

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Screening und Risikofaktoren für die Entwicklung eines  
Posttraumatischen Belastungssyndroms nach Allgemeinanästhesie,  
sowie die Implementierung von Überwachungsinstrumenten auf  
Intensivstationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tanja Drews

aus Kuwait

Datum der Promotion: 30.05.2015

## **Inhalt**

Abkürzungsverzeichnis .....	2
Abstrakt .....	3
Abstrakt – deutsche Version .....	3
Abstract – English version .....	4
Einführung .....	6
Methodik .....	7
Ergebnisse .....	9
Artikel 1: Validierung und Übersetzung von PTSS-14: .....	9
Artikel 2: Inzidenz und Risikofaktoren für PTSD .....	12
Artikel 3: Implementierung von Monitoring Tools .....	15
Diskussion .....	17
Fazit .....	19
Literaturverzeichnis .....	20
Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung .....	22
Druckexemplare .....	24
Lebenslauf .....	50
Komplette Publikationsliste .....	51
Danksagung .....	52

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress Syndrome
ASA PS	American Society of Anaesthesiologists Physical Status
CAM	Confusion Assessment Method
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EQ-5D	European Quality of life questionnaire
ICD	International Classification of Diseases
ICU	Intensive care unit
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research
ITS	Intensivtherapiestation
IQ-Range	Interquartile Range
MMSE	Mini-Mental State Examination
NRS	Numeric rating scale
PDS	Posttraumatic Stress Diagnostic Scale
PONV	Postoperative nausea and vomiting
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Posttraumatic stress disorder
PTSS-14	Posttraumatic stress scale
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic - Kurve
SD	Standard deviation
SKID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SUDOCO	Surgery Depth of Anaesthesia and Cognitive Outcome
WHO	World Health Organization

## Erklärung

Alle Daten, Abbildungen und Tabellen im folgenden Text stammen in ähnlicher Darstellungsform aus den drei ausgewählten und unter Druckexemplaren abgedruckten Publikationen.

## Abstrakt

### Abstrakt – deutsche Version

Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) rücken vermehrt in das Zentrum der öffentlichen Aufmerksamkeit. Zur Identifikation von PTBS im Klinikalltag sind Screening-Methoden notwendig.

Ziel der 1. Studie war es, ein im englischen Sprachraum bereits vorhandenes Screening Instrument für posttraumatische Belastungsstörungen im medizinischen Umfeld (PTSS-14) richtlinienkonform nach den Richtlinien der International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) zu übersetzen und anschließend in einer prospektiven Studie an 86 Patienten zu validieren. Die übersetzte Version der Posttraumatic Stress Scale (PTSS)-14 zeigte in der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse bei 40 Punkten eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 92%. Damit stellt es ein valides Messinstrument dar.

Studie 2 beschäftigte sich anschließend mit der Prävalenz und den Risikofaktoren der PTBS nach Allgemeinanästhesie. 1277 Patienten wurden in eine prospektive klinische Studie eingeschlossen und die Daten von 559 Patienten konnten für diese Fragestellung ausgewertet werden. Mithilfe des PTSS-14 Fragebogens wurde eine PTBS Prävalenz von 12% 3 Monate nach Allgemeinanästhesie erhoben. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Delir und PTBS ( $p=0,035$ ) sowie zwischen PONV und PTBS ( $p=0,010$ ). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Punktwerten die im frühen Screening 7 Tage postoperativ, sowie im späten Screening 3 Monate postoperativ erhoben wurden, so dass ein frühes Screening eine sinnvolle Möglichkeit darstellt. Patienten mit einer präoperativen Depression erkrankten signifikant seltener an einer PTBS ( $p<0,001$ ).

Die 3. Studie beschäftigte sich mit verschiedenen Trainingsmethoden zur Anwendung von Tools zur Überwachung von Schmerz, Sedierung und Delir auf Intensivstationen. Hintergrund war die Problematik, dass es trotz unumstrittener Wichtigkeit zur Überwachung der genannten Parameter viel zu selten zu einer systematischen Anwendung der Instrumente kommt.

Eine Untersuchung zur Implementierung von Überwachungstools erfolgte im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie in mehreren Phasen. Ein intensiveres Training in der

Anwendung von Tools zur Überwachung von Patienten führte zu einer besseren Anwendung der jeweiligen Tools auf der Intensivstation (jeweils  $p < 0,01$ ). Das standardmäßige Training führte hingegen nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Anwendung.

Mittels der drei Studien wurden mehrere Ziele erreicht. Zum einen wurde dem deutschsprachigen Raum mit PTSS-14 ein validierter Fragebogen zur Verfügung gestellt. Weiterhin wurde belegt, dass PTBS ein nicht zu vernachlässigendes Problem nach Allgemeinanästhesie darstellt. Die identifizierten Risikofaktoren gilt es entweder zu vermeiden oder zügig zu behandeln. PTBS-Screening sollte Teil der standardmäßigen Entlassungsplanung nach Allgemeinanästhesie werden.

Abschließend konnte gezeigt werden, dass ein intensives Training notwendig ist, um sicherzustellen, dass auch auf lange Sicht Überwachungstools im Allgemeinen verlässlich angewendet werden.

### **Abstract – English version**

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) has entered center stage. Screening tools are necessary in order to identify PTSD in a medical setting and furthermore these screening tools need to be applied properly.

The aim of the first study was to translate and validate a screening tool that was already in use in English (PTSS-14). This was done according to the principles of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), and the following validation was performed with 86 patients. The translated German version of the Posttraumatic Stress Scale (PTSS)-14 showed a high sensitivity of 82% and a specificity of 92% in the Receiver Operating Characteristic (ROC)-analysis with an optimum cut-off at 40 points.

The second study consequently identified the prevalence of PTSD following general anaesthesia. 1277 patients were included in the prospective clinical study and the data of 559 patients were evaluated. Using PTSS-14 it was possible to measure prevalence of PTSD and the final result showed a prevalence of 12% three months after general anaesthesia. There is a significant association between delirium and PTSD ( $p=0.035$ ) as well as between post-operative nausea and vomiting (PONV) and PTSD ( $p=0.010$ ). Furthermore scores that were obtained after 7 days were significantly associated to the scores obtained after 3 months

making early screening a reasonable option. Preoperative depression was significantly negatively associated ( $p < 0.001$ ) with PTSD.

Study three evaluated the necessity of extended training in the application of tools for delirium, sedation and pain on an intensive care unit. While there is no disagreement on the importance of monitoring the named parameters, the application of the tools is not frequent enough. This study was also a prospective clinical study split into several phases. Extended training led to an increase of monitoring instruments on the intensive care units (ICUs) ( $p < 0.01$ ), while the standard training did not lead to a significant increase of monitoring.

The 3 named studies achieved several goals. The German speaking countries can now apply a validated screening tool for PTSD. Furthermore we were able to show that PTSD is an important medical condition following general anaesthesia. PTSD screening should therefore be included in the standard postoperative examination. The identified risk factors should be at best avoided or treated. Finally intensive training is necessary to ensure the frequent use of monitoring tools in general.

## Einführung

In den letzten Jahren kamen Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) vermehrt in der öffentlichen Wahrnehmung vor. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf heimkehrende und traumatisierte Soldaten.

Auslöser von PTBS sind aber nicht ausschließlich Einsätze in Krisen- oder Kriegsgebieten. Auch große Katastrophen, schwere Unfälle, chirurgische Eingriffe, Intensivstationsaufenthalte und andere medizinische Interventionen beziehungsweise plötzliche Erkrankungen können als traumatische Erlebnisse verstanden werden.<sup>1, 2, 3</sup>

Zur Prävalenzrate von PTBS nach medizinischer Intervention gibt es bisher keine ausreichende Datenlage. Einige Daten, zum Beispiel den Aufenthalt auf Intensivstation betreffend, liegen vor, sind allerdings auch noch erweiterungsfähig.<sup>4, 5</sup>

Bisher fehlte eine standardisierte Screening-Methode sowie eine Festsetzung des bestmöglichen Zeitpunkts des Screenings.<sup>3</sup> Darüber hinaus zeigten sich noch Lücken im Bereich der Risikofaktoren. Durch die Bestimmung möglicher auslösender Faktoren können Hochrisikopatienten identifiziert und einer schnellen Behandlung zugeführt werden.

Einige dafür notwendige Faktoren wurden bereits identifiziert, beispielsweise haben das Überleben eines Atemnotsyndroms des Erwachsenen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sowie ein Myokardinfarkt eine gesteigerte PTSD Prävalenz zur Folge.<sup>6, 7</sup>

Das Ziel der 1. Studie - nachfolgend nur noch Artikel 1 genannt - war es, einen bereits im englischsprachigen Raum eingesetzten PTSS-14 Fragebogen, im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch als UK-PTSS-14 aufgeführt, richtlinienkonform zu übersetzen und zu validieren, so dass es der klinischen Routine im deutschsprachigen Raum eingesetzt werden kann.

Im Anschluss folgte als neue Zielsetzung die Feststellung von Prävalenz und Risikofaktoren im Zusammenhang mit PTBS nach medizinischer Intervention – nachfolgend Artikel 2 genannt. Unter anderem wurde hierbei die Hypothese belegt, dass Delir ein Risikofaktor für PTBS darstellt.

In einer weiteren Studie - nachfolgend Artikel 3 - wurde die Implementierung von Screening Methoden am Beispiel von Delir, Schmerz und Sedierung auf Intensivstationen behandelt. Schmerz, Delir und Sedierung können das Outcome der Patienten beeinflussen. Screening Instrumente liegen zwar vor, werden aber nicht ausreichend angewendet. Ziel der Studie war

es festzustellen, ob intensives Training zu einer verbesserten Anwendung der Instrumente durch das Fachpersonal führt und somit auch zu einer reduzierten Mortalität.

## Methodik

Die Surgery Depth of Anaesthesia and Cognitive Outcome (SUDOCO)-Studie war eine prospektive klinische Studie, bei der im Zeitraum März 2009 bis Mai 2010 Patienten an den Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum eingeschlossen wurden. Die folgenden Kriterien sowie die SUDOCO-Studie an sich betreffen das Patientenkollektiv von Artikel 1 und 2.

*Tabelle 1: Kriterien der SUDOCO Studie*

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation in Allgemeinanästhesie mit einer geplanten Operationszeit von min. 60min Dauer</li> <li>• Lebensalter von min. 60 Jahren</li> <li>• MMSE Punktwert von 24 oder mehr</li> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie</li> <li>• Hinweise auf Erkrankungen, die die kognitive Funktion einschränken (Demenz, Psychosen, zerebrale Erkrankungen)</li> <li>• Fehlende Deutschkenntnisse</li> <li>• Kommunikationsschwierigkeiten (z.B. Taubheit)</li> </ul>

*MMSE: Mini Mental State Examination*

Alle in der SUDOCO-Studie eingeschlossenen Patienten füllten präoperativ einen Fragebogen aus und wurden einer kognitiven Testung unterzogen. Postoperativ wurden unter anderem Deliruntersuchungen mittels Confusion Assessment Method (CAM) durchgeführt und die Schmerzstärken erfasst.<sup>8,9</sup>

Drei Monate nach den Eingriffen erfolgte eine erneute Befragung, einschließlich der Erhebung von PTSS-14.<sup>10</sup> Bei einem Teil der Patienten wurden die PTSS-14 Befragungen zusätzlich 7 Tage postoperativ durchgeführt.

Der PTSS-14 Fragebogen besteht aus 14 Fragen. Jede Frage muss auf einer 7-stufigen Likert-Skala beantwortet werden, wobei die Spanne von „1 = Symptom nie vorhanden“ bis „7 = Symptom immer vorhanden“ reicht. Die einzelnen Punkte werden anschließend addiert und



ergeben einen Wert zwischen 14 und 98, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose von PTBS mit zunehmender Punktzahl steigt.

Anhand einer ROC-Analyse wurde festgestellt, dass der optimale Cut-off Wert bei 40 Punkten liegt. Die Auswertungen von Artikel 1 und 2 wurden an diesem Wert festgemacht.

Der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)-Bogen ist ein Selbstevaluierungsbogen mit 49 Fragen, die den DSM-IV Kriterien für PTSD entsprechen. Der Bogen wurde von Foa mit dem aufwendigen strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SKID) validiert, wobei er eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 77% erreichte.<sup>11, 12</sup> Der PDS wird anhand der DSM-IV Kriterien ausgewertet.<sup>13</sup> Hierbei ist anzumerken, dass die neue Auflage der DSM keine Änderungen der Studienergebnisse bewirkt.<sup>14</sup>

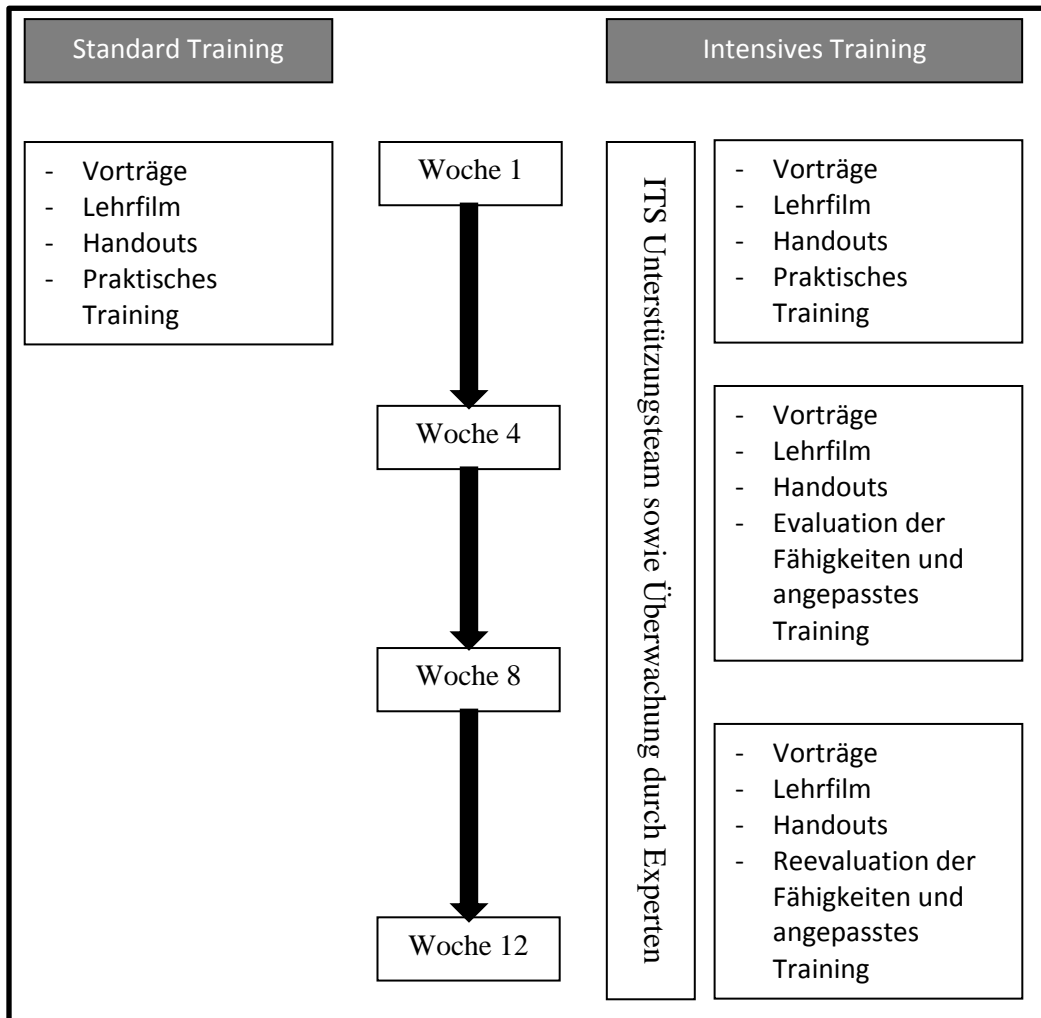
Der PDS Bogen stellte für die Validierung des PTSS-14 den Goldstandard dar, da es sich um einen Fragebogen handelt, der bereits weitgehend etabliert war und, im Gegensatz zum SKID, auch von nicht psychologisch geschulten Personen durchgeführt werden kann.

Die Übersetzung der UK-PTSS-14 wurde anhand der von der IPSOR festgelegten Richtlinien durchgeführt.<sup>15</sup> Diese beinhalten unter anderem die Einverständniserklärung des Originalautors, unabhängige Vorwärtsübersetzungen und deren Zusammenführung, die Rückübersetzung durch einen Dolmetscher mit anschließender Überprüfung des Ergebnisses durch den Originalautor. Ein kognitives Debriefing durch unabhängiges Fachpersonal mit Umsetzung der erzielten Ergebnisse rundete den Prozess ab.

Die 2. Studie lief unter der Ethikantragsnummer EA1/083/06 und umfasste zwei Trainingsstrategien. Die Ergebnisse wurden im Artikel 3 veröffentlicht. Das Standardtraining umfasste Vorträge mit einem Film, Vorstellung von relevanter Literatur und ein Einzeltraining am Krankenbett.

Das ausführlichere Training beinhaltete den Einsatz eines besonders ausgebildeten Teams, das als Ansprechpartner täglich zur Verfügung stand. Es wurden außerdem drei aufeinanderfolgende Trainingszyklen durchgeführt. Eine Intensivstation erhielt das Standardtraining, zwei weitere Intensivstationen das ausführlichere Training. Die erste Trainingsphase begann im Dezember 2005 und Messungen wurden bis Juli 2007 durchgeführt. In der folgenden Abbildung erhält man einen Überblick über den Ablauf der Trainingszyklen und dem Unterschied zwischen dem Standard und dem ausführlicherem Training.

Abbildung 1: Standard Training verglichen mit Erweitertem Training



## Ergebnisse

### Artikel 1: Validierung und Übersetzung von PTSS-14:

Die Richtlinien der „Translation and Cultural Adaptation Group“ wurden während des gesamten Prozesses eingehalten. Die Befragung der Ärzte und Psychologen ergab keine Verständnisschwierigkeiten inhaltlicher oder sprachlicher Natur.

*Tabelle 2: Auswertung des Fragebogens*

FRAGESTELLUNG	BERUFSGRUPPE		P-WERT
	ARZT	PSYCHOLOGE	
Verständlichkeit der Anleitung	1,58	2,40	<b>0,041</b>
Praktikabilität des Fragebogens	1,50	1,80	0,298
Zeitaufwand	1,42	1,50	0,712
Praktikabilität der Skalen in Teil B	2,08	2,10	0,971
Fragen in Abschnitt A Verständlichkeit der Sprache	1,25	1,80	0,054
Fragen in Abschnitt A Verständlichkeit des Inhalts	1,17	1,70	<b>0,031</b>
Fragen in Abschnitt B Verständlichkeit der Sprache	1,42	2,00	<b>0,031</b>
Fragen in Abschnitt B Verständlichkeit des Inhalts	1,8	1,90	0,670

*Erläuterung: Bewertung in Schulnoten mit Angabe der Mittelwerte und der p-Werte*

86 Teilnehmer (68% der kontaktierten Patienten) wurden in der einmonatigen Validierungsphase erfolgreich untersucht. Davon waren nach PDS 11 Patienten in allen sechs Kategorien PTBS positiv. 15 weitere Patienten erfüllten einen Teil der DSM-Kriterien.

Abbildung 2: Studienpopulation

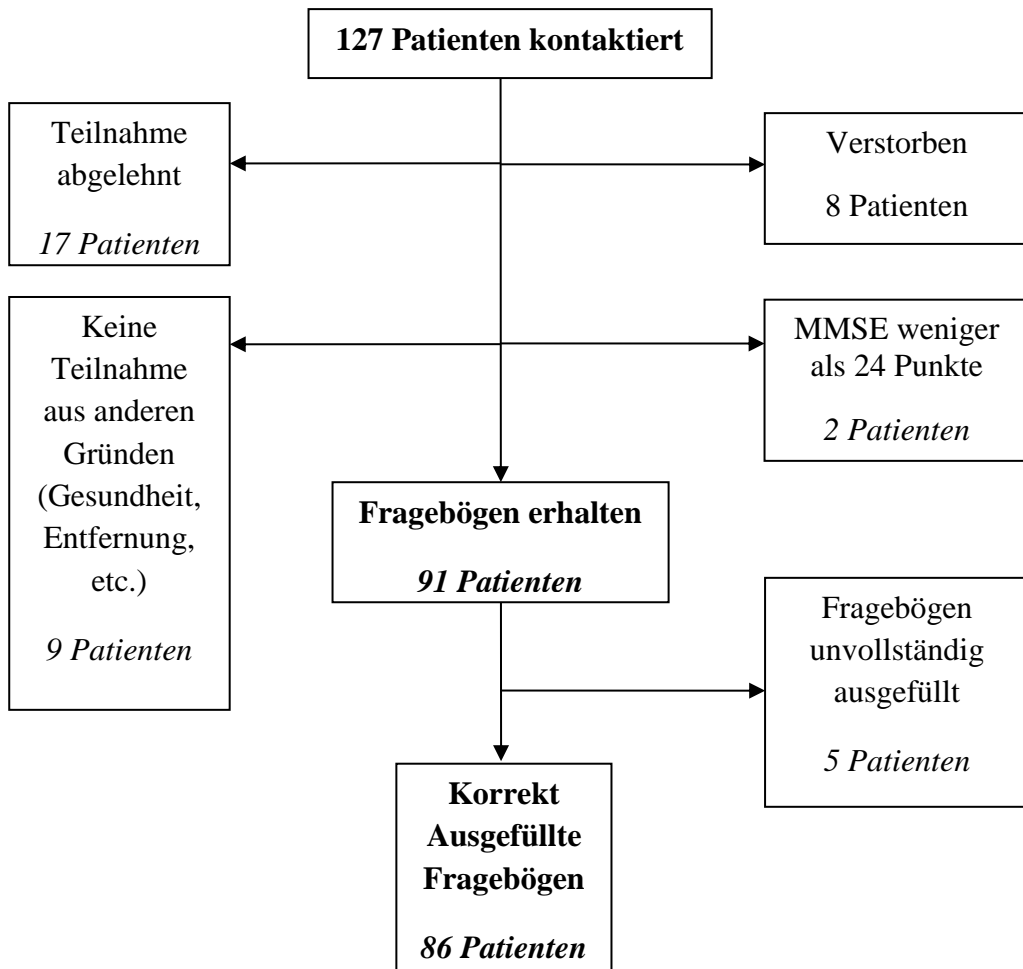
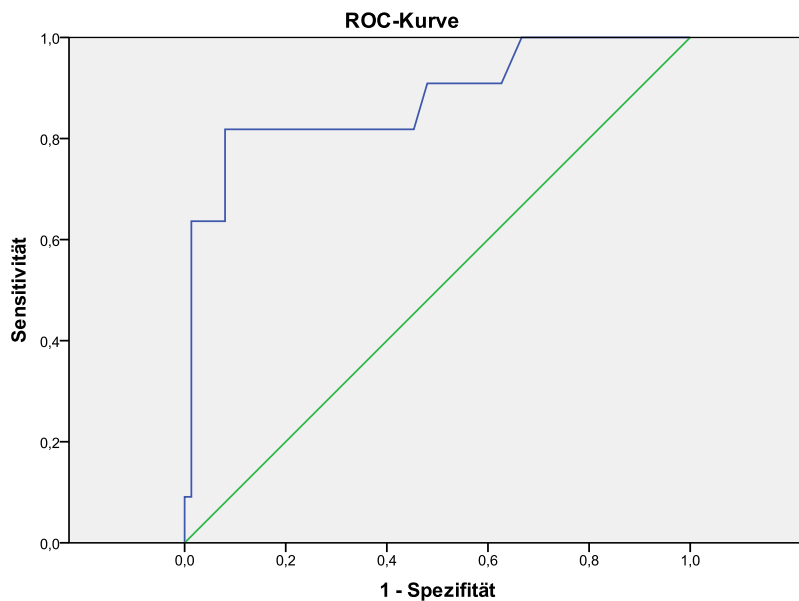


Abbildung 3: ROC-Kurve der D-PTSS-14 Ergebnisse



“Receiver operating characteristic curve“ (ROC-Kurve); Evaluation der PTSS-14 Ergebnisse

Die ROC-Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,877, mit Standardfehler von 0,066 und einer asymptotischen Signifikanz von  $<0,001$ .

Der anhand der ROC-Analyse ermittelte optimale Punktwert im PTSS-14, mit sowohl guter Spezifität als auch guter Sensitivität, lag bei 40 Punkten. Die entsprechende Sensitivität von 82% und Spezifität von 92% zeigte die beste Vorhersagbarkeit für PTBS. Abbildung 2 zeigt die Entsprechende ROC-Kurve bei optimalem Punktwert.

Beide Fragebögen, PTSS-14 und PDS, zeigten nach der Einteilung von Landis und Koch eine beachtliche Übereinstimmung entsprechend einem Cohens Kappa Wert von 0,639. Bei der Auswertung ergaben die Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede.

## Artikel 2: Inzidenz und Risikofaktoren für PTSD

Von den 1277 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben 559 Patienten den PTSS-14 Fragebogen ausgefüllt. Dies erfolgte drei Monate nach der Entlassung.

Abbildung 4: Einschlussbaum der PTBS Risikofaktoren-Studie

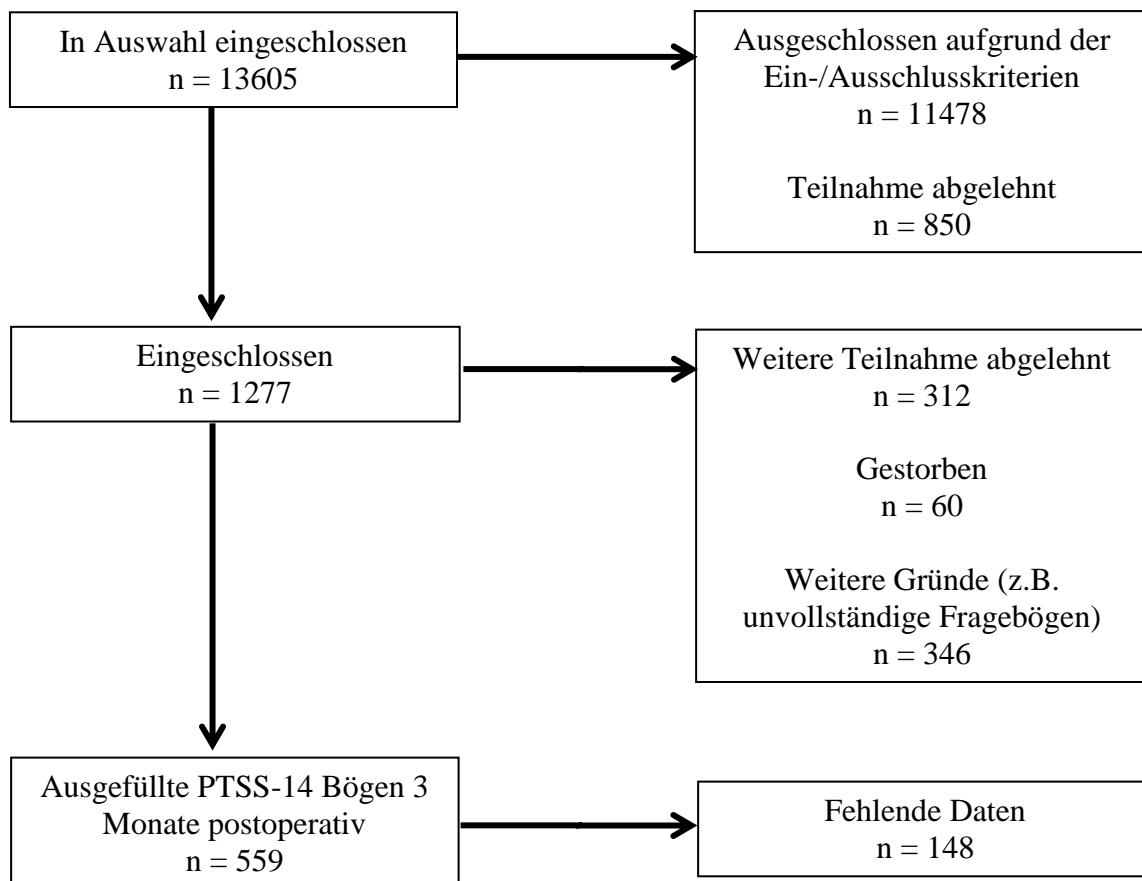


Tabelle 3: Ergebnisse der univariaten Analysen der Risikofaktorenstudie

	<b>PTBS positiv</b>	<b>PTBS negativ</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Median (IQ-Bereich; Effektstärke) oder N (%)</b>		
<b>Alle Patienten</b>	66 (11,8%)	493 (88,2%)	-
<b>Alter (Jahre)</b>	67 (9; 11,23)	69 (8; 11,52)	0,387**
<b>Weiblich</b>	36 (7%)	219 (39%)	0,149*
<b>ASA PS 1-2</b>	38 (6,8%)	281 (50,3%)	0,519*
<b>ASA PS 3-5</b>	28 (5,0%)	212 (37,9%)	
<b>Präoperative Depression</b>	0 (0%)	59 (12%)	<b>0,001*</b>
<b>Anästhesiedauer (min)</b>	233 (140; 1,84)	238 (130; 2,17)	0,384**
<b>Aufenthaltsdauer Aufwachraum (min)</b> N=403 (72%)	130 (105; 1,76)	125 (75; 1,65)	0,439**
<b>ITS Aufenthalt (Tage)</b> N= 95 (17%)	3 (5; 1,01)	1 (5; 0,62)	0,855**
<b>PTSD 7 Tage nach Narkose (Punktwert)</b> N= 138 (25%)	34 (15; 3,04)	21 (9; 2,57)	<b>&lt;0,001***</b>
<b>Postoperatives Delir (CAM)</b>	62 (11%)	15(3%)	<b>0,035*</b>
<b>PONV</b>	35 (6,4%)	184 (33,8%)	<b>0,010*</b>
<b>Postoperativer Schmerz (NRS Punktwert) 60min</b>	4 (6; 1,22)	2 (5; 0,93)	<b>0,046**</b>

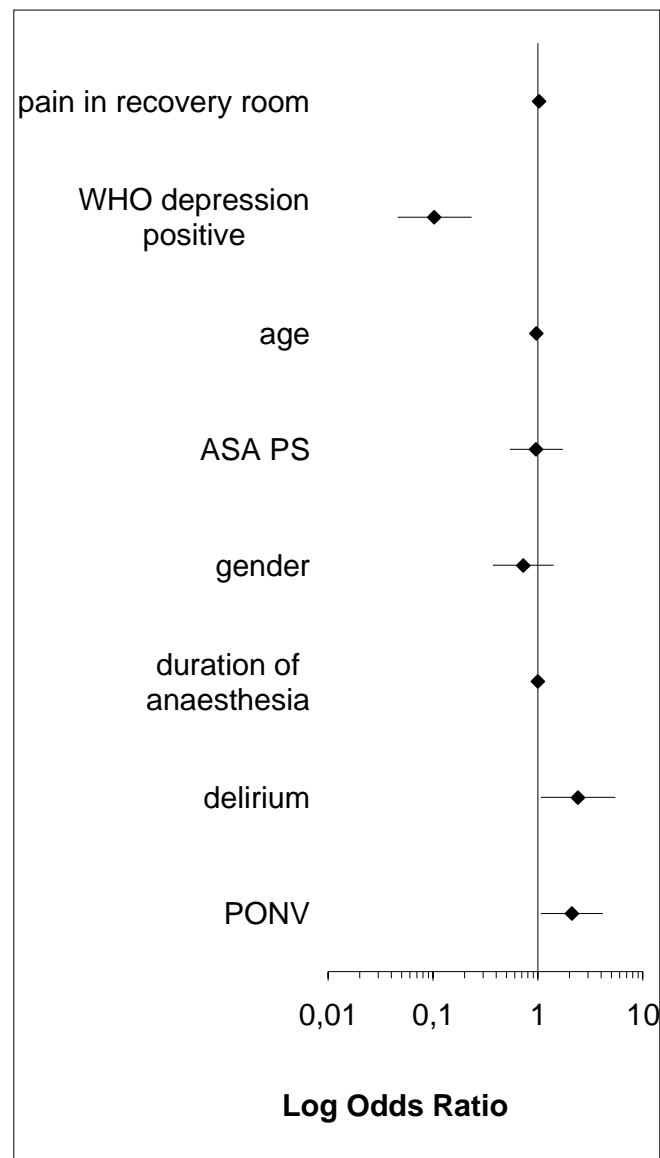
*IQ-Bereich: Interquartiler Bereich, PTBS: Posttraumatisches Belastungssyndrom 3 Monate Postoperativ, ASA PS: American Society of Anaesthesiologists physical status, ITS: Intensivtherapie Station, CAM: Confusion Assessment Method, PONV: Postoperative nausea and vomiting, NRS: Numeric rating scale*

*\* Fisher's Exact Test \*\* Spearman Assoziation \*\*\* Spearman Assoziation der PTSD Punktwerte zum Zeitpunkt 7 Tage postoperativ und 90 Tage postoperativ*

Neben der univariaten Analyse, die in Tabelle 3 dargestellt wird, wurde eine multifaktorielle Analyse mithilfe einer multivariaten logistischen Regression durchgeführt.

14,2% der Patienten in dieser Analyse waren PTBS positiv. Die fünf Eliminationsschritte führten dazu, dass drei Variablen stehenblieben. Nach dem letzten Eliminationsschritt zeigte sich eine negative Korrelation mit präoperativer Depression ( $p < 0,001$ ) sowie positive Korrelationen mit postoperativem Delir ( $p = 0,036$ ) und PONV ( $p = 0,054$ ).

Abbildung 5: Forest plot Diagramm basierend auf der multivariaten logistischen Regression



WHO: World Health Organisation, ASA PS: American Society of Anaesthesiologists physical status, PONV: Post-operative nausea and vomiting

### Artikel 3: Implementierung von Monitoring Tools

Vor der ersten Trainingsphase wurden 241 Patienten analysiert. 228 Patienten folgten in der post-Training Phase und 150 im Follow-up. Auffallend war die signifikant höhere Nutzung des Tools in den Intensivstationen 1 und 2 (ITS 1+2), die das ausführlichere Training durchgeführt haben ( $p < 0,001$ ). Im Follow-up wurde auf der ITS 2 die Sedierung und der Schmerz weniger häufig gemessen. Delir blieb dabei aber stabil.

Dem gegenüber steht die Station (ITS 3), auf der das Standard Training durchgeführt wurde. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Tool-Anwendungen vor beziehungsweise nach dem Training. Nachdem auch dort ein intensiveres Training durchgeführt wurde, zeigte sich im Follow-up ein signifikanter Anstieg in der Anwendung des Tools ( $p < 0,001$ ).

Auf der ITS 1 und ITS 2 zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Monitoring von Delir und der Mortalität ( $p = 0,030$ ). Demgegenüber zeigte sich auf der ITS 3 keine Korrelation mit der Häufigkeit der Tool-Anwendung und der Mortalität.

Tabelle 4: Häufigkeit von Delir Überwachung pro Patient und Tag

<b>Delir (Häufigkeit der Tool- Anwendung)</b>	<b>Vor dem Training</b>	<b>Nach dem Training</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Im Follow-up</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ITS 1</b>	0	1,6	<0.01	1,8	<0,01
<b>ITS 2</b>	0	1,3	<0.01	1,8	<0,01
<b>ITS 3</b>	0	0	0,045*	1,4	<0,01

\* Signifikanz entstand aufgrund von Ausreißern (einzelne Schwestern erhoben die Scores regelmäßig)

ITS: Intensivtherapie Station



*Tabelle 5: Häufigkeit der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) Erhebungen pro Tag pro Patient*

<b>Sedierung</b> <b>(Häufigkeit der Tool-Anwendung)</b>	<b>Vor dem Training</b>	<b>Nach dem Training</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Im Follow-up</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ITS 1</b>	0	3	<0,01	3,2	<0,01
<b>ITS 2</b>	0	2	<0,01	1,7	<0,01
<b>ITS 3</b>	0	0	<0,01*	3,5	<0,01

*\* Signifikanz entstand aufgrund von Ausreißern (einzelne Schwestern erhoben die Scores regelmäßig)*

*ITS: Intensivtherapie Station*

*Tabelle 6: Häufigkeiten der Schmerz Erhebung pro Patient und Tag*

<b>Schmerz</b> <b>(Häufigkeit der Tool-Anwendung)</b>	<b>Vor dem Training</b>	<b>Nach dem Training</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Im Follow-up</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ITS 1</b>	2,3	4,0	<0,01	4,6	<0,01
<b>ITS 2</b>	1,8	2,2	<0,01	2,0	0,02
<b>ITS 3</b>	0	0	-	2,6	<0,01

*ITS: Intensivtherapie Station*

## Diskussion

Das wichtigste Ergebnis, welches in Artikel 2 publiziert wurde, war die Identifikation einer hohen Prävalenz von PTBS bei älteren Patienten, die elektiv operiert wurden.

Innerhalb der PTBS Risikofaktoren-Studie wurden Patienten verschiedener Fachrichtungen betrachtet. Die dabei erhobene Prävalenz steht demnach für eine allgemeine Prävalenz von PTBS nach medizinischer Intervention.

Bezeichnend ist hierbei die Prävalenz mit 12%. Diese hohe Zahl kann jedoch noch eine Unterrepräsentierung des tatsächlichen Wertes darstellen, da Patienten mit schweren Ausprägungen von PTBS an der Studie mit höherer Wahrscheinlichkeit nicht bis zum Schluss und somit bis zur Auswertung teilgenommen haben.<sup>16</sup>

Ein gleichermaßen wichtiges Studienergebnis des zweiten Artikels ist, dass postoperatives Delir ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PTBS darstellt ( $p=0,035$ ). Desorientierung, Illusionen und auch irrationale Gedanken sind Stressoren, die zu einer eingebildeten Lebensgefahr führen können.<sup>2, 8</sup>

Delirante Patienten könnten demnach auch diese eingebildete Lebensgefahr in ähnlicher Weise verarbeiten wie eine tatsächliche Lebensgefahr. Daraus resultiert die Möglichkeit einer anschließenden Entwicklung von PTBS. Es ist daher von essentieller Wichtigkeit, dass Patienten mit Delir rasch identifiziert, behandelt und auch weiterhin beobachtet werden, mindestens jedoch bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.

Weitere Ergebnisse zeigen die Korrelation der PTSS-14 Punktwerte, die 7 Tage und 3 Monate nach der Operation erhoben wurden. Wenngleich die Diagnose nach 7 Tagen noch nicht gestellt werden darf, kann ein Screening zum Entlassungszeitpunkt sinnvoll sein.<sup>13, 14, 17</sup>

Nur durch einen erheblichen Mehraufwand sind die Patienten drei Monate nach der Entlassung zu erreichen. In Kombination mit den dabei zu erwartenden schlechten Rückläuferquoten lässt sich auch hieraus ein erhöhter Mehrwert eines frühen Screenings noch vor Entlassung ableiten, wenngleich der Zeitpunkt auch keine Diagnosestellung zulässt.

Ein interessantes Ergebnis war, dass ein positiver WHO Depressionswert präoperativ zu einem signifikant niedrigerem Risiko für die Entwicklung eines PTBS führte ( $p<0,001$ ). Dieses Ergebnis ist deswegen überraschend, da andere Studien gegenteilige Ergebnisse zeigten.<sup>18</sup>

Eine mögliche Erklärung wäre, dass Patienten, die an einer Depression leiden möglicherweise eine objektivere Einstellung ihrer Krankheit gegenüber an den Tag legen und somit von einer schlechten Diagnose nicht überrascht werden.

Um dieses Ergebnis zu überprüfen, wurde eine Kreuztabellenberechnung mit WHO-Depression sowie dem EQ5D durchgeführt. Bei dem normalen WHO Cut-off fand sich eine Korrelation der erhobenen Werte ( $p < 0,001$ ). Eine weitere Kontrolle mit dem strengeren Cut-off („severe WHO depression“) zeigte ebenfalls eine vorhandene Korrelation – wenngleich knapp außerhalb des Signifikanzbereichs ( $p = 0,073$ ).

Diese Ergebnisse zeigen, dass es kein Fehler in den Fragebögen, sondern ein valides Ergebnis war, welches in zukünftigen Studien noch interpretiert und evaluiert werden kann.

Mit der Übersetzung und Validierung von PTSS-14, veröffentlicht in Artikel 1, wurde dem deutschsprachigen Raum ein sensibles, spezifisches sowie einfach durchzuführendes Instrument zur Detektion von PTBS nach medizinischer Intervention zur Verfügung gestellt.

Von den Richtlinien der „Translation and Cultural Adaptation Group“ wurde im Rahmen des Übersetzungsprozesses nicht abgewichen. Die Wichtigkeit von standardisierten Übersetzungsprozessen muss an dieser Stelle noch einmal hervorgehoben werden, um eine Vergleichbarkeit sicherzustellen und den Verlust der Intention des Instruments zu verhindern.

Mit der Analyse der Studie zur Implementierung von Screening Tools in Artikel 3 wurde nachgewiesen, dass das erweiterte Trainingsprogramm zu besseren Anwendungszahlen führt. Das Training muss demnach facettenreich sein, häufig wiederholt werden und an das jeweilige Setting angepasst sein.<sup>19, 20</sup>

Ein weiteres Ergebnis von Artikel 3 war es, dass die niedrigen Anwendungszahlen nach einfacher Einweisung anstiegen, sobald das intensive Training auch dort durchgeführt wurde. Dies kann man als Nachweis für die Effektivität des Konzepts ansehen.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass regelmäßiges Screening für Sedierung, Schmerz und Delir einen Effekt auf das Outcome der Patienten haben. Häufigeres Anwenden der Tools führte zu einem verbesserten Outcome. Wenngleich die kurzfristigen Kosten und der Aufwand hoch sind, so kann effektives Screening auf lange Sicht zu einem verbesserten Outcome der Patienten führen.

## **Fazit**

Alle 3 Studien verfolgten das Ziel, Möglichkeiten zur Verbesserung des Outcome der Patienten zu identifizieren. Es wurde belegt, dass intensiveres Training das Einführen neuer Tools erleichtert. In diesem Zusammenhang steht die Feststellung, dass während das intensive Training kurzfristig sehr aufwendig erscheint, so bringt es auf lange Sicht ein besseres Outcome für den Patienten.

Mit der richtlinienkonformen Übersetzung und der anschließenden Validierung wurde dem deutschsprachigen Raum ein valides Tool zur Feststellung von PTBS zur Verfügung gestellt. Anschließend wurde mithilfe dieses Tools eine hohe Prävalenz von PTBS nach medizinischer Intervention festgestellt, sowie Delir als Risikofaktor identifiziert. Intensives Training zum Screening von Delir kann demnach auch zur Vermeidung von PTBS von Wichtigkeit sein.

## Literaturverzeichnis

1. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Postraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(5):421-434.
2. DiMartini A, Dew MA, Kormos R, McCurry K, Fontes P. Posttraumatic stress disorder caused by hallucinations and delusions experienced in delirium. *Psychosomatics*. 2007;48(5):436-439.
3. Griffiths J, Fortune G, Barber V, Young JD. The prevalence of post-traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007;33:1506–1518.
4. Bienvenu OJ, Neufeld KJ. Post-traumatic stress disorder in medical settings: focus on the critically ill. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(1):3-9.
5. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care*. 2007;11(1):R27.
6. Rocha LP, Peterson JC, Meyers B, et al. Incidence of posttraumatic stress disorder (PTSD) after myocardial infarction (MI) and predictors of PTSD symptoms post-MI – a brief report. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(3):297-306.
7. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, et al. Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(1):R28
8. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
9. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, et al. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. 2010;38(2):409-18.
10. Twigg E, Humphris G, Jones C, Bramwell R, Griffiths RD. Use of a screening questionnaire for post-traumatic stress disorder (PTSD) on a sample of UK ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(2):202-208.
11. Foa EB, Cashman L, Jaycox L, Perry K. The Validation of a Self-Report Measure of Posttraumatic Stress Disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. American Psychological Association Inc. *Psychol Assess*. 1997 Nov;9:445-451.

12. Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft. Göttingen: Hogrefe, 1997.
13. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV Text Revision, 2000, Arlington: American Psychiatric Association, 2000 (Accessed December 13 2010 at <http://www.behavenet.com/capsules/disorders/dsm4TRclassification.htm#Other>)*
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders. *American Psychiatric Publishing*; Version 5, 2013
15. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005 Mar-Apr;8(2):94-104.
16. Burstein A. Psychiatric consultations in a general hospital: compliance to follow-up. *Gen Hosp Psychiatry*. 1984;6(2):139-41
17. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, [International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision] German Modification, Version 2010, Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2010 (Accessed December 13 2010 at <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2010/index.htm>)
18. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2003;129(1):52-73.
19. Berwick DM: A primer on leading the improvement of systems. *Bmj* 1996, 312(7031):619-622.
20. Cook DJ MV, McMullin JP, Finfer SR, Rocker GM.: Improving patients' safety locally: changing clinician behaviour. *Lancet* 2004, 363(9416):1224-1230.

## Eidesstattliche Versicherung einschließlich Anteilserklärung

„Ich, Tanja Drews, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Screening und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Posttraumatischen Belastungssyndroms nach Allgemeinanästhesie, sowie die Implementierung von Überwachungsinstrumenten auf Intensivstation“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

---

Unterschrift

### **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Tanja Drews hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Radtke FM, Frank M, Drews T, Weiß-Gerlach E, Twigg E, Harbeck-Seu A, Krampe H, Spies CD. The Post-Traumatic Stress Syndrome 14 Questions Inventory (PTSS-14) – Translation of the UK-PTSS-14 and validation of the German version. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*2010;45(11-12):688-695.

Impact factor 2010: 0,232

Beteiligung im Einzelnen: Beteiligung an Idee und Konzept der Studie, Vorbereitung des Fragebogens, Beteiligung an der Durchführung der Befragung und Erhebung der weiteren Daten, Durchführung der statistischen Auswertung der Ergebnisse, Verfassung des Manuskriptes, Beteiligung an der Überarbeitung des Manuskripts

Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus ER, Winterer G, Spies CD. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder of the elderly patient - A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Jun 27 [Epub ahead of print]

Impact factor 2014: 3,011

Beteiligung im Einzelnen: Beteiligung an Idee und Konzept der Studie, Beteiligung an der Erhebung der Daten, Durchführung der statistischen Auswertung der Ergebnisse, Verfassung des Manuskriptes und Beteiligung an der Überarbeitung des Manuskripts

Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):1974-81.

Impact factor 2012: 5,258

Beteiligung im Einzelnen: Beteiligung an der Auswertung der Ergebnisse, Beteiligung an der Erstellung und der Überarbeitung des Manuskripts



## Druckexemplare

### Artikel 1

Radtke FM, Frank M, Drews T, Weiß-Gerlach E, Twigg E, Harbeck-Seu A, Krampe H, Spies CD. The Post-Traumatic Stress Syndrome 14 Questions Inventory (PTSS-14) – Translation of the UK-PTSS-14 and validation of the German version. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*2010;45(11-12):688-695.

DOI-Verlinkung: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268870>

### Artikel 2

Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus ER, Winterer G, Spies CD. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder of the elderly patient - A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Jun 27 [Epub ahead of print]

DOI-Verlinkung: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.000000000000107>

### Artikel 3

Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):1974-81.

DOI-Verlinkung: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2658-1>

























































## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

Radtke FM, Frank M, Drews T, Weiß-Gerlach E, Twigg E, Harbeck-Seu A, Krampe H, Spies CD. The Post-Traumatic Stress Syndrome 14 Questions Inventory (PTSS-14) – Translation of the UK-PTSS-14 and validation of the German version. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.*2010;45(11-12):688-695.

Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus ER, Winterer G, Spies CD. Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder of the elderly patient - A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Jun 27 [Epub ahead of print]

Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies CD. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med.* 2012 Dec;38(12):1974-81.

Poster-Präsentation von vorläufigen Ergebnissen der PTBS und Delir Studie bei der European Delirium Association 18<sup>th</sup> -19<sup>th</sup> October 2012, Bielefeld.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Finn Radtke für die sehr gute Betreuung während aller Schritte der Entstehung dieser Arbeit, für die gemeinsamen Publikationen, für die Korrektur der Arbeit und vor allem dafür, dass er über den gesamten Zeitraum der Zusammenarbeit immer für mich erreichbar war.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Professor Dr. med. Claudia Spies (Leiterin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für die Ermöglichung der Publikationen, für die Überlassung der Doktorarbeit, für die organisatorische Betreuung und die Diskussionen in den Doktorandenseminaren.

Herrn Dr. med. Martin Franck danke ich für die gemeinsame Arbeit bei allen Schritten der Publikationen, für die Betreuung während der Datenerhebung und für die sehr gute Unterstützung bei der Komplettierung der Promotionsarbeit.

Mein Dank gilt natürlich auch meinen Eltern sowie meinem Mann René. Sie haben mich während aller Höhen und Tiefen, die mit dieser Arbeit aufgetreten sind, ertragen und mich aufgemuntert, mir Mut zugesprochen und sind für mich dagewesen wenn ich sie gebraucht habe. Ohne sie hätte ich nicht bis zum Ende durchgehalten.

Abschließend bedanke ich mich herzlich bei allen Patienten, die sich bereiterklärt haben, bei unseren (für die Patienten sehr zeitaufwendigen) Studien teilzunehmen. Sie haben uns in unserer Forschung unterstützt, obwohl es einigen Teilnehmern zu diesem Zeitpunkt teilweise schlecht ging und dafür spreche ich meine Hochachtung und meinen Dank aus.