erreichen, sind in Abbildung 5 aufgezeigt. Dort lässt sich die prädiktive Wahrscheinlichkeit des longitudinalen Regressionsmodells der beiden Subgruppen erkennen, die ein spezifisches Mobilisationsniveau (SOMS 1 - 4) während ihres Aufenthalts erreichten. Durchgezogene Linien entsprechen der Kontrollgruppe, gepunktete Linien der Interventionsgruppe. Rot entspricht hierbei

passiver Mobilisierung (PROM) (Level 1), Blau entspricht Sitzen (Level 2), Grün steht für Stehen (Level 3) und Schwarz für Laufen (Level 4). Die linke Spalte entspricht Patienten mit einem Glasgow Coma Score größer gleich 8, die rechte Spalte entspricht Patienten mit einem Glasgow Coma Score kleiner als 8

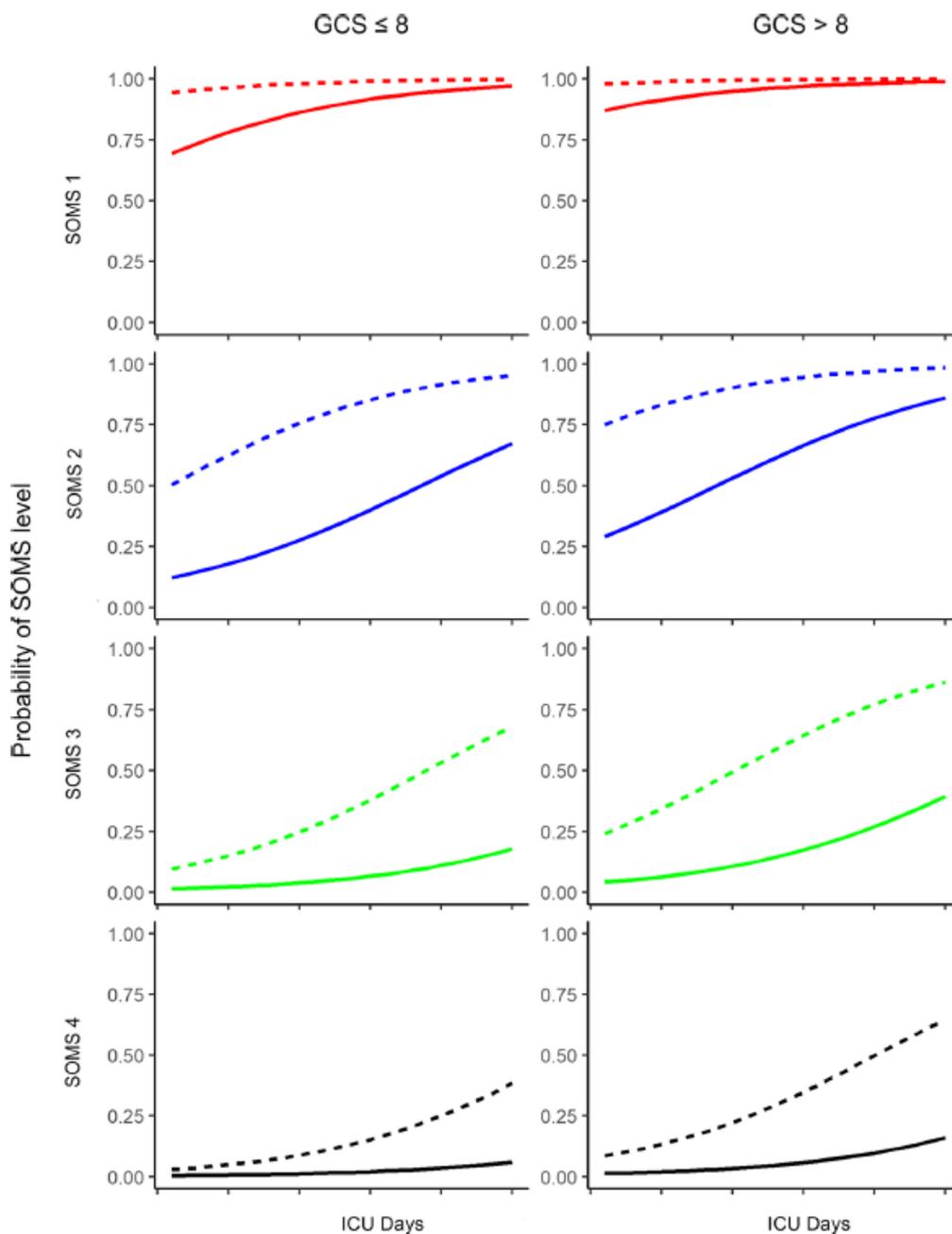


Abbildung 5) Prädiktive Wahrscheinlichkeit ein gewisses SOMS-Level zu erreichen. Rot = Passive Mobilisierung (PROM) (Level 1), Blau = Sitzen (Level 2), Grün = Stehen (Level 3), Schwarz = Laufen (Level 4) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Den initialen Glasgow Coma Score als kontinuierliche anstatt als binäre Variable zu verwenden, änderte ebenfalls nichts an den Ergebnissen unserer Analysen. Um dies

zu untersuchen wurde eine Modellvergleichsanalyse unter Verwendung des Likelihood-Quotienten-Tests durchgeführt und die Ergebnisse zeigten, dass sich das Modell für das Outcome der funktionellen Unabhängigkeit nicht verbesserte, wenn man einen Interaktionsterm von kontinuierlichem Glasgow Coma Score und Behandlungsgruppe ($p = 0,66$) hinzufügte. Der Haupteffekt der Frühmobilisierung war in einem GCS (kontinuierlich) adjustierten Modell statistisch signifikant ($p = 0,003$).

Bezüglich des durchschnittlich erreichten Mobilisierungsgrades und auch des funktionellen Status bei Krankenhausentlassung (sekundäre Endpunkte) wurde die Modellvergleichsanalyse ebenfalls unter Verwendung des Likelihood-Quotienten-Tests angewandt. Auch diese Ergebnisse kamen zu dem Schluss, dass es keine Verbesserung im Modell durch Hinzufügen eines Interaktionsterms von kontinuierlichem GCS und Behandlungsgruppe gibt ($p = 0,36$ für den durchschnittlichen Mobilisierungsgrad, $p = 0,97$ für Funktionalität bei Entlassung). Der Haupteffekt der Behandlung ist für beide sekundären Endpunkte statistisch signifikant in einem GCS (kontinuierlich) adjustierten Modell ($p < 0,001$ und $p < 0,001$).

Wenn die Daten des funktionellen Outcomes bei verstorbenen Patienten als 0 definiert wurden, änderte sich auch nichts an den Resultaten: Es gab keine Effektmodifizierung auf die funktionelle Unabhängigkeit ($p = 0,67$ für die Interaktion GCS x Intervention), sowie auf den funktionellen Status bei Klinikentlassung ($p = 0,75$ für Interaktion GCS x Intervention).

Um das Modell auf Confounder zu überprüfen, wurden Grenzwertoptimierungskurven (receiver operating characteristics = ROC) und deren area under the curve (AUC) berechnet, dargestellt in den Abbildungen 6 - 9. Die AUC von möglichen Confoundern der verschiedenen Blöcke waren: Patienteneigenschaften 74,9%, Komorbiditäten 76,5% und Scores 70,8%. Der Block Patienteneigenschaften berücksichtigt hierbei Alter, Geschlecht und die chirurgische Kategorie, in die die Patienten eingeteilt waren.

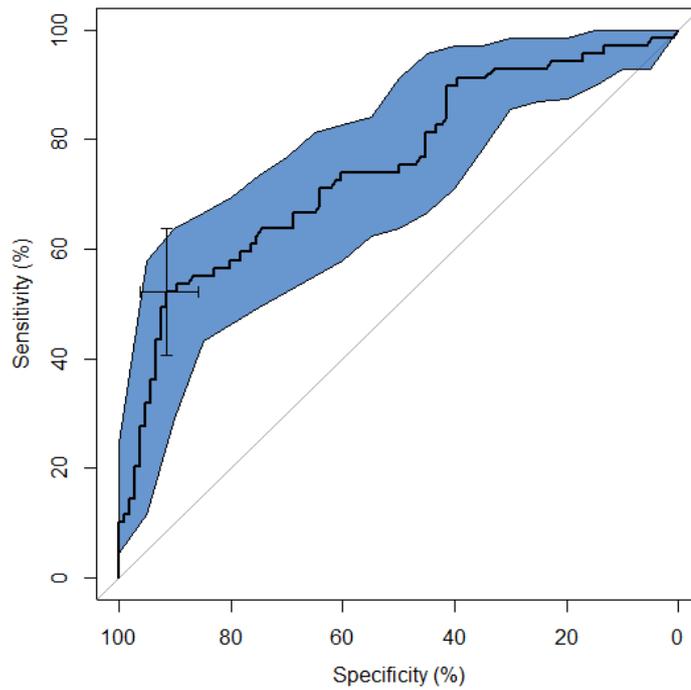


Abbildung 6) AUC für möglichen Confounder Patienteneigenschaften: AUC = 74,9% (95% KI 67 - 83%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)

Komorbiditäten beinhalteten alle Elemente des Charleson Komorbiditätsindex, welcher mit unterschiedlicher Wichtigung 19 Grunderkrankungen wie etwa Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus usw. bewertet.

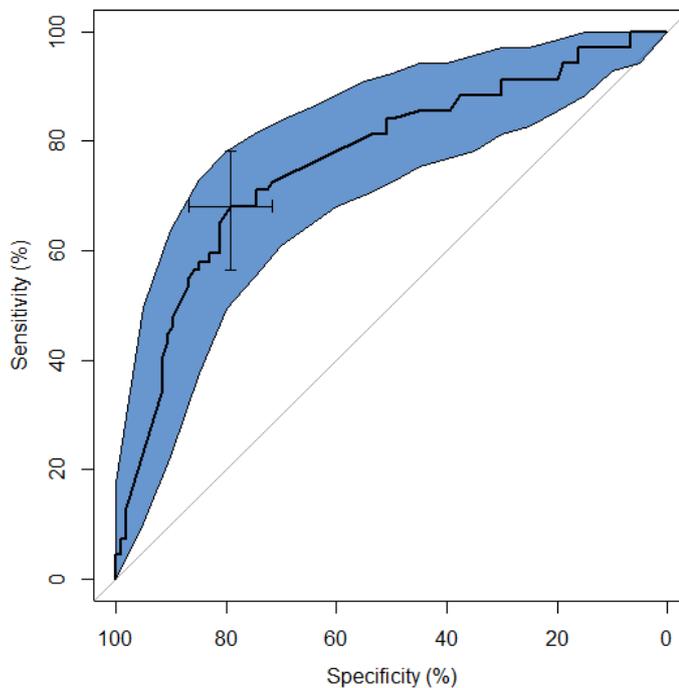


Abbildung 7) AUC für möglichen Confounder Komorbiditäten: AUC= 76,5% (95% KI 69 - 84%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)

Der letzte Block zu Scores beinhaltet den Barthel Score, APACHE II, den initial gemessenen Glasgow Coma Score, sowie den Procedural Severity Score.

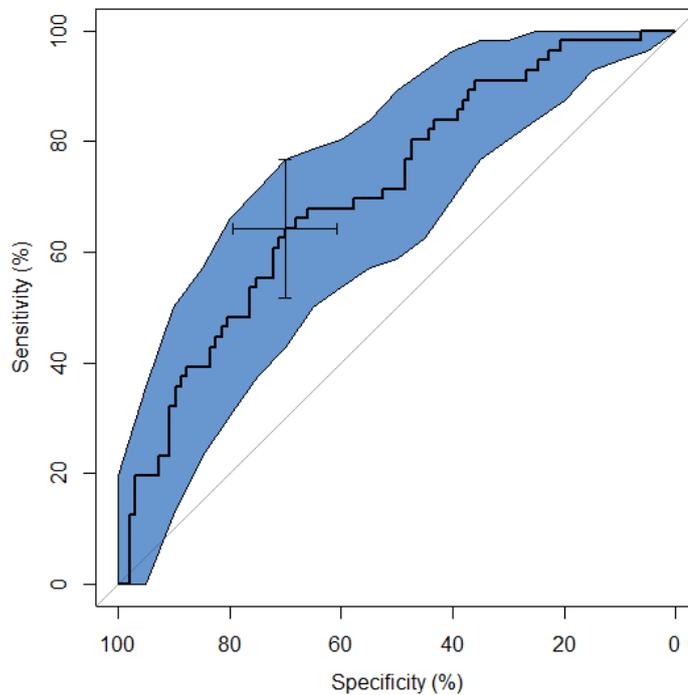


Abbildung 8) AUC für möglichen Confounder Scores: AUC = 70,8% (95% KI 62 - 79%)
(Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)

Zuletzt wurde auch für das endgültige, kombinierte Modell eine AUC für die Aussagekraft bezüglich der funktionellen Unabhängigkeit berechnet. Dieses Modell

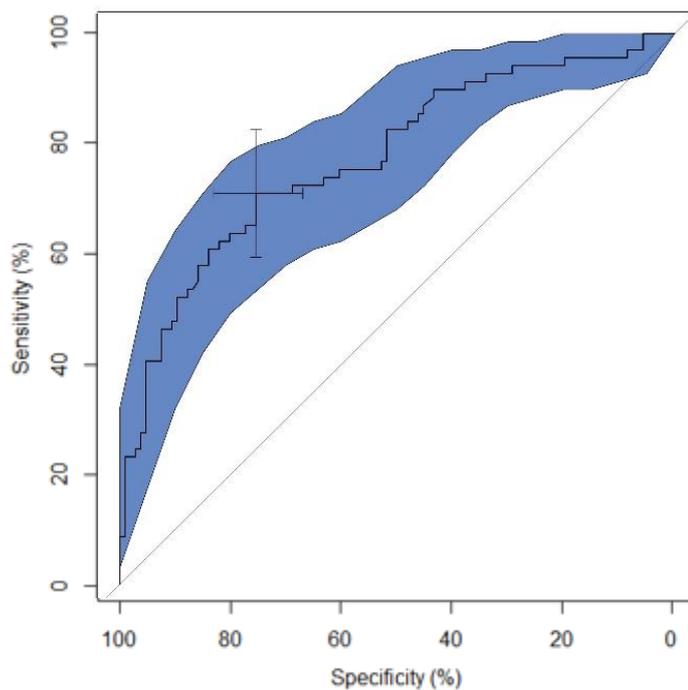


Abbildung 9) AUC für das endgültige Modell: AUC = 77% (95% KI 70% - 85%) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019)

beinhaltete gezielte Frühmobilisierung sowie Barthel Index, Apache II Score, den ersten ermittelten Glasgow Coma Score und den Procedural Severity Score.

In einem theoriebasierten Ansatz wurde untersucht, welche Faktoren neben der Frühmobilisierungsintervention ($p = 0,0112$) signifikanten Einfluss auf die funktionelle Unabhängigkeit im endgültigen Modell hatten. Diese sind Trauma ($p = 0,0004$), Alter ($p = 0,004$), andere Operationen (neurochirurgisch, orthopädisch, plastisch-chirurgisch; $p = 0,0098$) sowie Viszeralchirurgie ($p = 0,0313$), welche in Tabelle 7 aufgeführt sind. Entscheidend ist auch hier, dass der Glasgow Coma Score das Modell nicht beeinflusste ($p = 0,294$).

Tabelle 7) Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung (Primäres Outcome) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

	Odds Ratio	Unteres 95%KI	Oberes 95%KI	P-Wert
Intervention	2.46	1.23	4.95	0.011
Alter	0.97	0.95	0.99	0.004
Trauma	0.09	0.02	0.34	< 0.001
Gefäßchirurgie	0.27	0.07	1.06	0.061
Viszeralchirurgie	0.26	0.08	0.89	0.031
Internistisch/Neurologisch	0.41	0.07	2.58	0.345
Andere Operationen	0.09	0.02	0.56	0.010
Barthel Score	1.09	0.99	1.2	0.081
Glasgow Coma Score	1.07	0.94	1.22	0.294

Die gezielte Frühmobilisierung war auch signifikant mit dem mittleren erreichten SOMS ($p < 0,001$) und funktionellem Status bei Krankenhausentlassung assoziiert ($p < 0,001$), während der GCS unser Modell nicht beeinflusste ($p = 0,12$ für mittleren erreichten SOMS und $p = 0,54$ für funktionellen Status).

In Tabelle 8 ist zu erkennen, dass der Behandlungseffekt der Intervention statistisch signifikant ist. Für die Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe steigt das durchschnittlich erreichte Mobilitätslevel um 0,62 Einheiten an (95% KI: 0.39 - 0,85). Für jeden gestiegenen Punkt auf der Glasgow Coma Scale steigt das mittlere erreichte

Mobilitätslevel im Schnitt um 0,04 (95% KI: -0,01 - 0,08), jedoch ohne statistische Signifikanz (p = 0,12).

Tabelle 8) Theoriebasierter Ansatz für durchschnittlich erreichtes Mobilitätslevel (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

	Schätzwert	Unteres 95% KI	Oberes 95% KI	P-Wert
Intervention	0.62	0.39	0.85	< 0.001
Trauma	-0.45	-0.88	-0.02	0.042
Gefäßchirurgie	0.1	-0.37	0.56	0.69
Viszeralchirurgie	-0.29	-0.71	0.13	0.18
Internistisch/Neurologisch	0.13	-0.47	0.73	0.67
Andere Operationen	-0.14	-0.73	0.46	0.65
APACHE II	-0.03	-0.04	-0.01	0.003
Glasgow Coma Score	0.04	-0.01	0.08	0.12

In Tabelle 9 ist der gleiche Ansatz bezogen auf den funktionellen Status bei Krankenhausentlassung (mmFIM) dargestellt. Auch hier bleibt der Behandlungseffekt statistisch signifikant. Der mmFIM stieg in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe im Schnitt um 1,19 Einheiten (95% KI 0,51 - 1,87). Für jeden gestiegenen Punkt auf der Glasgow Coma Scale stieg auch der mmFIM um 0,04 Einheiten an (95% KI: -0,09 - 0,17) und bleibt auch hier somit statistisch nicht signifikant (p = 0,54).

Tabelle 9) Theoriebasierter Ansatz für funktionellen Status bei Krankenhausentlassung (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

	Schätzwert	95% KI Niedrig	95% KI Hoch	P-Wert
Intervention	1.19	0.51	1.87	< 0.001
Alter	-0.01	-0.03	0.01	0.15
Trauma	-2.54	-3.75	-1.33	< 0.001
Gefäßchirurgie	-1.09	-2.4	0.22	0.10
Viszeralchirurgie	-1.64	-2.8	-0.49	0.006
Internistisch/Neurologisch	-0.83	-2.56	0.89	0.34
Andere Operationen	-2.31	-4.04	-0.58	0.010
Barthel Score	0.1	0.04	0.15	< 0.001
Glasgow Coma Score	0.04	-0.09	0.17	0.54

Schließlich wurde außerdem die Relative Importance der verschiedenen Faktoren untersucht, jeweils für die sekundären Endpunkte, sprich für das durchschnittlich

erreichte Mobilitätslevel und für den funktionellen Status bei Entlassung (vgl. Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10) Relative Importance der Intervention auf das durchschnittlich erreichte Mobilitätslevel (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Durchschnittliches Mobilitätslevel während Intensivaufenthaltes			
	Relative Importance		Relative Importance
Intervention	48.1 %	Intervention	48.1%
Chirurgische Kategorie	24.6 %	Chirurgische Kategorie	24.5%
APACHE II	18.8 %	APACHE II ohne GCS	14.3%
GCS	8.5 %	GCS	13.0%
Total	100 %	Total	100 %

Tabelle 11) Relative Importance der Intervention auf den funktionellen Status nach Klinikentlassung (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Funktioneller Status nach Krankenhausentlassung	Relative Importance
Intervention	29.7 %
Chirurgische Kategorie	40.9 %
Alter	4.7 %
Barthel	22.5 %
GCS	2.2 %
Total	100 %

5. Aussagen zur Power

Um die nötige Power für diese Post-hoc-Analyse zu berechnen, wurde eine a priori Poweranalyse durchgeführt, bevor statistische Vergleiche zwischen den Gruppen angestellt wurden. Die Poweranalyse basierte auf der Anzahl an Probanden des SOMS Trials mit $GCS \leq 8$ und $GCS > 8$ (60 und 140 Patienten respektive) und auf der Effektgröße der gezielten Frühmobilisierung, die wir in der SOMS Kohorte bezüglich der funktionellen Unabhängigkeit beobachteten (Schaller, Anstey et al. 2016).

Wir berechneten im Vorhinein, dass die Studie mit einer Power = 0,80 einen Interaktionseffekt von Cohen $W = 0,23$ für die Interventionsgruppe x GCS Interaktion finden lässt, zu erkennen in Tabelle 12.

Tabelle 12) Chi-Quadrat-Test Analyse (Cohen J, 1988) (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Power	N	W	Chi-Quadrat	DF	Alpha	Beta
0.80000	200	0.2335	10.9026	3	0.05000	0.20000

Ausgehend von dem Effekt, der im SOMS-Trial beobachtet werden konnte, wurde bei der Kontrollgruppe eine Wahrscheinlichkeit für funktionelle Unabhängigkeit von 0,15 und bei der SOMS-Interventionsgruppe eine Wahrscheinlichkeit von 0,25 geschätzt (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13) Berechnungen zur Power (Schaller, Scheffenbichler et al. 2019).

Gruppe	Wahrscheinlichkeit des Ansprechens	
	Nullhypothese (Keine Interaktion)	Alternativhypothese (Mit Interaktion)
Kontrollgruppe + hoher GCS	0.15	0.16
Kontrollgruppe + niedriger GCS	0.15	0.13
Interventionsgruppe + hoher GCS	0.25	0.32
Interventionsgruppe + niedriger GCS	0.25	0.18

Die Überlegungen zum Stichprobenumfang für die Studie wurden ursprünglich basierend auf dem Behandlungseffekt für die SOMS-Studie erstellt. Dennoch ist die Studiengröße auch für diese Studie und ihre Hypothese ausreichend, um auch einen kleinen bis mittelgroßen Effektgrößenmodifikator zu erkennen. Die aufgezeigten Daten geben Hinweis darauf, dass die Effektgröße der gezielten Frühmobilisierung noch größer ist als zuvor angenommen. Die post-hoc Effektgrößenberechnung zeigt eine Effektgröße von 0,48, also die Wahrscheinlichkeit für die Interventionsgruppe funktionelle Unabhängigkeit zu erreichen. Demnach hat auch diese Analyse genügend Power.

VIII. Diskussion

1. Beobachtungen der Studie

In dieser Post-hoc-Analyse der SOMS-Studie zur zielgerichteten Frühmobilisierung wurde kein Unterschied in der Effektivität der Intervention detektiert. Selbst bei getrübttem Bewusstseinszustand, der bei Aufnahme in die Studie anhand der Glasgow Coma Scale gemessen wurde, blieb der Behandlungseffekt signifikant (Schaller, Anstey et al. 2016, Schaller, Scheffenbichler et al. 2019). Die Beobachtung, dass eine gezielte, frühe Mobilisierung die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Patienten mit anfänglicher Bewusstseinsstörung das Krankenhaus funktionell unabhängig verlassen, ist klinisch bedeutsam.

Es gibt bis dato keine randomisierte, kontrollierte Studie, die die Auswirkungen einer frühen Mobilisierung bei neurologischen Intensivpatienten untersucht (Fuest and Schaller 2018). In Beobachtungsstudien mit Patienten auf einer neurologischen Intensivstation wurde festgestellt, dass eine frühe Mobilisierung mit einer geringeren Morbidität auf der Intensivstation verbunden ist (Lee, Waak et al. 2012, Titsworth, Hester et al. 2012). Die Daten der eingangs schon erwähnten randomisierten, kontrollierten AVERT-Studie, die auf einer Stroke Unit durchgeführt wurde, deuten wiederum darauf hin, dass eine sehr frühe Mobilisierung für Patienten mit Apoplex schädlich ist. Diese Daten gelten aber möglicherweise nicht für Patienten, die auf einer Intensivstation aufgenommen werden (Langhorne, Collier et al. 2018, Li, Zhang et al. 2018).

2. Einfluss von Dosis und Häufigkeit von Intervention

Das AVERT-Trial präsentierte in seiner Post-hoc-Analyse, dass die Häufigkeit einer Mobilisierung einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten nehmen kann (Bernhardt, Churilov et al. 2016). Zu inkongruenten Ergebnissen gelangten Paton et al. in einer Post-hoc-Analyse einer prospektiven Kohortenstudie, in der das Mobilisationsniveau von 194 Patienten anhand der ICU Mobility Scale kategorisiert wurde. Die Autoren erhoben ein 6-Monats Follow-Up der Patienten und detektierten, dass das Erreichen von höheren Leveln auf der ICU Mobility Scale ein unabhängiger Prädiktor für einen verbesserten Gesundheitsstatus ist, die Häufigkeit der Mobilisierung jedoch nicht (Paton, Lane et al. 2021). Ob die Dosis, sprich das Niveau

und die Dauer der Intervention die Umstände der Patienten bei Entlassung verändert, thematisierte 2021 eine multizentrische prospektive Kohortenstudie. Hierbei war der primäre Endpunkt die Entlassung der Patienten in eine weiterführende Pflegeinstitution oder Hospiz, oder der Tod vor Entlassung aus der Studienklinik. Hohe Dosen von Frühmobilisierung waren signifikant mit einer niedrigeren Chance assoziiert, in eine dieser Einrichtungen entlassen zu werden (anstelle der Entlassung nach Hause). Das Erreichen von einer Hoch-Dosis-Mobilisationstherapie unterschied sich aber in den einzelnen Zentren. So erreichte das Zentrum in den USA grundsätzlich eine höhere Dosis als die europäischen Zentren (Scheffenbichler, Teja et al. 2021). Die große Heterogenität von Frühmobilisierung wurde schon früher beschrieben und ist ein zentraler Punkt in der Frage, wieso zielgerichtete Frühmobilisierung nach wie vor Probleme in der Implementierung bereitet. Sie spielt insbesondere auch bei der Adressierung von Barrieren eine Rolle.

3. Barrieren der Frühmobilisierung

Es konnten bisher verschiedene Barrieren identifiziert werden. Hämodynamische Instabilität und Nierenersatzverfahren, jedoch besonders ein reduzierter Bewusstseinszustand beispielsweise im Rahmen von Sedierung, sowie endotracheale Intubation spielen eine große Rolle (Garzon-Serrano, Ryan et al. 2011, Dubb, Nydahl et al. 2016, Parry, Knight et al. 2017, Akhtar and Deshmukh 2021). Bezüglich institutioneller Barrieren stehen hauptsächlich fehlende Standardisierung und Konzepte zur Diagnostik und Therapie sowie nicht ausreichendes Personal der Umsetzung im Weg (Dubb, Nydahl et al. 2016, Parry, Knight et al. 2017, Clarissa, Salisbury et al. 2019, Akhtar and Deshmukh 2021). Auch scheint es eine Diskrepanz zu geben, je nachdem welches Personal der Intensivstation die Mobilitätseinstufung der Patienten durchführt. In einer Umfrage, die sich an deutschsprachiges Intensivpersonal richtete, geben Physiotherapeuten in zehn fiktiven Szenarios zur Mobilisation Patienten einen signifikant höheren ICU Mobility Score an als Pflegepersonal und Ärzte (Hodgson, Needham et al. 2014, Hermes, Nydahl et al. 2020).

In der Einrichtung, in der Teile der Originalstudie durchgeführt wurden, erreichten die Physiotherapeuten ein signifikant höheres Mobilisierungsniveau als das Pflegepersonal. Die größte Barriere für die Physiotherapie stellten neurologische

Beeinträchtigungen bei der Durchführung einer frühen Mobilisierungstherapie dar (Garzon-Serrano, Ryan et al. 2011).

Diese Post-hoc-Analyse legt nahe, dass Intensivpatienten mit beeinträchtigtem Bewusstseinszustand sicher und effektiv frühzeitig mobilisiert werden können. Bemerkenswert ist, dass die Sub-Kohorten von Patienten mit $GCS \leq 8$ und $GCS > 8$ ähnliche Mobilisierungsmuster aufwiesen, jedoch die passive Mobilisierung (Passive Range of Motion – PROM) bei Patienten mit niedrigem Glasgow Coma Score später eingeleitet wurde. Die Gründe für den verzögerten Beginn der Mobilisierung sind unklar. Möglicherweise fällt die bereits angemerkte zögerliche Mobilisierung bei eingetrübtem Patientengut auch bei passiver Bewegung ins Gewicht (Zanni, Korupolu et al. 2010, Garzon-Serrano, Ryan et al. 2011, Moss, Nordon-Craft et al. 2016). Auch die bestehenden Zweifel über die Effektivität einer sehr frühen Mobilisierungstherapie (d.h. innerhalb von 24h) bei Schlaganfallpatienten außerhalb der Intensivstation könnten dazu beigetragen haben (AVERT Trial Collaboration group (2015), Langhorne, Collier et al. 2018).

4. Passive Mobilisierung (PROM)

Die gute Durchführbarkeit der Frühmobilisierung und der beobachtete Nutzen könnten zum Teil mit dem ersten Schritt des SOMS-Algorithmus, PROM und aufrechte Position im Bett, zusammenhängen. Dieser wurde bei fast allen Patienten in der Gruppe der gezielten Frühmobilisierung angewendet, im Durchschnitt mehr als zwei Tage früher als in der Kontrollgruppe. PROM hat sehr wenige Kontraindikationen und kann daher unabhängig vom Bewusstseinszustand eines Patienten praktiziert werden (Koch, Fogarty et al. 1996, Zanni, Korupolu et al. 2010, Clavet, Hebert et al. 2011, Clavet, Doucette et al. 2015). Selbst bei Patienten mit erhöhten Hirndrücken und konsekutiv reduziertem Bewusstseinszustand lässt sich PROM sicher durchführen (Brimioule, Moraine et al. 1997, Roth, Stitz et al. 2013).

Im Einklang mit diesen Spekulationen über die Effektivität einer frühzeitigen passiven Bewegungstherapie reduzierte PROM nach akutem Schlaganfall als Teil eines strukturierten Programms Ödeme, vergrößerte den Bewegungsumfang und verbesserte die Funktion der oberen Extremitäten und die Aktivitäten des täglichen Lebens (Kim, Lee et al. 2014). In einem Statement der ESCIM wurde bereits im Jahr 2008 festgelegt, dass PROM bzw. kontinuierliche passive Bewegung (continuous passive motion = CPM) in den Guidelines für Physiotherapie auf der Intensivstation als

elementarer Bestandteil enthalten sein soll (Gosselink, Bott et al. 2008). In einem Expertenkonsens zur sicheren Durchführung von Frühmobilisierung werden bei fast allen neurologischen und neurochirurgischen Erkrankungen Aktivitäten, die im Bett durchgeführt werden (inkl. PROM), als sicher eingestuft (Hodgson, Stiller et al. 2014). Passive Bewegungstherapie kann die Muskelregeneration durch Aktivierung von Satellitenzellen fördern (Relaix and Zammit 2012). Darüber hinaus kann PROM mit wiederholter propriozeptiver Stimulation eine Reorganisation der sensomotorischen Vernetzung induzieren und die Erregbarkeit der kortikomotorischen Bahnen beeinflussen (Carel, Loubinoux et al. 2000, Edwards, Thickett et al. 2002). Die Stimulation des zerebralen Cortex durch passive Bewegung könnte außerdem dazu beitragen, die Sedierung der Patienten kurzfristig abzuflachen. Eine Unterbrechung der Sedierung sorgt möglicherweise für eine Verkürzung der Dauer der mechanischen Ventilation sowie zu verkürztem Aufenthalt auf Intensivstation und reduziert somit vermutlich ebenfalls unerwünschte Nebenwirkungen wie ICU-AW (Kress, Pohlman et al. 2000, Mehta, Meade et al. 2016).

Obwohl PROM bei Patienten mit und ohne Bewusstseinsbeschränkung sicher angewandt werden kann, kam es auch in dem hier analysierten Kollektiv bei Patienten mit Bewusstseinsstrübung im Vergleich zu Patienten ohne Abweichung zu einer signifikanten Verzögerung des Mobilisierungsbeginns - auch in der Interventionsgruppe.

5. Beginn der Frühmobilisierung

Die Daten deuten darauf hin, dass ein früher Beginn der Mobilisationstherapie auf der Intensivstation der Schlüssel zum Erfolg ist, da Studien, die ihre (selbst sehr intensiven) Interventionen später als 72 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation begannen, im Vergleich zu frühen Interventionen keinen positiven Effekt auf die funktionellen Ergebnisse zeigen konnten (Schweickert, Pohlman et al. 2009, Morris, Berry et al. 2016, Moss, Nordon-Craft et al. 2016, Schaller, Anstey et al. 2016, McWilliams, Jones et al. 2018, Wright, Thomas et al. 2018).

Mit der Frage nach dem idealen Zeitpunkt für den Beginn einer frühen Mobilisationstherapie beschäftigten sich 2019 Ding et al. In einer Metaanalyse wurden insgesamt 15 Studien (inklusive des Patientenkollektivs dieser Arbeit) mit 1726 Patienten untersucht, um herauszufinden, ob sich die Ausprägung von ICU-AW und die Dauer der mechanischen Ventilation mit dem Beginn der Frühmobilisierung

änderte. Der beste Zeitpunkt, um das Auftreten von ICU-AW zu reduzieren, waren 72-96h nach Beginn der maschinellen Beatmung, gefolgt von 48 - 72h. Um die Dauer der Beatmung zu reduzieren, sollte die Frühmobilisierung 48 - 72h, möglicherweise auch < 24h initiiert werden. Zusammengefasst empfehlen die Autoren einen Beginn der Mobilisationsmaßnahmen zwischen 48 - 72h nach Aufnahme der künstlichen Beatmung (Ding, Zhang et al. 2019). Dies bekräftigt die Annahme, dass Frühmobilisierung in jedem Fall - auch als PROM - innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation erfolgen sollte.

6. Eingeschränkter Bewusstseinszustand

Bei der Randomisierung wurden Patienten mit erhöhtem intrakraniellm Druck und solche mit einem GCS-Motor-Score < 5 unmittelbar nach der Verletzung ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise ist analog zu anderen Studien (Schweickert, Pohlman et al. 2009, Hodgson, Bellomo et al. 2015, Morris, Berry et al. 2016, Moss, Nordon-Craft et al. 2016, McWilliams, Jones et al. 2018, Wright, Thomas et al. 2018). Nach der initialen Reanimation und dem Abschluss der hämodynamischen Stabilisierung und nach einem spontanen Aufwachversuch hatten jedoch fünf Patienten einen GCS von 3 und 4 unmittelbar nach der Randomisierung. 39 Patienten hatten einen GCS \leq 7. Die beobachtete Effektstärke der Frühmobilisierung war höher, als in der vorher durchgeführten Powerberechnung erwartet. Die Daten zeigen, dass in der Untergruppe der Patienten mit einem GCS \leq 8 eine frühe, gezielte Mobilisierung die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung verbesserte (Odds Ratio 3,67, 95% CI 1,02 - 13,14; $p = 0,046$). Interessanterweise war diese Odds Ratio sogar numerisch höher als in der Gruppe der Patienten mit GCS > 8 (OR 2,29; 95% CI 1,11 - 4,71; $p = 0,025$), was die Ansicht unterstützt, dass in dieser Post-hoc-Analyse sinnvolle Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Der Glasgow Coma Score wurde als Proxy für den primären neurologischen Insult verwendet. Ein Kopftrauma war der häufigste Mechanismus und wurde bei 23% der Patienten mit Bewusstseinsstörung beobachtet. Bei einem von sechs Patienten wurde eine dokumentierte zerebrovaskuläre Erkrankung diagnostiziert, während bei 21% der Patienten mit Bewusstseinsstörung kein struktureller Mechanismus der Störung identifiziert werden konnte, und man kann spekulieren, dass eine toxische metabolische Enzephalopathie oder Medikamentenwirkungen dazu beigetragen haben könnten.

7. Limitationen

Diese Arbeit hat mehrere Limitationen. Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse von Daten aus der SOMS-Studie, und der Alpha-Fehler wurde für Mehrfachtests nicht kontrolliert. Trotz ausreichender Power dieser Post-hoc-Analyse war die übergeordnete SOMS-Studie ursprünglich nicht für Interaktions- und Subgruppenanalysen vorgesehen. Weiterführende Studien werden notwendig sein, um personalisierte Mobilisierungsinterventionen für Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand zu erstellen. Außerdem wurde diese Studie auf der chirurgischen Intensivstation durchgeführt, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht für alle intensivpflichtigen Patienten verallgemeinerbar sind. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die vor der Klinikaufnahme funktionell unabhängig waren. Dementsprechend bleibt die Frage offen, ob auch Patienten, die vor Aufnahme in eine Klinik bereits funktionell abhängig waren, ebenfalls im gleichen Maße von einer Frühmobilisierung profitieren würden. Schließlich wurde die Bewertung der Glasgow Coma Scale unmittelbar nach der Randomisierung bei intubierten Patienten durchgeführt. Der ermittelte Glasgow Coma Score liefert möglicherweise eine geringere Auflösung der Verbalreaktion im Vergleich zur GCS-Bewertung bei Patienten ohne Endotrachealtubus.

8. Ausblick

In den letzten Jahren ist die Datenlage immer eindeutiger zugunsten zielgerichteter Frühmobilisierung geworden. Sowohl auf internistischen wie auch chirurgischen und neurologischen Intensivstationen wird die frühe Mobilisation von Patienten insgesamt befürwortet, was von diversen Metaanalysen unterstützt wird (Langhorne, Collier et al. 2018, Ding, Zhang et al. 2019, Zhang, Hu et al. 2019, Menges, Seiler et al. 2021). Auch in verschiedenen Leitlinien wird eine frühzeitige Aktivität auf Intensivstationen empfohlen (Gosselink, Bott et al. 2008, Bein, Bischoff et al. 2015). Dennoch fehlt es nach wie vor an standardisierten internationalen Guidelines speziell für die Implementierung von Mobilisierungsprogrammen und die generelle Evidenz für Frühmobilisierung wird weiterhin als eher niedrig klassifiziert (Clarissa, Salisbury et al. 2019, Menges, Seiler et al. 2021). Weitere Studien, auch für selektiertes Patientengut, veröffentlichten bereits ihre Studienprotokolle und sollten in den kommenden Jahren mit ihren Resultaten an die Öffentlichkeit treten.

Das lang erwartete TEAM-Trial, das bereits 2018 mit der Rekrutierung begann, hat dieses nun komplettiert und im November 2022 veröffentlicht. Es wurden insgesamt 750 Patienten aus vier verschiedenen Ländern in die multizentrische, randomisiert-kontrollierte Untersuchung eingeschlossen (TEAM Study Investigators 2022). Die Intervention, die bereits in vorher veröffentlichten Pilotstudien erprobt wurde, führte man an ventilierten Patienten bereits ab dem ersten Tag von Studienaufnahme bis einschließlich Tag 28 durch (Hodgson, Bailey et al. 2016). Der Algorithmus orientierte sich an der ICU-Mobility Scale und folgt einem ähnlichen Schema wie der hier angewandte SOMS-Algorithmus. In einem Follow-Up Protokoll wurde schließlich evaluiert, ob es einen Unterschied der Mortalität und der krankenhaushausfreien Tage zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gibt (TEAM Study Investigators 2022). Hierbei konnte zwischen beiden Gruppen kein Unterschied im primären Outcome detektiert werden, und man beobachtete ein erhöhtes Auftreten von medizinischen Komplikationen in der Interventionsgruppe, die auf die Mobilisierung zurückgeführt werden konnten. Zu beachten ist jedoch, dass beide Gruppen eine Mobilisierung erhielten ($20,8 \pm 14,6$ Minuten vs. $8,8 \pm 9,0$ Minuten) und die Patienten in beiden Gruppen zügig innerhalb des ersten Tages nach Studienaufnahme von Physiotherapeuten evaluiert und geübt wurden. Dabei wurde in der Interventionsgruppe jeweils das höchste mögliche Niveau als Mobilisationsziel realisiert, was im dem frühen Stadium der intensivpflichtigen Erkrankung möglicherweise keinen Benefit bringt. Wie auch schon die Post-hoc Analyse des AVERT-Trials suggeriert könnten auch hier die Intensität und die Dauer der Aktivität eine größere Rolle spielen und sollten auch weiterhin intensiv untersucht werden (Bernhardt, Churilov et al. 2016).

Möglicherweise wird man sich in Zukunft auch, nicht zuletzt aufgrund des ubiquitären Fachkräftemangels, diverser sekundärer Hilfsmittel zur Umsetzung der Frühmobilisierung bedienen. Automatische Mobilisationsschienen und auch der sog. Kipptisch werden bereits insbesondere bei Patienten mit kritischen neurologischen oder neurochirurgischen Verletzungen eingesetzt (Toccolini, Osaku et al. 2015, Frazzitta, Zivi et al. 2016, Bartolo, Bargellesi et al. 2017, Bohannon and Green 2021, Mac-Thiong, Richard-Denis et al. 2021). Ergometrische Verfahren, die auch passiv im Bett angewendet werden können, werden aktuell untersucht (Kho, Molloy et al. 2019). Und auch robotisch-assistierte Frühmobilisierung ist in Zukunft denkbar. Sowohl an der Charité Berlin als auch an der Ludwig-Maximilians-Universität München wird

derzeit mit einem Robotik-System, das Kipptisch und eine Mobilisation der Beine kombiniert, auf anästhesiologisch geführten Intensivstationen geforscht (Fischer 2022, Reactive-Robotics 2022, Schaller 2022).

Diese Post-hoc-Analyse suggeriert, dass besonders Patienten mit eingeschränktem Bewusstseinszustand von zügiger Mobilisation nach Intensivaufnahme profitieren. Dies ist im Besonderen aktuell, da nicht zuletzt durch die weiterhin grassierende COVID-19 Pandemie die Beatmung und somit Langzeitsedierung von Patienten einen großen Stellenwert auf internationalen Intensivstationen innehat. Weitere Studien mit ähnlichem Patientengut sollten jedoch durchgeführt werden, um die Datenlage zu erweitern und schließlich die Zugänglichkeit und Etablierung von zielgerichteter Frühmobilisierung zu fördern.

IX. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, anhand Daten der vorher veröffentlichten randomisierten, kontrollierten SOMS-Studie im Rahmen einer Post-hoc-Analyse zu untersuchen, ob die Intervention der gezielten Frühmobilisierung auch bei Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein signifikant und relevant bleiben würde (Schaller, Anstey et al. 2016, Schaller, Scheffenbichler et al. 2019) - das Bewusstseinsniveau wurde hierbei anhand des Glasgow Coma Scores gemessen.

Es wurden diverse statistische Modelle auf den Interaktionsterm (GCS x Intervention) angewandt, um die Hypothese zu testen, dass der Glasgow Coma Score den Effekt der Intervention verändert. Das primäre Outcome wurde als funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung definiert (mmFIM = 8) und das sekundäre Outcome als durchschnittlich erreichtes Mobilisierungsniveau während des Intensivaufenthalts (SOMS) und als funktioneller Status bei Entlassung aus der Klinik (mmFIM).

Zweihundert Patienten wurden in die Intention-to-Treat Analyse einbezogen. Der signifikante Effekt der frühen, zielgerichteten Mobilisierung war über alle GCS-Stufen hinweg konstant, ohne Hinweise auf eine Effektmodifikation, sowohl für den primären Endpunkt funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung ($p > 0,05$) als auch für den während des Intensivaufenthalts durchschnittlich erreichten Mobilitätsgrad ($p > 0,05$) und den funktionellen Status bei Krankenhausentlassung, gemessen an der funktionellen Unabhängigkeit ($p > 0,05$). Bei Patienten mit einem niedrigen GCS verzögerte sich der Start für die erste Mobilisierungstherapie ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,2 \pm 0,1$ Tage, $p = 0,008$). Die zielgerichtete Frühmobilisierung erhöhte die funktionelle Unabhängigkeit bei Krankenhausentlassung auch bei Patienten mit einem $GCS \leq 8$ signifikant (OR 3,67; 95% CI 1,02-13,14; $p = 0,046$).

Zusammenfassend deutet diese Post-hoc-Analyse einer randomisierten kontrollierten Studie darauf hin, dass eine frühzeitige, zielgerichtete Mobilisierung, die innerhalb von 72h nach der Aufnahme auf der Intensivstation bei Patienten mit beeinträchtigtem initialem Bewusstseinszustand ($GCS \leq 8$) eingeleitet wird, nicht schädlich, sondern effektiv ist.

X. Abstract

Using data from the previously published randomised controlled SOMS trial the post-hoc analysis investigated whether the intervention of goal-directed early mobilisation would remain significant and relevant in patients with impaired consciousness. The level of consciousness was measured using the Glasgow Coma Score.

Several statistical models were applied on the interaction term (GCS x intervention) to test the hypothesis that the Glasgow Coma Score modifies the effect of the intervention. The primary outcome was defined as functional independence at hospital discharge (mmFIM = 8) and the secondary outcome as the average level of mobilisation achieved during the intensive care stay (SOMS) and functional status at hospital discharge (mmFIM).

Two hundred patients were included in the intention-to-treat analysis. The significant effect of early, goal-directed mobilisation was consistent across all GCS levels, with no evidence of effect modification, for the primary endpoint of functional independence at hospital discharge ($p > 0.05$) as well as for the average degree of mobility achieved during the intensive care stay ($p > 0.05$) and functional status at hospital discharge as measured by functional independence ($p > 0.05$). In patients with a low GCS, the first mobilisation therapy was delayed (0.7 ± 0.2 vs. 0.2 ± 0.1 days, $p = 0.008$). Targeted early mobilisation significantly increased functional independence at hospital discharge even in patients with a $GCS \leq 8$ (OR 3.67; 95% CI 1.02-13.14; $p = 0.046$).

In conclusion, this post-hoc analysis of a randomised controlled trial suggests that goal-directed early mobilisation initiated within 72h of ICU admission in patients with impaired initial level of consciousness ($GCS \leq 8$) is not harmful but effective.

XI. Referenzen

Akhtar, P. M. and P. K. Deshmukh (2021). "Knowledge, Attitudes, and Perceived Barriers of Healthcare Providers toward Early Mobilization of Adult Critically Ill Patients in Intensive Care Unit." Indian J Crit Care Med **25**(5): 512-518.

Al Safatli, D., A. Guenther, A. L. McLean, A. Waschke, R. Kalff and C. Ewald (2017). "Prediction of 30-day mortality in spontaneous cerebellar hemorrhage." Surgical neurology international **8**: 282.

Banks, J. L. and C. A. Marotta (2007). "Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis." Stroke **38**(3): 1091-1096.

Baratloo, A., M. Shokravi, S. Safari and A. K. Aziz (2016). "Predictive Value of Glasgow Coma Score and Full Outline of Unresponsiveness Score on the Outcome of Multiple Trauma Patients." Archives of Iranian medicine **19**(3): 215–220.

Barlow, P. (2012). "A practical review of the Glasgow Coma Scale and Score." The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland **10**(2): 114–119.

Bartolo, M., S. Bargellesi, C. A. Castioni, D. Intiso, A. Fontana, M. Copetti, F. Scarponi and D. Bonaiuti (2017). "Mobilization in early rehabilitation in intensive care unit patients with severe acquired brain injury: An observational study." Journal of rehabilitation medicine **49**(9): 715–722.

Bastos, P. G., X. Sun, D. P. Wagner, A. W. Wu and W. A. Knaus (1993). "Glasgow Coma Scale score in the evaluation of outcome in the intensive care unit: Findings from the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III study." Critical care medicine **21**(10): 1459–1465.

Bein, T., M. Bischoff, U. Brückner, K. Gebhardt, D. Henzler, C. Hermes, K. Lewandowski, M. Max, M. Nothacker, T. Staudinger, M. Tryba, S. Weber-Carstens and H. Wrigge (2015). "Kurzversion S2e-Leitlinie - "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen"." Der Anaesthesist **64**(8): 596–611.

Bernhardt, J., L. Churilov, F. Ellery, J. Collier, J. Chamberlain, P. Langhorne, R. I. Lindley, M. Moodie, H. Dewey, A. G. Thrift and G. Donnan (2016). "Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT)." Neurology **86**(23): 2138–2145.

Bohannon, R. W. and M. D. Green (2021). "Neurologic and musculoskeletal effects of tilt-table standing on adults: a systematic review." J Phys Ther Sci **33**(9): 700-706.

- Bolton, C. F. (2005). "Neuromuscular manifestations of critical illness." Muscle & nerve **32**(2): 140–163.
- Brimioulle, S., J. J. Moraine, D. Norrenberg and R. J. Kahn (1997). "Effects of positioning and exercise on intracranial pressure in a neurosurgical intensive care unit." Phys Ther **77**(12): 1682-1689.
- Callahan, L. A. and G. S. Supinski (2009). "Sepsis-induced myopathy." Critical care medicine **37**(10 Suppl): S354-367.
- Carel, C., I. Loubinoux, K. Boulanouar, C. Manelfe, O. Rascol, P. Celsis and F. Chollet (2000). "Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects." J Cereb Blood Flow Metab **20**(3): 478-484.
- Champion, H. R., W. J. Sacco, A. J. Carnazzo, W. Copes and W. J. Fouty (1981). "Trauma score." Critical care medicine **9**(9): 672–676.
- Champion, H. R., W. J. Sacco, W. S. Copes, D. S. Gann, T. A. Gennarelli and M. E. Flanagan (1989). "A revision of the Trauma Score." The Journal of trauma **29**(5): 623–629.
- Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales and C. R. MacKenzie (1987). "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." J Chronic Dis **40**(5): 373-383.
- Clarissa, C., L. Salisbury, S. Rodgers and S. Kean (2019). "Early mobilisation in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities." J Intensive Care **7**: 3.
- Clavet, H., S. Doucette and G. Trudel (2015). "Joint contractures in the intensive care unit: quality of life and function 3.3 years after hospital discharge." Disabil Rehabil **37**(3): 207-213.
- Clavet, H., P. C. Hebert, D. A. Fergusson, S. Doucette and G. Trudel (2011). "Joint contractures in the intensive care unit: association with resource utilization and ambulatory status at discharge." Disabil Rehabil **33**(2): 105-112.
- Dalton, J. E., A. Kurz, A. Turan, E. J. Mascha, D. I. Sessler and L. Saager (2011). "Development and validation of a risk quantification index for 30-day postoperative mortality and morbidity in noncardiac surgical patients." Anesthesiology **114**(6): 1336-1344.
- Ding, N., Z. Zhang, C. Zhang, L. Yao, L. Yang, B. Jiang, Y. Wu, L. Jiang and J. Tian (2019). "What is the optimum time for initiation of early mobilization in mechanically ventilated patients? A network meta-analysis." PLoS One **14**(10): e0223151.

Dubb, R., P. Nydahl, C. Hermes, N. Schwabbauer, A. Toonstra, A. M. Parker, A. Kaltwasser and D. M. Needham (2016). "Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units." Ann Am Thorac Soc **13**(5): 724-730.

Edwards, D. J., G. W. Thickbroom, M. L. Byrnes, S. Ghosh and F. L. Mastaglia (2002). "Reduced corticomotor excitability with cyclic passive movement: a study using transcranial magnetic stimulation." Hum Mov Sci **21**(5-6): 533-540.

Ely, E. W., R. Margolin, J. Francis, L. May, B. Truman, R. Dittus, T. Speroff, S. Gautam, G. R. Bernard and S. K. Inouye (2001). "Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)." Crit Care Med **29**(7): 1370-1379.

Fischer, M., S. Rüegg, A. Czaplinski, M. Strohmeier, A. Lehmann, F. Tschan, P. R. Hunziker and S. C. Marsch (2010). "Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: A prospective observational study." Critical care (London, England) **14**(2): R64.

Fischer, U. (2022). Evaluation of the Effect of Robot-assisted Early Mobilization - Project MobiStaR, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05071248>.

Force, A. D. T., V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson, N. D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota and A. S. Slutsky (2012). "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition." JAMA **307**(23): 2526-2533.

Frazzitta, G., I. Zivi, R. Valsecchi, S. Bonini, S. Maffia, K. Molatore, L. Sebastianelli, A. Zarucchi, D. Matteri, G. Ercoli, R. Maestri and L. Saltuari (2016). "Effectiveness of a Very Early Stepping Verticalization Protocol in Severe Acquired Brain Injured Patients: A Randomized Pilot Study in ICU." PLoS One **11**(7): e0158030.

Friedrich, O., M. B. Reid, G. Van den Berghe, I. Vanhorebeek, G. Hermans, M. M. Rich and L. Larsson (2015). "The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill." Physiol Rev **95**(3): 1025-1109.

Fuest, K. and S. J. Schaller (2018). "Recent evidence on early mobilization in critical-ill patients." Curr Opin Anaesthesiol **31**(2): 144-150.

Garnacho-Montero, J., J. Madrazo-Osuna, J. L. García-Garmendia, C. Ortiz-Leyba, F. J. Jiménez-Jiménez, A. Barrero-Almodóvar, M. C. Garnacho-Montero and M. R. Moyano-Del-Estad (2001). "Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients." Intensive care medicine **27**(8): 1288-1296.

Garzon-Serrano, J., C. Ryan, K. Waak, R. Hirschberg, S. Tully, E. A. Bittner, D. W. Chipman, U. Schmidt, G. Kasotakis, J. Benjamin, R. Zafonte and M. Eikermann (2011). "Early mobilization in critically ill patients: patients' mobilization level depends on health care provider's profession." PM R **3**(4): 307-313.

Gosselink, R., J. Bott, M. Johnson, E. Dean, S. Nava, M. Norrenberg, B. Schonhofer, K. Stiller, H. van de Leur and J. L. Vincent (2008). "Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients." Intensive Care Med **34**(7): 1188-1199.

group, A. T. C. (2015). "Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): A randomised controlled trial." The Lancet **386**(9988): 46–55.

Halpern, N. A. and S. M. Pastores (2010). "Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs." Crit Care Med **38**(1): 65-71.

Healey, C., T. M. Osler, F. B. Rogers, M. A. Healey, L. G. Glance, P. D. Kilgo, S. R. Shackford and J. W. Meredith (2003). "Improving the Glasgow Coma Scale score: Motor score alone is a better predictor." The Journal of trauma **54**(4): 671-678; discussion 678-680.

Hermans, G., H. Van Mechelen, B. Clerckx, T. Vanhullebusch, D. Mesotten, A. Wilmer, M. P. Casaer, P. Meersseman, Y. Debaveye, S. Van Cromphaut, P. J. Wouters, R. Gosselink and G. Van den Berghe (2014). "Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis." Am J Respir Crit Care Med **190**(4): 410-420.

Hermes, C., P. Nydahl, M. Blobner, R. Dubb, S. Filipovic, A. Kaltwasser, B. Ulm and S. J. Schaller (2020). "Assessment of mobilization capacity in 10 different ICU scenarios by different professions." PLoS One **15**(10): e0239853.

Herridge, M. S., A. M. Cheung, C. M. Tansey, A. Matte-Martyn, N. Diaz-Granados, F. Al-Saidi, A. B. Cooper, C. B. Guest, C. D. Mazer, S. Mehta, T. E. Stewart, A. Barr, D. Cook and A. S. Slutsky (2003). "One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome." The New England journal of medicine **348**(8): 683–693.

Herridge, M. S., C. M. Tansey, A. Matté, G. Tomlinson, N. Diaz-Granados, A. Cooper, C. B. Guest, C. D. Mazer, S. Mehta, T. E. Stewart, P. Kudlow, D. Cook, A. S. Slutsky and A. M. Cheung (2011). "Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome." The New England journal of medicine **364**(14): 1293–1304.

Hodgson, C., R. Bellomo, S. Berney, M. Bailey, H. Buhr, L. Denehy, M. Harrold, A. Higgins, J. Presneill, M. Saxena, E. Skinner, P. Young and S. Webb (2015). "Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: A bi-national, multi-centre, prospective cohort study." Critical care (London, England) **19**: 81.

Hodgson, C., D. Needham, K. Haines, M. Bailey, A. Ward, M. Harrold, P. Young, J. Zanni, H. Buhr, A. Higgins, J. Presneill and S. Berney (2014). "Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale." Heart Lung **43**(1): 19-24.

Hodgson, C. L., M. Bailey, R. Bellomo, S. Berney, H. Buhr, L. Denehy, B. Gabbe, M. Harrold, A. Higgins, T. J. Iwashyna, R. Papworth, R. Parke, S. Patman, J. Presneill, M. Saxena, E. Skinner, C. Tipping, P. Young and S. Webb (2016). "A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU." Critical care medicine **44**(6): 1145–1152.

Hodgson, C. L., K. Stiller, D. M. Needham, C. J. Tipping, M. Harrold, C. E. Baldwin, S. Bradley, S. Berney, L. R. Caruana, D. Elliott, M. Green, K. Haines, A. M. Higgins, K. M. Kaukonen, I. A. Leditschke, M. R. Nickels, J. Paratz, S. Patman, E. H. Skinner, P. J. Young, J. M. Zanni, L. Denehy and S. A. Webb (2014). "Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults." Crit Care **18**(6): 658.

Hua, M. and H. Wunsch (2015). "The complexities of ICU discharge." Chest **147**(2): 281-282.

Investigators, T. S., A. C. T. G. the, C. L. Hodgson, M. Bailey, R. Bellomo, K. Brickell, T. Broadley, H. Buhr, B. J. Gabbe, D. W. Gould, M. Harrold, A. M. Higgins, S. Hurford, T. J. Iwashyna, A. Serpa Neto, A. D. Nichol, J. J. Presneill, S. J. Schaller, J. Sivasuthan, C. J. Tipping, S. Webb and P. J. Young (2022). "Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU." N Engl J Med **387**(19): 1747-1758.

Iyer, V. N., J. N. Mandrekar, R. D. Danielson, A. Y. Zubkov, J. L. Elmer and E. F. M. Wijdicks (2009). "Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit." Mayo Clinic proceedings **84**(8): 694–701.

Jung, B., P. H. Moury, M. Mahul, A. de Jong, F. Galia, A. Prades, P. Albaladejo, G. Chanques, N. Molinari and S. Jaber (2016). "Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure." Intensive Care Med **42**(5): 853-861.

Karic, T., C. Røe, T. H. Nordenmark, F. Becker and A. Sorteberg (2016). "Impact of early mobilization and rehabilitation on global functional outcome one year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Journal of rehabilitation medicine **48**(8): 676–682.

Karic, T., C. Røe, T. H. Nordenmark, F. Becker, W. Sorteberg and A. Sorteberg (2017). "Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Journal of neurosurgery **126**(2): 518–526.

Karic, T., A. Sorteberg, T. Haug Nordenmark, F. Becker and C. Roe (2015). "Early rehabilitation in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage." Disability and rehabilitation **37**(16): 1446–1454.

Kasotakis, G., U. Schmidt, D. Perry, M. Grosse-Sundrup, J. Benjamin, C. Ryan, S. Tully, R. Hirschberg, K. Waak, G. Velmahos, E. A. Bittner, R. Zafonte, J. P. Cobb and M. Eikermann (2012). "The surgical intensive care unit optimal mobility score predicts mortality and length of stay." Critical care medicine **40**(4): 1122–1128.

Katz, S., A. B. Ford, R. W. Moskowitz, B. A. Jackson and M. W. Jaffe (1963). "Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function." JAMA **185**: 914-919.

Keith, R. A., C. V. Granger, B. B. Hamilton and F. S. Sherwin (1987). "The functional independence measure: a new tool for rehabilitation." Adv Clin Rehabil **1**: 6-18.

Kelmenson, D. A., N. Held, R. R. Allen, D. Quan, E. L. Burnham, B. J. Clark, P. M. Ho, T. H. Kiser, R. W. Vandivier and M. Moss (2017). "Outcomes of ICU Patients With a Discharge Diagnosis of Critical Illness Polyneuromyopathy: A Propensity-Matched Analysis." Crit Care Med **45**(12): 2055-2060.

Kho, M. E., A. J. Molloy, F. J. Clarke, J. C. Reid, M. S. Herridge, T. Karachi, B. Rochweg, A. E. Fox-Robichaud, A. J. Seely, S. Mathur, V. Lo, K. E. Burns, I. M. Ball, J. R. Pellizzari, J. E. Tarride, J. C. Rudkowski, K. Koo, D. Heels-Ansdell and D. J. Cook (2019). "Multicentre pilot randomised clinical trial of early in-bed cycle ergometry with ventilated patients." BMJ Open Respir Res **6**(1): e000383.

Kim, H. J., Y. Lee and K. Y. Sohng (2014). "Effects of bilateral passive range of motion exercise on the function of upper extremities and activities of daily living in patients with acute stroke." J Phys Ther Sci **26**(1): 149-156.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: A severity of disease classification system." Critical care medicine **13**(10): 818–829.

Knox, D. B., M. J. Lanspa, C. M. Pratt, K. G. Kuttler, J. P. Jones and S. M. Brown (2014). "Glasgow Coma Scale score dominates the association between admission Sequential Organ Failure Assessment score and 30-day mortality in a mixed intensive care unit population." J Crit Care **29**(5): 780-785.

Koch, S. M., S. Fogarty, C. Signorino, L. Parmley and U. Mehlhorn (1996). "Effect of passive range of motion on intracranial pressure in neurosurgical patients." J Crit Care **11**(4): 176-179.

Kouloulas, E. J., A. G. Papadeas, X. Michail, D. E. Sakas and E. J. Boviatsis (2013). "Prognostic value of time-related Glasgow coma scale components in severe traumatic brain injury: A prospective evaluation with respect to 1-year survival and functional outcome." International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation **36**(3): 260–267.

Kress, J. P. and J. B. Hall (2014). "ICU-acquired weakness and recovery from critical illness." The New England journal of medicine **370**(17): 1626–1635.

Kress, J. P., A. S. Pohlman, M. F. O'Connor and J. B. Hall (2000). "Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation." The New England journal of medicine **342**(20): 1471–1477.

Langhorne, P., J. M. Collier, P. J. Bate, M. N. Thuy and J. Bernhardt (2018). "Very early versus delayed mobilisation after stroke." Cochrane Database Syst Rev **10**: CD006187.

Latronico, N. and C. F. Bolton (2011). "Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis." Lancet Neurol **10**(10): 931-941.

Latronico, N., F. Fenzi, D. Recupero, B. Guarneri, G. Tomelleri, P. Tonin, G. d. Maria, L. Antonini, N. Rizzuto and A. Candiani (1996). "Critical illness myopathy and neuropathy." Lancet (London, England) **347**(9015): 1579–1582.

Latronico, N., M. Herridge, R. O. Hopkins, D. Angus, N. Hart, G. Hermans, T. Iwashyna, Y. Arabi, G. Citerio, E. W. Ely, J. Hall, S. Mehta, K. Puntillo, J. Van den Hoeven, H. Wunsch, D. Cook, C. Dos Santos, G. Rubenfeld, J. L. Vincent, G. Van den Berghe, E. Azoulay and D. M. Needham (2017). "The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness." Intensive Care Med **43**(9): 1270-1281.

Lee, J. J., K. Waak, M. Grosse-Sundrup, F. Xue, J. Lee, D. Chipman, C. Ryan, E. A. Bittner, U. Schmidt and M. Eikermann (2012). "Global muscle strength but not grip strength predicts mortality and length of stay in a general population in a surgical intensive care unit." Phys Ther **92**(12): 1546-1555.

Leitgeb, J., W. Mauritz, A. Brazinova, M. Majdan, I. Janciak, I. Wilbacher and M. Rusnak (2013). "Glasgow Coma Scale score at intensive care unit discharge predicts the 1-year outcome of patients with severe traumatic brain injury." European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society **39**(3): 285–292.

Li, Z., X. Zhang, K. Wang and J. Wen (2018). "Effects of Early Mobilization after Acute Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials." J Stroke Cerebrovasc Dis **27**(5): 1326-1337.

Mac-Thiong, J. M., A. Richard-Denis, Y. Petit, F. Bernard, D. Barthelemy, A. Dionne and D. S. K. Magnuson (2021). "Protocol for rapid onset of mobilisation in patients with traumatic spinal cord injury (PROMPT-SCI) study: a single-arm proof-of-concept trial of early in-bed leg cycling following acute traumatic spinal cord injury." BMJ Open **11**(11): e049884.

Mahoney, F. I. and D. W. Barthel (1965). "Functional Evaluation: The Barthel Index." Md State Med J **14**: 61-65.

Marion, D. W. and P. M. Carlier (1994). "Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: Results of a national survey." The Journal of trauma **36**(1): 89–95.

McNett, M., S. Amato, A. Gianakis, D. Grimm, S. A. Philipbar, J. Belle and C. Moran (2014). "The FOUR score and GCS as predictors of outcome after traumatic brain injury." Neurocritical care **21**(1): 52–57.

McWilliams, D., C. Jones, G. Atkins, J. Hodson, T. Whitehouse, T. Veenith, E. Reeves, L. Cooper and C. Snelson (2018). "Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial." Journal of critical care **44**: 407–412.

Mehta, S., M. Meade, L. Burry, R. Mallick, C. Katsios, D. Fergusson, P. Dodek, K. Burns, M. Herridge, J. W. Devlin, M. Tanios, R. Fowler, M. Jacka, Y. Skrobik, K. Olafson, D. Cook, S. Investigators and G. the Canadian Critical Care Trials (2016). "Variation in diurnal sedation in mechanically ventilated patients who are managed with a sedation protocol alone or a sedation protocol and daily interruption." Crit Care **20**(1): 233.

Menges, D., B. Seiler, Y. Tomonaga, M. Schwenkglens, M. A. Puhan and H. G. Yebyo (2021). "Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis." Crit Care **25**(1): 16.

Meredith, W., R. Rutledge, A. R. Hansen, D. W. Oller, M. Thomason, P. Cunningham and C. C. Baker (1995). "Field triage of trauma patients based upon the ability to follow commands: A study in 29,573 injured patients." The Journal of trauma **38**(1): 129–135.

Meyer, M. J., A. B. Stanislaus, J. Lee, K. Waak, C. Ryan, R. Saxena, S. Ball, U. Schmidt, T. Poon, S. Piva, M. Walz, D. S. Talmor, M. Blobner, N. Latronico and M. Eikermann (2013). "Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobilisation Score (SOMS) trial: A protocol for an international, multicentre, randomised controlled trial focused on goal-directed early mobilisation of surgical ICU patients." BMJ open **3**(8): e003262.

Morris, P. E., M. J. Berry, D. C. Files, J. C. Thompson, J. Hauser, L. Flores, S. Dhar, E. Chmelo, J. Lovato, L. D. Case, R. N. Bakhru, A. Sarwal, S. M. Parry, P. Campbell, A. Mote, C. Winkelman, R. D. Hite, B. Nicklas, A. Chatterjee and M. P. Young (2016). "Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial." JAMA **315**(24): 2694–2702.

Morris, P. E., A. Goad, C. Thompson, K. Taylor, B. Harry, L. Passmore, A. Ross, L. Anderson, S. Baker, M. Sanchez, L. Penley, A. Howard, L. Dixon, S. Leach, R. Small, R. D. Hite and E. Haponik (2008). "Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure." Critical care medicine **36**(8): 2238–2243.

Moss, M., A. Nordon-Craft, D. Malone, D. van Pelt, S. K. Frankel, M. L. Warner, W. Kriekels, M. McNulty, D. L. Fairclough and M. Schenkman (2016). "A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory

Failure." American journal of respiratory and critical care medicine **193**(10): 1101–1110.

Parry, S. M., L. D. Knight, B. Connolly, C. Baldwin, Z. Puthucheary, P. Morris, J. Mortimore, N. Hart, L. Denehy and C. L. Granger (2017). "Factors influencing physical activity and rehabilitation in survivors of critical illness: a systematic review of quantitative and qualitative studies." Intensive Care Med **43**(4): 531-542.

Paternostro-Sluga, T., M. Grim-Stieger, M. Posch, O. Schuhfried, G. Vacariu, C. Mittermaier, C. Bittner and V. Fialka-Moser (2008). "Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy." J Rehabil Med **40**(8): 665-671.

Paton, M., R. Lane, E. Paul, G. A. Cuthbertson and C. L. Hodgson (2021). "Mobilization During Critical Illness: A Higher Level of Mobilization Improves Health Status at 6 Months, a Secondary Analysis of a Prospective Cohort Study." Crit Care Med **49**(9): e860-e869.

Piva, S., G. Dora, C. Minelli, M. Michelini, F. Turla, S. Mazza, P. D'Ottavi, I. Moreno-Duarte, C. Sottini, M. Eikermann and N. Latronico (2015). "The Surgical Optimal Mobility Score predicts mortality and length of stay in an Italian population of medical, surgical, and neurologic intensive care unit patients." Journal of critical care **30**(6): 1251–1257.

Rabuel, C., E. Renaud, D. Brealey, P. Ratajczak, T. Damy, A. Alves, A. Habib, M. Singer, D. Payen and A. Mebazaa (2004). "Human septic myopathy: Induction of cyclooxygenase, heme oxygenase and activation of the ubiquitin proteolytic pathway." Anesthesiology **101**(3): 583–590.

Reactive-Robotics. (2022). "Vemo System® - Reactive Robotics." Retrieved 06.03.2022, from <https://www.reactive-robotics.com/vemo-therapy/>.

Reid, M. B. (2001). "Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction." Medicine and science in sports and exercise **33**(3): 371–376.

Reid, M. B. and Y. P. Li (2001). "Cytokines and oxidative signalling in skeletal muscle." Acta physiologica Scandinavica **171**(3): 225–232.

Reid, M. B. and J. S. Moylan (2011). "Beyond atrophy: Redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease." The Journal of physiology **589**(Pt 9): 2171–2179.

Reith, F. C. M., P. M. Brennan, A. I. R. Maas and G. M. Teasdale (2016). "Lack of Standardization in the Use of the Glasgow Coma Scale: Results of International Surveys." Journal of neurotrauma **33**(1): 89–94.

Reith, F. C. M., R. van den Brande, A. Synnot, R. Gruen and A. I. R. Maas (2016). "The reliability of the Glasgow Coma Scale: A systematic review." Intensive care medicine **42**(1): 3–15.

Relaix, F. and P. S. Zammit (2012). "Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage." Development **139**(16): 2845–2856.

Rich, M. M. and M. J. Pinter (2003). "Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy." The Journal of physiology **547**(Pt 2): 555–566.

Roth, C., H. Stitz, A. Kalhout, J. Kleffmann, W. Deinsberger and A. Ferbert (2013). "Effect of early physiotherapy on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure." Neurocrit Care **18**(1): 33–38.

Rowley, G. and K. Fielding (1991). "Reliability and accuracy of the Glasgow Coma Scale with experienced and inexperienced users." Lancet (London, England) **337**(8740): 535–538.

Schaller, S. J. (2022). Robotic Assisted Early Mobilization in Ventilated ICU Patients, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423796>.

Schaller, S. J., M. Anstey, M. Blobner, T. Edrich, S. D. Grabitz, I. Gradwohl-Matis, M. Heim, T. Houle, T. Kurth, N. Latronico, J. Lee, M. J. Meyer, T. Peponis, D. Talmor, G. C. Velmahos, K. Waak, J. M. Walz, R. Zafonte and M. Eikermann (2016). "Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: A randomised controlled trial." The Lancet **388**(10052): 1377–1388.

Schaller, S. J., F. T. Scheffenbichler, S. Bose, N. Mazwi, H. Deng, F. Krebs, C. L. Seifert, G. Kasotakis, S. D. Grabitz, N. Latronico, T. Houle, M. Blobner and M. Eikermann (2019). "Influence of the initial level of consciousness on early, goal-directed mobilization: a post hoc analysis." Intensive Care Med **45**(2): 201–210.

Schaller, S. J., C. G. Stäuble, M. Suemasa, M. Heim, I. M. Duarte, O. Mensch, R. Bogdanski, H. Lewald, M. Eikermann and M. Blobner (2016). "The German Validation Study of the Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Score." Journal of critical care **32**: 201–206.

Scheffenbichler, F. T., B. Teja, K. Wongtangman, N. Mazwi, K. Waak, S. J. Schaller, X. Xu, S. Barbieri, N. Fagoni, J. Cassavaugh, M. Blobner, C. L. Hodgson, N. Latronico and M. Eikermann (2021). "Effects of the Level and Duration of Mobilization Therapy in the Surgical ICU on the Loss of the Ability to Live Independently: An International Prospective Cohort Study." Crit Care Med **49**(3): e247–e257.

Schweickert, W. D., M. C. Pohlman, A. S. Pohlman, C. Nigos, A. J. Pawlik, C. L. Esbrook, L. Spears, M. Miller, M. Franczyk, D. Deprizio, G. A. Schmidt, A. Bowman, R. Barr, K. E. McCallister, J. B. Hall and J. P. Kress (2009). "Early physical and

occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial." The Lancet **373**(9678): 1874–1882.

Sessler, C. N., M. S. Gosnell, M. J. Grap, G. M. Brophy, P. V. O'Neal, K. A. Keane, E. P. Tesoro and R. K. Elswick (2002). "The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients." Am J Respir Crit Care Med **166**(10): 1338-1344.

Singh, B., M. H. Murad, L. J. Prokop, P. J. Erwin, Z. Wang, S. K. Mommer, S. S. Mascarenhas and A. K. Parsaik (2013). "Meta-analysis of Glasgow coma scale and simplified motor score in predicting traumatic brain injury outcomes." Brain injury **27**(3): 293–300.

Sundseth, A., B. Thommessen and O. M. Rønning (2012). "Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: A randomized controlled trial." Stroke **43**(9): 2389–2394.

Teasdale, G. (1975). "Acute impairment of brain function-1. Assessing 'conscious level'." Nurs Times **71**(24): 914-917.

Teasdale, G. and B. Jennett (1974). "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." Lancet (London, England) **2**(7872): 81–84.

Teasdale, G., A. Maas, F. Lecky, G. Manley, N. Stocchetti and G. Murray (2014). "The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time." The Lancet Neurology **13**(8): 844–854.

Teasdale, G., G. Murray, L. Parker and B. Jennett (1979). "Adding up the Glasgow Coma Score." Acta neurochirurgica. Supplementum **28**(1): 13–16.

Titsworth, W. L., J. Hester, T. Correia, R. Reed, P. Guin, L. Archibald, A. J. Layon and J. Mocco (2012). "The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit." J Neurosurg **116**(6): 1379-1388.

Toccolini, B. F., E. F. Osaku, C. R. de Macedo Costa, S. N. Teixeira, N. L. Costa, M. F. Candia, M. A. Leite, C. E. de Albuquerque, A. C. Jorge and P. A. Duarte (2015). "Passive orthostatism (tilt table) in critical patients: Clinicophysiological evaluation." J Crit Care **30**(3): 655 e651-656.

Vanhorebeek, I., N. Latronico and G. Van den Berghe (2020). "ICU-acquired weakness." Intensive Care Med **46**(4): 637-653.

Vincent, J. L., R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. d. Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter and L. G. Thijs (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 medicine **22**(7): 707–710.

Wagner, A. K., T. Fabio, R. D. Zafonte, G. Goldberg, D. W. Marion and A. B. Peitzman (2003). "Physical medicine and rehabilitation consultation: relationships with acute functional outcome, length of stay, and discharge planning after traumatic brain injury." Am J Phys Med Rehabil **82**(7): 526-536.

Waxman, K., M. J. Sundine and R. F. Young (1991). "Is early prediction of outcome in severe head injury possible?" Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) **126**(10): 1237-1241; discussion 1242.

Wijdicks, E. F. M., W. R. Bamlet, B. V. Maramattom, E. M. Manno and R. L. McClelland (2005). "Validation of a new coma scale: The FOUR score." Annals of neurology **58**(4): 585–593.

Wright, S. E., K. Thomas, G. Watson, C. Baker, A. Bryant, T. J. Chadwick, J. Shen, R. Wood, J. Wilkinson, L. Mansfield, V. Stafford, C. Wade, J. Furneal, A. Henderson, K. Hugill, P. Howard, A. Roy, S. Bonner and S. Baudouin (2018). "Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial." Thorax **73**(3): 213-221.

Yelnik, A. P., V. Quintaine, C. Andriantsifanetra, M. Wannepain, P. Reiner, H. Marnef, M. Evrard, E. Meseguer, J. P. Devailly, M. Lozano, C. Lamy, F. Colle and E. Vicaut (2017). "AMOBES (Active Mobility Very Early After Stroke): A Randomized Controlled Trial." Stroke **48**(2): 400–405.

Zanni, J. M., R. Korupolu, E. Fan, P. Pradhan, K. Janjua, J. B. Palmer, R. G. Brower and D. M. Needham (2010). "Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: An observational pilot project." Journal of critical care **25**(2): 254–262.

Zhang, L., W. Hu, Z. Cai, J. Liu, J. Wu, Y. Deng, K. Yu, X. Chen, L. Zhu, J. Ma and Y. Qin (2019). "Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis." PLoS One **14**(10): e0223185.

S2-Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter, R. Firsching, E. Rickels, U.M. Mauer, O.W. Sakowitz, M. Messing-Jünger, K. Engelhard für DGAI, P. Schwenkreis für DGN, J. Linn für DGNR und K. Schwerdtfeger, 2015 (http://awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008001I_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachse ne_2015-12-abgelaufen.pdf) Abrufdatum 03.05.2021

S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung, B.Bouillon et al, 2016 (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012019I_S3_Polytrauma_Schwerverlet zten-Behandlung_2017-08.pdf) Abrufdatum 03.05.2021

Intensivmedizinische Versorgung (Primärquelle: Krankenhausstatistik - Grunddaten der Krankenhäuser und Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn) in gbe-bund.de (Startseite > Gesundheitsversorgung > Beschäftigte und Einrichtungen der Gesundheitsversorgung > Krankenhäuser > Tabelle) Abrufdatum 17.02.2022

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

XII. Danksagung

Zum Schluss dieser Arbeit gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Blobner, der es mir ermöglichte, in der Arbeitsgruppe Frühmobilisierung im Klinikum rechts der Isar zu promovieren.

Ferner danke ich meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. Stefan Schaller, für seinen Einsatz und Input, mit der er unsere Arbeitsgruppe anleitete und „großzog“, sowie die wiederholte Korrektur meiner Dissertation.

Auch Frau Dr. Kristina Fuest danke ich für ihre Unterstützung in allen Fragen, für nützliche Ratschläge und wertvolle Korrekturen zu den Themengebieten dieser Promotion.

Der größte Dank allerdings gebührt meinen Freunden und meiner Familie, die mich immer unterstützen, alles fallen lassen, um ebenfalls zu lekturieren, und mich grundsätzlich immer durch anstrengende Zeiten begleiteten. Danke Benni, Gina und Andrea! Danke Albert! Danke Mama und Papa und Katharina!