

Praktikums Bericht

Auswirkungen der Propofol-Therapie: die Ergebnisse bei kritisch kranken Patienten.

Fakultät für Statistik
Ludwig-Maximilians-Universität München

Zheng Liu, Siyi Liu, Yinxuan Huang, Daria Moiseeva

München, 24.04.2025



Projektpartner: Prof. Dr. Wolfgang Hartl (LMU Klinikum)

Betreut von Mona Niethammer

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	1
2	Datenbasis	1
3	Methodik	4
3.1	Multistatus-Modellierung	4
3.2	Datenaufbereitung und PED-Struktur	4
3.3	Poisson-Additives Modell für Überlebensdaten (PAMM)	5
3.4	Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten	5
3.5	Visualisierung und Simulation	5
3.6	Sensitivitätsanalyse bei palliativer Sedierung	6
4	Ergebnisse	6
4.1	Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen Zuständen	6
4.2	Subgruppenanalyse nach Alter	8
4.3	Einfluss der Propofol-Therapiedauer auf die Übergangswahrscheinlichkeiten	9
4.4	Sensitivitätsanalyse der Zustandsübergänge	10
5	Fazit	12
	Quellen	I

1 Hintergrund

Propofol ist ein weit verbreitet eingesetztes intravenös verabreichtes Sedativum mit ausgeprägter beruhigender Wirkung. Aufgrund seiner leichten Verfügbarkeit wird es insbesondere im medizinischen Bereich als potenziell missbrauchtes Mittel angesehen und gilt als das am häufigsten von Ärzt:innen missbrauchte und suizidal eingesetzte Medikament.

Neben dieser missbräuchlichen Verwendung findet Propofol in der klinischen Praxis breite Anwendung zur Sedierung von kritisch kranken Patient:innen, insbesondere bei der Durchführung einer mechanischen Beatmung oder bei schwerer Enzephalopathie mit ausgeprägter Unruhe (Agitation).

In jüngerer Zeit wurde jedoch zunehmend diskutiert, ob Propofol im Vergleich zu anderen Sedativa mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Behandlungsergebnisse, insbesondere einer erhöhten Mortalität, verbunden sein könnte. Mehrere Studien legen nahe, dass dieses Risiko insbesondere bei älteren Patient:innen über 65 Jahren verstärkt auftreten könnte.

Vor diesem Hintergrund verfolgt das vorliegende Projekt das Ziel, den möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Propofol und dem Behandlungsausgang auf der Intensivstation systematisch zu untersuchen. Im Mittelpunkt steht die Frage, ob die Anwendung von Propofol die Wahrscheinlichkeit beeinflusst, lebend aus der Intensivstation entlassen zu werden oder während des Aufenthalts zu versterben.

2 Datenbasis

Die vorliegende Analyse basiert auf einem kanadischen Datensatz mit insgesamt 21 100 Patient:innen. Für die Auswertung wurde ein Teilkollektiv ausgewählt, das ausschließlich Patient:innen mit einer Aufenthaltsdauer von mindestens vier Tagen auf der Intensivstation (*ICU length of stay* ≥ 4 Tage) umfasst. Neben den Basischarakteristika enthält die Datenbank tägliche Informationen zur Gabe von Propofol sowie zur Anwendung mechanischer Beatmung (*mechanical ventilation, MV*), die in der Regel der Hauptgrund für den Einsatz von Propofol ist.

Die Daten wurden aus drei SAS-Datensätzen (ICU-, Patienten- und Tagesdaten) mit dem R-Paket `haven` importiert. Die Datenaufbereitung erfolgte auf Grundlage eines umfangreichen R-Skripts, das an frühere Arbeiten angelehnt und für die vorliegende Analyse angepasst wurde.

Im ersten Schritt wurden Variablennamen vereinheitlicht und Zeitangaben in das POSIX-Format überführt. Offensichtliche Inkonsistenzen – wie etwa eine Beatmung, die vor

dem offiziellen Beginn dokumentiert ist, eine Ernährung vor Aufnahme oder fehlende Angaben zu Gewicht, BMI oder Sterbedatum – wurden identifiziert und entfernt. Darüber hinaus wurden für sämtliche Zeitvariablen Konsistenzprüfungen implementiert, und Patient:innen mit unplausiblen Werten ausgeschlossen.

Zur Harmonisierung wurde ein neues Kategorisierungssystem für Diagnosen (**DiagID2**) eingeführt. Zudem wurden Überlebens- und Entlassungszeiten ab Aufnahme bis maximal Tag 60 berechnet. Dabei wurde administratives Zensieren berücksichtigt, um Verzerrungen durch Beobachtungsabbrüche zu minimieren.

Für die finale Kohortenselektion wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten:

- Überleben von mindestens 5 Kalendertagen
- Aufenthaltsdauer auf der ICU von mindestens 4 Tagen
- Künstliche Ernährung (enteral oder parenteral) innerhalb der ersten 4 Tage
- Einsatz mechanischer Beatmung in den ersten Tagen
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Vollständige Dokumentation während der ersten 11 Studientage

Die final bereinigten Datensätze wurden im `.Rds`-Format gespeichert (`daily.Rds`, `patient.Rds`, `mergedAndCleanedData.Rds`).

Insgesamt umfasste die finale Kohorte **16.466 Patient:innen**, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Damit wurden **4.634 von ursprünglich 21.100 Patient:innen** aufgrund unvollständiger oder unplausibler Daten ausgeschlossen. Diese Reduktion stellt sicher, dass nur klinisch relevante Fälle mit vollständigen Verlaufsinformationen in die Analyse einfließen.

Abbildung 1 zeigt die Verteilung des ICU-Status der Patient:innen nach Datenbereinigung.

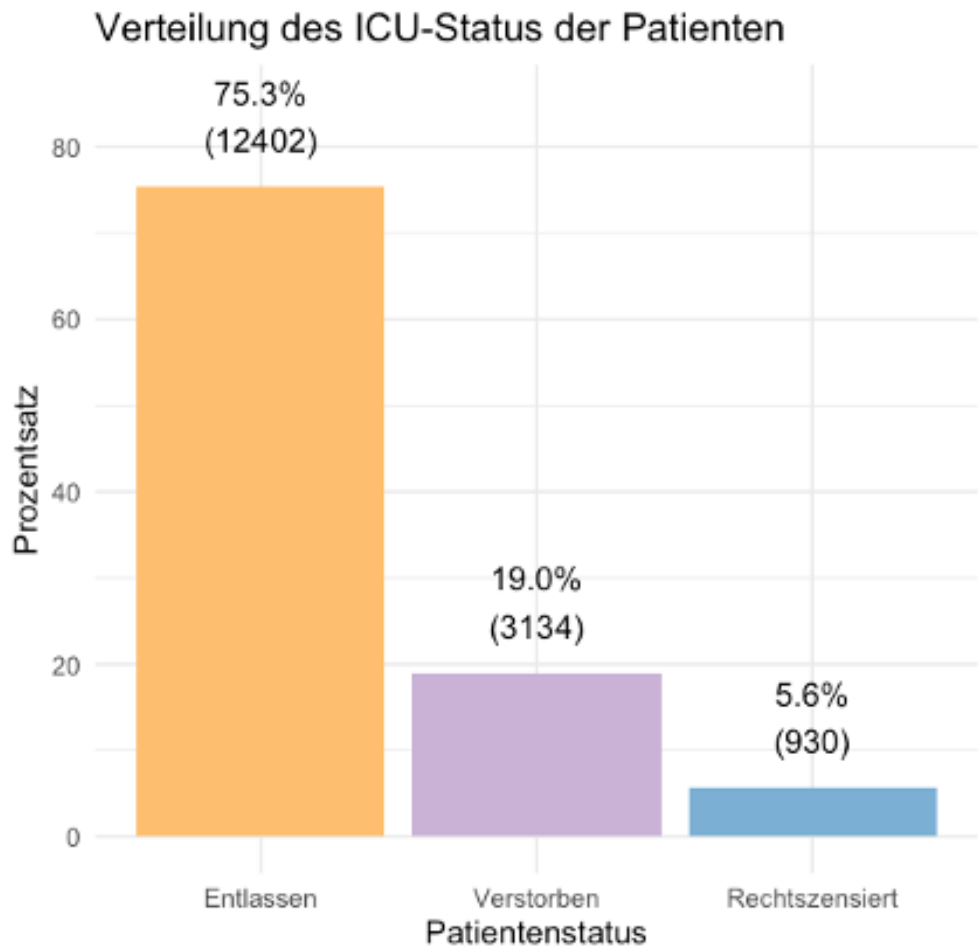


Figure 1: Verteilung des ICU-Status der Patient:innen nach Datenbereinigung (n = 16.466).

Von den 16.466 eingeschlossenen Patient:innen wurden 75,3 % (n = 12.402) innerhalb von 60 Tagen aus der Intensivstation entlassen. Demgegenüber verstarben 19,0 % (n = 3.134) während ihres Aufenthalts auf der ICU. Bei 5,6 % (n = 930) lag eine administrative Zensierung vor, da diese Patient:innen am Tag 60 weiterhin auf der Intensivstation verblieben.

Diese Verteilung zeigt, dass die Mehrheit der Patient:innen trotz schwerer Erkrankung die Intensivstation lebend verlassen konnte. Die relativ hohe Sterblichkeit unterstreicht jedoch zugleich die Relevanz der Fragestellung hinsichtlich potenzieller Einflussfaktoren wie der Sedierung mit Propofol.

3 Methodik

Auf Grundlage von Beobachtungsdaten von Patient:innen auf der Intensivstation (ICU) wurde ein Multistatus-Modell entwickelt, um die **Übergangswahrscheinlichkeiten** zwischen verschiedenen Behandlungszuständen (z.B. Entlassung, Tod) sowie deren Einflussfaktoren zu analysieren. Im Mittelpunkt steht dabei die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von **Propofol** und dem Risiko eines Versterbens auf der ICU.

3.1 Multistatus-Modellierung

Der klinische Verlauf der Patient:innen wurde als Abfolge von Zustandswechseln abgebildet, wobei pro Tag ein "from \rightarrow to"-Übergang dokumentiert wurde. Die definierten Zustände waren:

- 0 = Kein Propofol
- 1 = Propofol-Anwendung
- 2 = Entlassung
- 3 = Tod

Die Daten wurden täglich mit Intervallstruktur `tstart`, `tstop` aufbereitet, sodass jeder Tag eines Patienten als potenzielles Risikointervall für einen Übergang erfasst wurde. Dabei wurden alle zulässigen Transitionen explizit modelliert, um ein **Multistatus-Überlebensmodell** auf Intervallbasis zu realisieren.

3.2 Datenaufbereitung und PED-Struktur

Die Intervallstruktur wurde mit Hilfe der Funktion `as_ped()` aus dem Paket `pamtools` in ein **piecewise exponential data set (PED)** überführt. Dies ermöglicht die Formulierung des Modells als Poisson-Regressionsproblem für zählbare Ereignisse innerhalb festgelegter Intervalle.

3.3 Poisson-Additives Modell für Überlebensdaten (PAMM)

Das Poisson-Modell wurde als **generalisierbares additives Modell (GAM)** über `mgcv::bam()` geschätzt, wobei folgende Formel zugrunde lag:

$$\begin{aligned}\log \lambda(t) = & s(\text{tend}) + \text{transition} + s(\text{Age}) + s(\text{BMI}) + \text{ApacheIIScore} \\ & + \text{inMV2_4} + \text{Propofol2_4} + \text{EN2_4} + \text{PN2_4} + \text{OralIntake2_4} \\ & + \text{Year} + \text{AdmCatID} + \text{DiagID2} + \text{Gender} \\ & + s(\text{CombinedicuID}, \text{bs} = "re")\end{aligned}$$

Komponenten im Modell:

- `s(tend)`: nichtlineare Zeitkomponente zur Modellierung der Hazardrate
- `transition`: kategoriale Variable für den Typ des Zustandswechsels
- `s(Age)`, `s(BMI)`: glatte Effekte für Alter und BMI
- `s(CombinedicuID, bs = "re")`: zufällige Effekte zur Kontrolle für Heterogenität zwischen Stationen

Der Offset wurde automatisch aus dem PED-Format generiert. Das Modell wurde mittels `fREML` geschätzt und `discrete = TRUE` gesetzt, um Berechnungen bei großen Datenmengen zu beschleunigen.

Zur Kontrolle potenzieller Confounder wurden alle zuvor genannten Kovariaten gleichzeitig in das Modell aufgenommen.

3.4 Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten

Zur Umrechnung der Hazardraten in Übergangswahrscheinlichkeiten wurden die Funktionen `add_hazard()` und `add_trans_prob()` aus dem Paket `pammtools` genutzt. Dabei wird:

$$\text{TransProb}(t) = 1 - \exp\left(-\int_0^t \hat{h}(u) du\right) \quad (1)$$

verwendet, um kumulative Übergangswahrscheinlichkeiten auf Basis der modellierten Hazardrate zu berechnen.

3.5 Visualisierung und Simulation

Mit der Funktion `make_newdata()` wurden hypothetische Patientenprofile (z.B. für Altersgruppen) erzeugt. Anschließend wurden für den Zeitraum Tag 5 bis Tag 60 Über-

gangswahrscheinlichkeiten vorhergesagt und über `ggplot2` grafisch dargestellt. Damit konnte der Einfluss spezifischer Kovariaten wie Propofol-Exposition oder Alter auf die Entwicklung der Patienten im zeitlichen Verlauf verdeutlicht werden.

3.6 Sensitivitätsanalyse bei palliativer Sedierung

Um Verzerrungen durch palliative Maßnahmen zu vermeiden, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- **Bias A:** Übergang von Propofol zu „Kein Propofol“ gefolgt von Tod innerhalb von 48 Stunden wurde als palliativ gewertet und ignoriert.
- **Bias B:** Beginn von Propofol innerhalb der letzten 48 Stunden vor Tod wurde ebenfalls als palliative Indikation gewertet.

Diese Szenarien wurden über Lag-Lead-Funktionen im PED implementiert. Dadurch konnten die Haupteffekte unabhängig von palliativ bedingten Therapiewechseln validiert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen Zuständen

Abbildung 2 zeigt die modellierten Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den definierten Zuständen *Kein Propofol*, *Propofol*, *Entlassung* und *Tod* für den Zeitraum von Tag 5 bis Tag 60 nach Aufnahme auf der Intensivstation. Insgesamt wurden fünf zentrale Übergänge betrachtet:

- **Kein Propofol → Entlassung:** Die Entlassungswahrscheinlichkeit steigt in den ersten 14 Tagen schnell auf etwa **63 %** an und verläuft danach weitgehend stabil. Dies zeigt, dass Patient:innen ohne Propofol in der frühen Phase der Intensivbehandlung eine hohe Chance auf Entlassung haben, während sich das Entlassungsrisiko nach Tag 14 kaum noch verändert.
- **Kein Propofol → Tod:** Die Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patient:innen ohne Propofol beträgt etwa **37 %** und stabilisiert sich nach Tag 14. Im Vergleich zur Entlassung ist dies deutlich geringer.
- **Kein Propofol → Propofol:** Die Wahrscheinlichkeit, von „Kein Propofol“ zu „Propofol“ zu wechseln, ist generell sehr niedrig (unter 5 %). Ein kurzer Anstieg ist

vor Tag 14 erkennbar, danach bleibt die Wahrscheinlichkeit konstant niedrig. Dies weist darauf hin, dass eine spätere Einleitung der Propofol-Sedierung selten ist.

- **Propofol → Kein Propofol:** Die Wahrscheinlichkeit eines Wechsels von „Propofol“ zu „Kein Propofol“ ist ebenfalls niedrig, mit einem leichten Gipfel (unter **18 %**) um Tag 10–15. Danach sinkt die Wahrscheinlichkeit nahezu auf Null, was auf eine begrenzte Entwöhnung vom Sedativum nach längerer Anwendung hindeutet.
- **Propofol → Tod:** Die Übergangswahrscheinlichkeit zum Tod steigt bei Propofol-Patient:innen sehr schnell in den ersten 20 Tagen an und erreicht anschließend ein Plateau von etwa **65 %**. Dies deutet auf ein hohes Sterberisiko in der Frühphase hin, wobei die Kurve danach weitgehend konstant bleibt. Die hohe Sterblichkeit könnte teilweise durch die Krankheitsschwere oder palliative Therapieentscheidungen erklärt werden.

Insgesamt deutet die Analyse der modellierten Übergangswahrscheinlichkeiten darauf hin, dass der Verbleib im Zustand Kein Propofol mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer lebenden Entlassung aus der Intensivstation verbunden ist. Umgekehrt ist der Übergang vom Zustand Propofol zum Tod mit einer deutlich erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert.

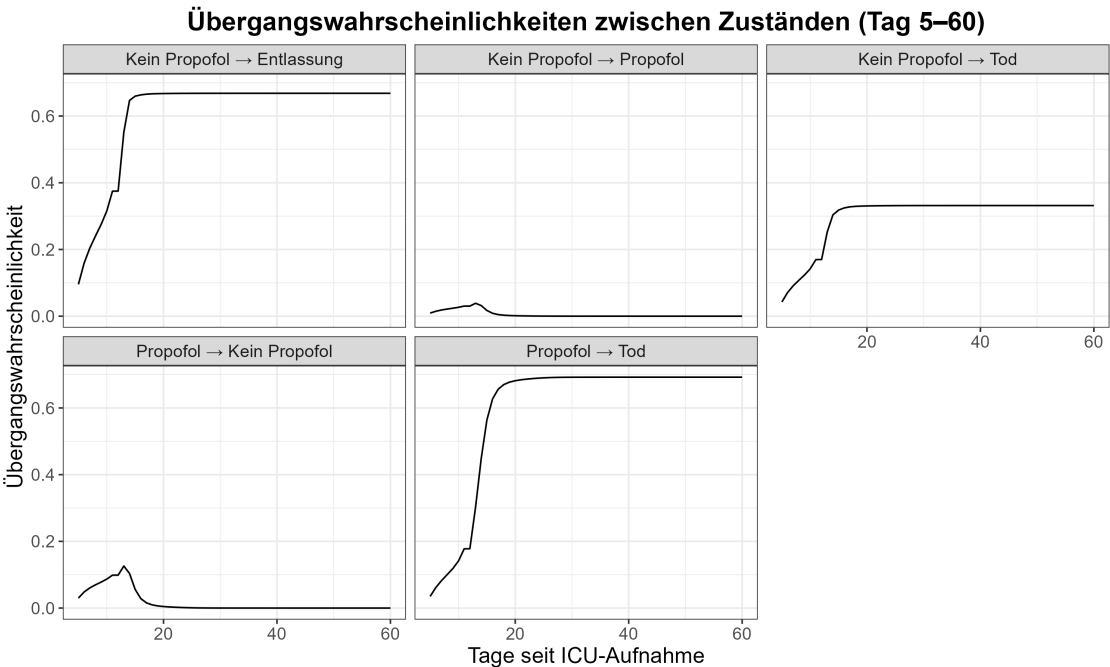


Figure 2: Modellerte Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen im Zeitraum von Tag 5 bis Tag 60 nach Aufnahme auf der Intensivstation.

4.2 Subgruppenanalyse nach Alter

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse wurde eine altersstratifizierte Subgruppenanalyse durchgeführt. Hierzu wurden die Patient:innen in zwei Altersgruppen eingeteilt: ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre. Insgesamt entfielen 9497 Patient:innen auf die Gruppe ≤ 65 Jahre und 6969 Patient:innen auf die Gruppe > 65 Jahre. Abbildung 3 zeigt die Übergangswahrscheinlichkeiten für beide Altersgruppen über alle fünf Transitionspfade.

Wesentliche Beobachtungen:

- In der Gruppe der über 65-Jährigen ist die **Wahrscheinlichkeit für den Übergang von Propofol zu Tod** deutlich höher als bei jüngeren Patient:innen. Während bei älteren ein Plateau von etwa 78 % erreicht wird, liegt dieser Wert bei jüngeren bei rund 62 %.
- Die **Entlassungswahrscheinlichkeit aus dem Zustand „Kein Propofol“** ist bei Patient:innen ≤ 65 Jahre am höchsten (über 70 %), während sie bei älteren unter 60 % bleibt.
- Die Übergänge *Kein Propofol* \rightarrow *Propofol* und *Propofol* \rightarrow *Kein Propofol* zeigen nur geringe altersbedingte Unterschiede und bleiben insgesamt selten.
- Auch der Übergang *Kein Propofol* \rightarrow *Tod* ist bei älteren Patient:innen leicht erhöht, jedoch weniger ausgeprägt als der Übergang *Propofol* \rightarrow *Tod*.

Zusammenfassend zeigen jüngere Patient:innen tendenziell günstigere Verläufe mit höheren Entlassungsraten und geringerer Mortalität, während bei älteren insbesondere unter Propofol-Sedierung ein erhöhtes Sterberisiko zu beobachten ist.

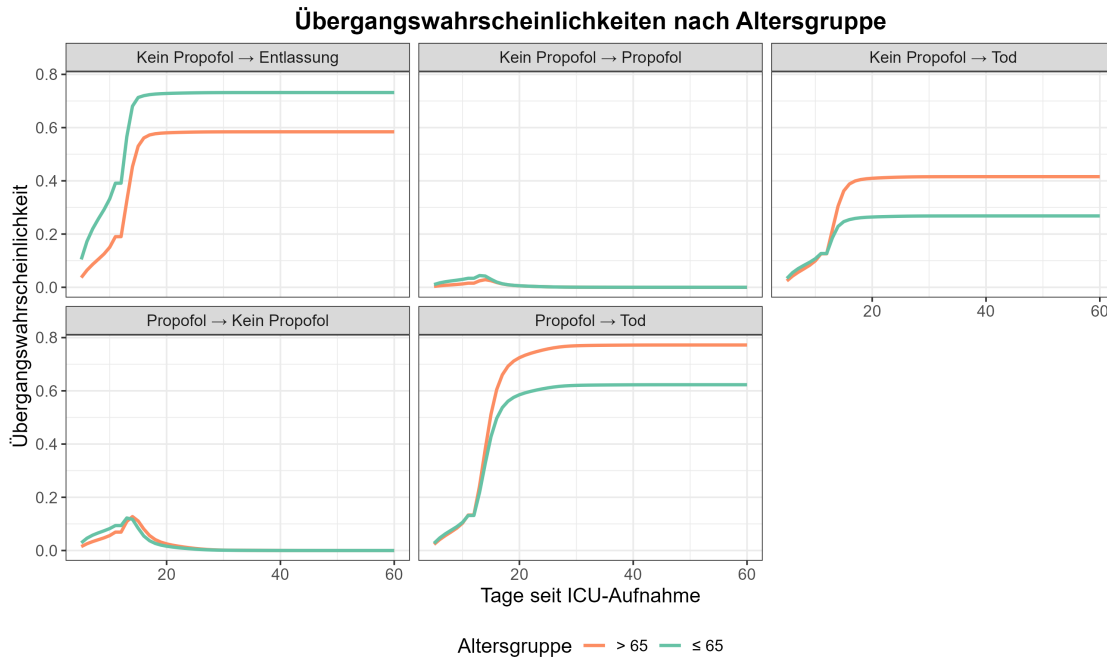


Figure 3: Modellerte Übergangswahrscheinlichkeiten nach Altersgruppe (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) für den Zeitraum von Tag 5 bis Tag 60 nach Aufnahme auf der Intensivstation.

4.3 Einfluss der Propofol-Therapiedauer auf die Übergangswahrscheinlichkeiten

Zur vertieften Analyse wurde untersucht, wie sich die kumulierte Dauer der Propofol-Therapie auf die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen auswirkt. Dazu wurde ein Poisson-additives Modell mit glatten Zeitfunktionen separat für jede Transition geschätzt.

Der signifikant positiver Effekt (Schätzung: 0,5015) von der kumulierten Dauer der Propofol-Therapie auf den Übergang Kein Propofol \rightarrow Propofol, was bedeutet, dass eine längere Propofol-Dauer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass Patient:innen von einem Zustand ohne Sedierung in den Zustand mit Propofol wechseln.

Die Interaktionsterme zwischen der kumulierten Dauer der Propofol-Therapie und den anderen Transitionen zeigen durchweg negative Effekte. Insbesondere:

- Für den Übergang Kein Propofol \rightarrow Entlassung zeigte sich ein signifikanter negativer Effekt ($-0,044$), was darauf hindeutet, dass eine längere Propofol-Dauer die Chance auf Entlassung reduziert.
- Für den Übergang Kein Propofol \rightarrow Tod war der Effekt ebenfalls negativ ($-0,061$), was bedeutet, dass Patient:innen mit höherer kumulativer Propofol-Dauer seltener direkt aus dem Propofol-freien Zustand versterben.

- Beim Übergang Propofol → Kein Propofol zeigt sich ein starker negativer Effekt ($-0,130$), der darauf hinweist, dass Patient:innen mit längerer Propofol-Dauer seltener in einen nicht sedierten Zustand zurückwechseln.
- Auch beim Übergang Propofol → Tod zeigte sich ein negativer Zusammenhang ($-0,062$), was auf eine geringere Wahrscheinlichkeit eines Todes unter laufender Sedierung bei hoher Propofol-Dauer hinweist.

Diese Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, dass eine längere Propofolgabe mit einer gewissen “Pfadbindung” assoziiert ist: Patient:innen, die einmal sediert wurden und diese Therapie längere Zeit erhalten, verlassen diesen Zustand seltener und sterben auch seltener direkt unter Sedierung. Gleichzeitig sinkt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Entlassung ohne vorherige Propofolgabe.

Die Effekte sind statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) und sprechen für einen substantiellen Einfluss der Propofol-Therapiedauer auf die klinischen Verläufe. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es sich um assoziative, nicht kausale Effekte handelt. Mögliche Confounder könnten die beobachteten Zusammenhänge mit beeinflussen.

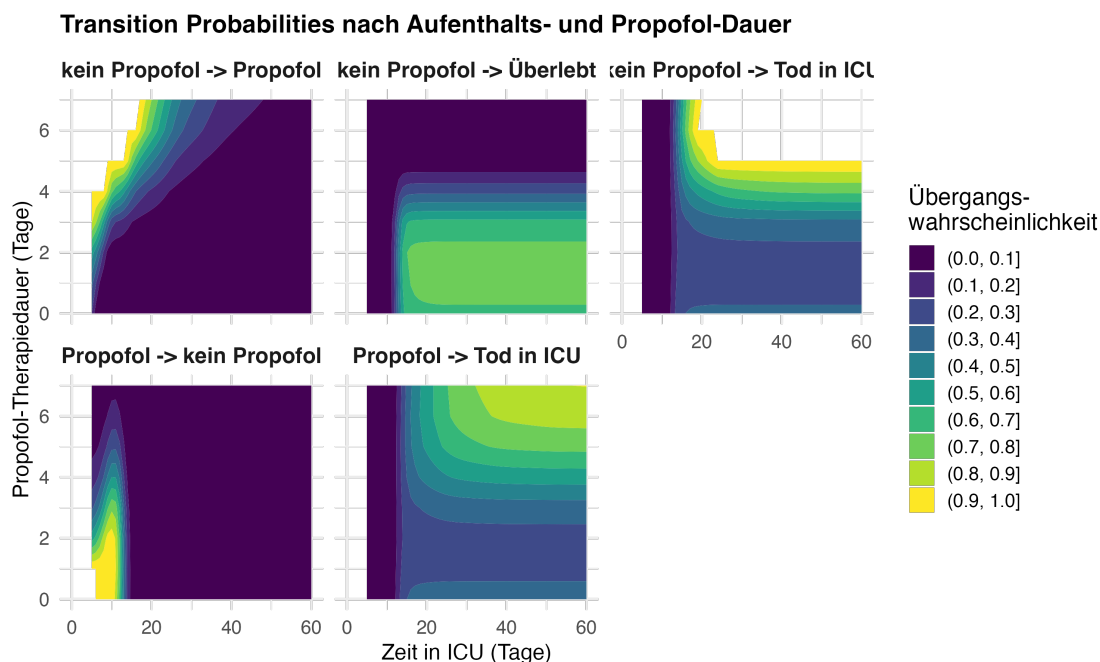


Figure 4: Modellerte Übergangswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von Propofol-Therapiedauer und Zeit in der ICU.

4.4 Sensitivitätsanalyse der Zustandsübergänge

Die Sensitivitätsanalyse untersuchte den Einfluss potenzieller palliativmedizinischer Situationen. Zu diesem Zweck wurden Patient:innen nicht vollständig ausgeschlossen, son-

dern Todesfälle, die 1–2 Tage nach Beginn oder Beendigung der Propofol-Gabe auftraten, nicht als Ereignis gezählt (d.h. der Ereignisstatus wurde auf 0 gesetzt). Damit sollten Übergänge, die vermutlich im Rahmen gezielter Sedierung am Lebensende erfolgten, nicht fälschlich als therapeutisch bedingte Veränderungen interpretiert werden. So sollte eine mögliche Verzerrung durch palliative Maßnahmen minimiert werden.

Die modellierten Übergangswahrscheinlichkeiten in Abbildung 5 zeigen, dass die Ergebnisse der Hauptanalyse weitgehend robust gegenüber dieser Anpassung sind. Die Kurvenverläufe der beiden Modelle (Hauptanalyse vs. Sensitivitätsanalyse) unterscheiden sich nur geringfügig.

Insbesondere bei den Übergängen *Propofol* → *Tod* sowie *Kein Propofol* → *Tod* zeigen sich nahezu identische geschätzte Wahrscheinlichkeiten. Dies deutet darauf hin, dass die Hauptaussagen zur Assoziation zwischen Propofol-Gabe und Sterberisiko nicht wesentlich durch palliative Behandlungssituationen beeinflusst werden.

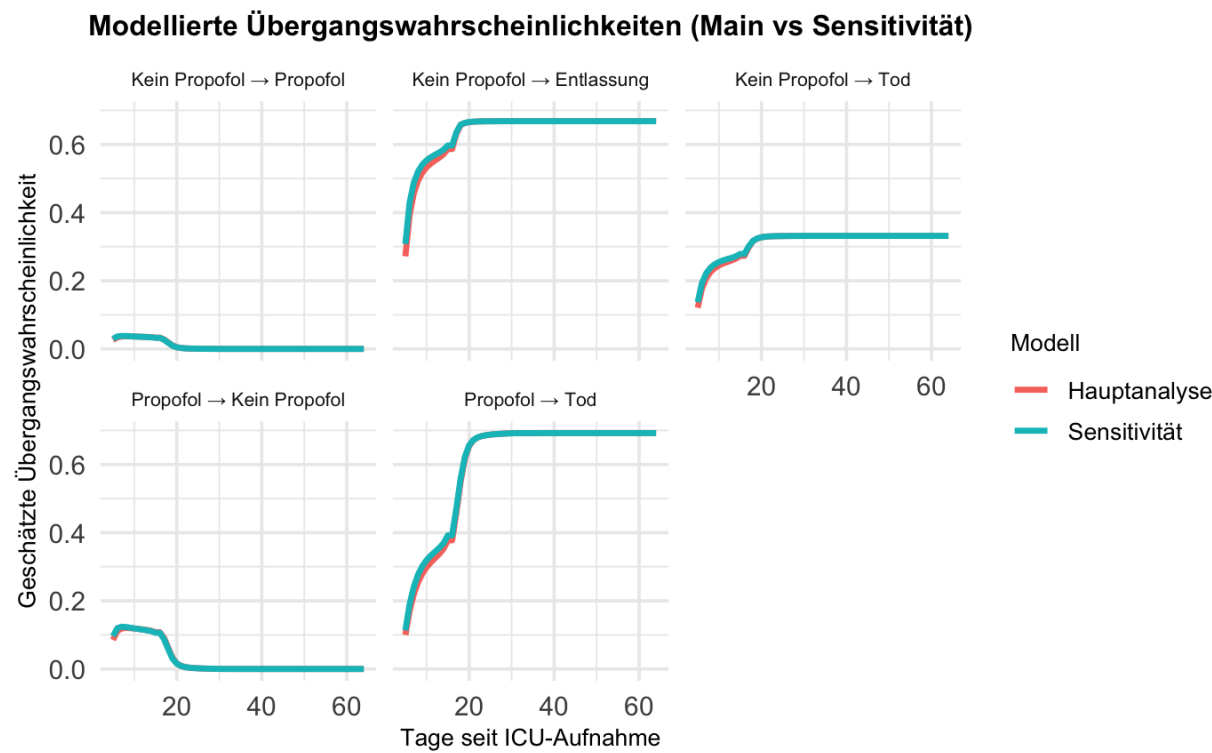


Figure 5: Modellierte Übergangswahrscheinlichkeiten im Vergleich zwischen Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse über den Zeitraum von Tag 5 bis Tag 60 nach Aufnahme auf der Intensivstation.

5 Fazit

Die vorliegende Analyse liefert wichtige Erkenntnisse zur Rolle der Propofol-Sedierung bei kritisch kranken Patient:innen auf der Intensivstation. Basierend auf einem multistatusfähigen Überlebensmodell konnten Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen relevanten klinischen Zuständen geschätzt und die Auswirkungen der Propofol-Therapie auf ICU-Mortalität und Entlassung untersucht werden.

Zentraler Befund ist, dass der Verbleib im Zustand „**Kein Propofol**“ mit der **höchsten Entlassungswahrscheinlichkeit** verbunden ist, während eine laufende Propofol-Sedierung mit einem deutlich **erhöhten Sterberisiko** einhergeht. Diese Assoziation zeigt sich besonders ausgeprägt bei älteren Patient:innen (**> 65 Jahre**), bei denen eine Sedierung mit Propofol häufiger mit einem tödlichen Verlauf verknüpft war.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine **längere Dauer der Propofol-Therapie** mit einer **geringeren** Wahrscheinlichkeit für **Entwöhnung und Entlassung** verbunden ist. Dies könnte auf eine gewisse Pfadabhängigkeit hinweisen, bei der Patient:innen nach Beginn der Sedierung weniger häufig in einen stabileren Zustand zurückkehren.

Die durchgeführte **Sensitivitätsanalyse**, bei der palliativ motivierte Todesfälle im Zusammenhang mit Propofol-Beginn oder -Abbruch ausgeschlossen wurden, zeigte nur minimale Abweichungen gegenüber der Hauptanalyse. Dies spricht dafür, dass die beobachteten Effekte nicht primär durch end-of-life-Entscheidungen verzerrt sind.

Insgesamt belegen die Ergebnisse die klinische Relevanz der Wahl des Sedierungsmittels im intensivmedizinischen Kontext. Während Propofol aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften Vorteile bietet, sollten potenzielle Risiken, insbesondere bei älteren Patient:innen, sorgfältig abgewogen werden. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um kausale Zusammenhänge zu validieren und differenzierte Empfehlungen für spezifische Patientengruppen abzuleiten.

Quellen

1. <https://www.drugcom.de/drogenlexikon/buchstabe-p/propofol/>
2. <https://www.coliquio.de/wissen/klinik-wissen-kompakt-100/Propofol-100>
3. Kotani Y, Pruna A, Turi S, Borghi G, Lee TC, Zangrillo A, Landoni G, Pasin L. Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2023 Apr 12;27(1):139. doi: 10.1186/s13054-023-04431-8
4. Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe BD, Bellomo R, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients: SPICE III randomised trial. *Intensive Care Med*. 2021 Apr;47(4):455-466. doi: 10.1007/s00134-021-06356-8
5. Hartl WH, Kopper P, Bender A, et al. Protein intake and outcome in critically ill patients: a piecewise exponential additive model analysis. *Crit Care*. 2022 Jan 11;26(1):7.
6. Therneau T, Crowson C, Atkinson E. Multi-state models and competing risks, 2024. <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/compete.pdf>
7. Therneau TM, Ou FS. Using multistate models with clinical trial data for deeper understanding of complex disease processes. *Clin Trials*. 2024 Oct;21(5):531-540.

Anhang: Analyse-Skripte

Sämtliche Schritte zur Datenaufbereitung, Modellierung und Visualisierung wurden in R umgesetzt. Die zentralen Pakete umfassen `pamtools`, `mgcv` und das `tidyverse`-Framework.

Der vollständige Quellcode zur Analyse ist über folgendes öffentliches GitHub-Repository zugänglich:

<https://github.com/Siyiliu41/Propofol-analysis.git>

Informationen zur genauen R-Version sowie den verwendeten Paketversionen finden sich in der Datei `sessionInfo.txt` im Repository.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erklären wir, dass wir die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt haben. Alle direkten oder indirekten Quellen sind als solche gekennzeichnet und im Quellenverzeichnis aufgeführt.

Uns ist bekannt, dass die Arbeit in digitaler Form auf unzulässige Hilfsmittel überprüft werden kann und dabei auch auf Plagiate untersucht wird. Zu diesem Zweck stimmen wir zu, dass die Arbeit in eine Datenbank aufgenommen wird, in der sie auch nach der Prüfung verbleibt, um Vergleichsmöglichkeiten mit zukünftigen Arbeiten zu ermöglichen. Weitere Rechte zur Vervielfältigung und Nutzung werden hiermit jedoch nicht eingeräumt. Die Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und wurde bislang nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Zheng Liu

Name 1

Liu Sili

Name 2

Zhang Yimin Huang

Name 3

Huang

Name 4