

DISSERTATION

The effect of norepinephrine on the mobilisation of critically ill patients. –
Der Einfluss von Noradrenalin auf die Mobilisation von kritisch kranken
Patienten und Patientinnen.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Maximilian Lindholz

Erstbetreuer*in: Prof. Stefan Schaller

Datum der Promotion: 30. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS).....	5
1.2 (Früh-)Mobilisation.....	5
1.3 Vasopressoren als Mobilisationsbarriere.....	6
1.4 ICU Mobility Scale.....	7
1.5 Verarbeitung natürlicher Sprache mittels Algorithmen (NLP).....	9
1.6 Fragestellung.....	11
2 Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Patienten und Patientinnen.....	12
2.3 Datenmanagement und Qualitätskontrolle.....	13
2.4 Analysen.....	13
2.5 Unerwünschte Ereignisse.....	14
2.6 Kovariaten.....	14
2.7 ICU Mobility Scale Klassifizierung.....	15
2.8 Überwachte IMS-Klassifizierung.....	15
2.9 Statistik.....	17
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Allgemeine Auswirkungen von Noradrenalin auf die Mobilisation.....	21
3.2 Dosispezifische Auswirkungen von Noradrenalin.....	21
3.3 Sicherheitsanalyse.....	22
3.4 Sensitivitätsanalysen.....	24
3.4.1 IMS-Einteilung im und außerhalb des Bettes:.....	24
3.4.2 Unerwünschte Ereignisse mit individuellen IMS-Leveln.....	24
4 Diskussion.....	25
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	25
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	25
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	26
4.3.1 Sicherheitsdosis.....	26
4.3.2 Individuelle Mobilisationsansätze.....	27

4.4	Stärken und Schwächen der Studie(n)	28
4.5	Implikationen für zukünftige Forschung	30
5	Schlussfolgerungen	31
6	Literaturverzeichnis	32
7	Eidesstattliche Versicherung	36
8	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	37
9	Druckexemplar(e) der Publikation(en).....	39
10	Lebenslauf.....	49
11	Komplette Publikationsliste	50
12	Danksagung	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ICU Mobility Scale (modifiziert nach (C. Hodgson et al., 2014)).....	8
Tabelle 2 Beispiel DFM (eigene Tabelle)	11
Tabelle 3 Baseline-Charakteristika (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022)).....	20
Tabelle 4 Einfluss der Noradrenalin-Gabe während des Intensivstationsaufenthaltes auf die Mobilisation (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022)).....	21
Tabelle 5 Anzahl der AEs unter hoher, moderater und niedriger Noradrenalin-Dosierung (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))	23
Tabelle 6 IMS-Stufen mit mittlerer und 95.-Perzentil-Noradrenalin-Dosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Patientenzahl und Summe der AEs pro Stufe. IMS 5–10 wurden wegen kleiner Stichprobengrößen kombiniert (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Überwachtes NLP mit Support-Vector-Machine (eigene Abbildung).....	10
Abbildung 2 Flussdiagramm Patienten und Patientinnen (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))	19
Abbildung 3 Noradrenalin-Dosierung während der Mobilisation (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))	22

Abkürzungsverzeichnis

AE: Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

CBF: Campus Benjamin Franklin

CCM: Campus Charité Mitte

CI: Confidence interval (Konfidenzintervall)

COVID-19: Coronavirus disease 2019

CS: Clara Schellenberg

CVK: Campus Virchow-Klinikum

DFM: Document Feature Matrix

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung

ICD-OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ICUAW: Intensive Care Unit-Acquired Weakness

IMS: ICU Mobility Scale

ITS: Intensivstation (engl: ICU: Intensive care unit)

ML: Maximilian Lindholz

NLP: Natural Language Processing

OR: Odds ratio

PDMS: Patientendatenmanagementsystem

PICS: Post Intensive Care Unit Syndrome

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

RE: Random Effect

Regex: Regular-Expressions

SOFA Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

SVM: Support Vector Machine

κ : Cohen's Kappa

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die Mobilisation schwerkranker Patienten und Patientinnen dient als präventives Mittel gegen die Entwicklung von Komplikationen im Rahmen des Post-Intensive-Care-Syndroms (PICS). Ein häufiges Problem in der Gruppe der kritisch kranken Patienten und Patientinnen ist die kardiovaskuläre Instabilität, die häufig mit Noradrenalin behandelt wird. Bisher ist es unklar, bis zu welchen Maximaldosen von Noradrenalin eine Mobilisation der Patienten und Patientinnen sicher möglich ist.

Methodik:

Im Rahmen einer retrospektive Kohortenstudie wurden Daten von Patienten und Patientinnen analysiert, die zwischen März 2018 und November 2021 auf 16 Intensivstationen der Charité aufgenommen wurden. Die Informationen wurden aus dem allgemeinen Patientendatenmanagementsystem und den Intensiv-Informationen-Management-Systemen exportiert. Der Effekt von Noradrenalin auf das Level und die Häufigkeit der Mobilisation sowie darauf, ob eine Frühmobilisation stattgefunden hat, wurde analysiert. Außerdem wurde der Effekt auf die Sterblichkeit und die Rate unerwünschter Ereignisse untersucht. Die Mobilisationsdaten lagen zunächst im Freitextformat vor und wurden mit Hilfe eines Algorithmus zur Verarbeitung von natürlicher Sprache (engl. Natural Language Processing) hinsichtlich des erreichten ICU-Mobility-Scale(IMS)-Levels kategorisiert. Hierzu wurde eine Support-Vector-Machine und Regular Expressions genutzt. Danach wurde die Auswertung mit (verallgemeinerten) linearen (gemischten) Modellen sowie Chi-Quadrat-Tests und ANOVAs durchgeführt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 12 462 Patienten und Patientinnen analysiert. Sie erhielten in Summe 59 415 Mobilisierungseinheiten. Eine Noradrenalin-Gabe war negativ mit der Häufigkeit der Mobilisation und der Frühmobilisation assoziiert. Eine höhere Noradrenalin-Dosierung war mit einem niedrigeren Mobilisationslevel assoziiert. Die Mobilisation unter Noradrenalin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit. Höhere Noradrenalin-Dosierungen führten nicht zu einem signifikanten Anstieg der unerwünschten Ereignisse während der Mobilisation. Es konnte gezeigt werden, dass eine sichere Mobilisation mit

Noradrenalin-Dosierungen bis zu 0,33 µg/kg/min für die Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$) und 0,20 µg/kg/min für die Mobilisation außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) möglich ist.

Schlussfolgerungen:

Patienten und Patientinnen, die Noradrenalin erhalten, werden seltener frühmobilisiert und erhalten weniger Mobilisationseinheiten. Die Gabe von Noradrenalin muss jedoch kein Hindernis für eine sichere Mobilisation darstellen. Es wurde gezeigt, dass eine sichere Mobilisation mit Noradrenalin-Dosierungen von bis zu 0,33 µg/kg/min für die Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$) und bis zu 0,20 µg/kg/min für die Mobilisation außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) möglich ist. Für höhere Noradrenalin-Dosierungen kann keine Aussage getroffen werden.

Abstract

Background:

Mobilisation of critically ill patients serves as a preventive measure against complications of the post-intensive care syndrome (PICS). However, mobilisation cannot be performed in all patients in the critically ill cohort. A common problem among critically ill patients is cardiovascular instability, which often needs to be treated with norepinephrine. Currently, recommendations from experts and guidelines regarding norepinephrine doses safe for mobilisation are heterogeneous.

Methods:

As part of a retrospective cohort study, data from patients admitted to 16 intensive care units (ICUs) at the Charité between March 2018 and November 2021 were analysed. The data were exported from the general patient data management system and the intensive care information management systems and merged. Manual quality controls were carried out iteratively. The effects of norepinephrine on the level and frequency of mobilisation and whether early mobilisation occurred was analysed. In addition, the effect on mortality and the rate of adverse events was analysed. The mobilisation data were initially available in free text format and were categorized with regard to the ICU mobility scale level using natural language processing; for this purpose, a support vector machine classifier was trained with mobilisation units that were labelled and used to categorise the mobilisation units with the help of regular expressions (Regex). Subsequently, the evaluation was carried out with (generalised) linear (mixed) models as well as chi-square tests and ANOVAs.

Results:

In the study 12,462 patients were investigated receiving a total of 59,415 mobilisation units. The administration of norepinephrine demonstrated a negative correlation with both the frequency of mobilisation as well as the initiation of early mobilisation. A higher dose of norepinephrine was associated with lower mobilisation levels. Mobilisation with norepinephrine had no significant effect on mortality. Higher doses of norepinephrine did not significantly increase adverse events during mobilisation. Safe mobilisation was shown to be possible with a norepinephrine dose of up to 0.33 µg/kg/min for in-bed mobilisation ($IMS \leq 1$) and 0.20 µg/kg/min for out-of-bed mobilisation ($IMS > 1$).

Conclusions:

Patients receiving norepinephrine are less likely to be mobilized early and receive fewer mobilization units. However, the administration of norepinephrine need not be an impediment to safe mobilization. Our data suggests that safe mobilization is possible with norepinephrine doses of up to 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for in-bed mobilization ($\text{IMS} \leq 1$) and 0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for out-of-bed mobilization ($\text{IMS} > 1$). No conclusion can be drawn for higher doses of norepinephrine.

1 Einleitung

1.1 Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS)

Das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) ist eine Sammlung von körperlichen, geistigen und emotionalen Symptomen, die nach der Entlassung eines Patienten oder einer Patientin von einer Intensivstation entstehen und über Jahre persistieren können. Die Symptome beeinflussen die Fähigkeit des Einzelnen, normale tägliche Verrichtungen auszuführen, und gehen mit einer reduzierten Lebenserwartung einher. Neben den persönlichen Folgen für den Patienten oder die Patientin führt das PICS auch zu einer stärkeren Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Ramnarain et al., 2021; Voiriot et al., 2022).

Eine der Hauptkomponenten des PICS ist die erworbene Schwäche im Rahmen eines Intensivaufenthaltes (engl. Intensive Care Unit-Acquired Weakness [ICUAW]). Bis zu 80 % der Patienten und Patientinnen, die auf eine Intensivstation aufgenommen werden, entwickeln eine ICUAW. Diese ist eine neuromuskuläre Dysfunktion, die sich unter anderem in einer Schwäche, in Neuropathien und/oder Myopathien sowie in einer Muskelatrophie zeigt. Entscheidend für die Diagnose ICUAW ist, dass die Symptome ätiologisch dem Intensivaufenthalt zugeschrieben werden können (Scheffenbichler et al., 2021; Schefold et al., 2010).

Weitere Komponenten des PICS sind geistige und emotionale Folgen des Intensivaufenthaltes. Typische klinische Manifestationen sind unter anderem Depressionen, Fatigue, Gedächtnisstörungen und eine reduzierte Aufmerksamkeit (Ramnarain et al., 2021; Voiriot et al., 2022).

1.2 (Früh-)Mobilisation

Die Mobilisation kritisch kranker Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation ist eine komplexe interdisziplinäre Therapieintervention, die aktive und passive Bewegungsübungen umfasst (Iwashyna & Hodgson, 2016; Schaller et al., 2016). Neben der allgemeinen Mobilisation wird im Speziellen von einer Frühmobilisation gesprochen, wenn die erste Mobilisation innerhalb von 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation erfolgt (Schaller et al., 2016). Eine ausreichende Mobilisation der Patienten und Patientinnen ist ein entscheidender Schritt für die Rehabilitation auf der Intensivstation. Insbesondere die

Frühmobilisation kann dabei helfen, die Folgen des PICS zu verhindern. Patel et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Frühmobilisation einen langfristigen positiven Effekt auf das kognitive Outcome nach einem Aufenthalt auf einer Intensivstation hat. In dieser Untersuchung wurden mechanisch beatmete Patienten und Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe erhielt die im Krankenhaus für eine Intensivstation übliche Therapie, die Interventionsgruppe erhielt Frühmobilisation und frühe Ergotherapie. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen in der Interventionsgruppe ein Jahr nach dem Intensivaufenthalt weniger kognitive Einschränkungen und ICUAW-Symptome zeigten (Patel et al., 2023).

Aktuelle Forschungsgegenstände sind die optimale Frequenz und die Häufigkeit der Frühmobilisation sowie die bestmöglichen Techniken, die angewendet werden sollten. Auch ist derzeit noch unklar, welche Patientengruppen besonders von einer Frühmobilisation profitieren. Relevant ist es, zu berücksichtigen, dass es unter Frühmobilisation zu einer Zunahme an unerwünschten Ereignissen (engl. Adverse Events [AE]) wie Hypotonien und Schwindel kommen kann (Fuest et al., 2023; Hodgson et al., 2022; Iwashyna & Hodgson, 2016; Patel et al., 2023; Schaller et al., 2016; Scheffenbichler et al., 2021).

1.3 Vasopressoren als Mobilisationsbarriere

Der Mobilisation von Intensivpatienten und Intensivpatientinnen stehen einige Barrieren entgegen. Die Richtlinien und Sicherheitsempfehlungen dazu sind derzeit häufig noch heterogen (Jacob et al., 2021). Die Entscheidung zur Mobilisation muss unter Abwägung etwaiger positiver und negativer Folgen getroffen werden (Hodgson et al., 2022; Schaller et al., 2016). Der Einsatz von Vasopressoren bei hämodynamisch instabilen Patienten und Patientinnen wird nach aktuellem Stand als Mobilisationsbarriere wahrgenommen (Conceicao et al., 2017; C. L. Hodgson et al., 2014). Bei den meisten klinischen Zuständen, die vasoaktive Medikamente erfordern, ist Noradrenalin die Therapie der ersten Wahl (Annane et al., 2018).

Derzeit gibt es keinen Expertenkonsens über die Dosierung vasoaktiver Medikamente, unter der die Mobilisation schwerkranker Patienten und Patientinnen sicher stattfinden kann (Conceicao et al., 2017; C. L. Hodgson et al., 2014; Jacob et al., 2021). Auch eine systematische Überprüfung der Sicherheitskriterien für die Frühmobilisation aus dem Jahr 2017 ergab, dass es keine definierte sichere Dosis vasoaktiver Arzneimittel gibt, bis

zu der eine Mobilisation empfohlen werden kann (Conceicao et al., 2017). In einer neueren systematischen Übersichtsarbeit wurden die gleichen Ergebnisse festgestellt und es wurde zudem darauf hingewiesen, dass die Daten bezüglich einer sicheren Dosis von Noradrenalin für die Frühmobilisation nicht schlüssig sind (Jacob et al., 2021).

1.4 ICU Mobility Scale

Das Level der Mobilisation kann in verschiedene Stufen eingeteilt werden. Die Übungsinterventionen reichen von passiven Übungen bis hin zu aktiven Eigenübungen. Um die unterschiedlichen Übungsintensitäten und -meilensteine adäquat zu beschreiben, kann die ICU Mobility Scale (IMS) genutzt werden. Sie ist eine elfstufige Ordinalskala und geht von 0 – passive Lagerung und Durchbewegung – bis 10 – unabhängiges Gehen (siehe Tabelle 1). Die IMS zeigt eine hohe Interrater-Reliabilität, ist (konstrukt-)valide und klinisch etabliert (Hermes et al., 2020; Hodgson et al., 2016; Tipping et al., 2016).

Gerade mit Hinblick auf mögliche AEs ist es essenziell, zwischen Übungen im und außerhalb des Bettes zu unterscheiden, da diese beispielsweise mit Hinblick auf das Fallrisiko sowie die kardiovaskuläre Belastung deutlich voneinander abweichen. Allerdings gibt es in der Literatur unterschiedliche Definitionen, welche IMS-Stufen als Mobilisation im Bett gelten – sie reichen von IMS 0–1 bis IMS 0–3 als bettgebundene Mobilisation (Clarissa et al., 2019; C. L. Hodgson et al., 2014; Nydahl et al., 2017).

Tabelle 1 ICU Mobility Scale (modifiziert nach (Fuest & Schaller, 2019))

Punktzahl	Art der Mobilisierung
0	<i>Keine Bewegung (im Bett liegend)</i> Passives Lagern oder Durchbewegen ist möglich
1	<i>Im Bett sitzend</i> Alle aktiven Übungen im Bett, aktives Bettfahrrad
2	<i>Passiver Transfer in den Stuhl</i> (passiver Transfer zurück ins Bett ohne an der Bettkante zu sitzen)
3	<i>Sitzen an der Bettkante</i> Das Personal darf unterstützen, Ziel ist jedoch das aktive Sitzen an der Bettkante mit teilweiser Rumpfkontrolle
4	<i>Stehen</i> Stehen mit oder ohne Hilfe Unterstützungsmaterialien dürfen verwendet werden
5	<i>Aktiver Transfer von Bett zu Stuhl</i> Der Patient bewegt sich selbst zu einem Stuhl (inklusive Gewichtsverlagerung der Beine) Wird das Aufstehen unterstützt, muss der Patient zumindest selbst zum Stuhl gelangen
6	<i>Gehen im Stand</i> Durch abwechselndes Heben der Beine schafft es der Patient im Stand zu gehen (mindestens 4-mal = 2-mal pro Bein mit oder ohne Unterstützung)
7	<i>Gehen mit Hilfe von 2 oder mehreren Personen</i> Gehen von mindestens 5 m mit der Unterstützung von 2 oder mehreren Personen
8	<i>Gehen mit Hilfe von 1 Person</i> Gehen von mindestens 5 m mit der Unterstützung von 1 Person
9	<i>Unabhängiges Gehen mit Gehhilfe</i> Gehen von mindestens 5 m mit der Unterstützung einer Gehhilfe, aber keiner weiteren Hilfe
10	<i>Unabhängiges Gehen</i> Gehen von mindestens 5 m ohne Gehhilfe oder Unterstützung einer Person

1.5 Verarbeitung natürlicher Sprache mittels Algorithmen (NLP)

Mobilisationsdaten liegen häufig in unstrukturierter oder semi-strukturierter Form als Freitext vor, wodurch eine statistische Analyse erschwert wird. In diesem Fall ist es wünschenswert, die Freitexteinträge in eine etablierte Skala, z. B. die oben beschriebene IMS, zu übertragen. Diese Zuordnung erlaubt es dann, mit den Daten eine statistische Analyse durchzuführen. Ein Ansatz, Freitextdaten in eine strukturierte und damit auswertbare Form zu bringen, ist die Verarbeitung natürlicher Sprache mittels Algorithmen. Dies ist eine Unterform von Künstlicher Intelligenz, bei der es unter anderem darum geht, Sprache zu verstehen und systematisch auszuwerten (Le Glaz et al., 2021).

Im Feld der Künstlichen Intelligenz werden Algorithmen in überwachte (engl. Supervised Learning) und unüberwachte (engl. Unsupervised Learning) Algorithmen eingeteilt, mit etwaigen Zwischenstufen. Der Unterschied liegt darin, dass bei überwachtem Lernen eine Grundwahrheit genutzt wird, um Systeme zu trainieren. Häufig basiert diese Grundwahrheit auf Expertenwissen. Ein Beispiel dafür sind von Ärzten und Ärztinnen vorannozierte EKG-Befunde, die genutzt werden, um einen Algorithmus zur Mustererkennung zu trainieren. Unüberwachtes Lernen nutzt hingegen Ähnlichkeiten in den Daten, um diese unabhängig von Expertenmeinungen oder Grundwahrheiten in Gruppen zusammenzufassen (Alloghani et al., 2020).

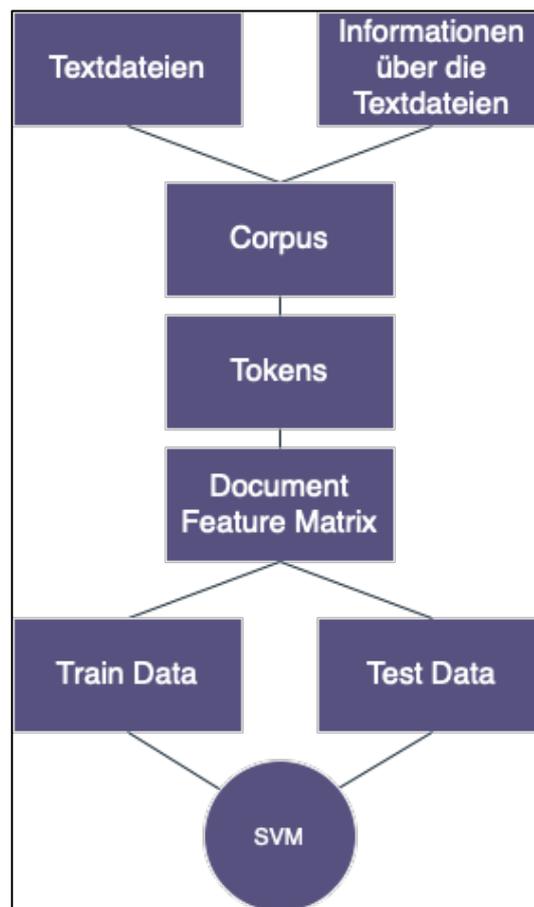


Abbildung 1 Überwachtes NLP mit Support-Vector-Machine (eigene Abbildung)

Bevor überwachte Natural-Language-Processing (NLP)-Modelle trainiert werden können, müssen die Textdaten entsprechend strukturiert werden (siehe Abbildung 1). Hierbei werden die einzelnen Texte in Token aufgeteilt. Token sind Folgen von Zeichen, die zu einer sinnvollen semantischen Einheit zusammengefasst werden, häufig z. B. zu einzelnen Wörtern. Dabei findet häufig das erste Vorverarbeiten der Textinformation statt, unter anderem das Entfernen von Füllwörtern wie ‚und‘ und ‚oder‘. Anschließend wird je nach Algorithmus für die Texte eine Dokument-Feature-Matrix (DFM) entwickelt. Das ist die Bezeichnung für eine mathematische Matrix, die die Häufigkeit von Begriffen beschreibt, die in einer Sammlung von Dokumenten vorkommen. In einer DFM (siehe Tabelle 2) entsprechen die Zeilen den Dokumenten der Sammlung und die Spalten den Token, zusätzlich sind ggf. noch weitere Informationen mit jedem Text dargestellt.

Tabelle 2 Beispiel DFM (eigene Tabelle)

	PT	aktiv	passiv	Bett	Bettkante	BK	...
Text 1	0	0	1	1	0	0	...
Text 2	1	1	0	1	0	0	
...							...

Mit Hilfe von Trainingsdaten und der daraus entwickelten DFM werden dann verschiedene Algorithmen trainiert. Diese können anschließend mit Hilfe von Testdaten verglichen werden und es kann so der passende Algorithmus ausgewählt werden (für das im vorliegenden Text genutzte Verfahren siehe: 2.8).

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, den Effekt von Noradrenalin auf die Mobilisation kritisch kranker Patienten und Patientinnen zu untersuchen. Es sollte festgestellt werden, wie sich die Gabe von Noradrenalin während des Intensivaufenthaltes auf die Mobilisationsfrequenz, die Rate an Frühmobilisation und die Mortalität auswirkt. Außerdem wurde analysiert, welchen Effekt die Noradrenalin-Dosierung auf das Level der Mobilisation und die Rate an AEs während der Mobilisation hat. Als weitere Sicherheitsanalyse wurde untersucht, ob die Mobilisation unter kontinuierlicher Noradrenalin-Gabe einen Effekt auf die Mortalität hat. Das Hauptziel dieser Arbeit war es sichere Noradrenalin-Dosierungen für die Mobilisation im ($IMS \leq 1$) und außerhalb ($IMS > 1$) des Bettes zu identifizieren.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Daten von 16 verschiedenen Intensivstationen aus dem Zeitraum März 2018 bis November 2021 wurden analysiert. Die Intensivstationen gehören zu folgenden Abteilungen: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin (CVK, CCM), Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin (CBF), Abteilung für Nephrologie und medizinische Intensivmedizin sowie die Abteilung für Infektiologie und Pneumologie. Die analysierten Patientendaten waren Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, Aufnahme- und Entlassungsdaten der Patienten und Patientinnen sowie die unterschiedlichen Intensivstation(en). Außerdem wurden die täglichen Aufzeichnungen über die Medikamentenverabreichung und -dosierung, Diagnosen, Komorbiditäten und Behandlungsdetails ausgewertet, wie sie in den International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 [ICD-10] und ICD-OPS-Scores (Operationen- und Prozedurenschlüssel [OPS]) dokumentiert sind. Des Weiteren wurden die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)(Ely et al., 2003), die Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)(Knaus et al., 1985), der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)(Vincent et al., 1996) sowie Freitexteinträge zur Mobilisation analysiert.

2.2 Patienten und Patientinnen

Es lagen Daten von 17 913 Patienten und Patientinnen vor, die im Untersuchungszeitraum auf einer der oben genannten Intensivstationen behandelt wurden und die eindeutig identifizierbar waren. Ausgeschlossen wurden Behandelte unter 18 Jahren, Patienten und Patientinnen mit einer Verweildauer von weniger als 24 Stunden sowie Personen, bei denen die folgenden Informationen fehlten: Alter, Geschlecht, RASS oder SOFA-Score.

2.3 Datenmanagement und Qualitätskontrolle

Die Daten wurden aus unserem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) exportiert. Hierbei wurden sie aus dem allgemeinen PDMS (SAP) sowie aus zwei Intensiv-Informationsmanagementsystemen (Cobra 5 und 6) zusammengeführt. Dies erfolgte auf Basis von eindeutigen Pseudonym-IDs, die dafür erstellt wurden.

Im Vorhinein wurde in Rücksprache mit dem medizinische Fachpersonal das Dokumentationsverhalten eruiert. Mit Hilfe von SQL-Abfragen und Informationen, die aus der graphischen Benutzeroberfläche extrahiert werden konnten, wurde festgelegt, welche Variablen exportiert werden müssen. Dies erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik. Während dieses Prozesses wurden wiederholt deskriptive Statistiken berechnet und unplausible Werte detektiert, beispielsweise die Angabe *Geburtsdatum* 1899. Bei letzteren Fällen wurde ermittelt, wie es dazu kam (z. B. eindeutige Fehldokumentation). Dementsprechend wurden fehlerhafte Einträge entfernt, oder – wenn möglich – korrigiert. Abschließend wurden alle extrahierten und bereinigten Daten in Form zweier Textdateien gespeichert. Eine Textdatei beinhaltet die allgemeinen Patientendaten, die andere Textdatei die Informationen zu den einzelnen Mobilisierungseinheiten. Die Referenzierung zwischen den Dateien erfolgte über die erstellten Pseudonym-IDs.

2.4 Analysen

Es wurde analysiert, welchen Effekt die Gabe von Noradrenalin während des Intensiv-aufenthalts (ja oder nein, unabhängig vom Zeitpunkt) auf die Mobilisationsfrequenz (Mobilisationen pro Tag), die Frühmobilisation (d. h. Mobilisation innerhalb der ersten 72 h ja oder nein) und die Krankenhausmortalität hatte (ja oder nein).

Für die individuellen Mobilisierungseinheiten unter Noradrenalin wurde untersucht, welchen Effekt die Noradrenalin-Dosierung ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) auf das Level der Mobilisation (im Bett: $\text{IMS} \leq 1$ bzw. außerhalb des Bettes: $\text{IMS} > 1$) und die Rate an AEs hat. Weiterhin wurde eine Sensitivitätsanalyse für die individuellen IMS-Levels bis Level 4 durchgeführt. Abschließend wurde untersucht, ob die Mobilisation unter Noradrenalin einen Effekt auf die Mortalität hat (ja oder nein).

2.5 Unerwünschte Ereignisse

Als AEs wurden alle ungewollten Symptome oder Vorfälle im Zusammenhang mit einer Mobilisationssitzung definiert, wie mobilisationsbedingte physiologische Veränderungen (z. B. Hypo- und Hypertonie, Brady- oder Tachykardie), respiratorische Symptome (z. B. Dyspnoe, Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 %), Unruhe oder weitere geringfügige Vorkommnisse (z. B. Schwindel). Zu schweren AEs zählten Vorfälle, die lebensbedrohlich sind, tödlich enden oder zu einer dauerhaften Behinderung führen können, z. B. Herzstillstand, Bewusstseinsverlust und Tod, wie bereits in vergleichbarer Literatur definiert (Jacob et al., 2021; Schaller et al., 2016).

Die Datenlage der AEs war im Vergleich zu den Informationen zum Mobilisationslevel deutlich heterogener (siehe Kapitel 2.7 und 2.8). Eine automatische Zuordnung der unstrukturiert verfügbaren Informationen zu AEs war nicht möglich. Deshalb wurden Letztere nur für die Mobilisation unter Noradrenalin ermittelt, indem zwei Untersuchende (Clara Schellenberg [CS] und Maximilian Lindholz [ML]) unabhängig voneinander diese manuell aus den Freitexteinträgen und PDMS extrahierten.

2.6 Kovariaten

Um die Ergebnisse der retrospektiven Analysen zu adjustieren, wurden a priori diese Kovariaten auf Patientenebene festgelegt: Alter (Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich), Adipositas (ICD-10-Code E66*), coronavirus disease 2019 [COVID-19] (manuell aus dem Entlassungsbrief extrahiert, hierzu mussten COVID-19 als relevante Hauptdiagnose sowie ein positiver PCR-Test vorliegen oder der ICD-10 Code U07.1 vergeben worden sein), APACHE II und SOFA-Score (Organdysfunktion) bei Aufnahme auf der Intensivstation, Elixhauser-Comorbidities-Index bei Entlassung (Quan et al., 2005) und RASS. Die folgenden Therapieangaben während des Aufenthalts auf der Intensivstation wurden ebenfalls als Kovariaten auf Patientenebene verwendet: Dialyse, Extrakorporale Membranoxygenierung [ECMO], High-Flow-Nasenkanüle, nichtinvasive Beatmung [NIV], Intubation mit invasiver mechanischer Beatmung, Tracheostomie (ja oder nein für jede Variable zu einem beliebigen Zeitpunkt). Auf Krankenhausebene wurde die Art der Intensivstation als potenzieller Konfundierungseffekt ergänzt. Wenn ein Patient oder eine Patientin auf verschiedenen Intensivstationen (z.B. Herzchirurgie und Innere Medizin) behandelt wurde, wurde die Kategorie *Mehrere Intensivstationstypen* vergeben. Für 2 499 Fälle

lag kein APACHE-II-Score vor, daher wurde dieser mit Hilfe des Mittelwerts der anderen 9 963 Behandelten imputiert (Mittelwert = 20,04).

2.7 ICU Mobility Scale Klassifizierung

Die IMS wurde zur Einteilung der Mobilisationsmeilensteine bzw. Level jeder Mobilisierungseinheit genutzt. Die Daten der Mobilisierungseinheiten lagen initial als Freitext vor. Deshalb musste erst das korrespondierende IMS-Level aus den (semistrukturierten) Freitexteinträgen extrahieren werden. Aufgrund der großen Anzahl an Mobilisierungseinheiten (59 415) war dies manuell nicht möglich, deshalb wurde ein automatisierter Algorithmus genutzt (siehe 1.4 und 2.8). Aus den in den Freitextfeldern dokumentierten Informationen konnte nicht zwischen einem IMS-Wert von 7 oder 8 unterscheiden werden, da es keine ausreichenden Angaben über die Anzahl der bei einer Mobilisierungseinheit beteiligten Personen gab. Obwohl die Einheit meist von einer Person durchgeführt wurde, wurde ein konservativer Ansatz gewählt und in diesen Fällen das IMS-Level 7 vergeben. Sonst wurde für jede Mobilisierungseinheit das höchste erreichte Level genutzt.

In klinischen Leitfäden und Studien wird zwischen Mobilisation im und außerhalb des Bettes unterschieden (C. L. Hodgson et al., 2014; Jacob et al., 2021). Es gibt jedoch auf Basis der IMS verschiedene Einteilungen für diese beiden Kategorien (siehe: 1.4). Die Einteilung in Mobilisation im und außerhalb des Bettes wurde deshalb zunächst möglichst konservativ gewählt (im Bett: $IMS \leq 1$). Darüber hinaus wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den individuellen IMS-Levels bis IMS 4 angehängt, um die Korrektheit dieser Annahme zu überprüfen.

2.8 Überwachte IMS-Klassifizierung

Die Mobilisationseinträge wurden automatisiert in IMS-Levels übertragen. Hierzu wurde überwachtes Lernen (siehe 1.4) auf Basis des R-Softwarepakets *quanteda* angewandt (Benoit, 2018). Die Trainingsdaten basieren auf einer manuellen Kategorisierung: Es wurden 1 235 Freitexteinträge zufällig aus der Gesamtzahl der vorhandenen Freitexteinträge (158 272) gezogen. Diese wurden dann unabhängig voneinander von zwei Personen betrachtet (CS, ML). Hier wurden einerseits die IMS-Stufen der einzelnen Einträge klassifiziert, andererseits fehlerhafte Einträge als solche bestimmt (z. B. Psychotherapieeinträge im Physiotherapiefeld). Anschließend wurden die Ergebnisse der beiden Bewertenden

verglichen und es wurde gemeinsam über Diskrepanzen entschieden (5 von 1235 Einträgen). Die so generierten Zuordnungen von Freitexteintrag zu IMS-Level wurden dann genutzt, um zwei verschiedene Modelle zu trainieren: ein Naïve Bayes und ein Support-Vector-Machine(SVM)-Algorithmus kombiniert mit Regular-Expressions [Regex]. Diese Auswahl wurde getroffen, weil die vorliegenden Freitexte häufig aus individuell erstellten Textvorlagen zusammengesetzt wurden, also als semistrukturiert bezeichnet werden können.

Als entscheidende Metrik zur Auswahl des Algorithmus wurde die ‚Accuracy‘ gewählt. Sie gibt den Anteil der korrekt zugeordneten Datenpunkte an. Anschließend wurde das Cohen’s Kappa (κ) für den besseren Ansatz berechnet. Dies ist eine Metrik zur Bewertung von Übereinstimmungen zwischen zwei Beurteilenden (Algorithmus vs. Beurteiler oder Beurteilerin), bei der die Möglichkeit berücksichtigt wird, dass die Übereinstimmung zufällig auftritt. Hierbei wurde $\kappa > 0,8$ generell als sehr guter Wert angesehen, der eine fast perfekte Übereinstimmung zeigt (McHugh, 2012). Die SVM erreichte eine ‚Accuracy‘ von 0,91 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,87–0,94) und übertraf den Naïve-Bayes-Klassifikator (‚Accuracy‘ 0,67; 95 % CI 0,64–0,71)). Das Cohen’s Kappa der SVM betrug 0,89. Das entwickelte Modell wurde genutzt, um die IMS-Scores für alle vorliegenden 158 272 Freitexteinträge zu generieren. Anschließend wurden 17 551 Einträge entfernt, die als Nichtmobilisation gekennzeichnet wurden, so dass 140 721 IMS-Bewertungen übrigblieben. Anschließend wurden Regex genutzt, um fehlerhafte Einträge zu korrigieren, die nicht bereits von der SVM als Nichtmobilisationseinträge markiert wurden. Dies führte zur Entfernung von weiteren 3 686 Einträgen, so dass eine endgültige Menge von 137 035 Mobilisierungseinheiten mit IMS-Bewertungen gewonnen werden konnte. Davon fanden 61 422 während der Aufnahme der Patienten und Patientinnen auf einer Intensivstation im angegebenen Zeitraum statt. Für eine abschließende Qualitätsprüfung wurden 200 dieser finalen, SVM-markierten Mobilisationseinträge zufällig ausgewählt, verblindet und erneut manuell von zwei unabhängigen Personen (CS, ML) bewertet. Die Konkordanzrate zwischen den manuell und den SVM-gelabelten Einträgen lag im Gesamtschnitt bei 92 %. Der SVM-basierte Code für die automatische Textklassifikation ist auf GitHub bereitgestellt (Lindholz, 2022).

2.9 Statistik

Die Analysen wurden in R durchgeführt (Version 4.1.1 [2021-08-10]). Signifikanztests für Gruppenunterschiede wurden mit Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Daten und Wilcoxon-Signed-Rank-Tests für kontinuierliche Daten unter Verwendung des Tableone-Pakets durchgeführt (Yoshida & Bartel, 2022) durchgeführt. Um einen unverzerrten Mittelwert und das 95. Perzentil der Noradrenalin-Dosierung für die Mobilisation im und außerhalb des Bettes sowie für die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der einzelnen IMS-Stufen bis IMS 4 zu erhalten, wurde die durchschnittliche Dosierung pro Mobilisierungseinheit und Stufe für jeden Patienten und jede Patientin verwendet. Das 95. Perzentil und nicht der Maximalwert wurde angegeben, um extreme Ausreißer zu berücksichtigen und die Verzerrung zu verringern. Für die statistischen Analysen wurden multivariate lineare bzw. verallgemeinerte und gemischte Modelle in Kombination mit Typ-III-ANOVA unter Verwendung des car-Pakets (Fox, 2019) und des lme4-Pakets (Bates et al., 2015). Die in 2.6 genannten Kovariaten wurden in die bereinigten multivariaten Modelle aufgenommen. Das allgemeine lineare Modell wurde verwendet, um den Effekt von Noradrenalin auf die Mobilisationshäufigkeit zu untersuchen. Es eignet sich für die Analyse kontinuierlicher Variablen wie der Mobilisationshäufigkeit, da es eine lineare Beziehung zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variablen annimmt (Poole & O'Farrell, 1971). Das verallgemeinerte lineare Modell mit Binomialverteilung wurde verwendet, um die Wirkung von Noradrenalin auf die Frühmobilisation und die Krankenhausmortalität zu analysieren. Weil es sich bei den Endpunkten um binäre Variablen (ja oder nein) handelt, eignet sich dieses Modell am besten, um den Zusammenhang zwischen der Exposition (Noradrenalin) und dem Ergebnis (Frühmobilisation oder Krankenhausmortalität) darzustellen (Fox, 2015). Das verallgemeinerte gemischte Modell mit Binomialverteilung und dem Probanden bzw. der Probandin als Zufallseffekt wurde verwendet, um die dosisabhängige Analyse durchzuführen. Hierbei handelt es sich um eine komplexe Untersuchung, bei der sowohl fixe als auch zufällige Effekte modelliert werden müssen. Ein verallgemeinertes gemischtes Modell eignet sich für die Modellierung von Daten mit wiederholten Messungen und ermöglicht es, individuelle Unterschiede (Teilnehmende als Zufallseffekt) zu berücksichtigen (Fox, 2015). Das verallgemeinerte lineare Modell mit Binomialverteilung wurde verwendet, um die Sicherheit der Mobilisation unter kontinuierlicher Noradrenalin-Gabe zu bewerten, indem die Krankenhaussterblichkeit von mobilisierten und nichtmobilisierten Patienten und Patientinnen verglichen wurde. Dieses Modell ist wiederum am

besten geeignet, um binäre Endpunkte darzustellen (Fox, 2019). Für die Analyse der AEs wurde ein Monte-Carlo-Verfahren verwendet, um empirische p-Werte zu berechnen und die statistische Signifikanz zu bestimmen. Mit diesem Verfahren werden zufällige Stichproben generiert. Diese werden dann verwendet, um die Teststatistik auf Basis von Zufallsdaten zu berechnen, und es wird gezählt, wie oft Letztere größer als der beobachtete Wert ist oder ihm entspricht. Diese Summe wird durch die Gesamtzahl der zufällig generierten Stichproben geteilt, um einen empirischen p-Wert zu berechnen. Das Monte-Carlo-Verfahren hat den Vorteil, dass es robust gegenüber Abweichungen von Modellannahmen (z.B. Normalverteilung) ist und auch in komplexen statistischen Modellen eingesetzt werden kann, in denen die exakte Verteilung der Teststatistik unbekannt oder schwer zu berechnen ist (Nikolova et al., 2015).

3 Ergebnisse

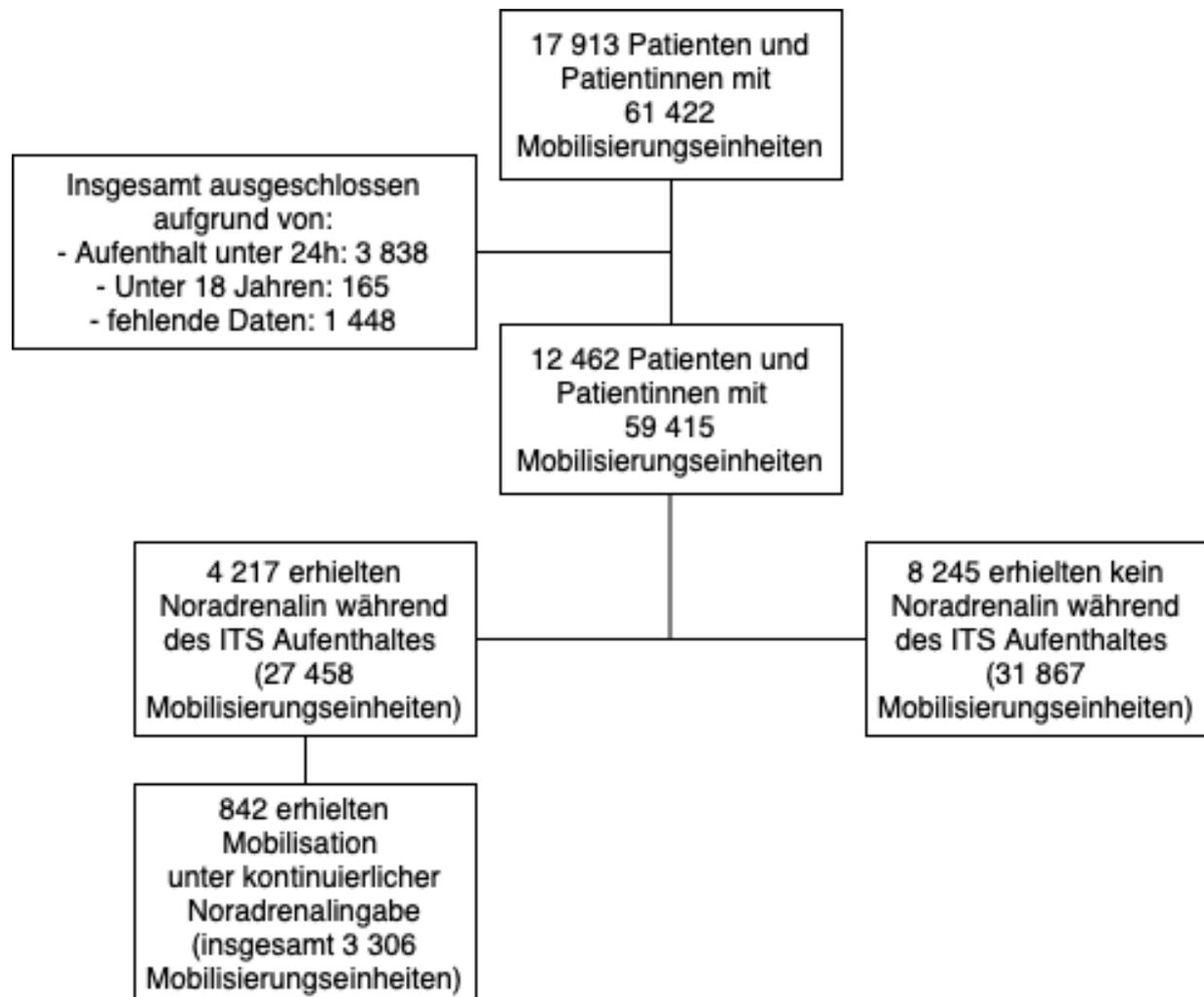


Abbildung 2 Flussdiagramm Patienten und Patientinnen (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

Insgesamt wurden 12 462 Patienten und Patientinnen eingeschlossen. Diese bekamen insgesamt 59 415 Mobilisierungseinheiten (siehe Abbildung 2). Patienten und Patientinnen, die während ihres Aufenthaltes Noradrenalin erhalten haben, unterschieden sich von denen, die dies nicht verabreicht bekommen haben, in allen Baseline-Charakteristika bis auf Geschlecht und Alter (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Baseline-Charakteristika (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

	Kein Noradrenalin	Noradrenalin	p-Wert
n	8245	4217	
Alter	66,0 [54,0–77,0]	67,0 [56,0–77,0]	0,213
Elixhauser Comorbidity Index	0,0 [0,0–11,0]	4,0 [0,0–15,0]	≤ 0,001
Aufnahme APACHE II	20,0 [13,0–23,0]	20,0 [18,0–28,0]	≤ 0,001
Aufnahme SOFA	4,0 [2,0–7,0]	6,0 [3,0–9,0]	≤ 0,001
Median absolute RASS	0,5 [0,0–1,0]	1,0 [0,0–2,0]	≤ 0,001
Weibliches Geschlecht	3380 (41,0)	1693 (40,1)	0,37
Übergewicht (ICD 10)	190 (2,3)	132 (3,1)	0,007
Dialyse	958 (11,6)	760 (18,0)	≤ 0,001
ECMO	113 (1,4)	122 (2,9)	≤ 0,001
Highflow	1830 (22,2)	1079 (25,6)	≤ 0,001
Intubiert	1504 (18,2)	1390 (33,0)	≤ 0,001
NIV	2710 (32,9)	1822 (43,2)	≤ 0,001
Tracheostomie	316 (3,8)	345 (8,2)	≤ 0,001
ITS-Typ			≤ 0,001
Herzchirurgie	134 (1,6)	814 (19,3)	
Interdisziplinär operativ	4096 (49,7)	2124 (50,4)	
Innere Medizin	2882 (35,0)	413 (9,8)	
Mehrere Fachrichtungen	419 (5,1)	460 (10,9)	
Neurocritical	714 (8,7)	406 (9,6)	
COVID-19	496 (6,0)	293 (6,9)	0,047

Daten sind als Median [IQR] und n (%) dargestellt,

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ITS – Intensivstation; ICD – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; COVID-19 – coronavirus disease 2019; NIV – nichtinvasive Beatmung.

3.1 Allgemeine Auswirkungen von Noradrenalin auf die Mobilisation

Personen, die Noradrenalin während des Aufenthalts erhielten, wurden weniger mobilisiert als diejenigen, die keines bekamen (adjustierte Differenz -0,07 Mobilisierungseinheiten pro Tag; 95 % CI -0,09 – -0,05; $p \leq 0,001$, siehe Tabelle 4). Bei ihnen wurde außerdem weniger Frühmobilisation angewendet (adjustierte odds ratio [OR] 0,83; 95 % CI 0,76 – 0,90; $p \leq 0,001$, siehe Tabelle 4). Es gab zwischen den genannten Gruppen keinen signifikanten Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit (bereinigte OR 1,04; 95 % CI 0,91 – 1,19; $p = 0,58$, siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Einfluss der Noradrenalin-Gabe während des Intensivstationsaufenthaltes auf die Mobilisation (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

	Kein Noradrenalin	Noradre- nalin	Unbereinigte Differenz	Bereinigte Dif- ferenz
n	8245	4217		
Einheiten pro Tag	0,38 ± 0,5	0,35 ± 0,4	-0,03 (-0,05 – -0,01)	-0,07 (-0,09 – -0,05)
Frühmobilisation	3323 (40,3)	1645 (39,0)	OR 0,95 (0,88 – 1,02)	OR 0,83 (0,76 – 0,90)
Krankenhausmortalität	1607 (19,5)	1011 (24,0)	OR 1,3 (1,19 – 1,42)	OR 1,04 (0,91 – 1,19)

Daten sind als Mittelwert ± SD, n (%) und β /OR (95 % CI) angegeben. Einheiten bezieht sich auf Mobilisierungseinheiten.

3.2 Dosisspezifische Auswirkungen von Noradrenalin

Eine höhere Noradrenalin-Dosierung während der Mobilisation war verbunden mit einer geringeren Chance für Patienten und Patientinnen, aus dem Bett mobilisiert zu werden (bereinigtes OR 0,009; 95 % CI 0,002 – 0,040; $p \leq 0,001$; siehe Abbildung 3).

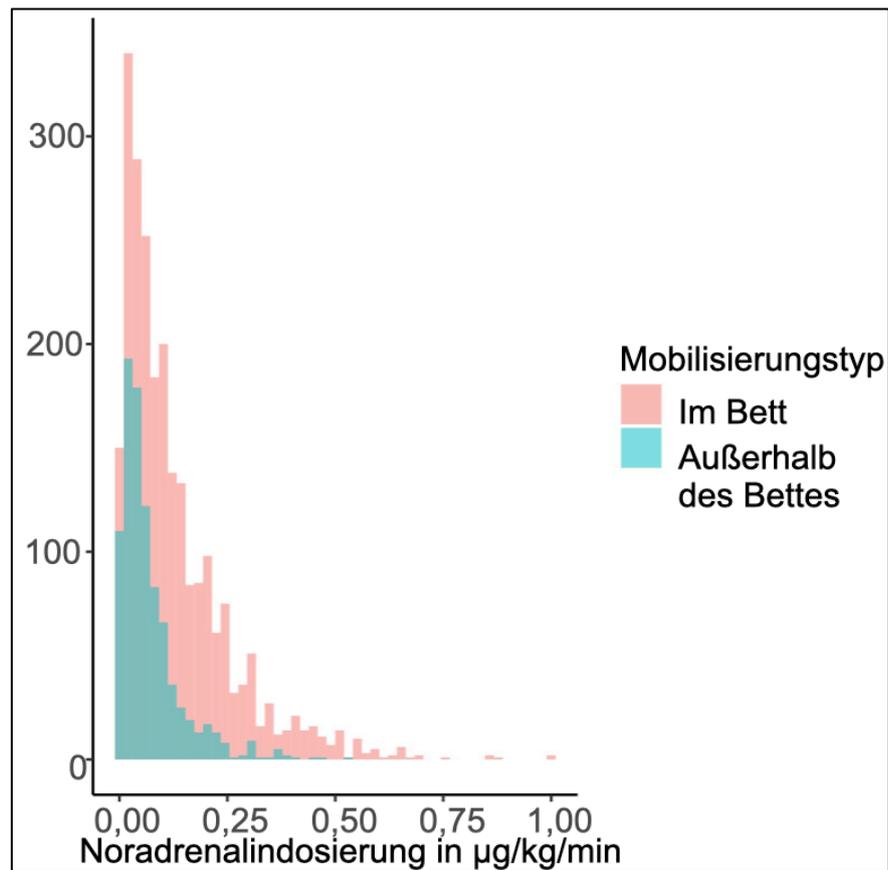


Abbildung 3 Noradrenalin-Dosierung während der Mobilisation (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

3.3 Sicherheitsanalyse

Die Sterblichkeit unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten und Patientinnen, die während der Mobilisation Noradrenalin bekamen, und denen, die dies nicht erhielten (adjustierte OR 0,96; 95 % CI 0,77 – 1,19; $p = 0,68$). Es traten insgesamt 47 AEs auf (1 %). Es ist keine signifikante Auswirkung der Noradrenalin-Dosierung auf die Häufigkeit der AEs (OR 0,2; 95 % CI 0,0 – 3,8; $p > 0,1$) zu erkennen (siehe Tabelle 5). Es gab keine signifikante Wechselwirkung zwischen Noradrenalin-Dosierung und Gruppe (im und außerhalb des Bettes) auf die Rate der AEs ($p > 0,1$). Allerdings gab es signifikant mehr AEs in der Gruppe der Patienten, die außerhalb des Bettes mobilisiert wurden (OR 3,3; 95 % CI 1,8 – 6,1; $p \leq 0,001$), unabhängig von der Noradrenalin-Dosierung (siehe Tabelle 5). Die AEs waren kardiovaskulär (transiente Hypo-, Hypertension oder Tachykardie; $n = 30$), respiratorisch (z. B. Dyspnoe, Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 %; $n = 5$), Unruhe ($n = 3$) sowie verschiedene geringfügige Vorfälle (z. B. Schwindelgefühl; $n = 8$). Es wurde ein schwerwiegendes AE bei 3 306 Mobilisierungseinheiten unter Noradrenalin beobachtet. Das Ereignis führte dazu, dass der Patient oder die Patientin wiederbelebt

werden musste, was erfolgreich gelang. Die Mobilisierungseinheit fand außerhalb des Bettes mit einer moderaten Noradrenalin-Dosierung statt (0,14 µg/kg/min).

Tabelle 5 Anzahl der AEs unter hoher, moderater und niedriger Noradrenalin-Dosierung (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

	AEs	Keine AEs	Insgesamt
Hohe Dosierung			
außerhalb des Bettes	2 (4 %)	50 (96 %)	52 (100 %)
im Bett	2 (< 1 %)	471 (> 99 %)	473 (100 %)
Moderate Dosierung			
außerhalb des Bettes	11 (3 %)	369 (97 %)	380 (100 %)
im Bett	11 (1 %)	1138 (99 %)	1149 (100 %)
Niedrige Dosierung			
außerhalb des Bettes	14 (3 %)	463 (97 %)	477 (100 %)
im Bett	7 (1 %)	768 (99 %)	775 (100 %)
Insgesamt	47 (1 %)	3259 (99 %)	3306 (100 %)

Tabelle 6 IMS-Stufen mit mittlerer und 95.-Perzentil-Noradrenalin-Dosis in µg/kg/min, Patientenzahl und Summe der AEs pro Stufe. IMS 5–10 wurden wegen kleiner Stichprobengrößen kombiniert (modifiziert nach (Lindholz et al., 2022))

IMS	Noradrenalin-Dosierung: Mw ± SD	Noradrenalin-Dosierung: 95. Perzentil	Anzahl der Patienten	Anzahl der AE (%)
0	0,12 ± 0,1	0,32	614	20 (3,3)
1	0,11 ± 0,1	0,35	63	0 (0)
2	0,07 ± 0,07	0,18	89	2 (2,3)
3	0,08 ± 0,07	0,2	223	16 (7,2)
4	0,07 ± 0,06	0,2	86	5 (5,8)
5–10	0,07 ± 0,06	0,16	132	4 (3)

Mw = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.4 Sensitivitätsanalysen

3.4.1 IMS-Einteilung im und außerhalb des Bettes:

Die gewählte Einteilung in Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$) und außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) lässt sich deskriptiv anhand der Daten in Tabelle 6 stützen. So liegt der größte Dosisprung hinsichtlich des Durchschnittswerts wie die 95. Perzentile zwischen IMS 1 und IMS 2. Bei der Durchschnittsdosis sinkt der Wert um $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, bei der 95. Perzentile um $0,17 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

3.4.2 Unerwünschte Ereignisse mit individuellen IMS-Leveln

In der Sensitivitätsanalyse zur AE-Rate unter Verwendung der einzelnen IMS-Stufen bis zu IMS 4 an Stelle von im Bett versus außerhalb des Bettes, wurde ebenfalls ein fehlender Effekt der Noradrenalin-Dosierung ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) auf das Auftreten eines AEs gezeigt (OR 0,1; 95 % CI 0,0 – 2,8; $p > 0,1$). Außerdem gab es keine signifikante Wechselwirkung zwischen IMS-Leveln und Noradrenalin-Dosierung in Bezug auf die AE-Rate ($p > 0,1$). Allerdings wurden signifikant mehr AEs bei höheren IMS-Werten festgestellt (OR 1,3; 95 % CI 1,1 – 1,5; $p \leq 0,001$, siehe Tabelle 5 und 6).

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde die Wirkung von Noradrenalin auf die (Früh-)Mobilisation und deren sichere Durchführung bei Patienten und Patientinnen während eines Intensivstationsaufenthaltes untersucht. Behandelte, die Noradrenalin erhielten, wurden seltener frühmobilisiert und mit einer niedrigeren Frequenz pro Tag mobilisiert. Patienten und Patientinnen, die während der Mobilisation kontinuierlich Noradrenalin verabreicht bekamen, unterschieden sich hinsichtlich der Mortalität nicht von denjenigen, die unter Noradrenalin nicht mobilisiert wurden. Es kam in der untersuchten Kohorte zu keinem Anstieg der AEs mit höheren Noradrenalin-Dosierungen. Werden höhere Noradrenalin-Dosierungen eingesetzt, wird seltener in höhere Level (IMS) mobilisiert. Die 95. Perzentile der Noradrenalin-Dosierung während der Mobilisation im Bett betrug $0,33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, für die Mobilisation außerhalb des Bettes lag sie bei $0,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Verzögerung des Beginns der Mobilisation und deren geringere Häufigkeit unter Noradrenalin sind nicht überraschend, da die hämodynamische Instabilität eines der Haupthindernisse für die Mobilisation von kritisch kranken Patienten und Patientinnen darstellt (Conceicao et al., 2017; Hermes et al., 2020; Hodgson et al., 2022).

Höhere Noradrenalin-Dosierungen waren bei Patienten und Patientinnen, die eine kontinuierliche Gabe erhielten, mit einem geringeren IMS-Level verbunden. Die Mobilisation während der Noradrenalin-Verabreichung erfolgte überwiegend im Bett. Ein entscheidender Unterschied zwischen Mobilisation im Bett ($\text{IMS} \leq 1$) und außerhalb des Bettes ($\text{IMS} > 1$) ist die Vertikalisierung der Patienten und Patientinnen. Dieser Haltungswechsel geht mit hämodynamischen Veränderungen und einer Belastung der Blutdruckregulation einher. Da ein Anstieg der erreichten IMS-Werte auch zu einer höheren Belastung des Kreislaufsystems führt, wäre eine Zunahme der AEs (hauptsächlich Hypotonie) physiologisch verständlich (Annane et al., 2018; C. Hodgson et al., 2014). In der untersuchten Kohorte kam es zu keinem Anstieg an AEs mit der Erhöhung der Noradrenalin-Dosierung. Jedoch hat sich gezeigt, dass höhere IMS-Level mit mehr AEs einhergehen, unabhängig von der

Noradrenalin-Dosierung. Dies wird von einer kürzlich erschienenen Studie, dem sogenannten TEAM-Trial, gestützt. In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Untersuchung wurden mechanisch beatmete Patienten und Patientinnen betrachtet. Es wurde verglichen, ob eine frühzeitige aktive Mobilisation einen Vorteil gegenüber den im jeweiligen Zentrum üblichen Mobilisationspraktiken bringt. Hierbei war die frühzeitige aktive Mobilisation gekennzeichnet dadurch, dass versucht wurde das höchste mögliche Mobilisationsniveau zu erreichen, bevor bei Ermüdung des Patienten oder der Patientin auf ein niedrigeres Aktivitätsniveau zurückgegangen wurde. Die Level wurden entsprechend der IMS festgelegt. Hier zeigte sich, dass die Zahl der Behandelten, bei denen AEs auftraten, in der Interventionsgruppe (höhere IMS-Level) signifikant höher war (Hodgson et al., 2022).

Da das Auftreten von AEs in unserer untersuchten Kohorte jedoch unabhängig von der Noradrenalin-Dosierung war, schlagen wir vor, die 95. Perzentile der Beobachtungen als Dosierung zu nutzen, bis zu der eine sichere Mobilisation erfolgen kann. Für Mobilisation außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) wird $0,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Noradrenalin als Dosisgrenze empfohlen und $0,33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Noradrenalin für die Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$).

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

4.3.1 Sicherheitsdosis

Eine kürzlich durchgeführte systematische Übersichtsarbeit zur Frühmobilisation mit vasoaktiven Medikamenten zeigte, dass diesbezügliche Empfehlungen heterogen sind (Jacob et al., 2021). In den von Jacob et al. untersuchten Studien wurden keine schwerwiegenden AEs im Zusammenhang mit der Mobilisation unter vasoaktiven Medikamenten gezeigt. Die berichteten AEs waren vorübergehende, meist physiologische, Veränderungen (z. B. Hypotonie). In der vorliegenden Kohorte wurde ein schwerwiegendes AE verzeichnet. Darüber hinaus wurden ebenfalls transiente physiologische Veränderungen beobachtet, hauptsächlich Hypotension. Bisher gibt es keinen klinischen Konsens über sichere Noradrenalin-Dosierungen, bis zu denen eine Mobilisation stattfinden kann (Conceicao et al., 2017; C. L. Hodgson et al., 2014; Jacob et al., 2021). Hickmann et al. analysierten die Mobilisationspraktiken in ihrem Krankenhaus, um zu zeigen, dass eine frühe Mobilisation trotz der Notwendigkeit von mechanischer Beatmung, Nierenersatztherapie, hohem FiO_2 und des Einsatzes von Vasopressoren möglich ist. In ihrer Studie

beschrieben sie 361 Mobilisierungseinheiten mit einer mittleren Dosis von 0,10 µg/kg/min Noradrenalin, davon 19 mit Dosen größer als 0,2 µg/kg/min. Sie berichteten über keine schweren AEs und fanden nur transiente AEs bei Patienten und Patientinnen, die während der Verabreichung von Vasopressoren mobilisiert wurden (Hickmann et al., 2016). In einer Studie von Rebel et al. wurden 119 Patienten und Patientinnen beschrieben, die vasoaktive Medikamente während des Intensivaufenthalts verabreicht bekamen. Von den 119 Patienten wurden 72 unter kontinuierlicher Therapie mit vasoaktiven Medikamenten mobilisiert. Es wurden insgesamt 195 Mobilisierungseinheiten durchgeführt. Insgesamt kam es zu keinen schwerwiegenden AEs, jedoch zu 14 reversiblen hypotensiven Entgleisungen. Außerdem waren hohe Vasoaktiva-Dosierungen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert hohe Mobilisationslevel zu erreichen (Rebel et al., 2019).

Die in dieser Studie präsentierte maximale Noradrenalin-Dosierung für Mobilisation außerhalb des Bettes ist identisch mit Yang et al., die ein Sicherheitsprotokoll für die Mobilisation auf der Grundlage einer systematischen Literaturrecherche entwickelten. Sie betrachten Noradrenalin-Dosierungen kleiner als 0,2 µg/kg/min und kein Anstieg in den letzten 2 Stunden als Sicherheitskriterium für die Mobilisation außerhalb des Bettes (Yang et al., 2021). Es wurden keine vergleichbaren Empfehlungen für die Mobilisation im Bett gefunden.

4.3.2 Individuelle Mobilisationsansätze

Anhand aktueller Forschungsergebnisse wird deutlich, dass es bei der (Früh-)Mobilisation einer genaueren Dosierung (Frequenz, Level, Dauer) der Mobilisation und einer Patientenauswahl bedarf. Insbesondere die Ergebnisse des TEAM-Trials sind hier zu nennen. Die Studie zeigt, dass eine hinsichtlich Intensität und Frequenz verstärkte frühzeitige aktive Mobilisation bei mechanisch beatmeten Personen auf der Intensivstation die Zeit, die sie nach Tag 180 noch leben, nicht erhöht. Außerdem kam es im Vergleich zum üblichen Mobilisationsniveau nicht zu einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer. Des Weiteren hatte die Intervention keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität, die Aktivitäten des täglichen Lebens, die Behinderung sowie die kognitiven und psychologischen Funktionen der Patienten und Patientinnen. Gleichzeitig kam es jedoch zu mehr AEs mit höheren Mobilisationsdosierungen. Daraus lässt sich schließen, dass eine Erhöhung der Dosierung der Frühmobilisation keinen Vorteil für mechanisch beatmete Personen bringt (Hodgson et al., 2022).

Die Ergebnisse bedeuten im Umkehrschluss jedoch nicht, dass Frühmobilisation keinen positiven Effekt auf das funktionelle Outcome der Patienten und Patientinnen hat, sondern dass lediglich die Erhöhung der Frequenz und der Intensität keine positive Auswirkung darauf hat. Patel et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass Frühmobilisation einen langfristigen positiven Effekt auf das kognitive Outcome nach einem Intensivstationsaufenthalt hat. In der Studie konnte festgestellt werden, dass Patienten und Patientinnen in der Interventionsgruppe ein Jahr nach dem Intensivaufenthalt weniger kognitive Einschränkungen und weniger ICUAW-Symptome zeigten (Patel et al., 2023). Aus dem TEAM-Trial und der Studie von Patel et al. lässt sich in Kombination schließen, dass Frühmobilisation durchaus einen positiven Effekt auf das funktionelle Outcome der Behandelten haben kann, jedoch müssen die genaue Frequenz und die Intensität der Frühmobilisation sowie die zu erreichenden Mobilisationslevel noch untersucht werden. Außerdem muss das Mobilisationskonzept konkreter auf unterschiedliche Patientengruppen angepasst werden. Eine für alle Behandelten einheitliche Lösung scheint auf Basis des aktuellen Forschungsstandes nicht auszureichen. So konnten Fuest et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2023 zeigen, dass Patientengruppen unterschiedlich von Frühmobilisation profitieren. In der Untersuchung wurde die Population der Intensivstation mit Hilfe von unüberwachter Clusterbildung anhand von Intensivparametern, die bei der Aufnahme ermittelt wurden, in homogene Gruppen eingeteilt. Die so ermittelten Cluster wurden im Anschluss als *Jung und Trauma*, *Schwer krank und gebrechlich*, *Alt und nicht gebrechlich* und *Mittleres Alter* klassifiziert. In diesen Kategorien zeigte sich, dass sich sowohl die Mobilisationspraktiken als auch deren Effekte zwischen den Gruppen unterscheiden. So konnte für die Gruppen *Jung und Trauma* und *Mittleres Alter* festgestellt werden, dass Frühmobilisation den stärksten Effekt auf die Entlassung nach Hause hatte. In den Clustern *Mittleres Alter* und *Alt und gebrechlich* hingegen wurde beobachtet, dass das erreichte Mobilisationslevel den stärksten Effekt auf die Entlassung nach Hause hatte (Fuest et al., 2023). Zusammengefasst lässt sich aus der aktuellen Forschung schließen, dass für unterschiedliche Intensivpopulationen angepasste Mobilisationspraktiken entwickelt werden müssen.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie(n)

Bei der hier vorgestellten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Um ihre Ergebnisse möglichst ohne Verzerrung und in angemessener Weise zu

präsentieren, wurden die STROBE-Guidelines (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) befolgt (von Elm et al., 2007). Außerdem wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse zu den individuellen IMS-Levels sowie zu den Noradrenalin-Dosierungen und den AEs ergänzt. Weiterhin werden zusätzliche Informationen zu den Subgruppen im Anhang geliefert, um sicherzustellen, dass die Einteilung in Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$) und außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) angemessen war. Ein Ziel der Arbeit war es, Mobilisierungseinheiten zu beschreiben, die unter Noradrenalin stattgefunden haben, weil dazu quantitative Daten bisher nicht ausreichend vorhanden sind. Hier wurde bewusst ein retrospektives Studiendesign gewählt, da so möglichst viele Daten analysiert werden konnten. Um das Level der Mobilisierungseinheiten zu messen, wurde die IMS genutzt. Sie zeigt im Allgemeinen eine hohe Interrater-Reliabilität (C. Hodgson et al., 2014) und ist hinreichend validiert (Tipping et al., 2016). Im vorliegenden Fall wurde aufgrund der Datenmenge eine automatisierte Generierung der IMS aus Freitexteinträgen vorgenommen. Der gewählte IMS-Klassifizierungsansatz zeigte eine sehr hohe Übereinstimmung mit manuell klassifizierten Einträgen. Dies liegt vermutlich daran, dass die Freitexteinträge zur Mobilisation halbstrukturiert vorlagen. Eine direkte Dokumentation der IMS nach jeder Sitzung durch die Therapierenden könnte im Vergleich zum gewählten Ansatz von Vorteil sein. In der durchgeführten retrospektiven Studie war jedoch angesichts der großen Datenmenge und der Verfügbarkeit die Verwendung eines automatisierten Ansatzes die praktikabelste Option. Da die (schwerwiegenden) AEs bei allen Mobilisierungseinheiten manuell ausgewertet werden mussten, war dies nur für die Subgruppe der Mobilisierungseinheiten möglich, bei denen Noradrenalin verabreicht wurde. Obwohl diese retrospektive Studie lediglich an den Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde, lassen sich die Ergebnisse durchaus für eine größere Patientenpopulation verallgemeinern. Das liegt daran, dass die Charité – Universitätsmedizin Berlin die größte Universitätsklinik in Europa ist und damit die Daten von drei unterschiedlichen Standorten sowie 16 verschiedenen Intensivstationen aus mehreren Abteilungen genutzt werden konnten. Patienten und Patientinnen mit fehlenden Daten in den Kovariablen wurden ausgeschlossen, außer Personen mit fehlenden APACHE-II-Scores bei der Aufnahme, die imputiert wurden. Diese Entscheidung war eine Abwägung zwischen Gruppengröße und Verzerrung, die durch Imputation geschaffen wird.

Die aus den Daten ermittelten Grenzwerte für Noradrenalin-Dosierungen unter Mobilisation sind vergleichbar mit Empfehlungen, die auf Expertenmeinungen und Literaturrecherchen basieren (Presneill et al., 2021; Yang et al., 2021). Damit ist eine bedingte externe Validierung der Ergebnisse vorhanden.

4.5 Implikationen für zukünftige Forschung

Mit der vorliegenden Studie wurden erstmals quantitativ hergeleitete Vorschläge für Dosisgrenzen von Noradrenalin bei der Mobilisation kritisch kranker Patienten und Patientinnen definiert. Als nächster Schritt muss prospektiv analysiert werden, ob sich diese Dosisgrenzen bestätigen lassen. Über Dosierungen außerhalb der präsentierten Grenzen lassen sich keine Aussagen treffen, folglich sollten hier weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Außerdem sollten funktionelle Effekte der Mobilisation unter Noradrenalin untersucht werden, z. B. die erfolgreiche Alltagsbewältigung, da diese in der vorliegenden Studie nicht analysiert wurden. Des Weiteren muss betrachtet werden, ob diese Dosisgrenzen auch in verschiedenen Subgruppen der Intensivpatienten und -patientinnen gleichermaßen anzuwenden sind.

5 Schlussfolgerungen

Die vorliegende retrospektive Studie zeigt, dass Behandelte, die Noradrenalin während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation erhielten, weniger Mobilisation (Mobilisierungseinheiten pro Tag) und weniger Frühmobilisation erhalten haben. Höhere Noradrenalin-Laufraten, die während der Mobilisation verabreicht wurden, waren negativ mit dem Level der Mobilisation verbunden. Es kam nicht zu einem Anstieg an AEs mit höheren Noradrenalin-Dosierungen. Die AE-Rate stieg jedoch mit höheren IMS-Leveln (einer höheren Mobilisationsintensität). Dieser Effekt war unabhängig von der verabreichten Noradrenalin-Dosierung. Die Sterblichkeit war nicht signifikant erhöht bei Personen, die unter Noradrenalin mobilisiert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass Dosen bis zu 0,20 µg/kg/min für die sichere Mobilisation außerhalb des Bettes ($IMS > 1$) und Dosen von bis zu 0,33 µg/kg/min für die sichere Mobilisation im Bett ($IMS \leq 1$) kein Hindernis darstellen müssen, wenn allgemeine Sicherheitsaspekte gewahrt werden. Über höhere Dosierungen kann keine Aussage getroffen werden. Bis zu den genannten Werten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Mobilisation grundsätzlich sicher möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

- Alloghani, M., Al-Jumeily, D., Mustafina, J., Hussain, A., & Aljaaf, A. J. (2020). A systematic review on supervised and unsupervised machine learning algorithms for data science. *Supervised and unsupervised learning for data science*, 3-21. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-22475-2_1
- Annane, D., Ouanes-Besbes, L., de Backer, D., Du, B., Gordon, A. C., Hernandez, G., Olsen, K. M., Osborn, T. M., Peake, S., Russell, J. A., & Cavazzoni, S. Z. (2018). A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med*, 44(6), 833-846. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5242-5>
- Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1 - 48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>
- Benoit, K. W., Kohei; Wang, Haiyan; Nulty, Paul, Obeng, Adam; Müller, Stefan, Matsuo, Akitaka;. (2018). quanteda: An R package for the quantitative analysis of textual data. . <https://doi.org/https://doi.org/10.21105/joss.00774>
- Clarissa, C., Salisbury, L., Rodgers, S., & Kean, S. (2019). Early mobilisation in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities. *J Intensive Care*, 7, 3. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0355-z>
- Conceicao, T., Gonzales, A. I., Figueiredo, F., Vieira, D. S. R., & Bundchen, D. C. (2017). Safety criteria to start early mobilization in intensive care units. Systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*, 29(4), 509-519. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170076> (Critérios de segurança para iniciar a mobilização precoce em unidades de terapia intensiva. Revisão sistemática.)
- Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C. N., Dittus, R. S., & Bernard, G. R. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, 289(22), 2983-2991. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
- Fox, J. (2015). *Applied regression analysis and generalized linear models*. Sage Publications.
- Fox, J. W., S. (2019). *An R Companion to Applied Regression*. In Sage. <https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>
- Fuest, K., & Schaller, S. J. (2019). Frühmobilisation auf der Intensivstation: Wie ist die Evidenz? *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 114(8), 759-764.
- Fuest, K. E., Ulm, B., Daum, N., Lindholz, M., Lorenz, M., Blobner, K., Langer, N., Hodgson, C., Herridge, M., Blobner, M., & Schaller, S. J. (2023). Clustering of critically ill patients using an individualized learning approach enables dose optimization of mobilization in the ICU. *Critical Care*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04291-8>
- Hermes, C., Nydahl, P., Blobner, M., Dubb, R., Filipovic, S., Kaltwasser, A., Ulm, B., & Schaller, S. J. (2020). Assessment of mobilization capacity in 10 different ICU scenarios by different professions. *PLoS One*, 15(10), e0239853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239853>
- Hickmann, C. E., Castanares-Zapatero, D., Bialais, E., Dugernier, J., Tordeur, A., Colmant, L., Wittebole, X., Tirone, G., Roeseler, J., & Laterre, P. F. (2016). Teamwork enables high level of early mobilization in critically ill patients. *Ann Intensive Care*, 6(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0184-y>

- Hodgson, C., Needham, D., Haines, K., Bailey, M., Ward, A., Harrold, M., Young, P., Zanni, J., Buhr, H., Higgins, A., Presneill, J., & Berney, S. (2014). Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale. *Heart Lung*, 43(1), 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.11.003>
- Hodgson, C. L., Bailey, M., Bellomo, R., Berney, S., Buhr, H., Denehy, L., Gabbe, B., Harrold, M., Higgins, A., Iwashyna, T. J., Papworth, R., Parke, R., Patman, S., Presneill, J., Saxena, M., Skinner, E., Tipping, C., Young, P., Webb, S., Trial of Early, A., & Mobilization Study, I. (2016). A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU. *Crit Care Med*, 44(6), 1145-1152. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001643>
- Hodgson, C. L., Bailey, M., Bellomo, R., Brickell, K., Broadley, T., Buhr, H., Gabbe, B. J., Gould, D. W., Harrold, M., Higgins, A. M., Hurford, S., Iwashyna, T. J., Serpa Neto, A., Nichol, A. D., Presneill, J. J., Schaller, S. J., Sivasuthan, J., Tipping, C. J., Webb, S., & Young, P. J. (2022). Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*, 387(19), 1747-1758. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209083>
- Hodgson, C. L., Stiller, K., Needham, D. M., Tipping, C. J., Harrold, M., Baldwin, C. E., Bradley, S., Berney, S., Caruana, L. R., Elliott, D., Green, M., Haines, K., Higgins, A. M., Kaukonen, K. M., Leditschke, I. A., Nickels, M. R., Paratz, J., Patman, S., Skinner, E. H., Young, P. J., Zanni, J. M., Denehy, L., & Webb, S. A. (2014). Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care*, 18(6), 658. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0658-y>
- Iwashyna, T. J., & Hodgson, C. L. (2016). Early mobilisation in ICU is far more than just exercise. *Lancet*, 388(10052), 1351-1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31745-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31745-7)
- Jacob, P., Surendran, P. J., E M, M. A., Papasavvas, T., Praveen, R., Swaminathan, N., & Milligan, F. (2021). Early Mobilization of Patients Receiving Vasoactive Drugs in Critical Care Units: A Systematic Review. *Journal of Acute Care Physical Therapy*, 12(1), 37-48. <https://doi.org/10.1097/jat.000000000000140>
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
- Le Glaz, A., Haralambous, Y., Kim-Dufor, D. H., Lenca, P., Billot, R., Ryan, T. C., Marsh, J., DeVlyder, J., Walter, M., Berrouguet, S., & Lemey, C. (2021). Machine Learning and Natural Language Processing in Mental Health: Systematic Review. *J Med Internet Res*, 23(5), e15708. <https://doi.org/10.2196/15708>
- Lindholz, M. (2022, 11 August 2022.). *Support vector machine free text mobilization code*. Retrieved 11 August 2022. from <https://github.com/MaximilianLindholz/ExplainedCodeMobiCovid>. Accessed 11 August 2022.
- Lindholz, M., Schellenberg, C. M., Grunow, J. J., Kagerbauer, S., Milnik, A., Zickler, D., Angermair, S., Reissauer, A., Witzenrath, M., Menk, M., Boie, S., Balzer, F., & Schaller, S. J. (2022). Mobilisation of critically ill patients receiving norepinephrine: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 26(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04245-0>
- McHugh, M. L. (2012). Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*, 22(3), 276-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092060>

- Nikolova, N., Mihaylova, N., & Tenekedjiev, K. (2015). Bootstrap tests for mean value differences over fuzzy samples. *IFAC-PapersOnLine*, 48(24), 7-14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2015.12.048>
- Nydahl, P., Dubb, R., Filipovic, S., Hermes, C., Jüttner, F., Kaltwasser, A., Klarmann, S., Mende, H., Nessizius, S., & Rottensteiner, C. (2017). Algorithmen zur Frühmobilisierung auf Intensivstationen. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 112(2), 156-162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00063-016-0210-8>
- Patel, B. K., Wolfe, K. S., Patel, S. B., Dugan, K. C., Esbrook, C. L., Pawlik, A. J., Stulberg, M., Kemple, C., Teele, M., Zeleny, E., Hedeker, D., Pohlman, A. S., Arora, V. M., Hall, J. B., & Kress, J. P. (2023). Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00489-1)
- Poole, M. A., & O'Farrell, P. N. (1971). The assumptions of the linear regression model. *Transactions of the Institute of British Geographers*, 145-158. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/621706>
- Presneill, J. J., Bellomo, R., Brickell, K., Buhr, H., Gabbe, B. J., Gould, D. W., Harrold, M., Higgins, A. M., Hurford, S., & Iwashyna, T. (2021). Protocol and statistical analysis plan for the phase 3 randomised controlled Treatment of Invasively Ventilated Adults with Early Activity and Mobilisation (TEAM III) trial. *Critical Care and Resuscitation*, 23(3), 262-272. <https://doi.org/https://doi.org/10.51893/2021.3.oa3>
- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J. C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E., & Ghali, W. A. (2005). Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*, 43(11), 1130-1139. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83>
- Ramnarain, D., Aupers, E., den Oudsten, B., Oldenbeuving, A., de Vries, J., & Pouwels, S. (2021). Post Intensive Care Syndrome (PICS): An overview of the definition, etiology, risk factors, and possible counseling and treatment strategies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(10), 1159-1177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1981289>
- Rebel, A., Marzano, V., Green, M., Johnston, K., Wang, J., Neeman, T., Mitchell, I., & Bissett, B. (2019). Mobilisation is feasible in intensive care patients receiving vasoactive therapy: An observational study. *Australian Critical Care*, 32(2), 139-146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.03.004>
- Schaller, S. J., Anstey, M., Blobner, M., Edrich, T., Grabitz, S. D., Gradwohl-Matis, I., Heim, M., Houle, T., Kurth, T., Latronico, N., Lee, J., Meyer, M. J., Peponis, T., Talmor, D., Velmahos, G. C., Waak, K., Walz, J. M., Zafonte, R., Eikermann, M., & International Early, S.-g. M. R. I. (2016). Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*, 388(10052), 1377-1388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31637-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31637-3)
- Scheffenbichler, F. T., Teja, B., Wongtangman, K., Mazwi, N., Waak, K., Schaller, S. J., Xu, X., Barbieri, S., Fagoni, N., Cassavaugh, J., Blobner, M., Hodgson, C. L., Latronico, N., & Eikermann, M. (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. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004808>
- Schefold, J. C., Bierbrauer, J., & Weber-Carstens, S. (2010). Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis

- and septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 1(2), 147-157. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0010-6>
- Tipping, C. J., Bailey, M. J., Bellomo, R., Berney, S., Buhr, H., Denehy, L., Harrold, M., Holland, A., Higgins, A. M., Iwashyna, T. J., Needham, D., Presneill, J., Saxena, M., Skinner, E. H., Webb, S., Young, P., Zanni, J., & Hodgson, C. L. (2016). The ICU Mobility Scale Has Construct and Predictive Validity and Is Responsive. A Multicenter Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*, 13(6), 887-893. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201510-717OC>
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Voiriot, G., Oualha, M., Pierre, A., Salmon-Gandonnière, C., Gaudet, A., Jouan, Y., Kallel, H., Radermacher, P., Vodovar, D., & Sarton, B. (2022). Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Annals of Intensive Care*, 12(1), 58. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13613-022-01038-0>
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gotsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & Initiative, S. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 370(9596), 1453-1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
- Yang, R., Zheng, Q., Zuo, D., Zhang, C., & Gan, X. (2021). Safety Assessment Criteria for Early Active Mobilization in Mechanically Ventilated ICU Subjects. *Respir Care*, 66(2), 307-315. <https://doi.org/10.4187/respcare.07888>
- Yoshida, K., & Bartel, A. (2022). *tableone: Create 'Table 1' to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights*. In (Version R package version 0.13.2) <https://CRAN.R-project.org/package=tableone>

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maximilian Lindholz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

The effect of norepinephrine on the mobilisation of critically ill patients.

-

Der Einfluss von Noradrenalin auf die Mobilisation von kritisch kranken Patienten und Patientinnen.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Publikation:

Lindholz, M., Schellenberg, C. M., Grunow, J. J., Kagerbauer, S., Milnik, A., Zickler, D., Angermair, S., Reissbauer, A., Witzenrath, M., Menk, M., Boie, S., Balzer, F., & Schaller, S. J. (2022). Mobilisation of critically ill patients receiving norepinephrine: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 26(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04245-0>

Ich bin alleiniger Erstautor und habe folgende Beiträge zur Veröffentlichung geleistet: Ich habe die Konzeption der Arbeit gemeinsam mit Prof. Schaller und Dr. Grunow durchgeführt. Die Planung und Durchführung der Datenextraktion habe ich gemeinsam mit Prof. Balzer, Dr. Boie und Frau Schellenberg federführend durchgeführt. Ich habe eigenständig die Daten vorverarbeitet und Qualitätskontrollen durchgeführt. Bei Rückfragen zur Vorverarbeitung der Daten hat mich Frau PD Dr. Milnik unterstützt. Außerdem habe ich eigenständig den NLP-Algorithmus zur IMS-Klassifizierung programmiert, der Code zur Erstellung des Algorithmus wurde von Frau PD Dr. Milnik geprüft. Ich habe die Auswertung der Daten und Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung geeigneter statistischer Methoden selbstständig durchgeführt und hierzu Rücksprache mit PD Dr. Milnik und Prof. Dr. Schaller gehalten. Ich habe den Draft des Manuskripts in Absprache mit Prof. Dr. Schaller erstellt, einschließlich aller Abbildungen und Tabellen. Bei der Überarbeitung und Revision wurde ich von den Co-Autoren des Papers unterstützt und habe diese federführend durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Lindholz et al. *Critical Care* (2022) 26:362
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04245-0>

Critical Care

RESEARCH

Open Access

Mobilisation of critically ill patients receiving norepinephrine: a retrospective cohort study



Maximilian Lindholz¹, Clara M. Schellenberg¹, Julius J. Grunow¹, Simone Kagerbauer^{2,3}, Annette Milnik⁴, Daniel Zickler⁵, Stefan Angermair⁶, Anett Reißhauer⁷, Martin Witzenrath⁸, Mario Menk^{1,9}, Sebastian Boie⁹, Felix Balzer⁹ and Stefan J. Schaller^{1,2*}

Abstract

Background: Mobilisation and exercise intervention in general are safe and feasible in critically ill patients. For patients requiring catecholamines, however, doses of norepinephrine safe for mobilisation in the intensive care unit (ICU) are not defined. This study aimed to describe mobilisation practice in our hospital and identify doses of norepinephrine that allowed a safe mobilisation.

Methods: We conducted a retrospective single-centre cohort study of 16 ICUs at a university hospital in Germany with patients admitted between March 2018 and November 2021. Data were collected from our patient data management system. We analysed the effect of norepinephrine on level (ICU Mobility Scale) and frequency (units per day) of mobilisation, early mobilisation (within 72 h of ICU admission), mortality, and rate of adverse events. Data were extracted from free-text mobilisation entries using supervised machine learning (support vector machine). Statistical analyses were done using (generalised) linear (mixed-effect) models, as well as chi-square tests and ANOVAs.

Results: A total of 12,462 patients were analysed in this study. They received a total of 59,415 mobilisation units. Of these patients, 842 (6.8%) received mobilisation under continuous norepinephrine administration. Norepinephrine administration was negatively associated with the frequency of mobilisation (adjusted difference -0.07 mobilisations per day; 95% CI -0.09, -0.05; $p \leq 0.001$) and early mobilisation (adjusted OR 0.83; 95% CI 0.76, 0.90; $p \leq 0.001$), while a higher norepinephrine dose corresponded to a lower chance to be mobilised out-of-bed (adjusted OR 0.01; 95% CI 0.00, 0.04; $p \leq 0.001$). Mobilisation with norepinephrine did not significantly affect mortality ($p > 0.1$). Higher compared to lower doses of norepinephrine did not lead to a significant increase in adverse events in our practice ($p > 0.1$). We identified that mobilisation was safe with up to 0.20 µg/kg/min norepinephrine for out-of-bed (IMS ≥ 2) and 0.33 µg/kg/min for in-bed (IMS 0–1) mobilisation.

Conclusions: Mobilisation with norepinephrine can be done safely when considering the status of the patient and safety guidelines. We demonstrated that safe mobilisation was possible with norepinephrine doses up to 0.20 µg/kg/min for out-of-bed (IMS ≥ 2) and 0.33 µg/kg/min for in-bed (IMS 0–1) mobilisation.

Keywords: Early mobilisation, Early ambulation, Norepinephrine, Adverse events, Supervised machine learning

*Correspondence: stefan.schaller@charite.de

¹ Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CVK, CCM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany
 Full list of author information is available at the end of the article

Introduction

Vasoactive drugs are essential in managing vasodilatory shock, not responsive to volume therapy [1, 2]. They are also administered in cardiogenic and hypovolemic shock [3]. Vasopressors generally bind to specific (e.g. adrenergic) receptors, thereby creating vasoconstriction and



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

raising the mean arterial pressure (MAP) [2]. Sustaining an adequate MAP is crucial to organ perfusion; however, vasopressors also cause adverse effects, including tachycardia and arrhythmias [1, 2]. For most clinical conditions requiring vasoactive drugs, norepinephrine is the first-line therapy [4].

Vasopressors are an indicator of hemodynamic instability [3] and are perceived as a barrier to starting early mobilisation [5, 6], resulting in less mobilisation [4]. While sufficient mobilisation of patients is a crucial step in rehabilitation in the intensive care unit (ICU) [6–10], too much mobilisation, especially active forms, inherits the potential of harm [11].

There is little to no expert consensus on safe doses of vasoactive drugs in the mobilisation of the critically ill, as well as a lack of quantitative data [12–14]. A systematic review of safety criteria in early mobilisation in 2017 stated that there was no reported safe dose of vasoactive drugs up to which mobilisation can be recommended [14]. A recent systematic review came to the same conclusion and pointed out that data concerning a safe dose of norepinephrine for early mobilisation is inconclusive [13].

This report focuses on norepinephrine since it is the most often used vasopressor [2]. Consequently, this study aims to identify the impact of norepinephrine on mobilisation in general and in a dose-specific manner.

Methods

Study design and data sources

Patient data were extracted from the Charité—Universitätsmedizin Berlin ICU patient data management system (PDMS) to conduct a single-centre retrospective cohort study. Charité extends over different campuses: Campus Charité Mitte (CCM), Campus Virchow-Klinikum (CVK) and Campus Benjamin Franklin (CBF). We included data from 16 intensive care units from March 2018 to November 2021 from the following departments: Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CVK, CCM), Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CBF), Department of Nephrology and Medical Intensive Care, and Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine. The analysed database included the following patient details: age; sex; body height and weight; hospital admission and discharge details, name of the ICU(s); daily records of drug administration, drug dosage; diagnoses, comorbidities, and treatment details as documented in the ICD-10 and ICD-OPS Scores; Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) [15], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [16], Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA Score) [17] as well as free-text mobilisation entries.

This analysis is covered by the approval EA4/084/21 of the ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin from 30.03.2022. According to German regulations, the ethics committee waived the necessity of informed consent due to the retrospective analysis of routine clinical data.

Patient selection

Data were available from 17,913 patients admitted to an ICU in the study period and could uniquely be identified. We excluded patients under 18 years and patients that stayed less than 24 h, as well as patients whose data on age, sex, RASS, or SOFA Scores were missing.

Norepinephrine

To investigate the general impact of norepinephrine on mobilisation practice, patients were classified if they received norepinephrine during their ICU stay at any time (yes/no).

We used the continuous rate given (dosing unit $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) for the dose-specific analysis during mobilisation. For the safety analysis, we additionally identified if norepinephrine was applied during a mobilisation unit (yes/no).

We considered doses of $>0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ as high doses of norepinephrine and between 0.05 and $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ as moderate, below 0.05 as low, comparable to previous research [13, 18]. Mobilisation units were classified accordingly (mobilisation under high/moderate/low norepinephrine).

Covariates and confounder

We selected a priori the following covariates and confounders for risk adjustment and to correct for potential bias based on clinical experience and data availability. Patient-level covariates were age (years), sex (male/female), obesity (ICD-10-Code E66*), COVID-19 (manually extracted from discharge letter as relevant or main diagnosis and positive PCR test or based on ICD-10 Code U07.1), APACHE II and SOFA Score (organ dysfunction) at ICU admission, Elixhauser Comorbidities Index at discharge (labelled according to Quan [19]) and the RASS.

The following therapy details during the stay in the ICU were also used as patient-level covariates: dialysis, ECMO, high flow nasal cannula, non-invasive ventilation, intubation together with invasive mechanical ventilation, and tracheostomy at any time point (yes/no for each variable).

On a hospital level, we used the type of ICU as a potential confounder. If a patient was treated in different types of ICUs (e.g. medical and neurocritical ICU), we used the category “Multiple ICU types”.

For 2,499 cases, we did not have an admission APACHE II score; therefore, we imputed with the mean of the other 9,963 patients (mean = 20.04).

ICU Mobility Scale (IMS)

The IMS is an 11-point ordinal scale that assesses the intensity and milestones of mobility in critically ill patients. It has strong interrater reliability and validity [20, 21]. To generate IMS score for each mobilisation unit we extracted free-text mobilisation entries from the mobilisation documentation (typically done by nurses or physical therapists) in our PDMS. Staff members used to some extent individually generated templates for the free-text entries.

IMS scores were generated from the free-text mobilisation entries using a supervised machine learning approach. We were not able to differentiate between a score of 7 or 8 because there is insufficient information on the number of critical care team members assisting in mobilisation in our routine documentation. Although the assistance is mostly carried out by one person, we took a conservative approach and assigned an IMS of 7 in those cases. The highest achieved IMS level of one mobilisation session was used as described [11, 22].

The training and test data were generated by manual labelling 0.8% of the available data: out of a total of 158,272 free-text entries, we randomly selected and blinded 1235 entries; two raters independently labelled these entries with the IMS and additionally identified data, that was wrongly documented (labelled as non-mobilisation entries). We then checked for discrepancies between the ratings of the two raters (5 out of 1235 entries; 0.4%) and decided together on these entries.

The 1235 manually labelled entries were then randomly split into 80% training data and 20% test data. The training data were supplied to a support vector machine (SVM) model and a Naïve Bayes (NB) classifier by using the `quanteda` R package [23].

Based on the test data, the SVM got an accuracy of 0.91 (95% confidence interval (CI) 0.87–0.94) and outperformed the NB classifier (accuracy 0.67 (95% CI 0.64–0.71)). The Cohen's kappa of the SVM is 0.89. The "No Information Rate" is 36%, meaning that if you choose the majority class, you will be right at 36%. This indicates that a model with 91% outperforms chance. We used the SVM model to generate the IMS scores for all 158,272 free-text entries. We then removed 17,551 entries labelled as non-mobilisation entries, leaving us with 140,721 IMS scores.

Afterwards, we used regular expressions to correct for further commonly found mislabels that were not already labelled as non-mobilisation entries by the SVM, resulting in the removal of an additional 3,686 entries and leaving us with a final set of 137,035 mobilisations with

IMS scores. 61,422 of these entries took place while the patients were admitted to an ICU and in our study period. As a final quality check, we randomly selected 200 of these SVM-labelled mobilisation entries, blinded them, and again manually labelled them with two independent raters. The concordance rate of the manually labelled and SVM-labelled scores was on average 92%.

The SVM-based automated text-labelling code is available online at github.com [24].

Clinical recommendations distinguish between the two categories of in-bed and out-of-bed mobilisation. For each individual mobilisation unit, we used the SVM-labelled IMS scores and classified them into in-bed or out-of-bed mobilisation. However, there are different definitions in the literature as to which IMS level can be considered in-bed and out-of-bed, with options ranging from IMS 0–1 to IMS 0–3 as in-bed mobilisation [12, 25, 26]. Therefore, we chose the most conservative option (IMS 0–1) as in-bed mobilisation but added a sensitivity analysis using individual IMS levels up to IMS 4.

Adverse events

Adverse events were manually extracted from the free-text entries and PDMS during the mobilisation units under norepinephrine, independently by two raters. The agreement between the raters was 100%.

Adverse events (AE) were defined as any unfavourable symptoms or events associated with a mobilisation session, such as mobilisation-induced physiological changes (e.g. hypo- and hypertension, brady-/tachycardia), respiratory symptoms (e.g. dyspnoea, desaturation below 90%), agitation or further minor adverse events like dizziness. Severe adverse events were defined as adverse events that are life-threatening, deadly or lead to permanent disability. These would comprise, for example, cardiac arrest, loss of consciousness and death [8, 13].

Outcome

Primary outcomes on mobilisation were:

1. Frequency: average number of mobilisations per day
2. Early mobilisation (i.e. mobilisation in the first 72 h [8, 27, 28]): yes/no
3. Intensity of mobilisation: in-bed (IMS 0–1)/out-of-bed (IMS 2–10)

Secondary outcomes on safety were:

1. Adverse event when mobilised under norepinephrine: yes/no
2. Hospital mortality: yes/no

Statistical analysis

Analyses were done in R (R version 4.1.1 (2021-08-10)). Significance testing for group differences was done with chi-square tests for categorical data and Wilcoxon signed-rank test for continuous data using the *tableone* package [29].

For the main analyses, we applied multivariate linear and mixed models in combination with type III ANOVA using the *car* package [30] and *lme4* package [31].

The effect of norepinephrine (yes/no) on mobilisation frequency was analysed using a general linear model. The effect of norepinephrine (yes/no) on early mobilisation and hospital mortality was analysed by using generalised linear models with a binomial distribution.

For the dose-specific analysis, we assessed the effect of the norepinephrine rate (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) on the level of mobilisation by using a generalised mixed model with a binomial distribution and subject as a random effect.

To get an unbiased mean and 95th percentile of norepinephrine doses for in-bed and out-of-bed mobilisation, as well as the sensitivity analysis using individual IMS levels till IMS 4, we used the average duration per mobilisation unit and level for each patient. We reported the 95th percentile rather than the maximum value to account for extreme outliers to reduce bias.

To assess the safety of mobilisation under continuous norepinephrine administration, we compared the hospital mortality of the group of patients mobilised during norepinephrine application to those not mobilised during norepinephrine application by using a generalised linear model with a binomial distribution.

Age, sex, obesity, admission Apache-II, admission SOFA Scores, Elixhauser Comorbidities Index, COVID-19, therapy details (ECMO, high flow nasal cannula, non-invasive ventilation, intubation together with invasive mechanical ventilation, tracheostomy) and type of ICU were included as covariates in all models, except the adverse event models, which were unadjusted. In the generalised mixed model, we corrected for the highest absolute RASS on a given day before the mobilisation; in all other models, we included the median absolute RASS. The median absolute score is calculated from daily averages.

Uncorrected estimates are based on the same models without adding any covariates.

We assessed the influence of norepinephrine dosage and type of mobilisation (in-bed vs. out-of-bed) on the occurrence (yes/no) of adverse events using generalised linear models with and without interaction terms. As a sensitivity analysis, we also analysed the effect of dose and individual IMS on the occurrence of adverse events using the same approach. For the individual IMS analysis, we collapsed the data from IMS 5–10 due to small

individual sample sizes in the higher IMS groups and used IMS as a linear predictor. Because of the small number of adverse events, we used a Monte Carlo procedure [32] to calculate empirical *p* values.

A nominal alpha level of 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 12,462 patients were selected as eligible. These patients received a total number of 59,415 units of mobilisation; 53% of the mobilisation units took place out-of-bed and 47% took place in-bed; 4217 patients (34%) received norepinephrine during their stay, and 8245 (66%) did not receive norepinephrine. Of the 4217 patients, 842 received mobilisation during continuous norepinephrine administration (20% of norepinephrine receiving patients), with a total of 3306 therapy units (12% of therapy units in this group) (Fig. 1).

Patients receiving norepinephrine compared to patients not receiving norepinephrine differed in all included covariates and confounders except for sex and age (Table 1). For differences in comorbidities and diagnosis at admission between the two groups, see Additional file 1: Table S1 and S2.

General impact of norepinephrine on mobilisation

People who received norepinephrine were less likely to be mobilised than to those not receiving norepinephrine (adjusted difference – 0.07 mobilisations per day; 95% CI – 0.09, – 0.05; $p \leq 0.001$). They were also less likely to receive early mobilisation (adjusted OR 0.83; 95% CI 0.76, 0.90; $p \leq 0.001$).

There was no significant difference in hospital mortality between people receiving norepinephrine and those not receiving norepinephrine during their ICU stay (adjusted OR 1.04; 95% CI 0.91, 1.19; $p = 0.58$, see Table 2).

Dose-specific impact of norepinephrine on mobilisation

For 842 patients, 3306 mobilisation units were done with continuous norepinephrine administration; 2397 were in-bed mobilisations (IMS 0–1; $n = 638$ patients) and 909 out-of-bed mobilisations (IMS ≥ 2 ; $n = 395$ patients). There were 191 patients, who received both in-bed and out-of-bed mobilisation during their stay.

The mean norepinephrine rate for in-bed mobilisation was 0.12 (SD 0.11) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and for out-of-bed mobilisation 0.07 (SD 0.06) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. The 95th percentile was 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for in-bed (IMS 0–1) mobilisation and 0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for out-of-bed (IMS ≥ 2) mobilisation. The results of the sensitivity analysis are presented in Table 3 with similar results.

A higher norepinephrine rate was associated with a reduced chance for patients to be mobilised out of bed

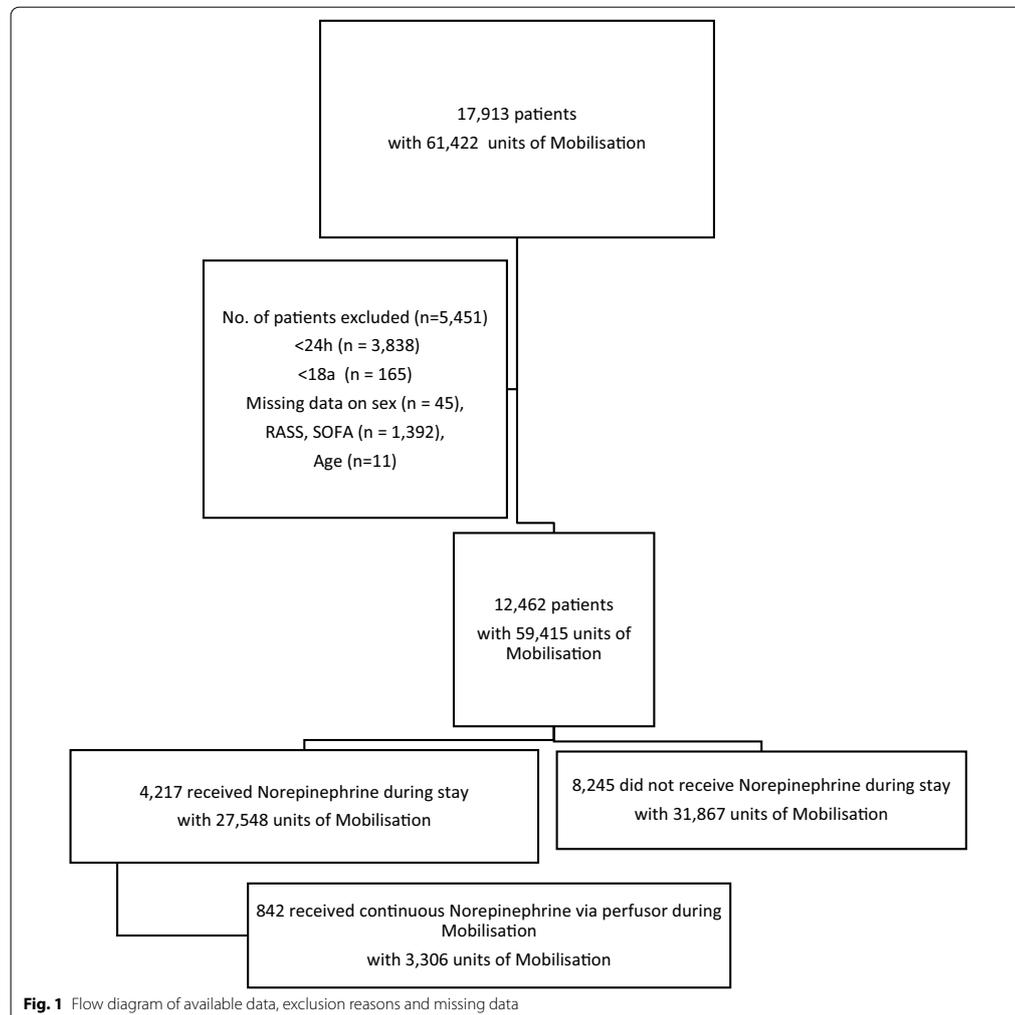


Fig. 1 Flow diagram of available data, exclusion reasons and missing data

(adjusted OR 0.009; 95% CI 0.002, 0.040; $p \leq 0.001$; see Fig. 2).

Out of the 3306 mobilisation units, 16% ($n = 525$) were done with high-dose norepinephrine ($>0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; Table 3), with most of them (90%) being in-bed mobilisation. Moderate doses were administered in 46% of cases ($n = 1529$), with 75% being in-bed mobilisation. Low doses accounted for 38% of cases ($n = 1252$), with 62% being in-bed mobilisations (see Table 4). In patients without continuous norepinephrine

administration, the rate of in-bed-mobilisation was 45%.

Mortality was not significantly different between patients with and without norepinephrine during mobilisation (adjusted OR 0.96; 95% CI 0.77, 1.19; $p = 0.68$).

There were a total of 47 adverse events (1%). There was no significant effect of norepinephrine dose on the rate of adverse events (OR 0.2; 95% CI 0.0, 3.8; $p > 0.1$). There was no significant interaction between dose and group (in-bed, out-of-bed) on the rate of adverse events

Table 1 Baseline characteristics of patients who received norepinephrine and those who did not receive norepinephrine during their stay

	No norepinephrine	Norepinephrine	p value
<i>n</i>	8245	4217	
Age	66.0 [54.0, 77.0]	67.0 [56.0, 77.0]	0.213
Elixhauser comorbidity index [19]	0.0 [0.0, 11.0]	4.0 [0.0, 15.0]	<0.001
Admission APACHE II	20.0 [13.0, 23.0]	20.0 [18.0, 28.0]	<0.001
Admission SOFA	4.0 [2.0, 7.0]	6.0 [3.0, 9.0]	<0.001
Median absolute RASS	0.5 [0.0, 1.0]	1.0 [0.0, 2.0]	<0.001
Female sex	3380 (41.0)	1693 (40.1)	0.37
Obesity (ICD-10)	190 (2.3)	132 (3.1)	0.007
Dialysis	958 (11.6)	760 (18.0)	<0.001
ECMO	113 (1.4)	122 (2.9)	<0.001
Highflow	1830 (22.2)	1079 (25.6)	<0.001
Intubated	1504 (18.2)	1390 (33.0)	<0.001
NIV	2710 (32.9)	1822 (43.2)	<0.001
Tracheostomy (%)	316 (3.8)	345 (8.2)	<0.001
Type of ICU (%)			<0.001
Cardiac surgery	134 (1.6)	814 (19.3)	
Interdisciplinary operative	4096 (49.7)	2124 (50.4)	
Internal medicine	2882 (35.0)	413 (9.8)	
Multiple specialties	419 (5.1)	460 (10.9)	
Neurocritical	714 (8.7)	406 (9.6)	
COVID-19 (%)	496 (6.0)	293 (6.9)	0.047

Data are presented as median [IQR] or *n* (%)

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ICU Intensive care unit, ICD International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, COVID-19 coronavirus disease 2019, NIV non-invasive ventilation

Table 2 General impact of norepinephrine on mobilisation, comparing patients who received norepinephrine and those who did not receive norepinephrine during their stay

	No norepinephrine (<i>n</i> = 8245)	Norepinephrine (<i>n</i> = 4217)	Unadjusted difference (95% CI)	Adjusted difference (95% CI)
Number of mobilisations per day (mean (SD))	0.38 (0.5)	0.35 (0.4)	- 0.03 (- 0.05, - 0.01)	- 0.07 (- 0.09, - 0.05)
Early mobilisation (<i>n</i> (%))	3323 (40.3)	1645 (39.0)	OR 0.95 (0.88, 1.02)	OR 0.83 (0.76, 0.90)
Hospital mortality (<i>n</i> (%))	1607 (19.5)	1011 (24.0)	OR 1.30 (1.19, 1.42)	OR 1.04 (0.91, 1.19)

CI confidence interval, SD standard deviation

Table 3 Sensitivity analysis of norepinephrine dose in individual IMS levels with IMS 5–10 combined, because of small sample sizes

IMS	NA dose mean (SD)	NA dose upper 95th percentile	Patients <i>n</i>	AEs <i>n</i> (%)
0	0.12 (0.10)	0.32	614	20 (3.3)
1	0.11 (0.10)	0.35	63	0 (0.0)
2	0.07 (0.07)	0.18	89	2 (2.3)
3	0.08 (0.07)	0.20	223	16 (7.2)
4	0.07 (0.06)	0.20	86	5 (5.8)
5–10	0.07 (0.06)	0.16	132	4 (3.0)

($p > 0.1$). However, there were significantly more adverse events in the group of out-of-bed-mobilisation, regardless of the norepinephrine dose (OR 3.3; 95% CI 1.8, 6.1; $p = 0.001$, see Table 5).

The adverse events were cardiovascular (hypo-/hypertension, or tachycardia, $n = 30$), respiratory (e.g. dyspnoea, desaturation below 90% ($n = 5$)), agitation ($n = 3$), as well as different minor adverse events (e.g. dizziness) ($n = 8$). We also registered one severe adverse event in 3306 mobilisation sessions under norepinephrine. The event resulted in the need to resuscitate the patient;

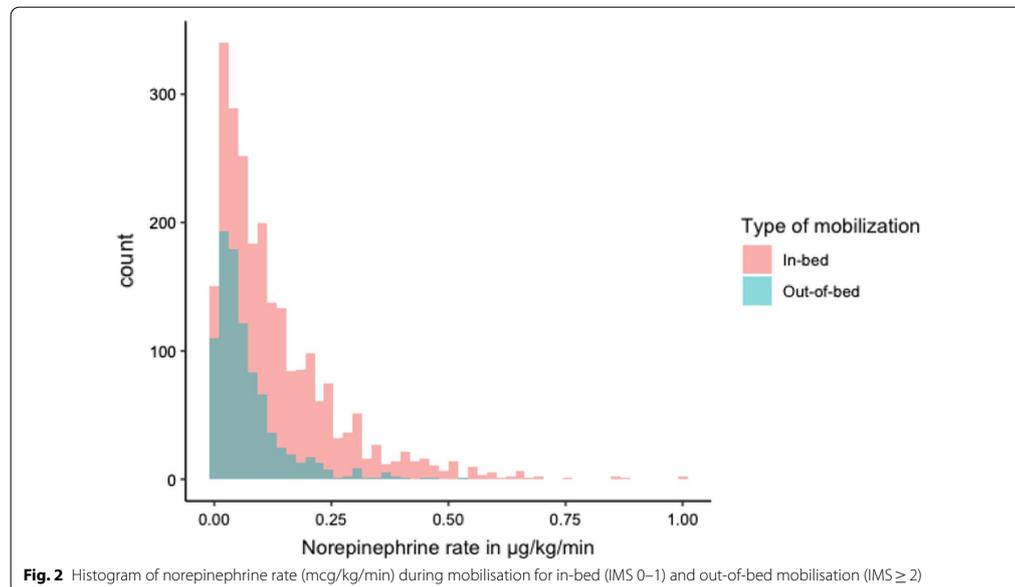


Table 4 Number and percentage of mobilisation units under high/moderate/low norepinephrine, shown separately for in-bed and out-of-bed mobilisation

Norepinephrine	Out-of-bed mobilisation	In-bed mobilisation	All mobilisations
High dose	52 (10%)	473 (90%)	525 (100%)
Moderate dose	380 (25%)	1149 (75%)	1529 (100%)
Low dose	477 (38%)	775 (62%)	1252 (100%)
Total	909 (27%)	2397 (73%)	3306 (100%)

resuscitation was successful. The mobilisation unit was an out-of-bed mobilisation with a moderate norepinephrine dosage (0.14 mcg/kg/min).

In our sensitivity analysis on the rate of adverse events using individual IMS levels up to IMS 4, instead of in-bed versus out-of-bed, we confirmed a missing effect of norepinephrine rate on the occurrence of adverse events (OR: 0.1; 95% CI 0.0, 2.8; $p > 0.1$). Furthermore, there was no significant interaction between IMS level and norepinephrine dose on the rate of adverse events ($p > 0.1$).

Table 5 Number and percentage of adverse events under high/moderate/low norepinephrine, shown separately for in-bed and out-of-bed mobilisation

	Adverse event	No adverse event	Total
High-dose			
Out-of-bed mobilisation	2 (4%)	50 (96%)	52 (100%)
In-bed mobilisation	2 (< 1%)	471 (> 99%)	473 (100%)
Moderate-dose			
Out-of-bed mobilisation	11 (3%)	369 (97%)	380 (100%)
In-bed mobilisation	11 (1%)	1138 (99%)	1149 (100%)
Low-dose			
Out-of-bed mobilisation	14 (3%)	463 (96%)	477 (100%)
In-bed mobilisation	7 (1%)	768 (99%)	775 (100%)
Total	47 (1%)	3259 (99%)	3306 (100%)

However, there were significantly more adverse events at higher IMS levels (OR 1.3; 95% CI 1.1, 1.5; $p < 0.001$, see Tables 3 and 5).

Discussion

The present study explored the effect of norepinephrine on the mobilisation and safety of these mobilisations. Patients receiving norepinephrine were less likely to be mobilised early, were mobilised less often and were mobilised mostly in-bed only.

The delay in initiation of mobilisation and the reduced frequency of mobilisation is not surprising, with hemodynamic instability being one of the main barriers to the mobilisation of critically ill patients [5, 11, 14]. Higher norepinephrine dosages were associated with decreased mobilisation level for patients who received a continuous norepinephrine application. Mobilisation during norepinephrine administration was predominantly (73%) in-bed, while a minority (45%) of mobilisation was in-bed without noradrenaline administration. The important difference between these mobilisation forms is the verticalisation of the patients. These postural changes are accompanied by haemodynamic changes and strain on the blood pressure regulation of the patients. As an increase in achieved IMS levels also leads to more strain on the circulatory system, an increase in adverse events (mainly being hypotension) would be physiologically understandable [1, 3, 4, 20, 33, 34].

A recent systematic review on early mobilisation with vasoactive drugs found inconsistent recommendations on early mobilisation with vasoactive drugs. The review reported no serious adverse events associated with early mobilisation; adverse events were mainly transient physiological changes (e.g. hypotension) [13]. In our larger cohort, we recorded one severe adverse event; which is low compared to the largest available randomised data available on active forms of mobilisation only [11]. Other than that, we mainly found transient physiological changes (mainly hypotension). There is, to date, no clinical consensus on safe doses of norepinephrine up to which mobilisation can take place [12–14].

Furthermore, there is hardly any quantitative data on adverse events during mobilisation under norepinephrine. A study by Hickmann et al. analysed the mobilisation practices in their hospital, intending to demonstrate that early mobilisation is feasible despite the need for mechanical ventilation, renal replacement therapy, high FiO_2 and vasopressor usage. Their study described 361 mobilisation units with a mean dose of $0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ norepinephrine, 19 of which were done with doses of $> 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. They reported no severe adverse event and found only transient adverse events in patients mobilised during vasopressors administration [35]. Another

way of assessing doses of norepinephrine considered safe is to look at study inclusion criteria. These criteria are based on clinical reasoning rather than quantitative data. Two studies by McWilliams et al. considered doses of $> 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ to be a contraindication for mobilisation [36, 37]. A study by Sommers et al. considered doses of $\geq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ to be a contraindication, as defined in their study protocol [38]. It is essential to understand that Sommers et al. investigated a treadmill system, i.e. out-of-bed active mobilisation only; therefore, the more conservative approach seems reasonable. The largest international mobilisation trial (TEAM RCT) used a combined noradrenaline/adrenaline infusion rate of $\leq 0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, or if there was an increase by more than 25% in the last 6 h, the dose had to be $< 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [22].

Given that in our large cohort, there was no increase in adverse events with a higher dosage, we conclude that mobilisation during norepinephrine administration can be safe. Furthermore, the mortality did not significantly differ in the group of people receiving norepinephrine during mobilisation or not and between people receiving norepinephrine at any time point or not. However, one serious adverse event indicates that mobilisation in critically ill patients needs to be done with care.

Based on our data, we would recommend the 95th percentiles of our observations as dosages up to which safe mobilisation can take place; we recommend $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ norepinephrine for out-of-bed ($\text{IMS} > = 2$) and $0.33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ norepinephrine for in-bed ($\text{IMS} 0-1$) mobilisation as proposed dosage thresholds. Our out-of-bed threshold is identical to Yang et al., who developed a safety protocol for mobilisation based on a systematic literature review. They considered norepinephrine doses smaller than $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and no increase in the past 2 h as a safety criterion for out-of-bed mobilisation [39]. We did not find comparable recommendations for in-bed mobilisation.

Study limitations

The study is a single-centre retrospective cohort study. However, Charité – Universitätsmedizin Berlin is the largest university hospital in Europe, with three campuses, and we incorporated data from 16 ICUs of different departments. Information on patients was extracted from routine clinical data. We excluded patients with missing data on our control covariates, except for patients with missing admission APACHE II scores, which we imputed. The IMS in general shows a high interrater reliability [20]. Our supervised machine learning approach also yielded very high accuracy, probably due to semi-structured free-text mobilisation entries; direct documentation of the IMS after each session might

still outperform our approach. Nonetheless, given our large data set and data availability, using a supervised machine learning approach was the most feasible option. Since (serious) adverse events were assessed manually during all mobilisations, the assessment was only feasible if norepinephrine was applied, limiting a comparison with a control group without norepinephrine.

Conclusions

Our retrospective study demonstrated that patients receiving norepinephrine during their ICU stay received a lower frequency of mobilisation (mobilisations per day) and less early mobilisation. Higher norepinephrine rates administered during mobilisation were negatively correlated with the level of mobilisation. There was no increase in adverse events with higher norepinephrine doses; however, the rate of adverse events increased with higher IMS levels; this effect was independent of the norepinephrine rate administered. The mortality did not significantly increase for people who received mobilisation under norepinephrine. It can be assumed that doses up to 0.20 mcg/kg/min for out-of-bed mobilisation (IMS \geq 2) and doses of up to 0.33 mcg/kg/min for in-bed (IMS 0–1) mobilisation seem to be safe.

Abbreviations

AE: Adverse event; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CBF: Campus Benjamin Franklin; CCM: Campus Charité Mitte; CVK: Campus Virchow-Klinikum; ICU: Intensive care unit; IMS: ICU Mobility Scale; MAP: Mean arterial pressure; NB: Naive Bayes; PDMS: Patient data management system; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; SOFA Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; SVM: Support vector machine.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04245-0>.

Additional file 1. Table S1. Individual elements of the Elixhauser index.
Table S2. All Admission diagnoses with $n > 50$.

Author contributions

ML contributed to the conception and design of the work, as well as acquisition, analysis and interpretation of the data and coding of the R scripts, as well as writing, reviewing and editing of the manuscript. CS contributed to the conception and design of the work, as well as the acquisition of data and reviewing of the manuscript. JG contributed to the conception and design of the work, as well as the interpretation of the data and reviewing the manuscript. AM contributed to the analysis and interpretation of the data and coding of the R scripts, as well as reviewing the manuscript. SB and FB contributed to the acquisition and analysis of the data. SJS contributed to the conception and design of the work, as well as acquisition, analysis and interpretation of the data, as well as reviewing and editing the manuscript. All authors contributed to the critical revision and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was done with institutional funds only.

Availability of data and materials

The data analysed are not publicly available due to German privacy regulations. Given a reasonable scientific request, the corresponding author can make the data available via a collaboration agreement.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This analysis is covered by the approval EA4/084/21 of the ethics committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin from 30.03.2022. According to German regulations, the ethics committee waived the necessity of informed consent due to the retrospective analysis of routine clinical data.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

SJS reports grants from Reactive Robotics GmbH (Munich, Germany), grants and non-financial support from STIMIT AG (Biel, Switzerland), Liberate Medical LLC (Crestwood USA), ESICM (Geneva, Switzerland), grants, personal fees and non-financial support from Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, Germany), personal fees from Springer Verlag GmbH (Vienna Germany) for educational purposes and Advanz Pharma GmbH (Bielefeld, Germany), non-financial support from National and international societies (and their congress organisers) in the field of anesthesiology and intensive care medicine, outside the submitted work. SJS holds stocks in small amounts from Alphabeth Inc., Bayer AG and Siemens AG; these holdings have not affected any decisions regarding his research or this study. MW reports grants from Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, European Respiratory Society, Marie Curie Foundation, Else Kröner Fresenius Stiftung, Capnetz Stiftung, International Max Planck Research School, Actelion, Bayer Health Care, Biotest and Boehringer Ingelheim. Personal fees from Actelion, Aptarion, Astra Zeneca, Bayer Health Care, Berlin Chemie, Teva, Biotest, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Glaxo Smith Kline, Novartis, Noxton, Pantherna, Sinoxa, Vaxxilon. MW has the following patents issued EPO 12181535.1: IL-27 for modulation of immune response in acute lung injury Issued (2012), WO/2010/094491: Means for inhibiting the expression of Ang-2 Issued (2010), DE 102020116249.9: Camostat/Niclosamide cotreatment in SARS-CoV-2-infected human lung cells Issued (2020/21), PCT/EP2021/075627: New medical use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators. FB reports grants from German Federal Ministry of Education and Research, Berlin Institute of Health, German Federal Ministry of Health, Einstein Foundation, Hans Böckler Foundation, Berlin University Alliance. Personal fees from Medtronic, GE and Robert Koch Institut. The other authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CVK, CCM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. ²Department of Anesthesiology and Intensive Care, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany. ³Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Ulm University, Ulm, Germany. ⁴Division of Molecular Neuroscience, University of Basel, Basel, Switzerland. ⁵Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. ⁶Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine (CBF), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. ⁷Department of Physical Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. ⁸Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany. ⁹Institute of Medical Informatics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität Zu Berlin, Berlin, Germany.

Received: 20 September 2022 Accepted: 15 November 2022

Published online: 25 November 2022

References

- Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1503–17.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
- Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, Annane D, Asfar P, Boerma EC, et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):20.
- Annane D, Ouannes-Besbes L, de Backer D, Du B, Gordon AC, Hernandez G, et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):833–46.
- Hermes C, Nydahl P, Blobner M, Dubb R, Filipovic S, Kaltwasser A, et al. Assessment of mobilization capacity in 10 different ICU scenarios by different professions. *PLoS ONE.* 2020;15(10): e0239853.
- Iwashyna TJ, Hodgson CL. Early mobilisation in ICU is far more than just exercise. *Lancet.* 2016;388(10052):1351–2.
- Fuest K, Schaller SJ. Early mobilisation on the intensive care unit: What we know. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019;114(8):759–64.
- Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10052):1377–88.
- Scheffebichler FT, Teja B, Wongtangman K, Mazwi N, Waak K, Schaller SJ, et al. 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.* 2021;49(3):e247–57.
- Paton M, Lane R, Paul E, Cuthbertson GA, Hodgson CL. 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.* 2021;49(9):e860–9.
- Investigators TS, the ACTG, Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, et al. Early active mobilization during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2022;387:1747–58.
- Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care.* 2014;18(6):658.
- Jacob P, Surendran PJ, EM MA, Papisavvas T, Praveen R, Swaminathan N, et al. Early mobilization of patients receiving vasoactive drugs in critical care units: a systematic review. *J Acute Care Phys Ther.* 2021;12(1):37–48.
- Conceicao T, Gonzales AI, Figueiredo F, Vieira DSR, Bundchen DC. Safety criteria to start early mobilization in intensive care units. *Systematic review.* *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(4):509–19.
- Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289(22):2983–91.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
- Boyd J, Paratz J, Tronstad O, Caruana L, McCormack P, Walsh J. When is it safe to exercise mechanically ventilated patients in the intensive care unit? An evaluation of consensus recommendations in a cardiothoracic setting. *Heart Lung.* 2018;47(2):81–6.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130–9.
- Hodgson C, Needham D, Haines K, Bailey M, Ward A, Harrold M, et al. Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale. *Heart Lung.* 2014;43(1):19–24.
- Tipping CJ, Bailey MJ, Bellomo R, Berney S, Buhr H, Denehy L, et al. The ICU mobility scale has construct and predictive validity and is responsive. A multicenter observational study. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):887–93.
- Presneill JJ, Bellomo R, Brickell K, Buhr H, Gabbe BJ, Gould DW, et al. Protocol and statistical analysis plan for the phase 3 randomised controlled Treatment of Invasively Ventilated Adults with Early Activity and Mobilisation (TEAM III) trial. *Crit Care Resusc.* 2021;23(3):262–72.
- Benoit K, Watanabe K, Wang H, Nulty P, Obeng A, Müller S, Matsuo A. *quanteda*: an R package for the quantitative analysis of textual data. *J Open Source Softw.* 2018;3(30):774.
- Lindholz M. Support vector machine free text mobilization code. 2022 [updated 11 August 2022. Available from: <https://github.com/MaximilianLindholz/ExplainedCodeMobiCovid>. Accessed 11 August 2022.
- Nydahl P, Dubb R, Filipovic S, Hermes C, Jüttner F, Kaltwasser A, et al. Algorithmen zur Frühmobilisierung auf Intensivstationen. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2017;112(2):156–62.
- Clarissa C, Salisbury L, Rodgers S, Kean S. Early mobilisation in mechanically ventilated patients: a systematic integrative review of definitions and activities. *J Intensive Care.* 2019;7:3.
- Hashem MD, Nelliott A, Needham DM. Early mobilization and rehabilitation in the ICU: moving back to the future. *Respir Care.* 2016;61(7):971–9.
- Ding N, Zhang Z, Zhang C, Yao L, Yang L, Jiang B, et al. What is the optimum time for initiation of early mobilization in mechanically ventilated patients? A network meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(10): e0223151.
- Yoshida K, Bartel A. *tableone*: Create 'Table 1' to Describe Baseline Characteristics with or without Propensity Score Weights. R package version 0.13.2 ed2022.
- Fox J, Weisberg S. *An R companion to applied regression*. London: Sage; 2019.
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Softw.* 2015;67(1):1–48.
- Nikolova N, Mihaylova N, Tenekedjiev K. Bootstrap tests for mean value differences over fuzzy samples. *IFAC-PapersOnLine.* 2015;48(24):7–14.
- Eser I, Khorshid L, Gunes UY, Demir Y. The effect of different body positions on blood pressure. *J Clin Nurs.* 2007;16(1):137–40.
- de Souza PN, Kroth JB, Dos Santos LA, Mendes JM, Maida ALV, Pastore L, et al. Effectiveness of a quality improvement strategy with implementation of a specific visual tool to promote ICU early mobilization. *Sci Rep.* 2022;12(1):17206.
- Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Bialais E, Dugernier J, Tordeur A, Colmant L, et al. Teamwork enables high level of early mobilization in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):80.
- McWilliams D, Atkins G, Hodson J, Snelson C. The Sara Combilizer(RR) as an early mobilisation aid for critically ill patients: a prospective before and after study. *Aust Crit Care.* 2017;30(4):189–95.
- McWilliams D, Weblin J, Atkins G, Bion J, Williams J, Elliott C, et al. Enhancing rehabilitation of mechanically ventilated patients in the intensive care unit: a quality improvement project. *J Crit Care.* 2015;30(1):13–8.
- Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, et al. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil.* 2015;29(11):1051–63.
- Yang R, Zheng Q, Zuo D, Zhang C, Gan X. Safety assessment criteria for early active mobilization in mechanically ventilated ICU subjects. *Respir Care.* 2021;66(2):307–15.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

10 Lebenslauf

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

11 Komplette Publikationsliste

- Fuest, K. E., Ulm, B., Daum, N., Lindholz, M., Lorenz, M., Blobner, K., Langer, N., Hodgson, C., Herridge, M., Blobner, M., & Schaller, S. J. (2023). Clustering of critically ill patients using an individualized learning approach enables dose optimization of mobilization in the ICU. *Critical Care*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04291-8> IF: 19.334
- Lindholz, M., Schellenberg, C. M., Grunow, J. J., Kagerbauer, S., Milnik, A., Zickler, D., Angermair, S., Reissbauer, A., Witzernath, M., Menk, M., Boie, S., Balzer, F., & Schaller, S. J. (2022). Mobilisation of critically ill patients receiving norepinephrine: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 26(1), 362. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04245-0> IF: 19.334
- Milnik, A., Lindholz, M., Wenderoth, H., & Pietsch, C. (2021). [COVID-19 in the emergency room]. *Notf Rett Med*, 24(2), 150-153. <https://doi.org/10.1007/s10049-020-00747-y> (COVID-19 in der zentralen Notaufnahme: Übersicht über die klinische Präsentation der ersten 35 Patienten in der Frühphase der Pandemie.) IF: 0.892

12 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle meinen herzlichen Dank ausdrücken. Zunächst gebührt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Stefan Schaller sowie meinem Co-Betreuer Prof. Felix Balzer, die mich auf meinem akademischen Weg unterstützt und begleitet haben. Ein herzliches Dankeschön geht auch an die gesamte Arbeitsgruppe Schaller, insbesondere an Clara Schellenberg, für die gute kollegiale Zusammenarbeit.

Den größten Dank jedoch möchte ich meiner Familie aussprechen. Ohne deren Unterstützung und den Rückhalt meiner Eltern und meiner Freundin Eva wäre mir diese Arbeit nicht möglich gewesen. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle meine Tante Annette, die mir stets mit Tat und Rat zur Seite stand und dank der ich mich für Forschung und Statistik begeistere.