

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. Karl Werdan)

**Einfluss der intraortalen Ballongegenpulsation auf Hämodynamik und  
Morbidität im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Henning Lemm  
geboren am 14.03.1979 in Beckum, Kreis Warendorf

Betreuer: Prof. Dr. med. Michael Buerke

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Buerke  
Prof. Dr. med. R.-E. Silber  
Prof. Dr. med. U. Hake

Eröffnung des Verfahrens: 31.01.2012

Öffentliche Verteidigung: 04.10.2012

Patienten mit akutem Myokardinfarkt unterliegen dem Risiko (8-10%) der Entwicklung eines kardiogenen Schocks mit einer hohen Mortalität (30-80%). Die frühzeitige Revaskularisation durch die perkutane Koronarintervention (PCI) sowie intensivmedizinische Therapie durch Katecholamine und kardiale Unterstützungssysteme stellen die Basis der Therapie zur Verbesserung der Pumpleistung und Abmilderung der Entwicklung und Progression eines Multi-Organ-Dysfunktions-Syndroms (MODS) dar.

Die intraaortale Ballongegenpulsationspumpe (IABP) stellt die häufigste eingesetzte Pumpentechnik dar, unterstützt durch eine Klasse IB-Empfehlung in den Leitlinien der AHA/ACC zur Therapie des akuten Myokardinfarkts mit kardiogenem Schock. Die Evidenz dieser Empfehlung basiert jedoch größtenteils auf Daten aus Thrombolyse-Registern der Prä-PCI-Zeit oder Experten-Empfehlungen.

Ziel dieser Untersuchung war, den Einfluss der IABP als zusätzliche Therapie zur PCI im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt auf die Hämodynamik und die Entwicklung der Krankheitsschwere bzw. eines MODS zu erfassen.

Fünfundvierzig konsekutive Patienten wurden zwischen März 2003 und Juni 2004 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen der IABP-Schock-Studie prospektiv monozentrisch randomisiert einer Therapie mit oder ohne IABP zusätzlich zur Standardtherapie zugeordnet. Fünf Patienten wurden im Verlauf ausgeschlossen, so dass von 40 Patienten der APACHE II-Score, der Herzindex, das Serum-BNP und das Serum-IL-6 initial und im seriellen Verlauf über die ersten vier Tage erfasst wurden.

Der Einsatz der IABP zeigte keinen signifikanten Einfluß auf den APACHE II-Score, den Herzindex oder das Serum-IL-6, so daß weder ein positiver noch ein negativer Effekt auf die Entwicklung der Morbidität (APACHE II-Score) und die Inflammation (Interleukin-6) angenommen werden kann. Eine beobachtete signifikante Reduktion des Serum-BNP unterstützt das Konzept der ventrikulären Entlastung durch die IABP, während keine signifikante Zunahme des Herzminutenvolumens unter IABP auftrat.

Der APACHE II-Score konnte initial und im Verlauf als sinnvoller prognostischer Indikator für diese Patienten bestätigt werden.

Die Daten dieser Untersuchung unterstützen erneut die Notwendigkeit weiterer multizentrischer prospektiv randomisierter Untersuchungen, wie sie aktuell zum Beispiel in Form der IABP-Schock-II-Studie durchgeführt wird.

Lemm, Henning: Einfluss der intraaortalen Ballongegenpulsation auf Hämodynamik und Morbidität im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2011

Meiner Familie, allen voran meinen Eltern

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Allgemeine Erläuterung .....	1
1.2 Kardiogener Schock.....	2
1.3 Pathophysiologie .....	3
1.4 Diagnostik .....	4
1.4.1 Echokardiografie.....	5
1.4.2 Hämodynamik.....	5
1.5 Therapiestrategien .....	5
1.6 Revaskularisation .....	6
1.7 Medikamentöse Therapie.....	7
1.7.1 Dobutamin .....	9
1.7.2 Noradrenalin .....	9
1.7.3 Adrenalin .....	9
1.7.4 Dopamin .....	9
1.7.5 Phosphodiesterase III Inhibitoren .....	10
1.7.6 Vasopressin.....	10
1.7.7 Levosimendan .....	10
1.7.8 L-NAME/L-NMMA.....	11
1.8 Kardiale Unterstützungssysteme .....	11
1.8.1 Intraaortale Ballongegenpulsation .....	11
1.8.2 Impella® .....	13
1.8.3 Extrakorporale Membranoxygenator (ECMO).....	14
1.9 Beatmung im kardiogenen Schock .....	15
1.10 SIRS und MODS .....	16
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>18</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
3.1 Allgemeines.....	20
3.2 Patientenbeschreibung .....	20
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.4 Studienprotokoll .....	22
3.4.1 Blutentnahme & Routinelabor.....	23
3.4.2 Case Record Forms .....	23
3.4.3 Hämodynamik.....	24

3.4.4 Scoring .....	24
3.4.5 APACHE II-Score .....	25
3.4.6 Interleukin 6 .....	25
3.5 Datenbank.....	25
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
4.1 Allgemeines.....	27
4.1.1 Patientenfluss .....	27
4.1.2 Patientenbeschreibung.....	27
4.2 Vergleich der Randomisierungsgruppen (IABP-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe) ...	31
4.2.1 Effekt der IABP auf die Morbidität (APACHE II-Score).....	31
4.2.2 Effekt der IABP auf den Herzindex.....	31
4.2.3 Einfluss der IABP auf die ventrikuläre Wandspannung (BNP) .....	33
4.2.4 Einfluss der IABP auf die Inflammation (Interleukin-6).....	33
4.3 Vergleich der überlebenden mit den verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock .....	34
4.3.1 Untersuchung zum APACHE II-Score bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock.....	34
4.3.2 Untersuchung zum Herzindex bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock .....	35
4.3.3 Untersuchung zur ventrikulären Wandspannung (BNP) bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock.....	36
4.3.4 Untersuchung zur Inflammation (Interleukin-6) bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock .....	36
4.4 Prädiktion der Mortalität .....	38
4.4.1 Prädiktion der Mortalität durch APACHE II-Score, Herzindex, BNP- und Interleukin-6-Spiegel.....	38
4.4.2 Prädiktion der Mortalität durch den APACHE II-Score bei Patienten im kardiogenen Schock .....	39
4.4.3 Prädiktion der Mortalität durch den Herzindex bei Patienten im kardiogenen Schock.....	40
4.4.4 Prädiktion der Mortalität durch den BNP-Spiegel bei Patienten im kardiogenen Schock .....	41
4.4.5 Prädiktion der Mortalität durch den IL-6-Spiegel bei Patienten im kardiogenen Schock .....	42
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>44</b>

---

5.2 Allgemeine Betrachtung .....	44
5.2 Übersicht über die Studienpopulation .....	45
5.3 IABP, Morbidität (APACHE II) und kardiogener Schock .....	45
5.4 IABP, Herzindex und kardiogener Schock .....	47
5.5 IABP, Nachlast und kardiogener Schock .....	48
5.6 IABP, systemische Inflammation und kardiogener Schock .....	48
5.7 Sicherheit der IABP .....	49
5.8 Prognose im kardiogenen Schock .....	50
5.9 Methodenkritik .....	50
5.10 Ausblick .....	51
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>8 Thesen .....</b>	<b>71</b>
<b>9 Anhang .....</b>	<b>72</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>.....</b>
<b>11 Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>.....</b>
<b>12 Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>.....</b>
<b>13 Danksagung .....</b>	<b>.....</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ACB	Aorto-koronarer Bypass
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CI	Cardiac Index
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB
CO	Cardiac output
CPI	Cardiac Power Index
CPO	Cardiac Power Output
CRF	Case record form
CRP	C-reaktives Protein
CS	Cardiogenic Shock
ECMO	Extrakorporaler Membran Oxygenator
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
Hf	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballongegenpulsationspumpe
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare NO-Synthetase
IRA	Infarct related artery
ITS	Intensivtherapiestation
KG	Körpergewicht

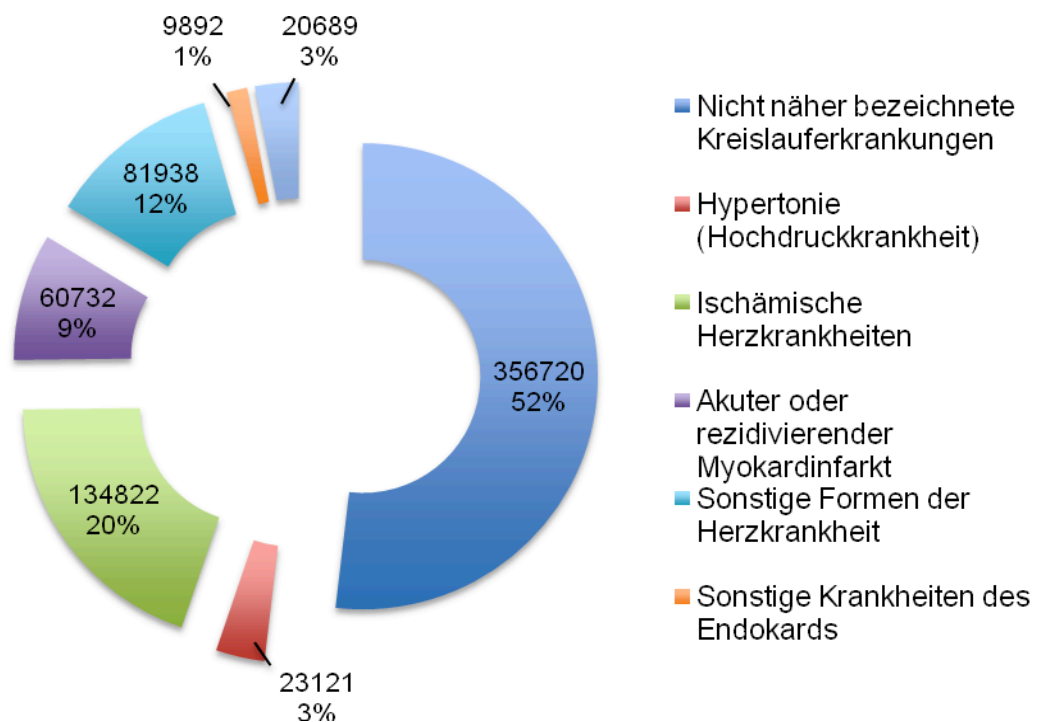
KKSH	Koordinierungszentrum für Klinische Studien Halle
L-NAME	L-N <sup>G</sup> -Nitroarginin-Methylester
L-NMMA	L-N <sup>G</sup> -Monomethyl-Arginin
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MODS	Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom
NO	Stickoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCWP	Pulmonarkapillärer Verschlussdruck
PDE	Phosphodiesterase-Inhibitor
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	Relatives Risiko
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	Gemischt-zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SIRS	Systemisches Inflammations Reaktions Syndrom
SOP	Standard operating procedure
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ZVD	Zentraler Venendruck
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert



## 1 Einleitung

### 1.1 Allgemeine Erläuterung

In der öffentlichen Wahrnehmung wird der akute Myokardinfarkt aufgrund seines zunehmenden Vorkommens mittlerweile als Volkskrankheit angesehen. Das statistische Bundesamt berichtet für das Jahr 2008 in der Summe von 18.901.425 stationären Behandlungsfällen (inklusive Mehrfachaufenthalten), davon bildet die Kategorie „Krankheiten des Kreislaufsystems“ mit 2.675.770 oder 14,2 % den größten Einzelposten. Von den im Jahr 2008 844.439 Verstorbenen in Deutschland wurden 134.822 oder 20,0 % der Kategorie „Ischämische Herzkrankheiten“ und 60.732 oder 9% der Kategorie „Akuter oder rezidivierender Myokardinfarkt“ zugeordnet (Abbildung 1, Statistisches Bundesamt, 2011).



**Abbildung 1: Todesursachenstatistik Bundesrepublik Deutschland 2008 (nach Statistisches Bundesamt, 2011)**

5-10% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt entwickeln akut oder im Verlauf einen kardiogenen Schock abhängig von kardialen Vorschädigungen und dem betroffenen Infarktgebiet. So tritt der kardiogene Schock bei einem Infarkt im Gebiet der linken Herzkranzarterie deutlich früher auf.

## 1.2 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock umfasst kardiale und extrakardiale Erkrankungen, die zu einer akuten Funktionsstörung des Herzens und konsekutiv zum Schock führen.

Nach der Definition der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (Adams et al., 2001) werden derzeit fünf Formen des Schocks unterschieden:

- Kardiogener Schock
- Hypovolämischer Schock
- Anaphylaktischer Schock
- Septischer Schock
- Neurogener Schock

Ursächlich für den kardiogenen Schock sind kardiale oder extrakardiale Faktoren, die in Kombination mit einer kritisch reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion mit konsekutiv vermindertem systemarteriellen Blutdruck und vermindertem Herzzeitvolumen zum Schock führen (Hochman et al., 1999).

Unter den möglichen Ursachen nehmen das akute Linksherzversagen und der akute Myokardinfarkt die größten Anteile ein. Weitere Ursachen bestehen in strukturellen Herzerkrankungen mechanischer, infektiöser, toxischer und rhythmogener Genese (Tabelle 1).

<b>Tabelle 1: Ursachen des kardiogenen Schocks</b>	
Myogene Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechts- oder linksventrikulärer Myokardinfarkt</li> <li>- Kardiomyopathie (dilatativ, ischämisch, restriktiv)</li> <li>- Myokarditis</li> <li>- Zytotoxisch, insbesondere Anthrazykline</li> <li>- Medikamentös: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kalzium-Antagonisten, Beta-Blocker, Antiarrhythmika, Digitalis,</li> <li>Antidepressiva, Antipsychotika, Rauschmittel</li> </ul> </li> <li>- Hypertrophie</li> </ul>
Mechanische Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klappenvitien</li> <li>- Mechanische Komplikationen des Myokardinfarktes:</li> </ul>

<p style="text-align: center;">Papillarmuskelabriß, Ventrikelseptumdefekt</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hypertrophe Kardiomyopathie</li><li>- Obstruktion des ventrikulären Ausflusstraktes</li><li>- Kardiale oder extrakardiale Füllungsstörung:     Perikardtamponade, Spannungspneumothorax, Lungenarterienembolie</li><li>- Aortendissektion</li><li>- Traumatische Herzverletzung</li></ul>
<p>Rhythmogene Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien</li><li>- Bradykardie</li></ul>

Die Mortalität des kardiogenen Schocks wird je nach Autor und Studie mit zwischen 30 und 80 % beschrieben. Unter den Patienten mit akutem Myokardinfarkt stellt der kardiogene Schock die führende Todesursache während des Krankenhausaufenthaltes dar, wohingegen in der Prähospitalphase der plötzliche Herztod im Vordergrund steht. Die SHOCK-Studie und das SHOCK-Register zeigten 36% der Patienten weiblichen Geschlechts mit höherem Alter und höherer Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus). Männliches Geschlecht war eher mit einer höheren Prävalenz von Rauchen und vorherigem Myokardinfarkt oder koronararterieller Bypass-Operation vergesellschaftet (Hochman et al., 2000).

### 1.3 Pathophysiologie

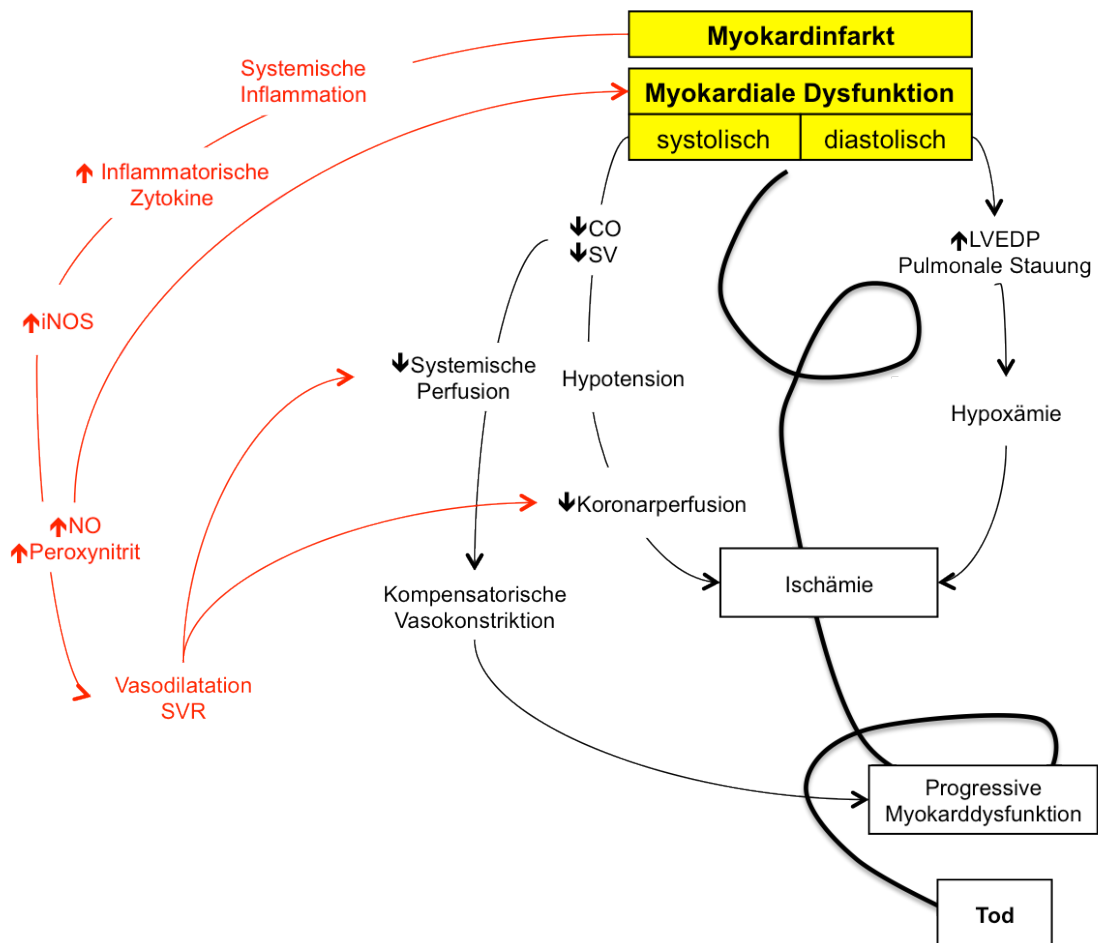
Infolge des Gefäßverschlusses im Infarktgebiet sinkt der Sauerstoffgehalt im Blut und somit das Sauerstoffangebot vor Ort. Die kritisch verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion und konsekutive Einschränkung des Herzminutenvolumens führen zu einem weiteren Abfall des Sauerstoffangebots und einer systemischen Hypotonie. Die Kompensationsmechanismen, in Form des Frank-Starling-Mechanismus, der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der Sympathikusaktivierung führen über eine systemische Vasokonstriktion zu einer erhöhten Nachlast. Dies wiederum erhöht die Herzarbeit und den myokardialen Sauerstoffverbrauch, ohne dass die systemische Hypoperfusion verbessert wird. Parallel dazu steigt die Diskrepanz zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch in der Peripherie und den Organen.

Neben den hämodynamischen Veränderungen sind nach aktueller Meinung inflammatorische Prozesse von Bedeutung. Allen Myokardinfarkten gemein ist eine lokal begrenzte Inflammationsreaktion. Trifft diese mit einer ausgeprägten Gewebeischämie und einer linksventrikulären Funktionsstörung zusammen, so kommt

es zur inadäquat stark ausgeprägten Inflammationsreaktion. Ebenso treten im Rahmen der Reperfusion Sauerstoffradikale, Zytokine, Komplementfaktoren und Leukozyten auf (Lucchesi, 1990; Park et al., 1999; Buerke et al., 1995, 2006)

Auf der zellulären Ebene der Kardiomyozyten tritt das so genannte „myocardial stunning“ auf, welches die Inotropie weiter reduziert. Die Reperfusion ischämischer Areale geht gehäuft mit Arrhythmien einher.

Letztendlich entwickeln sich daraus im Verlauf ein SIRS, ein MODS und ein einer Sepsis entsprechendes Krankheitsbild (Hochman, 2003; Link et al., 2004, Abbildung 2).



**Abbildung 2: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks, klassisches Modell in schwarz, inflammatorisches Modell in rot (nach Hochman, 2003)**

#### 1.4 Diagnostik

Für die standardisierte Diagnostik des kardiogenen Schocks werden im Wesentlichen die folgenden Parameter genutzt:

- Klinische Zeichen des kardiogenen Schocks
  - o Systemische Hypoperfusion
  - o Oligo-/Anurie (Urinproduktion < 30 ml/Stunde)

- Zyanose der Extremitäten
- Zerebrale Hypoperfusion (Somnolenz, Vigilanzminderung)
- Hämodynamische Zeichen des kardiogenen Schocks
  - Systolischer arterieller Blutdruck < 90 mmHg über mindestens 30 Minuten
  - Notwendigkeit von Katecholaminen oder Vasopressoren zum Aufrechterhalt des Blutdrucks > 90 mmHg
  - Systemische Hypotension
  - Herzindex <  $2,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$
  - Pulmonalkapillärer Verschlussdruck > 15 mmHg

#### 1.4.1 Echokardiografie

Die Echokardiografie (transthorakal oder transösophageal) ermöglicht im Rahmen der Routine bereits in der Notaufnahme oder Chest-Pain-Unit die Bestimmung der Pumpfunktion, regionaler Bewegungsstörungen oder Komplikationen des akuten Myokardinfarktes wie z.B. einer akuten hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz durch Papillarmuskelabriß, eines Ventrikelseptumdefekts oder auch einer Perikardtampnade.

#### 1.4.2 Hämodynamik

Der Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters wird für Patienten mit Myokardinfarkt und Links- oder Rechtsherzversagen empfohlen. Die gemessenen Parameter dienen sowohl der Diagnostik als auch der therapeutischen Steuerung und Verlaufskontrolle. Weiterhin wird damit die Differenzialdiagnostik zu anderen Schockformen möglich.

Folgende Parameter werden direkt gemessen oder berechnet:

Füllungsdrücke des linken und rechten Herzens, Herzminutenvolumen, systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand, links- und rechtsventrikuläre Schlagarbeit, Sauerstoffsättigung, rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und Cardiac Power Index.

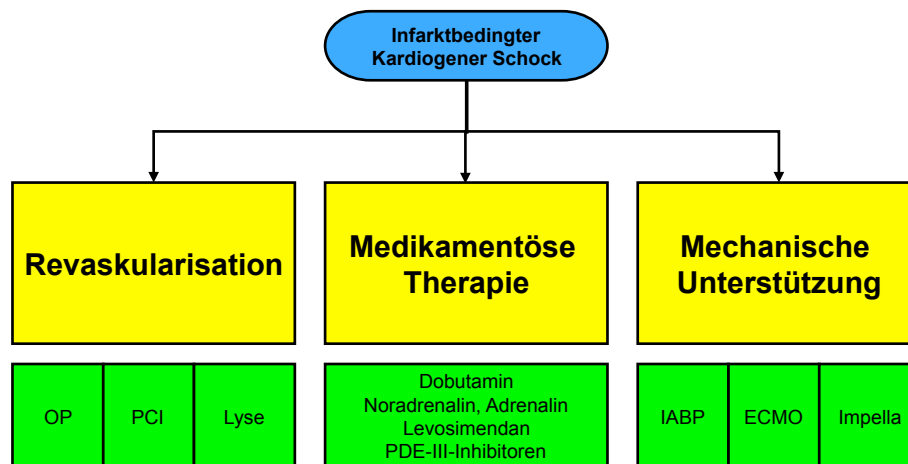
Der systemarterielle Blutdruck wird invasiv mittels eines peripherarteriellen, der zentralvenöse Blutdruck mittels eines zentralvenösen Zugangs gemessen.

#### 1.5 Therapiestrategien

Die Therapie des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt basiert auf drei wesentlichen Elementen (Abbildung 3):

- die Revaskularisation
- die medikamentöse Therapie

- die mechanische Unterstützungstherapie



**Abbildung 3: Säulen der Therapie des kardiogenen Schocks**

Diese Säulen der Therapie wurden in den vergangenen Jahren wiederholt von einzelnen Autoren und Gruppen in Publikationen bearbeitet und aktuell in der Deutsch-Österreichischen S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ zusammengefasst. Eine kompakte Übersicht dazu liefert Abbildung 4.

### 1.6 Revaskularisation

Grundlage aller hier genannten Therapiestrategien ist die rasche Therapie des zugrundeliegenden Myokardinfarktes und des kardiogenen Schocks mit Wiederherstellung der Perfusion und Sauerstoffversorgung des Myokards und vitaler Organe. Eine frühe Revaskularisation, entweder durch eine primäre perkutane Koronarintervention, durch eine chirurgische Revaskularisation oder, in ausgewählten Fällen, durch eine thrombolytische Therapie - zeigte in der SHOCK-Studie einen signifikanten Überlebensvorteil (Hochman et al., 1999). In der GISSI- und in der ISIS-Studie konnte gezeigt werden, dass eine früh-invasive Therapie (innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn) mit einer signifikant reduzierten Mortalität assoziiert ist (Rovelli et al., 1987; Anon, 1988; Steg et al., 2003).

Eine effektive, frühe und erfolgreiche Reperfusion in STEMI-Patienten ist mit einem signifikant besserem Überleben assoziiert (Hochman et al., 1999), der primäre Endpunkt, ein verbessertes 30-Tage-Überleben wurde jedoch nicht erreicht. Die 302 früh revaskularisierten im Zeitraum 1993-1998 eingeschlossenen Patienten der SHOCK-Studie zeigten nach 6 Monaten, einem und fünf Jahren einen Überlebensvorteil. Der Einsatz von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten hat sich bei

STEMI-Patienten als effektiv hinsichtlich der Reperfusion erwiesen. Im ACOS-Register zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für die Patienten im infarkt-assoziierten kardiogenen Schock, die zusätzlich zur PCI Abciximab erhielten (Heer et al., 2006). Die Einführung von Stents und GP IIb/IIIa – Inhibitoren konnte die Mortalität des akuten Myokardinfarkts im Vergleich zur thrombolytischen Therapie weiter senken (Mannebach et al., 2000). Die Revaskularisation sollte mittels einer Stent-Implantation erfolgen. Die SHOCK-Studie zeigte für eine Ein-Gefäß-Revaskularisierung ein höheres Ein-Jahres-Überleben als für eine Mehrgefäß-Revaskularisation. Dennoch kann diese bei Vorliegen mehrerer hochgradiger Stenosen in Betracht gezogen werden. Falls eine rasche Koronarintervention nicht durchführbar ist, sollte eine chirurgische Therapie bedacht werden. Trotz einer erhöhten perioperativen Mortalität liess sich auch für diese Patienten eine Überlebensvorteil zeigen. Die chirurgische Therapie sollte Therapie der Wahl sein, sofern relevante Klappenvitien oder mechanische Komplikationen des Schocks vorliegen (Slater et al., 2000).

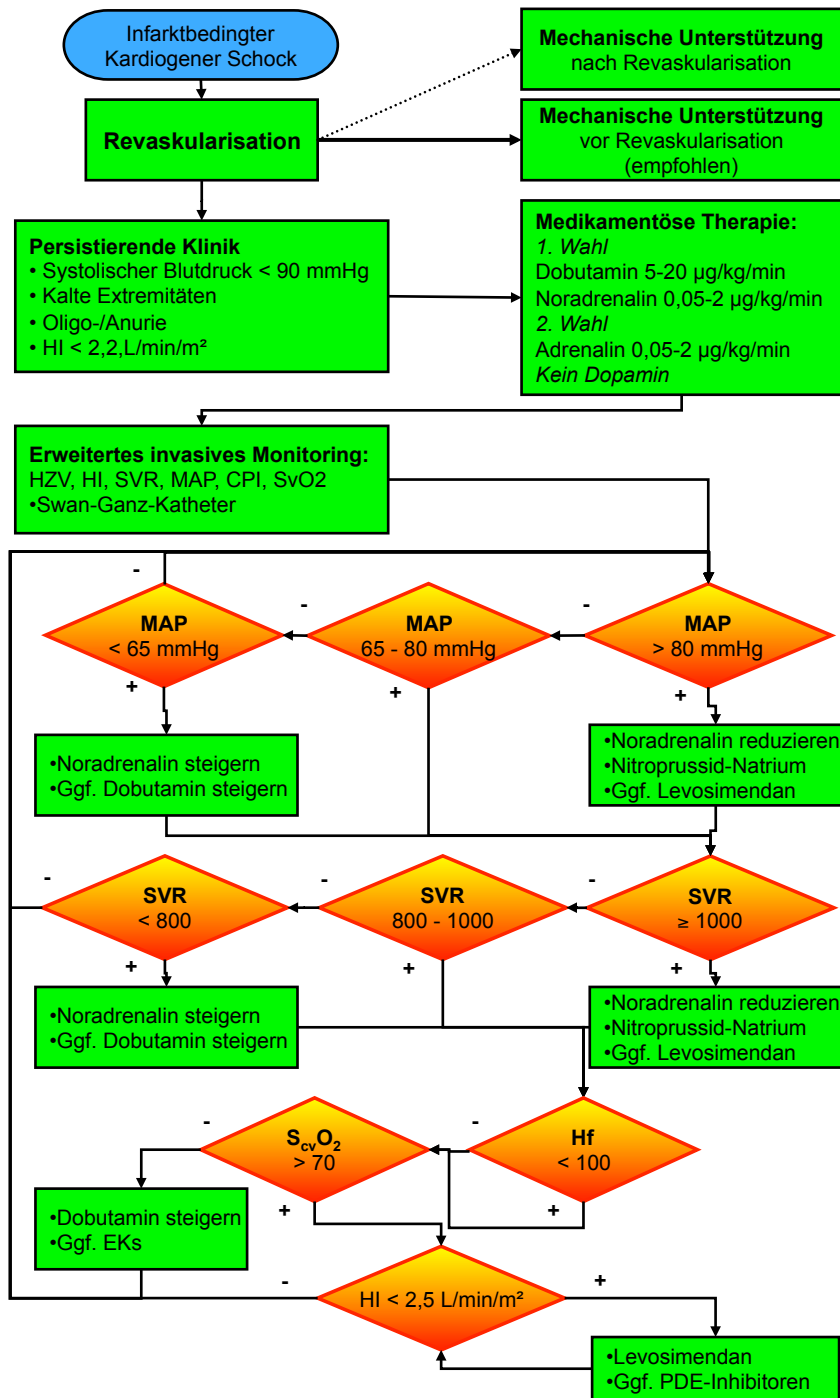
Neben der reinen Verfügbarkeit stellen auch die Erfahrung des Untersuchers und der Assistenz beeinflussende Größen dar (Silber et al., 2005).

### **1.7 Medikamentöse Therapie**

Hochman et al., 1999 konnten in der SHOCK-Studie bestätigen, dass die häufigste Gruppe von Substanzen zur Therapie des kardiogenen Schocks Vasopressoren und Inotropika darstellten. Unter diesen sind Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin die Meistgenutzten zur Erhaltung und Erhöhung des systemarteriellen Blutdrucks und der kardialen Pumpfunktion. Als Steuergrößen sind der Herzindex, der SVR, der mittlere arterielle Blutdruck und die kardiale Vorlast etabliert. Für den Herzindex ist ein Zielwert von  $> 2,5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ , für den mittleren arteriellen Blutdruck ein Zielwert von  $> 65 \text{ mmHg}$ , für den SVR ein Zielkorridor von 800 bis 1000  $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  anzustreben, für die Herzfrequenz  $< 100/\text{min}$ , für die gemischt-zentralvenöse Sättigung  $> 70\%$  und für den Cardiac Power Index ein Zielkorridor von 0,5 – 0,7  $\text{W}/\text{m}^2$  empfohlen, wobei die Fluß- und Druckparameter parallel erfasst werden sollten (Carl et al., 2007; Werdan et al., 2011).

Sollte sich der SVR oberhalb des Zielkorridors befinden, ist der Einsatz peripher vasodilatierender Substanzen wie Nitroprussid oder Glyceroltrinitrat zu erwägen.

Inotropika und Vasopressoren sind Mittel der Wahl zur Steigerung der kardialen Pumpfunktion und des arteriellen Blutdrucks, jedoch erhöhen sie dosisabhängig den myokardialen Sauerstoffbedarf, sind proarrhythmogen, wirken lokal toxisch auf Kardiomyozyten und steigern die Entzündungsreaktion (Schwertz et al., 2004).



**Abbildung 4: Therapiekonzept des kardiogenen Schocks (modifiziert nach Buerke et al., 2011, 2010; Werdan et al., 2011)**

Sparsamer Einsatz der Katecholamine ist kaum mit negativen Effekten wie Arrhythmien, kardiotoxischer Effekte und erhöhter Inflammationsaktivität verbunden. Der Einsatz thrombolytischer Substanzen sollte nach aktuellem Dafürhalten hinter der Koronarintervention zurückstehen, ist jedoch in bestimmten Ausnahmefällen weiterhin indiziert. So zeigte die CAPTIM-Studie eine Reduzierung der Inzidenz des kardiogenen



Schock nach Myokardinfarkt bei früher prähospitaler Lyse im Vergleich zur primären PCI, der Fibrinolytic Therapy Trial zeigte bei frühzeitiger systemischer Fibrinolyse ebenfalls eine verringerte Inzidenz des kardiogenen Schocks bei STEMI-Patienten (Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group, 1994; Bonnefoy et al., 2002; Arntz et al., 2008, 2010).

### **1.7.1 Dobutamin**

Die erhöhte myokardiale Kontraktionskraft führt zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens und Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes. Für Dobutamin besteht eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung mit Ceiling-Effekt im Bereich von 2,5 – 10 µg/kg/min mit abnehmender Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen 10 und 20 µg/kg/min. Oberhalb der Ceiling-Dosis (20 µg/kg KG/min) können als unerwünschte Nebenwirkungen eine Tachykardien, Tachypnoe oder Tachyarrhythmien auftreten. Bei bereits ambulant etablierter Betablockertherapie kann es notwendig sein die Ceiling-Dosis zu überschreiten.

### **1.7.2 Noradrenalin**

Noradrenalin erhöht den systemischen Blutdruck durch Stimulation adrenerger α-Rezeptoren und stellt den häufigsten eingesetzten Vasopressor dar. In Dosierungen von 0,1 – 1 µg/kg/min zeigt sich ein effektiver Anstieg des Blutdrucks, bei vorhandener Azidose ist der Effekt deutlich reduziert. Hohe Dosierungen von über 1 µg/kg/min führen einerseits zu erhöhter Inflammationsaktivität, Arrhythmien und kardiotoxischen Effekten, andererseits zum starken Anstieg der Nachlast, was insbesondere zur Belastung einer möglichen Mitralklappeninsuffizienz beiträgt. Zur Dosissteuerung sollte ein MABP von 65 mmHg angestrebt werden (Levy et al., 2011).

### **1.7.3 Adrenalin**

Der Einsatz von Adrenalin sollte auf die Fälle beschränkt werden, bei denen mit Dobutamin und Noradrenalin keine Stabilisierung der Hämodynamik erreicht werden kann. Die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen ist bei Adrenalin deutlich höher, insbesondere zeigten sich eine deutlich reduzierte Splanchnikusperfusion, ein höheres Risiko eines MODS sowie in experimentellen Untersuchungen ein negatives Remodeling und teilweise Nekrose von Myozyten (Levy et al., 2011).

### **1.7.4 Dopamin**

Der Einsatz von Dopamin ist in Europa begrenzt, da Noradrenalin als Vasopressor der Wahl genutzt wird. Die American Heart Association in den USA empfiehlt weiterhin den Einsatz von Dopamin im kardiogenen Schock. Dopamin zeigt dosisabhängige Effekte. In geringer Dosierung von 2 – 5 µg/kg/min kann eine erhöhte glomeruläre Perfusion

aufgrund einer Vasodilatation beobachtet werden. In höherer Dosierung von über 10 µg/kg/min dominieren vasokonstriktorische Effekte. Unter länger dauernder Anwendung können Tachykardien infolge herunterregulierter Beta-1-Rezeptoren auftreten. Der früher beschriebene nephroprotektive Effekt konnte in einer großen Metaanalyse nicht nachgewiesen werden (Friedrich et al., 2005), ein Vergleich von Noradrenalin und Dopamin im kardiogenen Schock zeigte eine Übersterblichkeit der Dopamingruppe bei insgesamt interindividuell sehr unterschiedlicher Wirkung (De Backer et al., 2010).

### **1.7.5 Phosphodiesterase III Inhibitoren**

Milrinon (0,375 – 0,75 µg/kg/min) und Enoximon (1,25 – 7,5 µg/kg/min) sind selektive Phosphodiesterase-III-Inhibitoren, die den Abbau des zyklischen AMP verhindern. Sie bewirken über einen Anstieg des intrazellulären Kalziums eine erhöhte Inotropie und Vasodilatation. Als unerwünschte Nebenwirkungen resultieren daraus bei längerem Einsatz maligne Rhythmusstörungen, Übersterblichkeit (Cuffe et al., 2002) und Bildung intrapulmonaler Shunts.

Bei Patienten mit bereits etablierter Betablockertherapie, die auf Dobutamin und Noradrenalin unzureichend ansprechen, kann der Einsatz dieser Substanz erwogen werden.

### **1.7.6 Vasopressin**

Vasopressin wurde in einer kleinen Studie zur Stabilisierung von Patienten im kardiogenen Schock eingesetzt (Jolly et al., 2005), es konnte jedoch kein Überlebensvorteil gezeigt werden.

### **1.7.7 Levosimendan**

Eine noch neue Gruppe von Substanzen stellen die Ca<sup>2+</sup>-Sensitizer dar. Levosimendan, ein Vertreter dieser Klasse, erhöht durch Bindung an das N-terminale Ende des Troponin C die Sensitivität der Myofilamente für das Calcium. Dies verstärkt die Bindung und die Wirkdauer (Haikala et al., 1995).

Als weiterer Effekt kann die Öffnung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle an peripheren, kleinen und die Öffnung Calcium- und spannungsabhängiger Kalium-Kanäle an großen Gefäßen beobachtet werden. Tierexperimentell konnten positive Effekte auf die Inotropie, die diastolische Compliance und eine Dilatation peripherer Gefäße belegt werden (Rehberg et al., 2007; Buerke et al., 2007).

Positive Effekte auf die pulmonalarterielle Hypertonie, rechtsventrikuläre Belastung, und die akute Herzinsuffizienz verschiedener Ätiologien (ischämisch, perioperativ, septisch) lassen sich anhand der aktuellen Datenlage vermuten, sind aber aktuell noch

nicht belegt.

Speziell im Umfeld des kardiogenen Schocks konnte gezeigt werden, dass der Herzindex erhöht und der periphere Widerstand gesenkt werden konnte (Russ et al., 2007, 2009; Christoph et al., 2008; Buerke et al., 2011).

#### **1.7.8 L-NAME/L-NMMA**

Die Beeinflussung der zugrunde liegenden inflammatorischen Prozesse ist ein weiterer therapeutischer Ansatz. Durch die proinflammatorischen Zytokine wird u.a. die induzierbare NO-Synthetase aktiviert, was zur Bildung von NO und in Folge zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen führt. Mit L-NAME und L-NMMA sind zwei Inhibitoren der NO-Synthetase in der SHOCK-2-Studie getestet worden und bewirkten einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks, eine geringere Entwicklung des MODS und eine geringere Mortalität.

In der daraufhin folgenden prospektiven, Placebo-kontrollierten, multizentrischen TRIUMPH-Studie zeigten sich keine Überlebensunterschiede nach 30 Tagen und 6 Monaten, was zum vorzeitigen Abbruch der Studie führte (Alexander *et al.*, 2007).

### **1.8 Kardiale Unterstützungssysteme**

Die kardialen Unterstützungssysteme bieten eine Option zur Therapie des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt durch Steigerung der effektiven kardialen Auswurfleistung und Senkung der kardialen Nachlast. Diese ziehen einen verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch und eine verbesserte periphere Zirkulation nach sich.

Aktuell existieren Systeme verschiedener Hersteller, welche teils offen chirurgisch, teils minimal-invasiv oder perkutan angelegt werden können.

#### **1.8.1 Intraaortale Ballongegenpulsation**

Das häufigste für Patienten mit kardiogenem Schock eingesetzte Unterstützungssystem ist die intraaortale Ballonpumpe gemäß einer Klasse I-Empfehlung der Leitlinien zur Versorgung von Patienten mit Myokardinfarkt der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) (Antman et al. 2004).

Der Entwicklung der Technik ging der Versuch der Entwicklung eines totalen Herzersatzes zur Therapie der refraktären Herzinsuffizienz voraus (Kolff et al., 1959; Kolff, 1969). Nachdem die Gruppe um Harken mittels einer extrakorporalen Pumpe den Mechanismus der Gegenpulsation (systolisches Ansaugen und diastolisches Refundieren von Blut aus der Aorta) im Tiermodell erfolgreich demonstrieren konnte (Clauss et al., 1961; Lefemine et al., 1962; Harken et al., 1972), führte Moulopoulos

1962 den aortalen Balloon ein (Moulopoulos et al., 1962a, 1962b). Kantrowitz entwickelte 1967 die erste intraaortale Ballongegenpulsationspumpe zur Einsatzreife (Kantrowitz et al., 1968).

In der Frühphase erfolgte die Implantation offen chirurgisch, heute in der Regel über eine arterielle Schleuse (Größe 7,5 bis 9 French) in der Arteria femoralis. Über einen Führungsdraht wird ein Ballon mit einem Volumen zwischen 30 und 50 ml in die Aorta descendens platziert.

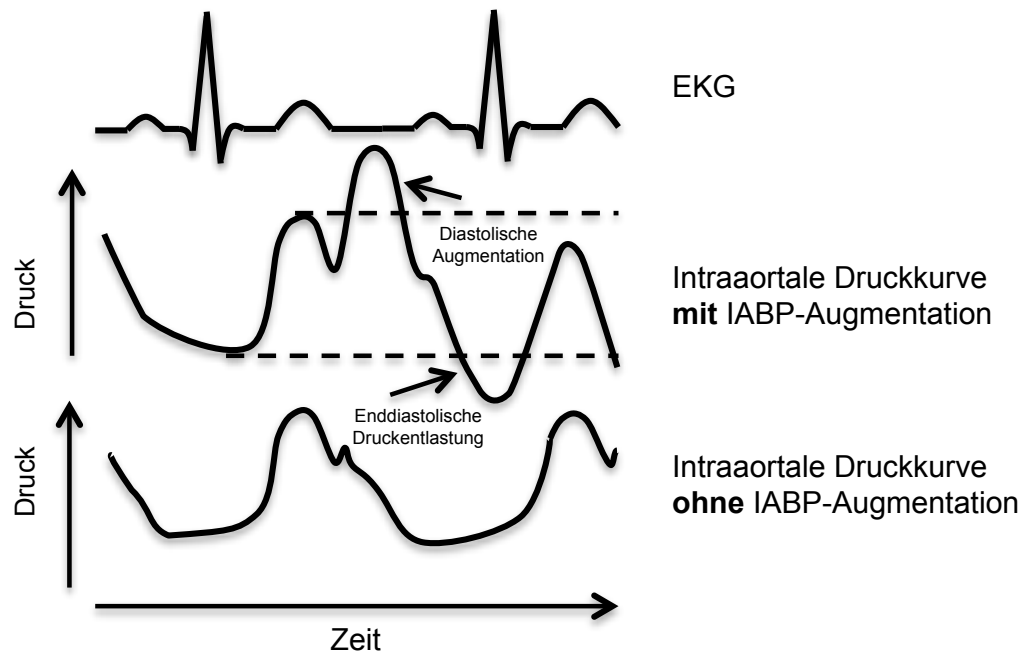
Der Ballon wird EKG- oder Druck-gesteuert diastolisch mit gasförmigem Kohlendioxid oder Helium gefüllt und systolisch geleert. Während dadurch der systolische Aortendruck sowie der enddiastolische Druck abnehmen, kommt es zum Anstieg des proto- und mesodiastolischen Aortendrucks auf Werte oberhalb des regulären systolischen Drucks (Abbildung 5). Zehn bis zwanzig Minuten nach Beginn der Gegenpulsation sind eine Abnahme des linksventrikulären systolischen und enddiastolischen Drucks zu beobachten, während der Herzindex und linksventrikuläre Schlagarbeitsindex zunehmen. Im weiteren Verlauf können eine Reduktion der systolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumina, der ventrikulären Wandspannung und des zentralvenösen und pulmonarkapillären Verschlussdrucks beobachtet werden. Diese Gegenpulsation führt zur retrograden Perfusion der Koronar-, der Nieren-, der Splanchnikus- und der hirnersorgenden Arterien sowie zur Nachlastsenkung und Zunahme des ventrikulären Schlagvolumens (Shimamoto et al., 1992; Nanas et al., 1994; Onorati et al., 2005).

Ein aktives Pumpen von Blutvolumen findet nicht statt, die Gegenpulsation erhöht jedoch das Herzminutenvolumen ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf.

Die Häufigkeit des Einsatzes und die Empfehlung der Leitlinien (Evidenzniveau B) werden durch pathophysiologische Überlegungen und beobachtetem Nutzen aus Registern von hauptsächlich thrombolytisch behandelten Patienten aus der Zeit vor Entwicklung und flächendeckendem Einsatz der PCI gestützt (Moulopoulos et al., 1986; Sanborn et al., 2000).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Thrombolysetherapie oder mechanischen Komplikationen und Einsatz der IABP als Bridging zur OP ein Überlebensvorteil besteht. Ebenso besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Häufigkeit des IABP-Einsatzes einer Einrichtung und dem Überleben (Jeevanandam et al., 2002; Chen et al., 2003).

In zwei großen Metaanalysen konnte mittlerweile kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne IABP nach PCI gezeigt werden (Sjauw et al., 2009; Unverzagt et al., 2011).



**Abbildung 5: Aortale Druckkurve mit und ohne diastolische IABP-Augmentation (modifiziert nach Kern, 1991)**

Die Implantation und die notwendige Antikoagulation sind mit typischen Komplikationen verbunden: Verletzung der Arteria femoralis oder der Aorta, Blutungen, Thrombembolie, Sepsis, Hämolyse und Thrombozytopenie, Ischämie des Beines, Ballonruptur, Infektionen, Parese des Nervus paronaeus.

In einem Register zum kardiogenen Schock konnte das Auftreten schwerwiegender Komplikationen mit 3% erfasst werden. Darunter zeigten sich Blutungen mit 1,4% und Extremitätenischämien mit 0,5% als häufigste Komplikationen. IABP-assoziierte Todesfälle wurden in 0,05% der Fälle erfasst (Stone et al., 2003).

Postmortale Untersuchungen zeigten in der Frühphase der Entwicklung IABP-assoziierte Verletzungen in bis zu 40% der Fälle, eine neuere Arbeit von Cohen zeigte anhand eines prospektiven Registers eine Inzidenz zwischen 1% und 14% (Isner et al., 1980; Cohen et al., 2002).

### 1.8.2 Impella®

Die Firmen Abiomed und Impella Cardiosystems bieten das gleichnamige Unterstützungssystem, eine axiale Rotationspumpe in Versionen mit 2,5 L/min und 5 L/min Pumpleistung an. Erste kann perkutan, letztere muss offen chirurgischen implantiert werden.

In Tiermodellen zum Myokardinfarkt und zum ischämischen kardiogenen Schock

konnte der frühe Einsatz der Impella neben einem Anstieg des HZV eine Reduktion der myokardialen Sauerstoffaufnahme und konsekutiv eine Reduktion der Infarktgröße bewirken (Meyns et al., 2003a; Reesink et al., 2004).

In Patienten mit elektiver Hoch-Risiko-PCI konnte unter Einsatz der Impella eine Reduktion der linksventrikulären systolischen Wandspannung und eine Zunahme der diastolischen Compliance beobachtet werden (Remmelink et al., 2010).

In der ISAR-SHOCK-Studie wurden die Impella 2,5 und die IABP bei Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt prospektiv randomisiert hinsichtlich Platzierbarkeit, hämodynamischer Effekte und Mortalität verglichen. In den ersten 30 Minuten zeigte sich ein signifikant früherer Anstieg des Herzindex in der Impella-Gruppe, im weiteren Verlauf zeigte sich in der Impella-Gruppe eine signifikant höhere Reduktion des diastolischen Blutdrucks (Seyfarth et al., 2008).

Als nachteilig werden die im Vergleich zur IABP hohen Kosten, die Notwendigkeit einer chirurgischen Implantation der Impella 5, die erhöhte Hämolyserate aufgrund der hohen Rotationsgeschwindigkeiten von bis zu 30.000 U/min und die wahrscheinlich im kardiogenen Schock nicht ausreichende Unterstützung des HZV des kleinen Impella-Modells angesehen (Bart Meyns, Stolinski, et al. 2003; Henriques et al. 2006; Thiele et al. 2007).

Im BENCHMARK-Register, das prospektiv multizentrisch Patienten erfasste, die eine IABP erhielten, zeigten sich ein häufigerer Einsatz der IABP zur frühzeitigen Unterstützung bei PCI (21,1 vs. 11,8%) oder prophylaktisch bei Hoch-Risiko-PCI (15,9 vs. 6,6%) in US-amerikanischen Krankenhäusern sowie eine geringere Zahl an Einsätzen zum Weaning nach Koronar-Bypass-Operationen (14,3 vs. 28,2%) oder bei refraktärem finalem Herzversagen (6,2 vs. 9,8%) (Cohen et al., 2003).

Die Meta-Analyse von Cheng 2009 und die Cochrane-Analyse von Unverzagt 2011 konnten schließlich keine Vorteile der linksventrikulären Unterstützungssysteme gegenüber der IABP zeigen (Cheng et al., 2009; Unverzagt et al., 2011).

### **1.8.3 Extrakorporale Membranoxygenator (ECMO)**

Bei der extrakorporalen Membranoxygenation wird venös entnommenes Blut in einem Membranoxygenator oxygeniert und decarboxyliert und das Blut entweder venös oder arteriell refundiert. Die Ansaugkanüle (Größe 18-31 French) wird bei der veno-arteriellen ECMO über die Vena femoralis in das rechte Atrium, die Reperfusionsskanüle über die Arteria femoralis in die Aorta descendens platziert. Die veno-venöse Variante kommt bei primär pulmonalem Versagen, die veno-arterielle Variante bei kardiopulmonalem Versagen zum Einsatz. Als vorteilhaft gelten der mit dem Aufwand einer IABP-Implantation vergleichbare Schwierigkeitsgrad der

Implantation sowie die im Vergleich zur IABP und Impella höhere Unterstützungsmöglichkeit (bis 4,5 L/min Pumpleistung). Der Einsatz der ECMO geht jedoch auch mit einer erhöhten inflammatorischen Aktivität aufgrund der Oberfläche, häufigem Nierenversagen, Extremitätenischämien aufgrund des Kanüldurchmessers, Hämolyse und Blutungskomplikationen einher (Basra et al., 2011).

Zum Einsatz der ECMO im kardiogenen Schock existieren bisher nur Fallserien und Kasuistiken. Bermudez et al., 2011 zeigten, dass im University of Pittsburgh Medical Center im Zeitraum Januar 2003 bis Februar 2009 42 Patienten im kardiogenen Schock eine ECMO-Therapie erhielten, davon 33 nach Myokardinfarkt und 9 bei akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz. Von diesen Patienten entwickelten 6 schwere Gefäßkomplikationen, in 3 Fällen war die Amputation einer unteren Extremität notwendig, in einem Fall konnte die Arteria femoralis erfolgreich revaskularisiert werden, die übrigen 2 Patienten entwickelten ein Kompartmentsyndrom und benötigten eine chirurgische Fasziotomie. Insgesamt 5 Patienten zeigten neurologische Komplikationen in Form ischämischer Schlaganfälle, davon 3 mit letalem Ausgang. 17 der Patienten zeigten im Verlauf ein dialysepflichtiges Nierenversagen, 11 Patienten wurden aufgrund erhöhter Infektions- und Inflammationsmarker antibiotisch behandelt (Bermudez et al., 2011).

### **1.9 Beatmung im kardiogenen Schock**

Das Missverhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch lässt sich durch zusätzliche Gabe von Sauerstoff positiv beeinflussen, jedoch kann sich ein Überangebot negativ auf die Prognose auswirken. Allen Patienten sollte Sauerstoff durch eine Maske in einer Menge von 2 – 10 L/min angeboten werden. Bei Patienten, die sich physisch erschöpfen und Zeichen der Vigilanzminderung zeigen, die eine hohe Atemarbeit (hohe Atemfrequenz, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur) oder trotz adäquaten Sauerstoffangebots (10 L O<sub>2</sub>/min) eine Hypoxämie aufzeigen, besteht die Indikation zur nicht-invasiven oder invasiven Beatmung (Werdan et al., 2011).

Kontrollierte Beatmung sichert die Oxygenierung und führt zur Verbesserung der hämodynamischen Lage. Der Einsatz eines positiven endexpiratorischen Drucks bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Nach- und Vorlast und somit eine Verbesserung der Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels. Die verringerte ventrikuläre Wandspannung resultiert wiederum in einem verringerten Sauerstoffbedarf (Field et al., 1982; Gajic et al., 2004; Hizume et al., 2007). Weiterhin wird empfohlen, analog der Empfehlungen zur lungenprotektiven Ventilation im ARDS, mit einem niedrigen Tidalvolumen von 3-6 ml/kg KG und einem Maximaldruck von 30 mmHg zu

beatmen, solange keine spezifischen Daten zur Ventilation im kardiogenen Schock vorliegen (Su et al., 2004; Reinhart et al., 2010; Werdan et al., 2011).

Die Intubation sollte vor Beginn der Koronarangiographie erfolgen, denn nicht selten kommt es im Liegen zu einer schnellen Verschlechterung der Hämodynamik.

Bei Patienten mit Ruhedyspnoe und/oder respiratorischer Erschöpfung optimiert der Einsatz der invasiven Beatmung die Sauerstoffbilanz durch Reduktion der Atemarbeit (Brambrink et al., 2002; Antman et al., 2004; Buerke et al., 2010, 2011).

Zusätzlich ist zu beachten, dass es unter einer Azidose zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, einem zellulärem Kaliumausstrom und verminderter Katecholaminansprechbarkeit kommt.

### **1.10 SIRS und MODS**

Die kritisch verminderte systemische Perfusion im kardiogenen Schock führt zu einer zunehmenden Gewebshypoxie mit Kumulation anaerober Metaboliten. Diese Hypoxie führt zusammen mit der Mikrozirkulationsstörung zur Aktivierung eines inflammatorischen Kreislaufs.

Experimentell konnte gezeigt werden, dass sowohl die Gewebischämie als auch die Reperfusion zu überschießenden Inflammationsreaktionen mit Bildung freier Sauerstoffradikale und Aktivierung des Komplementsystems, der Leukozyten und Zytokine führen. Diese wirken sich wiederum negativ auf die bereits bestehende ischämisch bedingte kardiale Dysfunktion aus. Weiterhin ist durch die Abfolge von Ischämie und Reperfusion eine enterale Schrankenstörung mit der nachfolgenden Translokation bakterieller Toxine, v.a.  $\alpha$ -Toxin und Lipopolysaccharid, zu beobachten. Gerade im kardiogenen Schock, insbesondere nach kardiopulmonaler Reanimation, geht dieses so genannte systemische inflammatorische Response-Syndrom aufgrund der aktivierten kardialen und systemischen inflammatorischen Kaskaden bei ausbleibender Therapie oder Therapieversagen in ein einer Sepsis ähnliches Krankheitsbild, das Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom, über (Brunkhorst et al., 1999; Price et al., 1999).

Gemäß der Kriterien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft liegt ein SIRS nicht-infektiöser Genese vor, wenn mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sind (Brunkhorst et al., 1999; Reinhart, 2001; Reinhart et al., 2010):

- Fieber (größer oder gleich 38,0°C) oder Hypothermie (kleiner oder gleich 36,0°C ) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie mit Herzfrequenz größer oder gleich 90/min
- Tachypnoe (Frequenz größer oder gleich 20/min) oder Hyperventilation



(bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit PaCO<sub>2</sub> weniger oder gleich 4,3 kPa bzw. 33 mmHg)

- Leukozytose (mind. 12000/mm<sup>3</sup>) oder Leukopenie (4000/mm<sup>3</sup> od. weniger) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Das Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom stellt die gemeinsame Endstrecke des nicht-infektiösen SIRS und des infektiösen SIRS, wie es z.B. im Rahmen einer Sepsis auftritt, dar. Allgemein wird das MODS als Endstadium mit Versagen mindestens zweier Organsysteme (Herz, Lunge, Kreislauf, Gerinnung, Leber, Niere, ZNS, peripheres Nervensystem) eines primär reversiblen Krankheitsbildes angesehen.

Die Inzidenz des SIRS muss als relativ hoch angesehen werden. Unabhängig von der Grunderkrankung liegt die Inzidenz für alle stationären Patienten bei 33% und für intensivmedizinisch versorgte Patienten bei bis zu 80%. Ein infektiöser Fokus ist hierbei in der Regel nicht der auslösende Faktor.

Im Kontinuum von SIRS, Sepsis und MODS spielen eine Reihe pro- und antiinflammatorischer Mediatoren eine Rolle, im klinischen Alltag sind heute v.a. das C-reaktive-Protein (Inflammation), Procalcitonin (Sepsis) und Interleukin-6 (Inflammation) als entsprechende Biomarker etabliert (Rodríguez-Gaspar et al., 2001; Mueller et al., 2006).

Interleukin-6 ist einer der hauptsächlichen Induktoren der Akut-Phase-Reaktion und stimuliert seinerseits die hepatische CRP-Produktion. Da das Interleukin-6 in einer Vielzahl verschiedener Zellen (Endothelzellen, Adipozyten, Mastzellen, Keratinozyten, Fibroblasten, T-Zellen, Makrophagen, Monozyten) produziert wird, ist es im Rahmen einer systemischen Inflammation bereits sehr früh als Indikator nützlich.

In bisherigen Studien konnte der positive Zusammenhang zwischen erhöhtem Interleukin-6 und negativem Outcome im kardiogenen Schock gezeigt werden (Geppert et al., 2002, 2003, 2006).

## 2 Zielstellung

Der kardiogene Schock als Komplikation des akuten Myokardinfarktes stellt die Medizin trotz aller Entwicklungen der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Kardiologie und der Intensivmedizin weiterhin vor das Problem einer hohen Mortalität. Die Leitlinien der amerikanischen kardiologischen Gesellschaften empfehlen aufgrund der vorhandenen historischen Datenlage den Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe als kardiales Kurzzeit-Unterstützungssystem mit dem höchsten Evidenzgrad, obwohl die Datenlage dazu relativ spärlich ist. Die aktuelle deutsch-österreichische S3-Leitlinie sieht den Einsatz der IABP kritischer und gibt für den IABP-Einsatz bei mit primärer Thrombolyse behandelten Patienten eine schwache Empfehlung, wohingegen sie bei mit primärer PCI behandelten Patienten lediglich eine Kann-Empfehlung ausspricht.

Das pathophysiologische Verständnis des kardiogenen Schocks als rein hämodynamische Einschränkung hat sich in den letzten Jahren zu einem hämodynamisch-inflammatorischem Verständnis gewandelt. Die Prognose eines Patienten mit Infarkt-bedingtem kardiogenen Schock ist demzufolge nicht nur vom Ausmaß der schockbedingten hämodynamischen Perfusionsstörung der vitalen Organe abhängig, sondern auch von der durch den Schockzustand initiierten Triggerung eines SIRS mit konsekutivem MODS. Insofern stellt sich auch die Frage, welchen unabhängigen Stellenwert hämodynamische Beeinträchtigung, systemische Inflammation und resultierendes MODS auf die Prognose des Schockpatienten haben und in welcher Weise die IABP-Behandlung diese unterschiedlichen Schädigungsmechanismen günstig beeinflussen kann.

Die vorliegende Promotionsarbeit - als Bestandteil der IABP-Schock-Studie (Prondzinsky et al., 2010) - untersuchte monozentrisch prospektiv randomisiert den Einfluss des Einsatzes der IABP auf die Morbidität, Hämodynamik und Inflammation von Patienten in kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt.

Unter Berücksichtigung der aktuell vorliegenden Literatur sollen in einer prospektiven, randomisierten, offenen monozentrischen Studie mit 40 Patienten folgende Hypothesen geprüft werden:

1. Der Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsationspumpe bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt verbessert die Hämodynamik, gemessen als kardiovaskuläre Parameter in Form des Herzindex sowie des BNP-Serumspiegel als Marker der linksventrikulären

Funktionsschädigung.

2. Die intraaortale Ballongegenpulsationspumpe reduziert bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt die Krankheitsschwere, gemessen am APACHE II-Score, sowie die systemische Inflammation, gemessen am Interleukin-6-Serumspiegel.
3. Morbidität und Veränderungen der Morbidität bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt lassen sich mit dem APACHE II-Score, einem bereits etablierten intensivmedizinischen Score-System, erfassen.
4. Die intraaortale Ballongegenpulsationspumpe wirkt sich positiv auf den APACHE II-Score, den Herzindex, den Serum-BNP-, den Interleukin-6-Spiegel die Mortalität und die Prognose aus.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Allgemeines**

Die vorliegende Promotionsarbeit war im Hinblick auf Planung, Realisierung und Auswertung Bestandteil der IABP-Schock-Studie (Prondzinsky et al., 2010).

Als Studienteam waren an der Durchführung folgende Personen beteiligt:

- Herr Dr. med. R. Prondzinsky
- Herr Prof. Dr. med. M. Buerke
- Herr Dr. med. M. Winkler
- Herr Prof. Dr. med. K. Werdan
- Herr Nikolas A. Wegener
- Herr Michael Swyter
- Herr Henning Lemm

Durch das Studienteam erfolgten die Planung der Studie, die Erstellung des Studienprotokolls, die Erstellung und Einreichung des Ethikantrags, die Durchführung der Studie (Patientenscreening, Aufklärung über und Einholen des Einverständnis zur Teilnahme, die Implantation der IABP, die Hämodynamik-Messungen, die Entnahme der Blutproben, die präanalytische Aufbereitung der zum Einfrieren vorgesehenen Proben, die Erfassung der klinischen Daten, die Berechnung des APACHE II-Scores, die Validierung und Vervollständigung der Datensätze), die inhaltliche und statistische Auswertung der Daten sowie die Verfassung der Manuskripte.

Die Dateneingabe erfolgte durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Halle (KKSH), einer Einrichtung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

#### **3.2 Patientenbeschreibung**

Im Zeitraum März 2003 bis Juni 2004 wurden in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin 3 am Universitätsklinikum der Universität Halle-Wittenberg 40 Patienten in die IABP-Schock-Studie eingeschlossen.

Bei der IABP-Schock-Studie (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00469248) handelt es sich um eine klinische monozentrische, prospektive, offene, randomisierte Studie zum Einfluss der IABP auf die Entwicklung des Multi-Organ-Dysfunktionssyndroms in Patienten mit kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt. Die IABP-Schock-Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität

Halle-Wittenberg durchgeführt.

### 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit innerhalb der letzten 48 Stunden vor Vorstellung aufgetretenen Zeichen eines akuten Myokardinfarktes und innerhalb der letzten 24 Stunden vor Vorstellung aufgetretenen Zeichen eines kardiogenen Schocks. Als Zeichen eines **akuten Myokardinfarktes** galten:

- Beginn der klinischen Symptomatik innerhalb der letzten 48 Stunden
- **Und** ST-Hebung in  $\geq 2$  EKG-Ableitungen  $\geq 2$ mm präkordial oder  $\geq 1$ mm Extremitäten
- **Oder** vorher nicht bekannter Linksschenkelblock
- **Oder** neu aufgetretene pathologische Q-Welle in  $\geq 2$  abhängigen EKG-Ableitungen
- **Oder** ST-Streckensenkung  $\geq 1$ mm links präkordial
- **Oder** angiographisch akuter Gefäßverschluss
- **Oder** CK-Erhöhung  $\geq 5,8$  SI-Einheiten bei Erfassung
- **Oder** unspezifische EKG-Veränderungen oder bekannter Linksschenkelblock in Anwesenheit eines Akuten Koronarsyndroms

Die von Hochman et al. erarbeiteten Kriterien zur Diagnose des kardiogenen Schocks stellten die Grundlage des **Einschlusskriteriums „Kardiogener Schock“** dar:

- Beginn der Schock-Symptomatik innerhalb der letzten 24 Stunden
- **Und** systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg für mindestens 30 Minuten
- **Oder** Katecholamingabe notwendig, um Blutdruck aufrecht zu erhalten
- **Oder** Herzindex  $< 2,2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$
- **Und** Herzfrequenz  $> 60/\text{min}$  (inklusive Herzschrittmacherstimulation)

Patienten, die nicht in die Teilnahme einwilligten, für die keine mutmaßliche Einwilligung eingeholt werden konnte, die einer herzchirurgischen Versorgung bedurften, die Kontraindikationen zum Einsatz einer IABP oder mechanische Komplikationen aufwiesen wurden nicht eingeschlossen. Die komplette Liste der **Ausschlusskriterien** umfasst folgende Situationen:

- Akut anstehende ACB- oder Herzklappen-Operation
- Fehlende Pulse der unteren Extremitäten
- Z.n. Prothesenversorgung iliaco-femoral oder aortal

- Akute schwere Mitralinsuffizienz
- Schwere Aortenklappeninsuffizienz
- Bekannte Kardiomyopathie
- Ischämischer Ventrikelseptumdefekt
- Starkes Kinking oder Aneurysma der deszendierenden thorakalen oder abdominalen Aorta
- Perikardtamponade
- Schwere andere nicht kurativ behandelbare Akuterkrankungen
- Fehlende Einwilligung

### **3.4 Studienprotokoll**

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine Koronarangiographie und – falls notwendig - eine Koronarintervention so zeitnah wie möglich nach Aufnahme. Zu Beginn der Untersuchung erhielten alle Patienten 250 mg Acetylsalicylsäure i.v., gewichtsadjustierte GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Tirofiban oder Abciximab) über 12 bis 24 Stunden und 5000 bis 10000 IE unfraktionierten Heparins als Bolus mit anschließender kontinuierlicher Infusion mit einer aktivierten partiellen Thromboplastinzeit des Zwei- bis Dreifachen der oberen Norm.

Die Patienten wurden gemäß der dann gültigen Empfehlungen der Fachgesellschaften (Arntz et al. 2000; Hamm 2004; Antman et al. 2004) und der in der Klinik gültigen SOPs (Abbildung 4) auf der Internistischen Intensivstation überwacht und mittels Volumen und Katecholaminen therapiert. Bei respiratorischer Instabilität erfolgte die nicht-invasive oder invasive Beatmung, bei renaler Instabilität erfolgte die CVVHDF oder die intermittierende Hämodialyse.

Die Patienten wurden bei Einschluss randomisiert einer von zwei Studiengruppen zugeteilt. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden gemäß der beschriebenen Maßgaben therapiert, die Patienten der Studiengruppe erhielten zusätzlich vor, während oder nach der Koronarangiographie eine intraaortale Ballongegenpulsationspumpe (Intraaortic Balloon Pump System 95, Fa. Datascope, Mahwah, NJ, USA) mit einem 40 cm<sup>3</sup> Ballon über einen femoralarteriellen Zugang der Größe 8 French implantiert.

Bei allen Patienten wurden im Verlauf anhand eines standardisierten Protokolls zu festgelegten Zeitpunkten Daten in Case Record Forms erfasst (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Schematisches Studienablaufprotokoll**

Zeitpunkt	vor HKU	nach HKU	6h	12h	18h	24h	48h	72h	96h
Blutentnahme	I	II		III		IV	V	VI	VII
CRF	x					x	x	x	x
Scoring	x					x	x	x	x
Routinelabor	x					x	x	x	x
Hämodynamik	x		x	x	x	x	x	x	x

### 3.4.1 Blutentnahme & Routinelabor

Im Rahmen der klinischen Routine erfolgten tägliche Blutentnahmen um 5.00 Uhr morgens mit Bestimmung eines standardisierten Panels im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale). Zusätzlich erfolgte täglich mehrfach eine arterielle Blutgasanalyse (Radiometer Copenhagen ABL 725) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., s. Anhang**).

Weiterhin wurden von jedem Patienten zur späteren Analyse vor, direkt im Anschluß sowie 6, 12 und 18 Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung zirka 20 ml Vollblut (in je einer Sarsted-Monovette Serum 9 ml und einer Sarstedt-Monovette EDTA 9 ml) abgenommen. Nach Zentrifugieren (10 Minuten bei 7200 U/min) wurden das überstehende Serum und Plasma auf Sarstedt Mikro-Schraubröhrchen 2 ml aufgeteilt, diese Röhrchen mit Patientencodes versehen und sortiert bei – 80°C eingefroren. Aus diesen Proben erfolgte die Bestimmung der Interleukin-6- und der BNP-Spiegel im Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikum Leipzig.

### 3.4.2 Case Record Forms

Die Case Record Forms teilten sich in einen statischen und einen dynamischen Teil. Der statische Teil erfasste das Screening in Bezug auf Ein- und Ausschlusskriterien, die Stammdaten der Patienten (Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht), Vorerkrankungen, bestehende Medikation und die aktuelle Krankheitsgeschichte (Dauer der Symptomatik, Aufnahme primär oder als Sekundärverlegung, Reanimation, Intubation, bereits durchgeführte Therapie), den Befund der Koronarangiographie, die aktuell durchgeführte Revaskularisationstherapie (Lyse, PCI, PTCA), bei Studienpatienten die Dokumentation der IABP-Implantation und die Hämodynamik-Messungen bis maximal

zum Ende des Aufnahmetages, definiert als 10.00 Uhr am Folgetag.

Der dynamische Teil erfasste ab dem Folgetag täglich Laborparameter, Katecholamindosierungen, Urinausscheidung, Beatmungs- und Dialyse-/Diafiltrationsparameter, Hämodynamikparameter und Scores. Die verwendeten Formulare sind im Anhang beigefügt (Abbildungen 20-35, s. Anhang).

### 3.4.3 Hämodynamik

Alle Patienten wurden mit einem pulmonalarteriellen Einschwemmkatheter nach Swan-Ganz (Modell 131F7 – Standard Four Lumen Swan Ganz PAC, Fa. Edwards Lifesciences) über einen zentralen Venenkatheter in einer Vena jugularis int. versorgt. Unter EKG- und Druckkurvenüberwachung erfolgte die Positionierung in einen Ast der Pulmonalarterie. An dieser Position wird zunächst der pulmonalerterielle Druck gemessen. Durch Inflation des an der distalen Spitze vorhandenen Ballons mit Luft kommt es dort zum temporären Verschluss des Gefäßes, so dass der pulmonalkapilläre Verschlussdruck gemessen werden kann. Nach Deflation des Ballons wird mittels der Thermodilutionsmethode (Bolusinjektion von gekühlter, steriler, isotonischer NaCl-Lösung) das Herzminutenvolumen gemessen. Der systemische arterielle Blutdruck wurde invasiv über einen Katheter in der Arteria radialis, alternativ auch Arteria femoralis, der zentralvenöse Druck über den zentralen Venenkatheter gemessen.

Erfasst wurden Herzminutenvolumen, Herzindex, systemischer vaskulärer Widerstand und –Index, pulmonaler vaskulärer Widerstand und –Index, Schlagvolumen-, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck sowie der zentralvenöse Druck.

### 3.4.4 Scoring

Die Erfassung und Objektivierung von Risiken und des klinischen Zustandes führte zur Entwicklung und zum Einsatz verschiedener Score-Systeme. Anhand definierter Kriterienkataloge lassen sich klinisch sichtbare und technisch messbare Parameter zu einem Score-Wert integrieren. Je nach Score-System beschreibt der Score-Wert den Krankheitsschweregrad, das Risiko von Mortalität oder Morbidität oder unterstützt die Diagnostik bzw. Differenzialdiagnostik.

Für alle eingeschlossenen Patienten wurden täglich mit Hilfe standardisierter Formulare (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden., Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.,** s. Anhang) die Parameter zur Berechnung des Apache II-Scores erfasst.

Die Berechnung der einzelnen Score-Items sowie der Score-Summen erfolgte



automatisch nach Eingabe der Formulardaten in eine bereits existierende Microsoft-Access-Anwendung.

#### **3.4.5 APACHE II-Score**

Das Acute Physiology, Age and Chronic Health Enquiry – Modell wurde 1981 entwickelt, 1985 in der Version APACHE II und 1989 in der Version APACHE III weiterentwickelt (Knaus et al., 1985). Version II erwies sich aufgrund der notwendigen Parameter und Ermittlung des Scores als das praxistauglichste Modell.

Ziel des APACHE II ist die Vorhersage des Outcomes 24 Stunden nach einem klinische Ereignis. Dazu werden insgesamt 12 Parameter, die häufig Bestandteil der klinischen Routine sind, die Glasgow Coma Scale, das Alter sowie ein Katalog von Vorerkrankungen erfasst. Von einem neutralen Mittelwert ausgehend wird jedem Item ein je nach Abweichung vom Mittelwert abhängiger Punktwert zwischen 0 und 4 zugeordnet. Die GCS, das Alter sowie die Vorerkrankungen werden nach separaten Tabellen bewertet.

Die Summe aller Einzelwerte ergibt den APACHE II-Score, maximal sind 71 Punkte erreichbar. Ein Anstieg von je fünf Punkten war in der Studie mit einem signifikanten Anstieg der Mortalität assoziiert. Die Mortalität lag bei einem Score-Wert von <4 Punkten bei 1,9%, 5-9 Punkten bei 3,9% und bei > 35 Punkten bei 84%.

In einer Studie mit MODS-Patienten konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass auch die serielle Bestimmung des APACHE II-Score und die dabei beobachtete Änderung des APACHE II-Scores als Prädiktor der Prognose genutzt werden kann. Eine Abnahme von 4 APACHE II-Punkten über einen Zeitraum von 4 Tagen war positiv mit dem Überleben assoziiert (Pilz et al., 1989, 1998). In der SBITS-Studie konnte unsere Arbeitsgruppe dies dann auch prospektiv an 653 Patienten mit Sepsis validieren (Werdan et al., 2007).

#### **3.4.6 Interleukin 6**

Die Bestimmung des Interleukin 6 erfolgte im Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik des Universitätsklinikum Leipzig mittels eines Bio-Plex Cytokine Assay Multiplex-Kits der Firma Bio-Rad, München.

### **3.5 Datenbank**

Die ausgefüllten Case-Record-Forms wurden nach der Komplettierung durch zwei Mitarbeiter des KKSH unabhängig voneinander in ein Datenbanksystem übertragen. Diese doppelte Eingabe diente der Minimierung von Übertragungsfehlern. Nach Abschluss der Eingabe aller Datensätze erfolgte der Export der Gesamtdatenbank in ein kompatibles Datenformat zwecks Auswertung mittels des Statistikprogramms

SPSS für Windows, Version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Darstellung deskriptiver Werte erfolgte als Mittelwert mit Standardfehler ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ). Anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte die fehlende Normalverteilung der Werte gezeigt werden. Daher erfolgten die Signifikanztests als zweiseitiger U-Test nach Mann-Whitney mit einem angenommenen Signifikanzniveau von 5%.

Mittels des Receiver Operating Characteristic – Tests wurde die Diskriminationsfähigkeit der beschriebenen Parameter bezüglich der Mortalität der verschiedenen Patientengruppen mit einem angenommenen Signifikanzniveau von 5% untersucht.

Die grafische Darstellung erfolgte sowohl mittels SPSS als auch mittels der Tabellenkalkulationen Microsoft Excel 2000 und 2011.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Allgemeines**

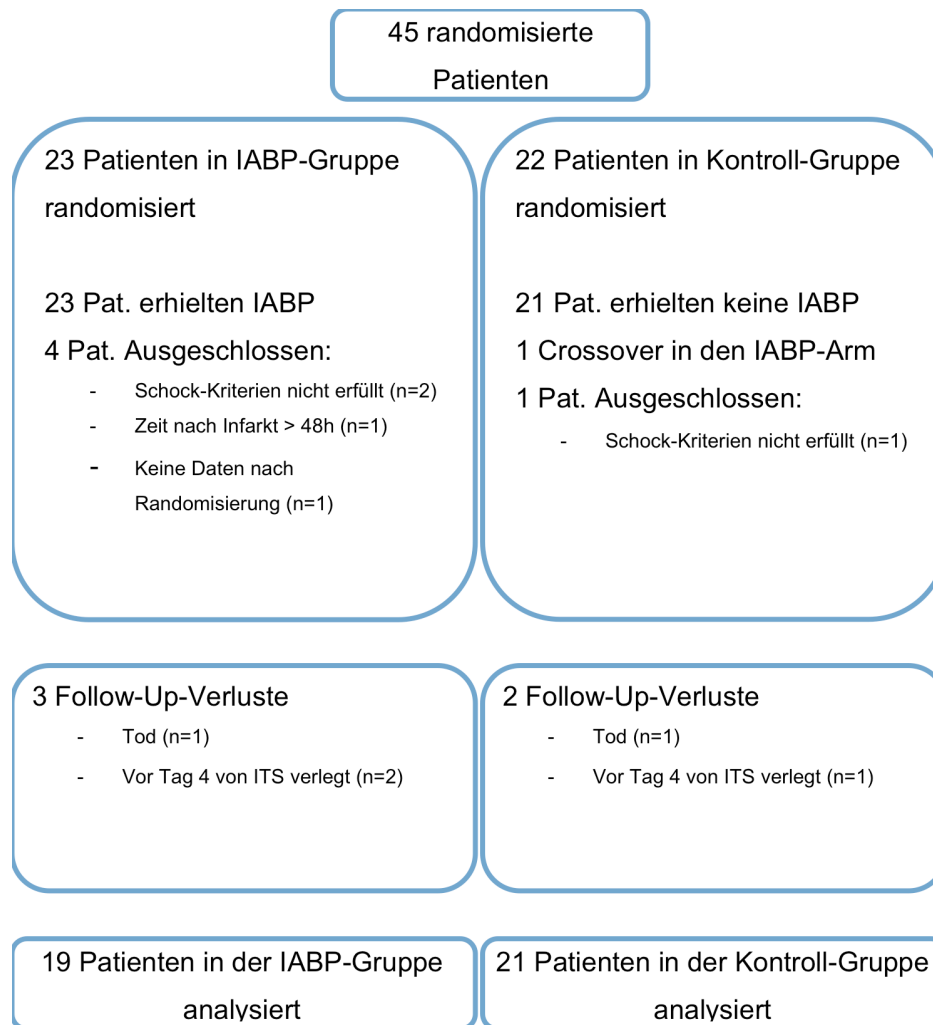
Der Ergebnisteil gliedert sich in vier Abschnitte. Zu Beginn steht die Darstellung des Patientenflusses sowie die Beschreibung des Patientenkollektivs und der Randomisierungsgruppen. Im Anschluß folgen der Vergleich der Randomisierungsgruppen (IABP-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe), um Einflüsse der IABP darzustellen und danach der Vergleich überlebender und nicht-überlebender Patienten um prognoserelevante Faktoren zu identifizieren.

#### **4.1.1 Patientenfluss**

In der Studie wurden initial insgesamt 45 Patienten randomisiert. Fünf Patienten mußten ausgeschlossen werden. In der IABP-Gruppe erhielten 23 Patienten eine IABP, zwei Patienten erfüllten nicht ausreichend die Schock-Kriterien, ein Patient wurde später als 48 Stunden nach Beginn der Infarktsymptomatik eingeschlossen und in einem Fall konnten aus technischen Gründen keine Daten erfasst werden. In der Kontroll-Gruppe erfüllte ein Patient ebenfalls nicht hinreichend die Schock-Kriterien und ein Patient wurde aufgrund der klinischen Notwendigkeit mit einer IABP versorgt. Eine Übersicht darüber gibt Abbildung 6.

#### **4.1.2 Patientenbeschreibung**

Im Zeitraum März 2003 bis Juni 2004 wurden in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin 3 am Universitätsklinikum der Universität Halle-Wittenberg 40 Patienten in die klinische, prospektive, offene, randomisierte IABP-Schock-Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten eines akuten Myokardinfarktes und innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten eines kardiogenen Schocks aufgenommen.



**Abbildung 6: Patientenfluss innerhalb der IABP-Schock-Studie**

Eine Zusammenfassung der Ausgangsdaten für die 40 analysierten Patienten ist in Tabelle 3 gezeigt. Neunzehn Patienten wurden der IABP-Gruppe, 21 Patienten der Kontrollgruppe randomisiert zugeordnet. Invasive Beatmung war bei 7 von 19 Patienten (37 %) der IABP-Gruppe und bei 14 von 21 Patienten (67 %) der Kontrollgruppe notwendig. Vier Patienten, zwei in jeder Gruppe, benötigten in der Frühphase des Aufenthaltes eine Hämodialyse bei akutem Nierenversagen.

Von den Studienpatienten wurde bei 26 die Diagnose STEMI und bei 14 die Diagnose NSTEMI, insgesamt bei 22 Patienten die Diagnose Vorderwandinfarkt und bei 16 Patienten die Diagnose Hinterwandinfarkt gestellt. Für zwei Patienten liess sich das Infarktgebiet nicht genau bestimmen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten oder Krankheiten der beiden Gruppen (Tabelle 3). Eine Koronarangiographie mit PCI (PTCA oder Stentimplantation) wurde bei allen Patienten durchgeführt und zeigte keine Unterschiede bezüglich der betroffenen Gefäßregion, der Zahl der betroffenen Gefäße, der Notwendigkeit von Interventionen oder des

erreichten TIMI-Flusses zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 3: Ausgangsdaten der Gesamtgruppe sowie der Randomisierungsgruppen**

Beschreibung	Total (n=40)	IABP-Gruppe (n=19)	Kontrollgruppe (n=21)	Signifikanz
Geschlecht (m/w), n (%)	31 (78) / 9 (22)	14 (74) / 5 (26)	17 (81) / 4 (19)	0,583
Alter in Jahren, Mittelwert, Range	64,2 (38-82)	62,1 (38-82)	66,1 (38-82)	0,303
BMI, Mittelwert, Bereich (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (20,1-31,5)	28,0 (20,1-31,0)	27,7 (28,7-31,5)	0,842
Raucher, n (%)	15 (37,5)	8 (42,1)	7 (33,3)	0,567
Hypertonie, n (%)	18 (45,0)	8 (42,1)	10 (47,6)	0,726
Dyslipidämie, n (%)	3 (7,5)	2 (10,5)	1 (4,8)	0,596
Diabetes mellitus, n (%)	20 (50,0)	10 (52,6)	10 (47,6)	0,752
Vorheriger AMI, n (%)	9 (22,5)	4 (21,1)	5 (23,8)	0,835
Bekannte Herzinsuffizienz, n (%)	8 (20,0)	5 (26,3)	3 (14,3)	0,342
Kardiale Risikofaktoren, n (%)	37 (92,5)	17 (89,5)	20 (95,2)	0,596
Zeit: Symptome bis CS, Stunden	9,92 ± 2,05	13,37 ± 3,50	6,97 ± 2,22	0,131
Zeit: Symptome bis PCI, Stunden	11,26 ± 1,98	13,91 ± 3,06	8,75 ± 2,49	0,080
STEMI, n (%)	26 (65)	10 (52,6)	16 (76,2)	0,119
Vorder-/Hinterwandinfarkt, n (%)	22 (55) / 16 (40)	10 (52,6) / 8 (42,1)	12 (57,1) / 8 (38,1)	0,555
Infarktgröße: CK <sub>max</sub> /Troponin I <sub>max</sub> (mg/l)	68,75 ± 18,56 / 123,13 ± 34,47	94,1 ± 37,6 / 71,5 ± 25,8	45,7 ± 8,4 / 163,8 ± 57,2	0,839 / 0,093
1/2/3-Gefäßerkrankung, n (%)	5 (12) / 9 (22) / 26 (65)	3 (16) / 6 (32) / 10 (53)	2 (10) / 3 (14) / 16 (76)	0,288

**Tabelle 3: Ausgangsdaten der Gesamtgruppe sowie der Randomisierungsgruppen (fortgesetzt von S. 29)**

Beschreibung	Total (n=40)	IABP-Gruppe (n=19)	Kontrollgruppe (n=21)	Signifikanz
IABP vor, während, nach PCI	5 (12) / 6 (15) / 9 (22,5)	4 (21,1) / 6 (31,6) / 9 (47,4)	1 (4,8) / 0 (0) / 0 (0)	
0/1/2/3-Gefäß-PCI, n (%)	2 (5) / 29 (76) / 5 (13) / 2 (5)	0 (0) / 14 (78) / 3 (17) / 1 (6)	2 (10) / 15 (75) / 2 (10) / 1 (5)	0,545
PTCA/Stent, n (%)	36 (90) / 34 (85)	18 (94,7) / 16 (84,2)	18 (85,7) / 18 (85,7)	0,607 / 0,894
GPIIb/IIIa-RA, n (%)	13 (32,5)	6 (31,6)	7 (33,3)	0,906
TIMI-Fluss vor PCI in IRA (0-3)	1,35 ± 0,20	1,47 ± 0,28	1,24 ± 0,29	0,152
TIMI-Fluss nach PCI in IRA (0-3)	2,52 ± 0,16	2,58 ± 0,23	2,48 ± 0,23	0,357
EF nach PCI, %	37,6 ± 1,6	37,3 ± 2,4	37,8 ± 2,1	0,873
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,2	1,7 ± 0,1	0,072
PCWP (mmHg)	17,6 ± 1,0	20,1 ± 1,2	14,8 ± 1,3	0,002
PAP (mmHg)	27,1 ± 1,2	28,6 ± 1,5	25,6 ± 1,1	0,114
Beatmung, n (%)	21 (52,5)	7 (36,8)	14 (66,7)	0,059
Dobutamin-Dosis, mittl. Tägliche Kumulativdosis (mg)	26,11	27,81	24,75	0,838
Noradrenalin-Dosis, mittl. Tägliche Kumulativdosis (mg)	1,09	0,32	1,71	0,571

Eine Koronarangiographie mit PCI (PTCA oder Stentimplantation) wurde bei allen Patienten durchgeführt und zeigte keine Unterschiede bezüglich der betroffenen Gefäßregion, der Zahl der betroffenen Gefäße, der Notwendigkeit von Interventionen oder des erreichten TIMI-Flusses zwischen den beiden Gruppen. Alle Patienten der IABP-Gruppe und ein Patient der Kontrollgruppe erhielten eine IABP. Eine transthorakale Echokardiografie bei Aufnahme ergab eine mittlere linksventrikuläre

Ejektionsfraktion (LVEF) von  $27,1 \pm 2,1$  % ohne signifikante Unterschiede unter den Gruppen. Die hämodynamische Ausgangssituation der Patienten war vergleichbar und ausser des PCWP zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Die Dosierungen von Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin waren ebenfalls vergleichbar. Kein Patient wies ein hämodynamisch relevantes Klappenvitium oder mechanische Komplikation des akuten Myokardinfarkts auf, welche als Ausschlusskriterien definiert waren. Insgesamt war eine Mortalität von 29,5% (13 Patienten) unter den 40 Patienten zu beobachten, davon 7 Patienten in der IABP- und 6 Patienten in der Kontrollgruppe.

## **4.2 Vergleich der Randomisierungsgruppen (IABP-Gruppe vs. Kontroll-Gruppe)**

### **4.2.1 Effekt der IABP auf die Morbidität (APACHE II-Score)**

Für die Beurteilung der mit einem kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt assoziierten Morbidität wurden die Änderungen des APACHE II Scores als Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung im Sinne eines MODS vom initialen Zeitpunkt bis zum Tag 4 (96h) gemessen. (Abbildung 7). In der Kontrollgruppe lag der initiale APACHE II Score bei  $22,4 \pm 2,0$  und sank marginal auf  $20,0 \pm 2,4$  (Delta: 2,4 Punkte). In der IABP-Gruppe zeigten sich vergleichbare initiale APACHE II Scorewerte ( $21,0 \pm 2,8$ ), im Verlauf sanken diese auf  $18,2 \pm 3,7$ . Dieser moderate Abfall von 2,8 Punkten war nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Mortalität lag in beiden Gruppen vergleichbar hoch, mit 36,8 % (7 von 19 Patienten) in der IABP- und 28,6 % (6 von 21 Patienten) in der Kontrollgruppe ( $p = ns$ ). Eine Analyse der APACHE II Scores mit und ohne Dropouts ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ebenso zeigte die für die Ungleichverteilung der Infarktgrösse (maximale CK und maximales Troponin I) sowie Zeitunterschiede zwischen Beginn der Symptomatik und Eintritt des kardiogenen Schock adjustierte Analyse keine signifikanten Differenzen.

### **4.2.2 Effekt der IABP auf den Herzindex**

Der Herzindex verbesserte sich deutlich von  $1,7 \pm 0,1$  auf  $3,4 \pm 0,3$   $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  unter Standardtherapie während des Beobachtungszeitraumes (Abbildung 8). Der Einsatz der IABP erbrachte einen ähnlichen Anstieg des Herzindex von  $2,3 \pm 0,2$  auf  $3,3 \pm 0,2$   $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ , jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

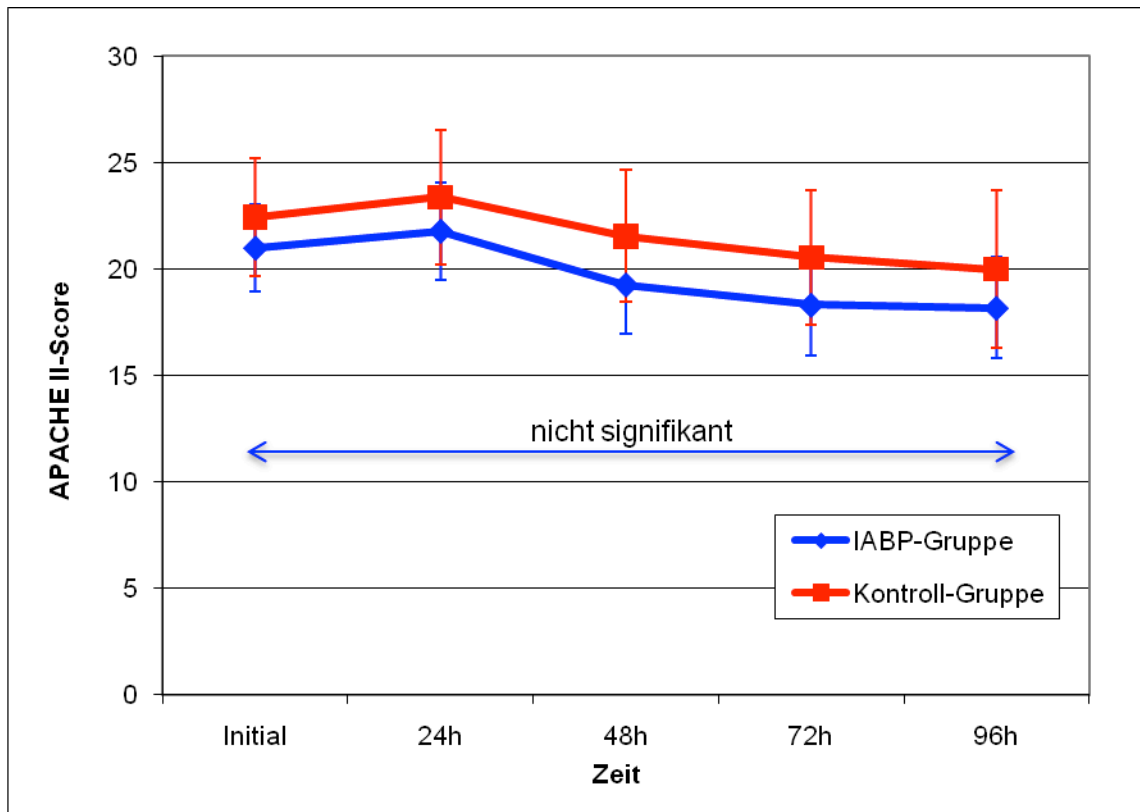


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des APACHE II-Scores für Patienten mit und ohne IABP im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

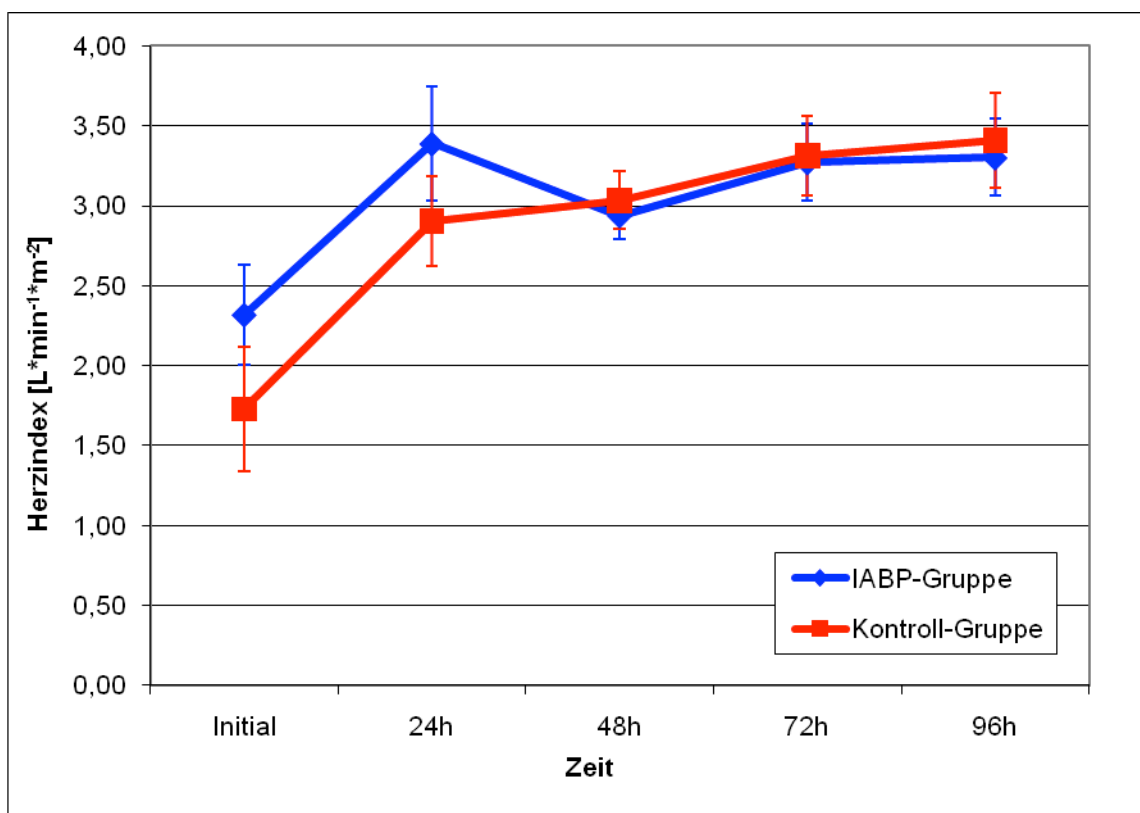


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des Herzindex für Patienten mit und ohne IABP im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$



#### 4.2.3 Einfluss der IABP auf die ventrikuläre Wandspannung (BNP)

BNP-Spiegel wurden initial und dann seriell täglich über vier Tage (96h) gemessen (Abbildung 9). Die Patienten ohne IABP zeigten nach initial  $615,2 \pm 206,4$  ng/ml einen Anstieg auf  $1362 \pm 458,9$  ng/ml im Beobachtungszeitraum. Der zusätzliche Einsatz der IABP in der Studiengruppe bewirkte einen signifikanten Abfall der BNP-Spiegel von  $822,0 \pm 267,6$  ng/ml auf  $551,7 \pm 131,6$  ng/ml am Tag 1 (24h) und  $510,7 \pm 73,9$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). Danach war ein Anstieg auf  $1122,6 \pm 398,7$  ng/ml im Beobachtungszeitraum zu sehen. In der IABP-Gruppe lag der BNP-Spiegel an den Tagen 2 und 3 (48 bzw. 72h) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ), was auf eine linksventrikuläre Entlastung hindeutet. Dafür spricht ein zeitlicher Zusammenhang des Abfalls in der IABP-Gruppe mit der durchschnittlichen Pumpdauer die IABP, mit einem Maximum bis 48 Stunden nach Einschluss, dem Ende der geplanten IABP-Pumpdauer und einem Minimum am Tag 4 (96h), einem Zeitpunkt, an dem nur noch wenige Patienten die IABP benötigten.

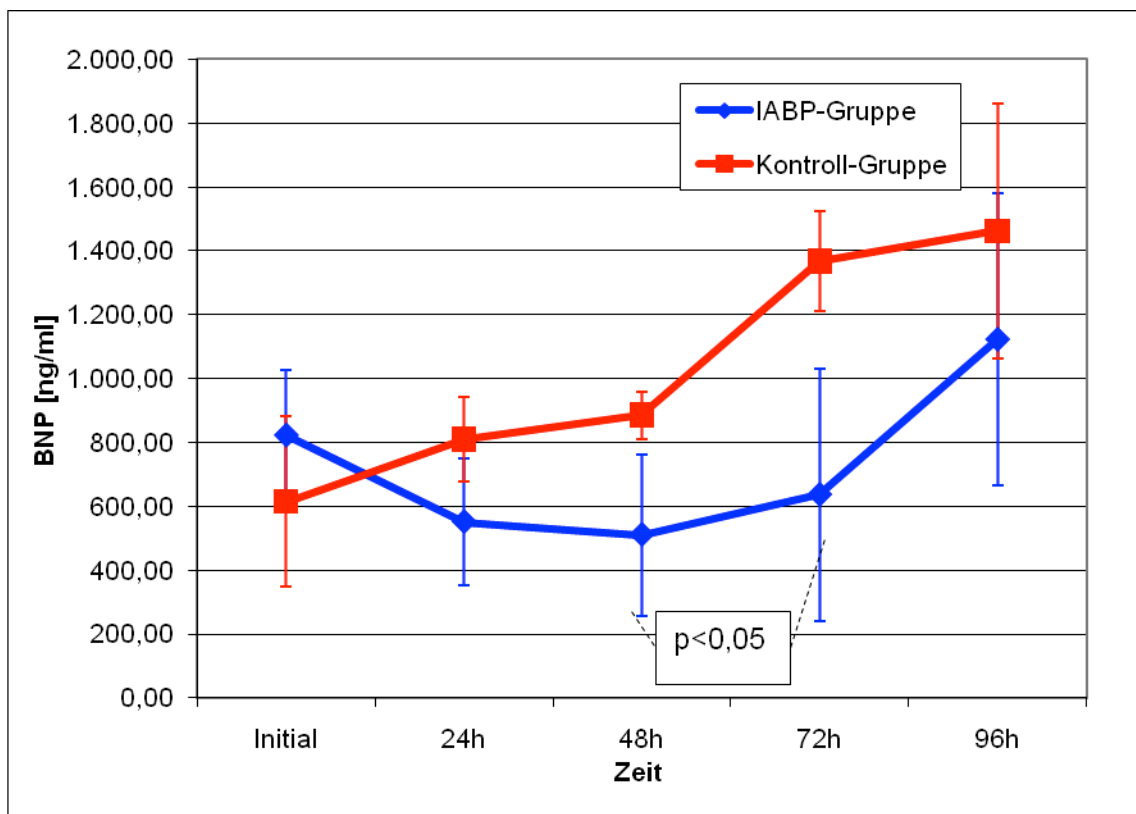


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des Serum-BNP-Spiegels für Patienten mit und ohne IABP im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

#### 4.2.4 Einfluss der IABP auf die Inflammation (Interleukin-6)

Die IL-6-Spiegel waren in beiden Gruppen erwartungsgemäß erhöht, was dem

Konzept der Aktivierung der systemischen Inflammation in Patienten mit kardiogenem Schock im Vergleich zum Normalwertebereich entspricht. Interleukin-6 als Maß der Inflammation bei kritisch Kranken kann durch die verbesserte Perfusion unter IABP einerseits reduziert, durch die andauernde Exposition großer Plastikoberflächen jedoch auch erhöht werden. Die Werte blieben im Verlauf erhöht und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 10).

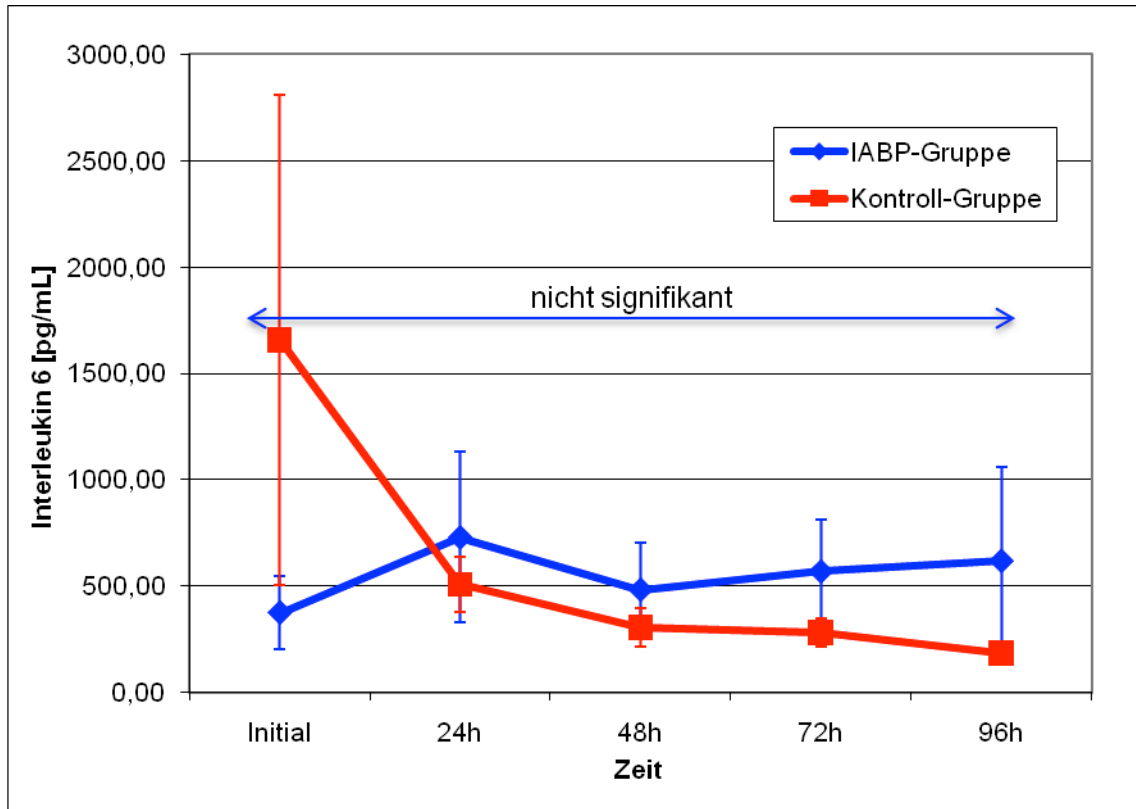


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des Serum-Interleukin-6-Spiegels für Patienten mit und ohne IABP im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

### 4.3 Vergleich der überlebenden mit den verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock

#### 4.3.1 Untersuchung zum APACHE II-Score bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock

Zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigte sich ein signifikanter Unterschied im APACHE II – Score zu jedem dargestellten Zeitpunkt mit höheren Werten in der Gruppe der Verstorbenen. Im zeitlichen Verlauf innerhalb dieser Gruppe war im Mittel ein initialer Wert von  $29,92 \pm 2,88$  zu beobachten, der nach 24 Stunden auf maximal  $31,15 \pm 2,90$  und im Verlauf auf  $30,64 \pm 3,88$  stieg. Bei den Überlebenden hingegen ein Abfall von initial  $18,11 \pm 1,66$  auf  $13,92 \pm 1,64$  nach 96 Stunden zur Darstellung.

Über einen Zeitraum von 4 Tagen (96h) liess sich ein Abfall von 4,19 Punkten bei den Überlebenden und ein Anstieg von 0,72 Punkten bei den Verstorbenen beobachten (Abbildung 11).

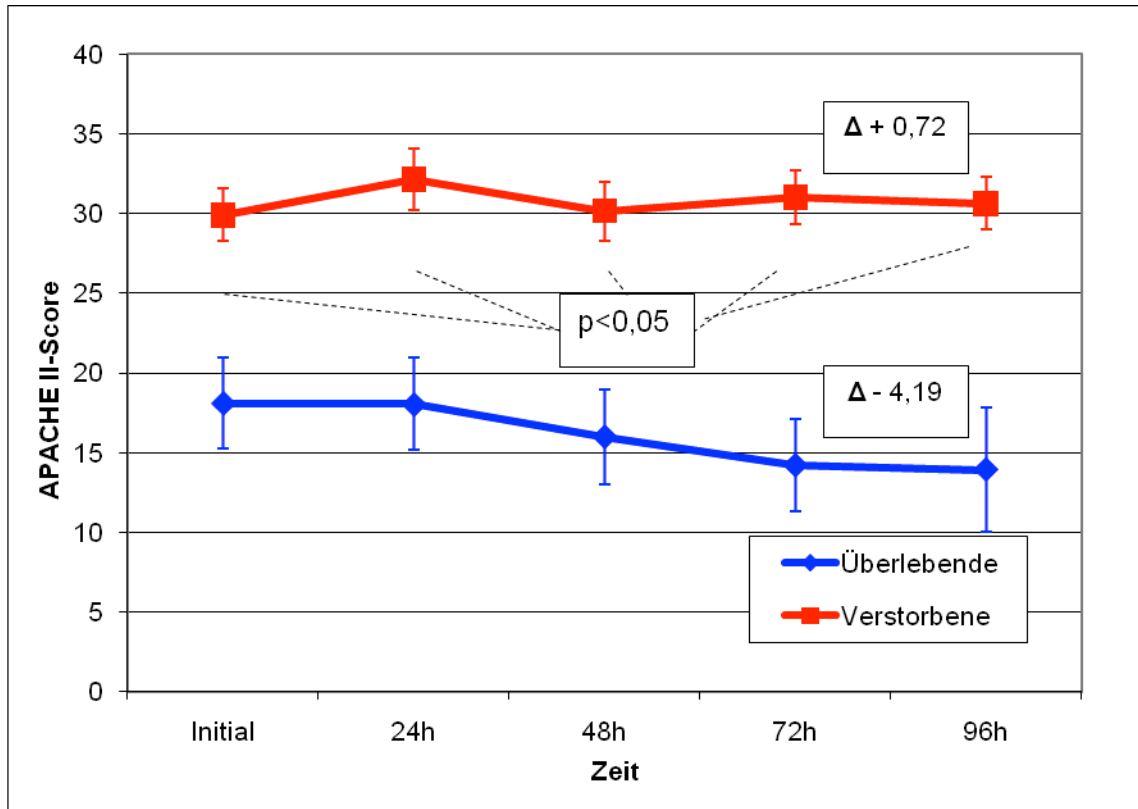
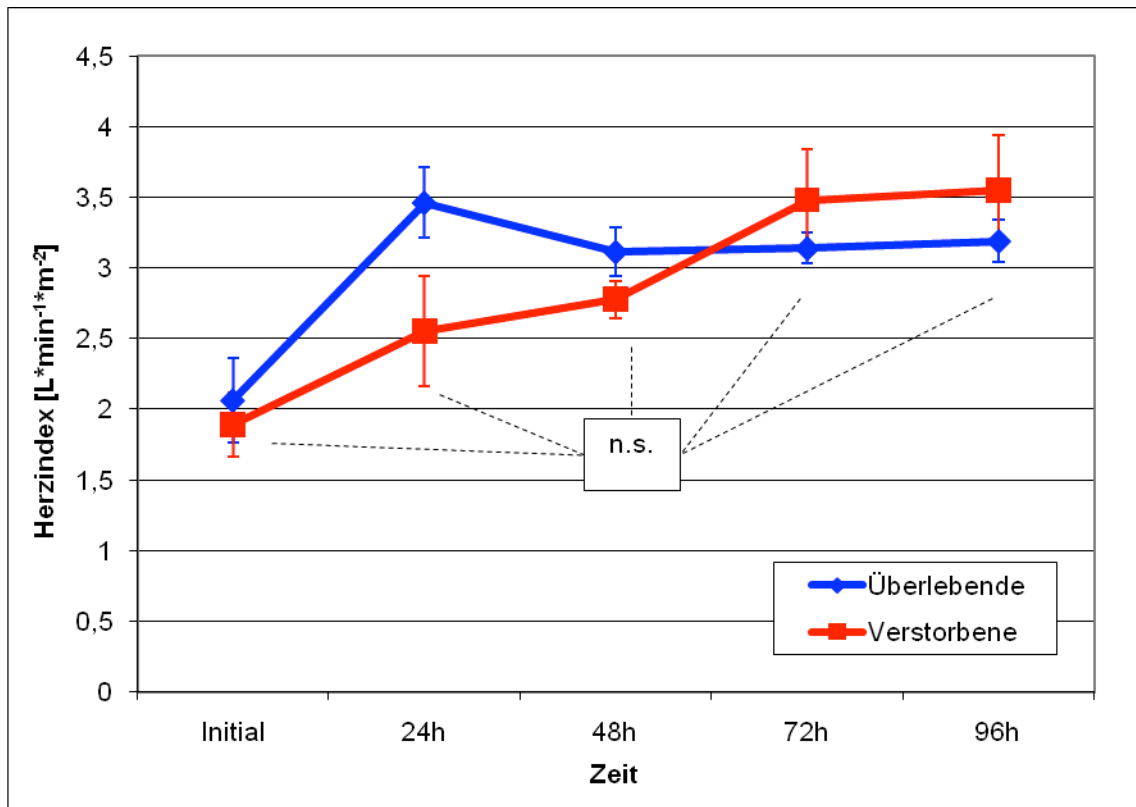


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf des APACHE II-Scores für überlebende und verstorbene Patienten im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

#### 4.3.2 Untersuchung zum Herzindex bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock

Der Herzindex verbesserte sich in beiden Gruppen von initial  $1,9 \pm 0,2$  auf  $3,6 \pm 0,4$   $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  für verstorbene Patienten bzw. von initial  $2,1 \pm 0,3$  auf  $3,2 \pm 0,2$   $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  für überlebende Patienten. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen liess sich zu keinem Zeitraum feststellen (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf des Herzindex für überlebende und verstorbene Patienten im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$**

#### 4.3.3 Untersuchung zur ventrikulären Wandspannung (BNP) bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock

In beiden Gruppen war effektiv ein Anstieg der BNP-Spiegel im Verlauf zu beobachten. Bei den Überlebenden war ein Anstieg von initial  $669,57 \pm 162,54$  ng/ml auf  $1216,81 \pm 332,56$  ng/ml zu beobachten, analog dazu bei den Verstorbenen von  $825,06 \pm 409,01$  ng/ml auf  $1466,62 \pm 616,35$  ng/ml. Eine signifikante Differenz innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf oder zwischen beiden Gruppen war nicht feststellbar (Abbildung 13).

#### 4.3.4 Untersuchung zur Inflammation (Interleukin-6) bei überlebenden und verstorbenen Patienten im kardiogenen Schock

Erwartungsgemäß lagen die Interleukin-6-Serum-Spiegel bei den Verstorbenen initial und im Verlauf signifikant höher im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden. In der Gruppe der Überlebenden zeigte sich eine deutliche Abnahme von initial  $373,16 \pm 139,50$  pg/ml auf  $168,49 \pm 48,71$  pg/ml. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb des Normbereichs (Medianer Normwert  $0,73$  pg/ml, Bereich  $0,50$ - $9,00$  pg/ml) (Chapman et al., 2010; Kokkonen et al., 2010) jedoch signifikant unterhalb der Werte der Gruppe der Verstorbenen (initial  $2710,12 \pm 2073,5$  pg/ml, 96h  $645,46 \pm 437,26$  pg/ml) (Abbildung 14).

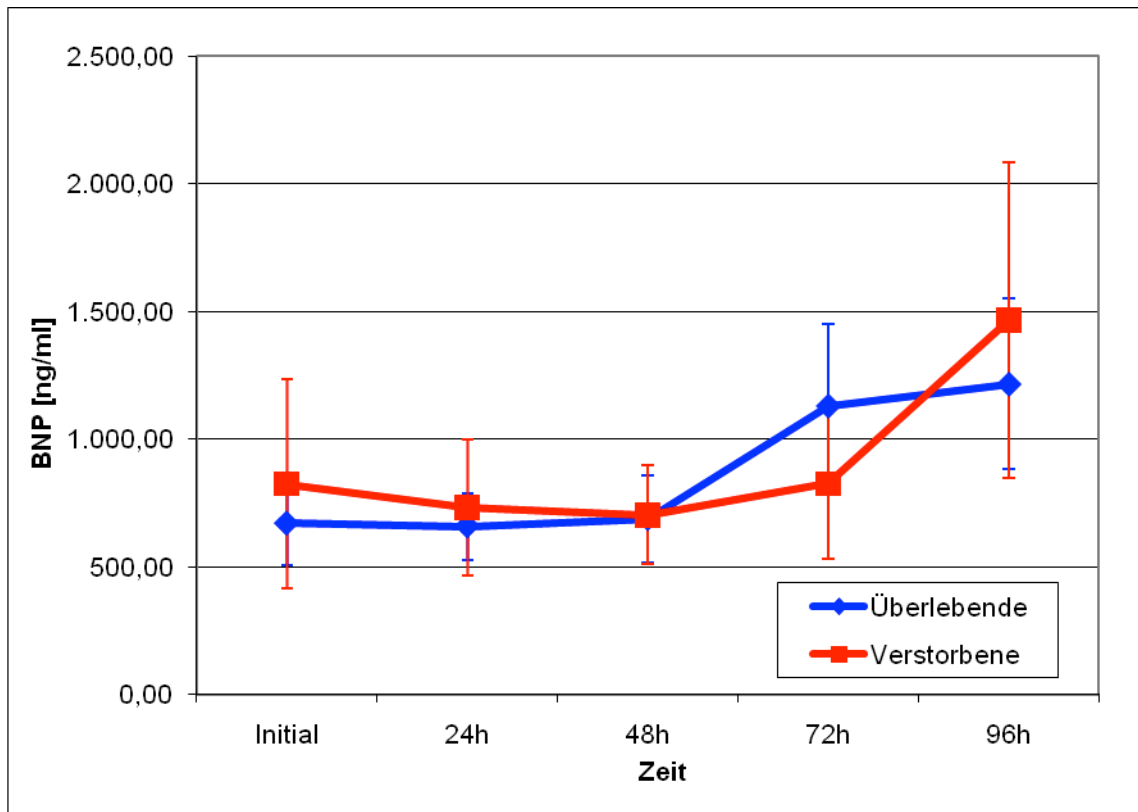


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf des Serum-BNP für überlebende und verstorbene Patienten im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

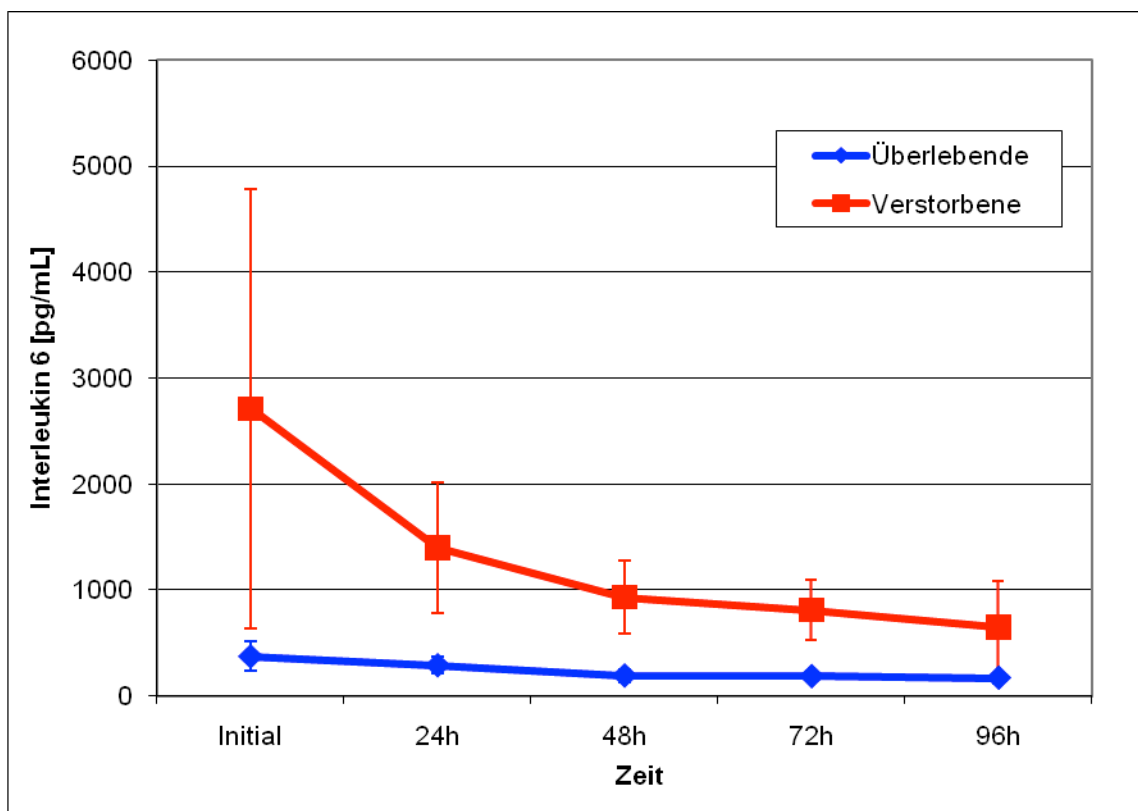
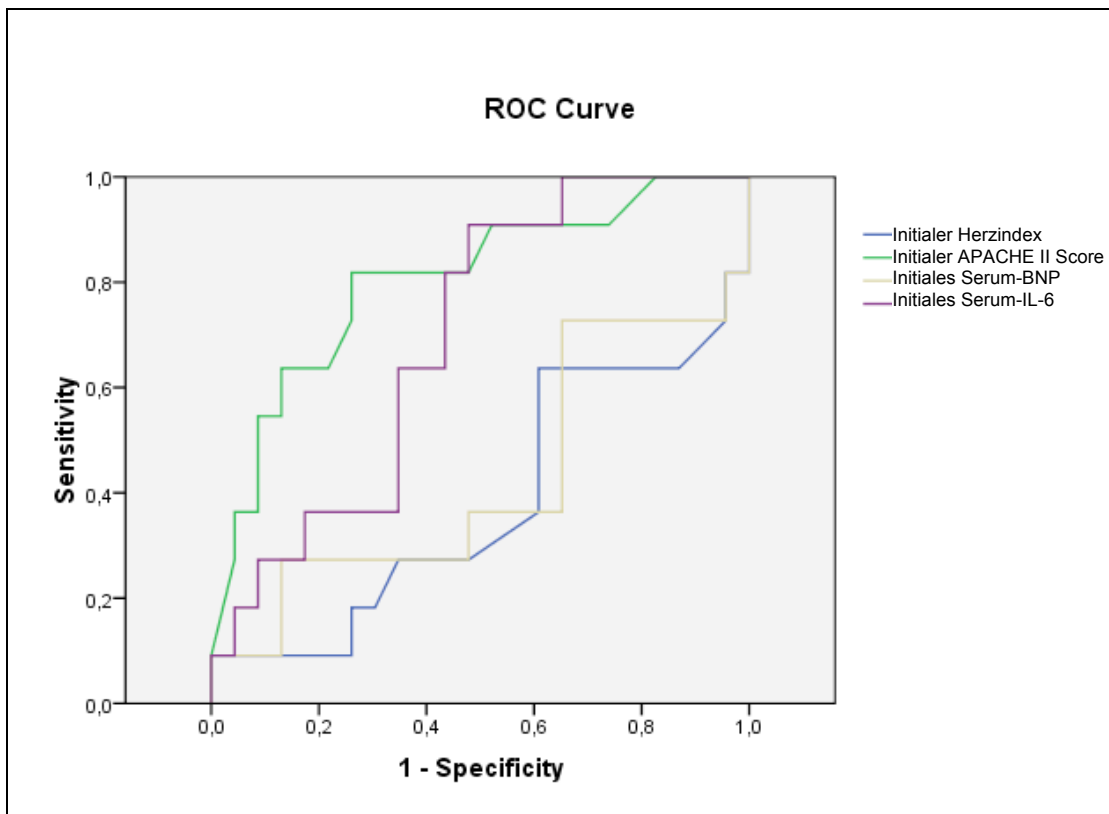


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf des Serum-Interleukin-6 für überlebende und verstorbene Patienten im kardiogenen Schock,  $\bar{x} \pm \text{SEM}$

#### 4.4 Prädiktion der Mortalität

##### 4.4.1 Prädiktion der Mortalität durch APACHE II-Score, Herzindex, BNP- und Interleukin-6-Spiegel

Die „Receiver operator characteristic“ (ROC) – Analyse, wie in Abbildung 15, dargestellt, demonstriert die relative Genauigkeit der initialen Werte bezüglich der Überlebens-Vorhersage dieser Patientengruppe. Der initiale APACHE II-Score weist hierbei die höchste Genauigkeit auf, Herzindex, Interleukin-6 und BNP folgen in absteigender Rangfolge. Tabelle 4 zeigt die Genauigkeitsdaten, ermittelt aus der Fläche unter der Kurve; Tabelle 4 bestätigt auch die größere Genauigkeit des APACHE II-Scores im Vergleich zu den anderen Parameter in der Vorhersage des Überlebens. Unter den anderen Parametern ist der CI der aussagekräftigste und BNP der unschärfste Prädiktor der Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock.



**Abbildung 15: ROC-Analyse für den initialen Herzindex, initialen APACHE II-Score, initialen BNP- und initialen Interleukin-6-Spiegel hinsichtlich der Prädiktion der Mortalität im kardiogenen Schock**

**Tabelle 4: ROC-Analyse zur Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion**

Variable, initialer Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Untere Grenze des 95%-CI	Obere Grenze des 95%-CI
APACHE II	0,850	0,074	<0,001	0,705	0,995
Herzindex	0,771	0,088	0,008	0,598	0,944
BNP	0,502	0,111	0,987	0,284	0,719
Interleukin-6	0,769	0,092	0,011	0,589	0,950

Bezüglich der einzelnen Parameter APACHE II-Score, Herzindex, BNP und IL-6 wurde weiterhin geprüft, inwiefern es bezüglich der Mortalitätsprädiktion einen Unterschied zwischen dem jeweils ersten verfügbaren Wert, dem Maximalwert über 96h und dem Mittelwert über 96h gibt.

#### 4.4.2 Prädiktion der Mortalität durch den APACHE II-Score bei Patienten im kardiogenen Schock

Bezüglich des APACHE II-Scores zeigen sich nur geringfügige Unterschiede in der Genauigkeit der Prognoseabschätzung. Der initiale Wert, sowie der maximale und mittlere Verlaufswert schätzen die Mortalität ähnlich genau und signifikant ab (Tabelle 5, Abbildung 16).

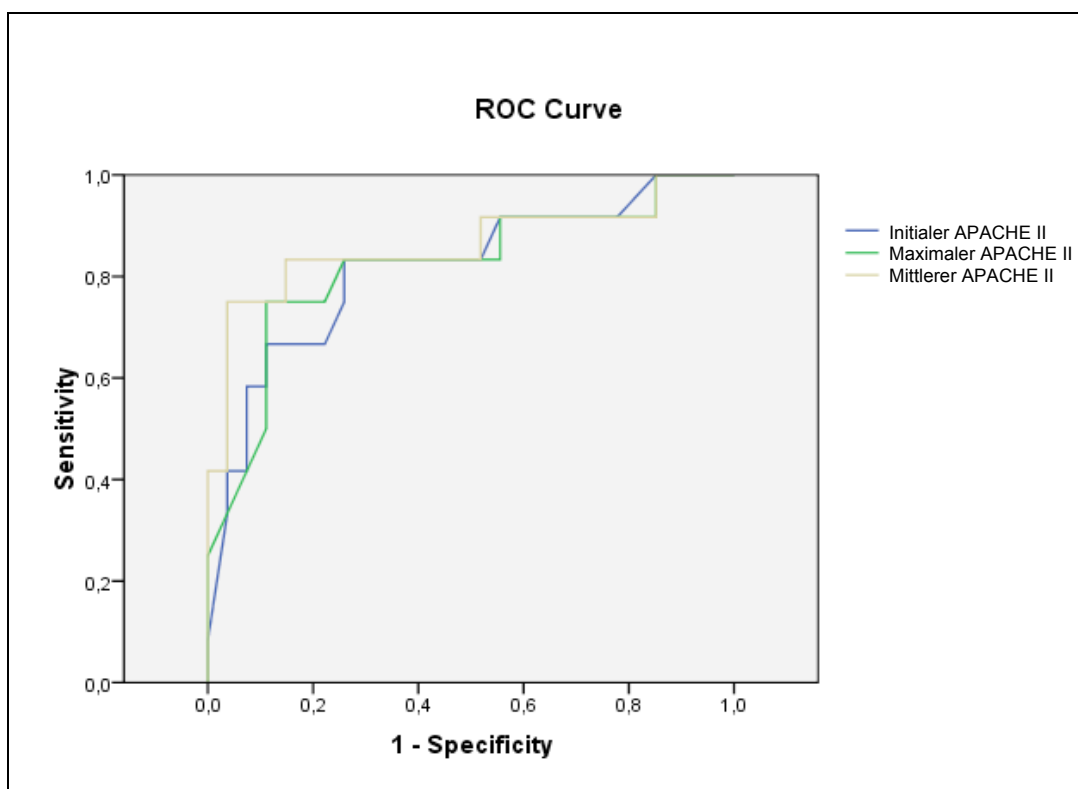


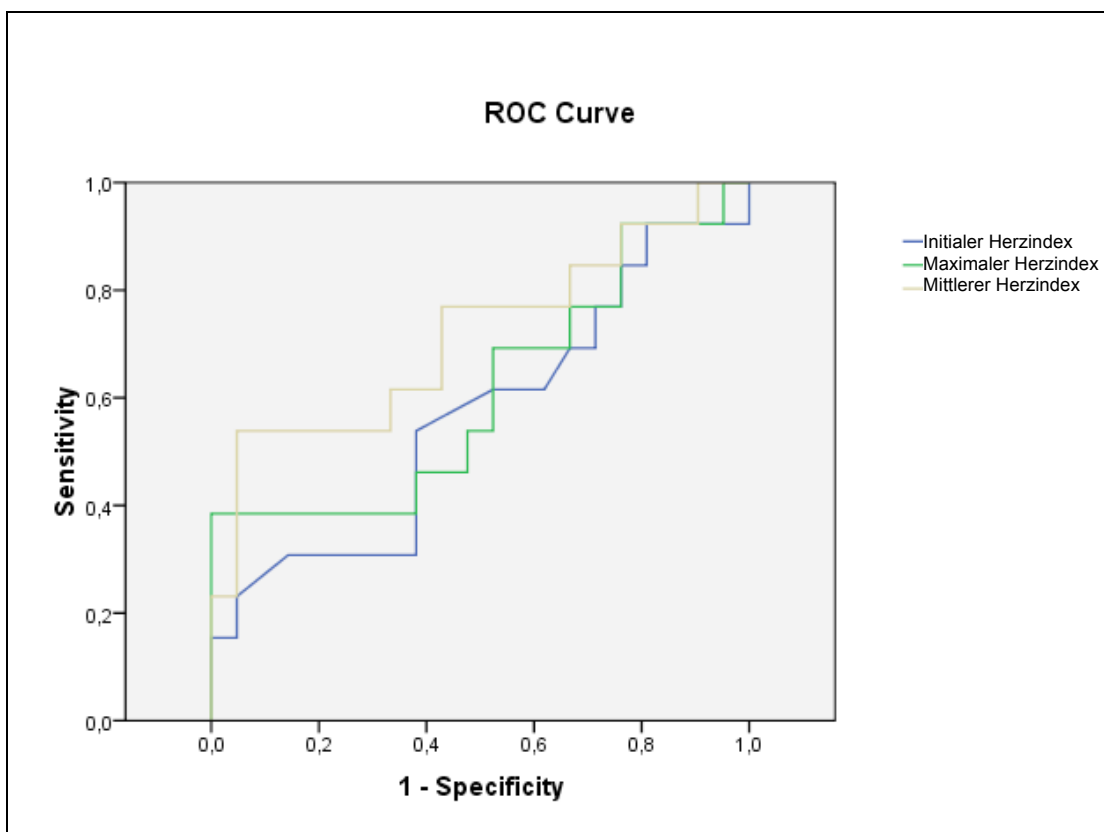
Abbildung 16: ROC-Analyse für den initialen, den maximalen und den mittleren APACHE II-Score hinsichtlich Prädiktion der Mortalität im kardiogenen Schock

**Tabelle 5: ROC-Analyse zur Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion des APACHE II-Scores zu verschiedenen Zeitpunkten**

APACHE II	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Untere Grenze des 95%-CI	Obere Grenze des 95%-CI
initial	0,816	0,079	0,002	0,661	0,972
Maximal	0,821	0,081	0,002	0,662	0,980
Mittelwert	0,861	0,078	0,002	0,708	1,014

#### 4.4.3 Prädiktion der Mortalität durch den Herzindex bei Patienten im kardiogenen Schock

Wie einleitend schon gezeigt ist die Trennschärfe des Herzindexes geringer als die des APACHE II-Scores. Der initiale und mittlere Herzindex zeigen eine deutlich höhere Genauigkeit als der maximale Herzindex im Beobachtungszeitraum (Tabelle 6, Abbildung 17).



**Abbildung 17: ROC-Analyse für den initialen, den maximalen und den mittleren Herzindex hinsichtlich Prädiktion der Mortalität im kardiogenen Schock**

**Tabelle 6: ROC-Analyse zur Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion des Herzindex**



zu verschiedenen Zeitpunkten					
Herzindex	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Untere Grenze des 95%-CI	Obere Grenze des 95%-CI
initial	0,771	0,088	0,008	0,598	0,944
Maximal	0,612	0,107	0,280	0,402	0,821
Mittelwert	0,714	0,098	0,038	0,523	0,906

#### 4.4.4 Prädiktion der Mortalität durch den BNP-Spiegel bei Patienten im kardiogenen Schock

Die BNP-Spiegel einzeln betrachtet sind sehr ungenau, was die Prädiktion der Mortalität angeht. Dies spiegelt sich in einer geringen Fläche unter der Kurve wieder. Eine Fläche von 0,5 entspricht einer zufälligen Zuordnung, das heißt Flächen um und unter 0,5 sind für die genaue Zuordnung bezüglich der Fragestellung nicht geeignet (Tabelle 7, Abbildung 18).

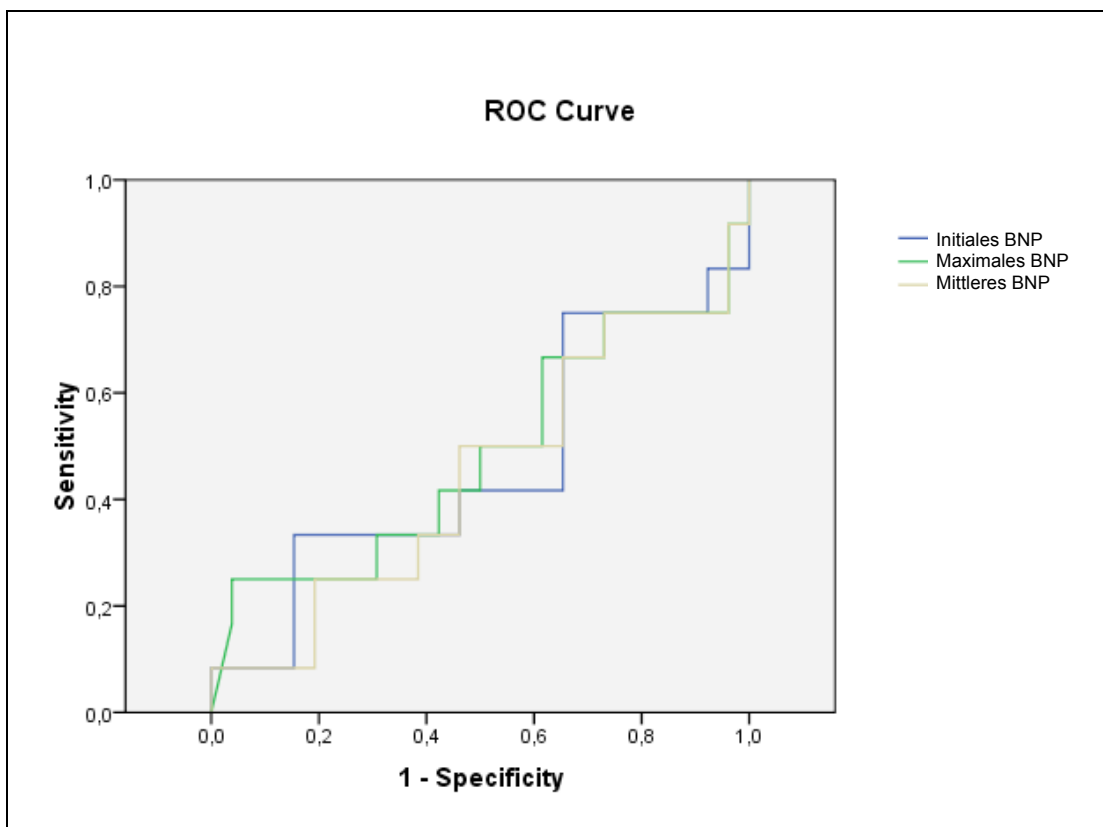


Abbildung 18: ROC-Analyse für den initialen, den maximalen und den mittleren BNP-Serumspiegel hinsichtlich Prädiktion der Mortalität im kardiogenen Schock

Tabelle 7: ROC-Analyse zur Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion des BNP-

Spiegels zu verschiedenen Zeitpunkten					
BNP	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Untere Grenze des 95%-CI	Obere Grenze des 95%-CI
initial	0,462	0,110	0,706	0,246	0,677
Maximal	0,484	0,112	0,875	0,265	0,703
Mittelwert	0,446	0,106	0,593	0,238	0,653

#### 4.4.5 Prädiktion der Mortalität durch den IL-6-Spiegel bei Patienten im kardiogenen Schock

Zwischen den Genauigkeiten zur Mortalitätsprädiktion gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten nur geringe Unterschiede. Wie weiter oben bereits erwähnt, reiht sich das Interleukin-6 hier hinter dem APACHE II-Score auf einer vergleichbaren Genauigkeitsebene mit dem Herzindex ein (Tabelle 8, Abbildung 19).

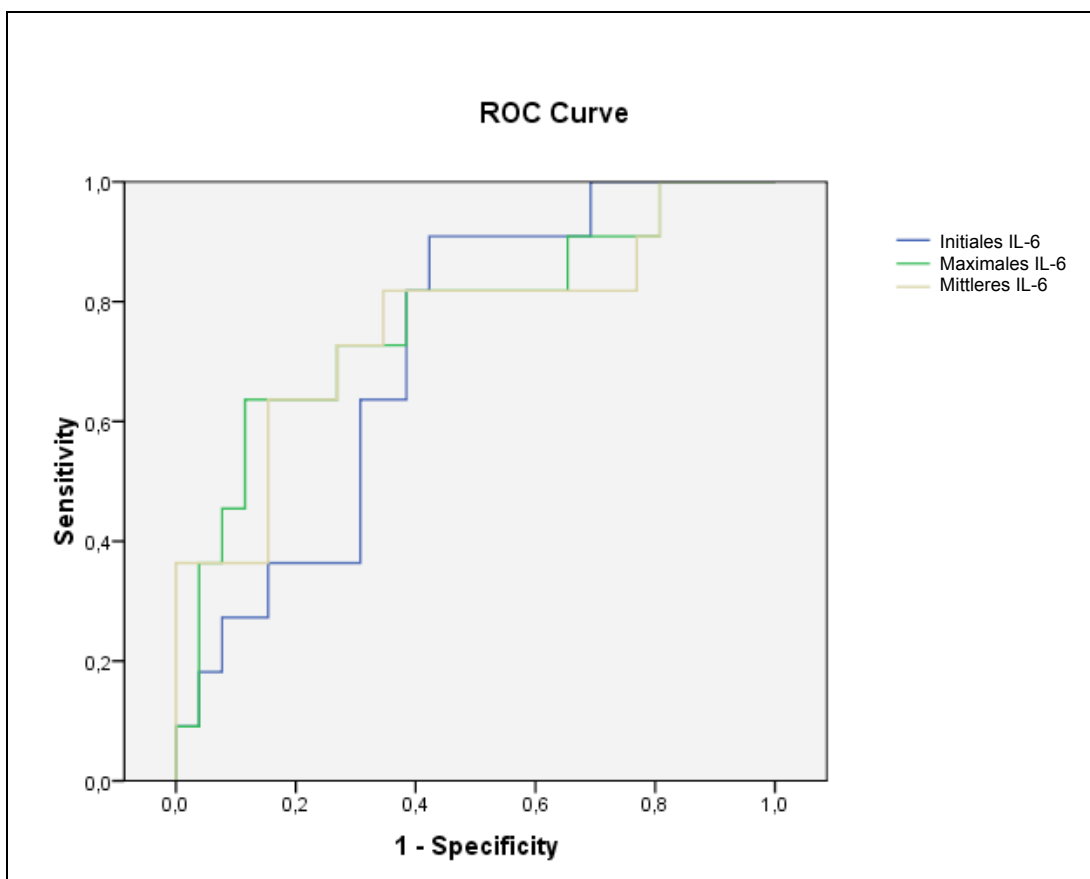


Abbildung 19: ROC-Analyse für den initialen, den maximalen und den mittleren IL-6-Serumspiegel hinsichtlich Prädiktion der Mortalität im kardiogenen Schock

Tabelle 8: ROC-Analyse zur Genauigkeit der Mortalitätsprädiktion des IL-6-

<b>Spiegels zu verschiedenen Zeitpunkten</b>					
IL-6	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Untere Grenze des 95%-CI	Obere Grenze des 95%-CI
initial	0,720	0,085	0,036	0,553	0,888
Maximal	0,769	0,090	0,011	0,592	0,946
Mittelwert	0,759	0,094	0,014	0,574	0,944

## 5 Diskussion

### 5.2 Allgemeine Betrachtung

In der Literatur zur Therapie des kardiogenen Schocks nach Myokardinfarkt wurden bis vor nicht allzu langer Zeit vorherrschend mehrere positive Effekte des Einsatzes der IABP beschrieben.

Moulopoulos et al., 1986 berichten über 52 Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt, die nicht-randomisiert aufgeteilt wurden in eine IABP-Gruppe mit 34 Patienten und eine Kontroll-Gruppe mit 18 Patienten. In letzterer verstarben 15 Patienten (83,3%), in der IABP-Gruppe 24 (70,6%). Der geringeren Mortalität in der IABP-Gruppe standen jedoch keine messbaren hämodynamischen Effekte (MAP, Urinausscheidung) gegenüber. Daten aus dem SHOCK-Trial Registry deuten auf eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit für Patienten eine IABP nach primärer Thrombolyse oder früh revaskularisiert wurden (Sanborn et al., 2000).

Eine Meta-Analyse zum Einsatz der IABP im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt zeigte eine signifikante Mortalitätsreduktion (RR 0,72, 95% CI 0,60-0,86), jedoch auch deutlich vermehrte leichte (RR 1,71, 95% CI 1,03-2,85) und schwere (RR 4,01, 95% CI 2,66-6,06) Blutungskomplikationen (Bahekar et al., 2011).

Die Gruppen um Liakopoulos et al., 2010 und um Bonios et al., 2010 konnten im Tiermodell und klinisch eine Nachlastsenkung und Steigerung der Koronarperfusion nachweisen.

Einen weiteren Aspekt stellt der Einfluß der IABP auf die Inflammation dar. Im Endotoxin-Tiermodell konnte kein Nachweis des IABP-Einsatzes auf die systemische Inflammation, gemessen am Laktat Spiegel als Surrogatmarker, erbracht werden (Engoren et al., 2004). In einer klinischen Studie wurden Patienten mit geplanter aortokoronarer Bypass-OP randomisiert präoperativ der IABP- und der Kontroll-Gruppe zugeteilt. Über einen Zeitraum von präoperativ bis 24 Stunden postoperativ liessen sich zwischen den Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich pro- (IL-2, IL-6, IL-8), antiinflammatorischer (IL-10) Zytokine und Endothelfunktionsmarkern (VEGF, MCP-1) feststellen (Onorati et al., 2009).

Im weiteren Verlauf dieser Diskussion werden die erwähnten Aspekte (Einfluss der IABP auf Hämodynamik, Einfluss der IABP auf die Nachlast, Einfluss der IABP auf die Inflammation, Einfluss der IABP auf die Prognose, Sicherheit der IABP) sowie Einfluss der IABP auf die Morbidität anhand der eigenen Daten und im Vergleich mit der Literatur untersucht.

## 5.2 Übersicht über die Studienpopulation

Zwischen März 2003 und Juni 2004 wurden in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III an der Marthin-Luther-Universität Halle-Wittenberg alle Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die entweder primär aufgenommen oder sekundär zuverlegt worden waren, auf das Auftreten eines kardiogenen Schocks hin überprüft. Es wurden insgesamt 45 Patienten identifiziert („Intent-to-treat-Gruppe“), die innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten eines Myokardinfarktes einen kardiogenen Schock entwickelten, welcher bei Erstkontakt in der Klinik für Innere Medizin III seit maximal 24 Stunden bestand. Alle eingeschlossenen Patienten („Per-Protokoll-Gruppe“) wurden randomisiert entweder der Kontroll-Gruppe (21 Patienten) oder der IABP-Gruppe (19 Patienten) zugewiesen. Im Verlauf mussten fünf Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden (Verlegung von der ITS, Schock-Kriterien nicht hinreichend erfüllt, technischer Defekt bei der Datenerfassung). Unter den 40 Patienten der ausgewerteten Studienpopulation („Per-Protokoll-Gruppe“) befanden sich 31 Männer, dies entspricht 78% der Gesamtpopulation, deren Durchschnittsalter bei 64,2 Jahren lag.

An kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich eine Prävalenz von 37,5% bezüglich Nikotinabusus, 45% bezüglich arterieller Hypertonie, 7,5% bezüglich einer Fettstoffwechselstörung, 50% bezüglich eines Diabetes mellitus, 20% bezüglich einer vorbestehenden Herzinsuffizienz und 22,5% bezüglich eines vorherigen Myokardinfarktes. Insgesamt wiesen 37 Patienten oder 92,5% der Population mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Der Body Mass Index lag im Mittel bei 27,8 kg/m<sup>2</sup> mit einer Spannbreite von 20,1 bis 31,5 kg/m<sup>2</sup>.

90% der Patienten wurden einer PTCA zugeführt, bei 85% (34 Patienten) wurde ein Stent implantiert. Auf der Intensivstation war in 21 Fällen eine nicht-invasive oder invasive Beatmung notwendig, in allen Fällen kamen Katecholamine – allen voran Noradrenalin und Dobutamin – zur medikamentösen Unterstützung der Hämodynamik zum Einsatz.

## 5.3 IABP, Morbidität (APACHE II) und kardiogener Schock

In dieser Population von Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt zeigte sich der APACHE II-Score in der IABP-Gruppe initial bei 21,0 ± 2,8, in der Kontrollgruppe bei 22,4 ± 2,0 – eine vergleichbare Morbidität. Im Verlauf war eine Reduktion auf 18,2 ± 3,7 bzw. 20,0 ± 2,4 zu beobachten. Weder im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Studiengruppe noch zwischen den beiden Studiengruppen liess sich ein signifikanter Unterschied zeigen.

Die Mortalität lag vergleichbar und ohne signifikanten Unterschied bei 36,8% in der

IABP- und 28,6% in der Kontroll-Gruppe.

Ein Einfluss der IABP als zusätzliche Maßnahme zur Standardtherapie im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt liess sich anhand des APACHE II-Scores nicht darstellen, somit ist auch nicht von einer zusätzlichen Reduktion der Krankheitsschwere und günstigen Beeinflussung der Entwicklung und Unterhaltung eines SIRS bzw. MODS auszugehen. Ein Einfluss auf die Mortalität liess sich nicht zeigen, die Mortalität der IABP-Gruppe entspricht den Ergebnissen von Torchiana et al., 1997, die für diese Patienten eine Mortalität von 38,2% berichten sowie den Ergebnissen von Knaus et al., 1985 mit 33%.

In der Betrachtung der Mortalität zeigte sich hingegen ein initialer Score-Wert von  $18,1 \pm 1,7$  in der Gruppe der Überlebenden und von  $29,9 \pm 2,9$  für die Verstorbenen. Unter der Therapie war über den Beobachtungszeitraum von 4 Tagen, 96 Stunden, ein Abfall des Scores von 4,2 Punkten auf  $13,9 \pm 1,6$  bei den Überlebenden und sogar ein Anstieg des Scores um 0,7 Punkte auf  $30,6 \pm 3,9$  bei den Verstorbenen ersichtlich. Initial und zu jedem Zeitpunkt im Verlauf liess sich somit ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen darstellen.

Pilz und Werdan konnten zeigen, dass in Patientenkollektiven mit Sepsis und mit Hochrisiko-ACB der Abfall des APACHE II-Scores von  $> 4$  Punkten über 4 Tage positiv mit dem Überleben korreliert ist (Pilz et al., 1990, 1996; Werdan et al., 2007). Der hier initial vorhandene und im Verlauf größer werdende Unterschied spricht für den Nutzen des APACHE II-Scores bei Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt, da auch hier ein Abfall von  $> 4$  Punkten über 4 Tage mit einem verbesserten Überleben korreliert war. Zusätzlich war bereits der erste initial erhältliche APACHE II-Score prognostisch wertvoll.

Der APACHE II-Score scheint auch für Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt ein praktisches Werkzeug zur Abschätzung der Krankheitsschwere, des Ansprechens auf Therapie und der Prognose zu sein. Verglichen mit den bisher untersuchten Populationen mit v.a. septischen Krankheitsbildern (Pilz et al., 1990, 1996) erscheint die hier untersuchte Gruppe heterogener bezüglich der Krankheitsschwere – somit auch heterogener bezüglich des APACHE II-Scores. Dies zeigte sich ebenfalls in Subgruppen-Analysen des SHOCK Trial Registry (Menon et al., 2000a, 2000b).

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,85, dies entspricht der in der ursprünglichen Publikation zum APACHE II-Score ermittelten AUC in der Subgruppe Kardiogener

Schock von 0,86 (Knaus et al., 1985). Weitere Autoren berichten für gemischte kardiologische Patientenkollektive von AUC-Werten zwischen 0,75 und 0,86 (Teskey et al., 1991; Ho et al., 2006, 2007).

Im vorliegenden Kollektiv lässt sich eine Grenze für den APACHE II-Score von 25 Punkten ermitteln, ab der das Mortalitätsrisiko sprunghaft ansteigt.

#### **5.4 IABP, Herzindex und kardiogener Schock**

Der Herzindex in beiden Studiengruppen stieg innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich aus dem Bereichs des Schocks heraus an, von  $2,32 \pm 0,31$  l/min in der IABP-Gruppe auf  $3,39 \pm 0,36$  l/min und von  $1,73 \pm 0,39$  l/min in der Kontrollgruppe auf  $2,90 \pm 0,28$  l/min. Ein zusätzlicher Effekt der IABP auf den Herzindex in Form etwa eines signifikant höheren Wertes liess sich nicht darstellen. Dies widerspricht den Ergebnissen früherer Autoren (Nanas et al., 1994; Torchiana et al., 1997), welche von einer Reduktion der Mortalität bei präoperativer perkutaner IABP-Implantation in ACS-Patienten mit Indikation zur operativen Revaskularisation auf 10% (1168 Patienten, 117 Todesfälle) berichten, wobei es sich bei diesen Kollektiven nicht um randomisierte Studien handelte.

Eine Arbeit von Thiele et al., 2005, in der randomisiert die hämodynamischen Effekte der IABP mit einem linksventrikulären, chirurgisch implantiertem Unterstützungssystem bei Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt verglichen wurden, zeigte keine signifikante hämodynamische Verbesserung in der IABP-Gruppe. Der Herzindex vor und nach Inbetriebnahme der IABP verbesserte sich unwesentlich von 1,5 l/min um 0,2 l/min auf 1,7 l/min. Die weiteren dort erfassten Hämodynamik-Parameter wie Blutdruck, Cardiac Power Index, SVR, Herzfrequenz und ZVD zeigten in der IABP-Gruppe keine signifikante Veränderung.

Im Vergleich Überlebender und Verstorbener zeigt sich ein signifikant höherer Herzindex nach 24 Stunden in der Gruppe der Überlebenden ( $3,46 \pm 0,25$  l/min vs.  $2,55 \pm 0,39$  l/min), im weiteren Verlauf konnte jedoch kein weiterer signifikanter Unterschied gezeigt werden.

In einer großen Metaanalyse von Sjauw et al., 2009 wurde eine Abhängigkeit des IABP-Effektes von der zugrundeliegenden Intervention nachgewiesen. Bei fehlender Reperfusion ist eine Reduktion der Mortalität von 29%, bei Thrombolyse eine Reduktion von 18% und bei primärer PCI eine Zunahme der Mortalität um 6% zu beobachten.

In der TRIUMPH-Studie war der nicht-randomisierte Einsatz bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock mit keinen Einfluß auf die 30-Tage-Mortalität (IABP: 44,7 vs. Keine IABP 46,2%;  $p=0,77$ ) assoziiert (Alexander et al., 2007; Katz et

al., 2009). Daten des nationalen US-amerikanischen Myokardinfarkt-Registers NRMI-2 zeigen für den Einsatz einer IABP eine Sterblichkeit von 47,0% im Gegensatz zu 41,9% ohne IABP ( $p < 0,01$ ) (Barron et al., 2001).

### **5.5 IABP, Nachlast und kardiogener Schock**

In der IABP-Gruppe ist im Verlauf eine rasche Abnahme der BNP-Serum-Spiegel zu beobachten. An Tag 2 und 3 (48 und 72 Stunden) war ein signifikant niedrigeres Niveau im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht. Zum Zeitpunkt 72h lag der BNP-Spiegel absolut bereits höher als zum Zeitpunkt 48h und stieg weiter an.

Eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung infolge eines erhöhten end-systolischen oder end-diastolischen Volumens führt bereits zu einer vermehrten BNP-Freisetzung (Rudiger et al., 2006).

Absolut gesehen liegen die BNP-Spiegel in beiden Studiengruppen zu jedem Zeitpunkt oberhalb des Normwertes ( $< 100$  ng/ml) und oberhalb der als Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz akzeptierten Grenze von 400 ng/ml. Diese erhöhten Spiegel können Folge der infarkt-bedingten ventrikulären Dysfunktion, ähnlich anderer Ursachen akuter ventrikulärer Dysfunktion, sein.

Die Abnahme des BNP-Spiegels zwischen den Tagen 2 und 3 und der Wiederanstieg nach Entfernen der Pumpe verlaufen zeitlich parallel mit dem Einsatz der IABP und der mittleren Pumpdauer von 42 Stunden, so dass ein erfolgreiches „ventricular unloading“ als Faktor postuliert werden kann.

Zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen konnte kein relevanter Unterschied beobachtet werden, dementsprechend gering fällt die Prädiktionsgenauigkeit der BNP-Spiegel bezüglich der Mortalität aus. Für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz konnten Grabowski et al., 2007, für Patienten mit akutem STEMI konnten Gheorghiade et al., 2006 eine allenfalls geringe Korrelation der BNP-Spiegel mit der Mortalität feststellen.

### **5.6 IABP, systemische Inflammation und kardiogener Schock**

Interleukin-6 als Marker der systemischen Inflammation kritisch Kranker zeigt sich in beiden Studiengruppen erhöht, in der IABP-Gruppe initial  $374,96 \pm 169,14$  pg/ml, in der Kontrollgruppe  $1656,95 \pm 1152,70$  pg/ml. Im weiteren Verlauf war weder innerhalb einer Gruppe noch zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied festzustellen. Die IL-6-Serum-Spiegel verliefen in beiden Gruppen auf erhöhtem Niveau. Im Gegensatz dazu zeigen sich bezüglich des Überlebens signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen initial als auch zu jedem Zeitpunkt des Beobachtungszeitraumes von vier Tagen. Unter anderen zeigten Mueller et al., 2006 und Chong et al., 2007, dass bei Patienten mit akuter dekompensierter



Herzinsuffizienz erhöhte systemische Inflammationsmarker wie CRP, IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  nachzuweisen sind.

Hochman, 2003 zeigte den Zusammenhang erhöhter inflammatorischer Zytokine und einer schlechten Prognose der betroffenen Patienten. Analog dazu veröffentlichten Geppert et al., 2002 dass Patienten im MODS auf Basis eines kardiogenen Schocks ebenfalls hohe Interleukin-6-Spiegel aufweisen.

Die Gruppe um Onorati et al., 2009 wies für Patienten nach aortokoronarer Bypass-OP nach, dass es unter IABP-Einsatz nicht zum Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine (darunter auch IL-6), sondern sogar zum Anstieg anti-inflammatorischer Zytokine kam.

Engoren et al., 2004 untersuchten im Tiermodell am Schwein die Endothelaktivierung im Endotoxin-Schock als Marker einer systemischen Inflammation und konnten ebenfalls keine nachteiligen Effekte in der IABP-Gruppe darstellen.

Diese Befunde konnten in der aktuellen Studie einerseits nachvollzogen werden und andererseits gezeigt werden, dass Interleukin-6 sowohl initial als auch im Verlauf ein prognostisch wichtiger Prädiktor ist. Wichtig ist jedoch, dass der Einsatz der IABP weder einen günstigen noch einen nachteiligen Effekt auf die Inflammation zeigte.

### **5.7 Sicherheit der IABP**

Typische IABP-assoziierte Komplikationen wie transfusionspflichtige Blutungen oder Extremitätenischämien traten in der untersuchten Patientenpopulationen nicht auf.

In der Literatur finden sich weiterhin als leichte Komplikationen Thrombozytopenien und Hämolysen sowie als schwerwiegende Komplikationen Gefäßverletzungen der Aorta (Dissektion, Intimalazeration, Aortenwandhämatom), Embolien (renal, peripher, testikulär bei Männern) und Ballonruptur mit der Gefahr der Gasembolie (Weber et al., 1974). Gottlieb et al., 1984 zeigten in einer retrospektiven Analyse 206 konsekutiver Patienten (105 perkutane, 101 chirurgische IABP-Implantationen) einen Anteil von 42 Patienten (20,3%) mit Gefäßverletzungen, davon 21 operationspflichtige Verletzungen (10,2%). Als führende Risikofaktoren dafür konnten eine vorbestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit (50 Patienten, 24,3%), die perkutane Implantation der IABP (33 perkutan vs. 17 chirurgisch) sowie das weibliche Geschlecht bei Patienten ohne PAVK (15,5% bei Frauen vs. 3,5% bei Männern) identifiziert werden. In einer weiteren retrospektiven Studie untersuchten Wasfie et al., 1988 in 733 Patienten mit IABP-Therapie die Subgruppe der 132 diabetischen Patienten, von denen 81 entweder Insulin oder eine orale antidiabetische Therapie erhielten. Während in der Gruppe der Nicht-Diabetiker in 14% Gefäßkomplikationen auftraten, waren bei den oral antidiabetisch therapierten Diabetikern in 18%, bei den mit Insulin behandelten Patienten sogar in 34% Gefäßläsionen zu beobachten.

### **5.8 Prognose im kardiogenen Schock**

Die in der untersuchten Gruppe beobachtete Mortalität von 29,5 % (13 Patienten) lag im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren in einem niedrigen Bereich. Diese berichten von Mortalitäten zwischen 50 und 80 % (Hochman et al., 1999; Webb et al., 2000). In der IABP-Gruppe lag die Mortalität bei 36,8 % (7 Patienten) im Vergleich zu 28,6 % (6 Patienten) in der Kontrollgruppe. Wie weiter oben bereits beschrieben, zeigte sich oberhalb eines APACHE II-Scores von 25 Punkten ein deutlicher Anstieg der Mortalität auf 50% innerhalb der Gruppe, verglichen mit 11,1% innerhalb der Gruppe derer unter 25 APACHE II-Punkten. Diese Größenordnung entspricht den Ergebnissen der Originalpublikation zum APACHE II-Score, in der die Autoren für nicht-operative Patienten mit einem APACHE II-Score von 25 bis 29 Punkten eine Krankenhaussterblichkeit von 55 % berichteten. Innerhalb dieser Originalpublikation wurde für 24 der insgesamt 5030 Patienten die Hauptdiagnose Herzversagen durch kardiogener Schock, von diesen verstarben 8 (33,3%) (Knaus et al., 1985).

### **5.9 Methodenkritik**

In dieser prospektiv randomisierten monozentrischen Studie wurden im Zeitraum März 2003 bis Juni 2004 40 Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt eingeschlossen und randomisiert entweder der Interventions- (IABP-) oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich zur Standardtherapie eine intraaortale Ballongegenpulsationspumpe. Die Erfassung der im Studienprotokoll definierten Parameter erfolgte täglich anhand vorgefertigter Formulare. An den im Protokoll festgelegten Zeitpunkten wurden zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt. Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert, aliquotiert, mit einem patienten- und zeitpunktspezifischen Code versehen und für spätere Analysen bei -80°C tiefgefroren eingelagert. Wie in der Methodik beschrieben, wurden fünf Patienten aus der Auswertung herausgenommen. Drei Patienten erfüllten in der Nachkontrolle nicht hinreichend die Kriterien des kardiogenen Schocks, ein Patient erhielt nach Randomisierung in die Kontrollgruppe aus klinischen Gründen eine IABP, die Daten eines Patienten waren aufgrund eines technischen Defekts nicht verfügbar. Insgesamt wurden 45 Patienten randomisiert, 40 Patienten letztendlich ausgewertet.

Der monozentrische Ansatz dieser Studie sowie die relativ geringe Zahl an Patienten sind als Limitationen zu sehen. Zum Einen sind daraus resultierend die Subgruppen sehr klein, was das Erfassen signifikanter Unterschiede erschwert, zum Anderen ist die Inzidenz des Krankheitsbildes gering und die Mortalität sehr hoch, was das

Rekrutieren einer großen Anzahl von Patienten sehr schwierig macht. Hierbei wäre insbesondere ein multizentrischer Ansatz von Nutzen, um in überschaubarer Zeit eine große Anzahl von Patienten zu screenen und relativ schnell ein größeres Kollektiv zu erreichen. Die hohe Mortalität des Krankheitsbildes schlägt sich zusätzlich darin nieder, dass der Großteil der Todesfälle früh, innerhalb der Beobachtungsphase von 4 Tagen, auftrat und die im Verlauf zur Auswertung zur Verfügung stehenden Daten von immer weniger Patienten vorlagen.

Das Studiendesign war darüber hinaus in der statistischen Planungsphase im Sinne einer Pilotstudie nicht auf den Nachweis von Mortalitätsunterschieden durch den Einsatz der IABP ausgelegt.

Aktuell wird ein prospektiv randomisierter multizentrischer Ansatz in der Folgestudie der IABP-Schock-II-Studie durchgeführt.

### 5.10 Ausblick

Zusammenfassend muss postuliert werden, dass keine signifikante Verbesserung der Hämodynamik in Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt bei Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation festgestellt werden konnte. Zusätzlich konnte jedoch gezeigt werden, dass der Einsatz der IABP, in einem erfahrenem Zentrum, nicht mit einer erhöhten IABP-assoziierten Komplikationsrate einherging.

Das Impella- und das ECMO-System haben die deutliche Verbesserung der Hämodynamik bei diesem Patientenkollektiv gezeigt, jedoch unter Inkaufnahme vermehrter Komplikationen (Tabelle 9). Aber auch hier fehlen große prospektive multizentrische randomisierte klinische Studien. Die zukünftige Herausforderung ist, die richtigen Subgruppen an Patienten zu identifizieren, die von der jeweiligen Therapie, konkret der IABP-Unterstützung, am meisten profitieren (Basra et al., 2011). Die Metaanalyse von Cheng et al., 2009 bestätigte, dass linksventrikuläre Unterstützungssysteme (Impella, ECMO) im Vergleich zur IABP eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik bewirken – jedoch ohne die 30-Tage-Mortalität zu verbessern und mit dem Problem der erhöhten Komplikationsrate und auch der erheblich höheren Kosten im Vergleich zur IABP.

Tabelle 9: Vergleich von IABP, Impella 2,5 und ECMO (modifiziert nach Basra et al., 2011)

	IABP	Impella	ECMO
Mechanismus	Pneumatisch	Axialpumpe	Kreiselpumpe
Insertion	perkutan	Perkutan oder offen	Perkutan oder offen

		chirurgisch	chirurgisch
Schwierigkeit	+	+++	++
Unterstützung	+ (+ 0,5 L/min)	++ (+ 2,5-5,0 L/min)	++++ (+ > 4,5 L/min)
Implantationsdauer	10 min	11-25 min (perkutan)	10-25 min (perkutan)
Extremitäten- ischämie	+	++	+++
Hämolyse	0	++++	+++
Blutungsrisiko	+	++	++++

Die hier zugrunde liegenden Ergebnisse sind mittlerweile auch in die Cochrane-Analyse von Unverzagt et al., 2011 und in die deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ (Werdan et al., 2011) eingegangen. Fazit dieser Arbeiten ist zusammengefasst, dass der hämodynamische Effekt der IABP einerseits gering scheint, es andererseits aber bestimmte Patienten-Subgruppen innerhalb aller Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt gibt, die wahrscheinlich bezüglich ihrer Prognose von einer IABP-Therapie profitieren. Die bisherige Datenlage deutet an, dass Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt vor allem dann von der IABP-Therapie profitieren, wenn sie primär einer Thrombolyse zugeführt werden, wohingegen die Patienten mit primärer PCI keinen Nutzen ziehen (Sjauw et al., 2009; Unverzagt et al., 2011; Werdan et al., 2011).

Die alleinige Verbesserung der Hämodynamik scheint also nicht mit einer Verbesserung der Prognose für diese Patienten einherzugehen – dies bestätigt das Modell des Paradigmenwechsels weg vom rein hämodynamischen Verständnis des kardiogenen Schocks hin zu einem kombinierten hämodynamisch-inflammatorischem Modell (Hochman, 2003, Abbildung 2).

Anhand der vorliegenden Daten wird jedoch deutlich, dass bereits mit dieser relativ kleinen Gruppe von 40 prospektiv randomisiert untersuchten Patienten der APACHE II-Score und der Serum-IL6-Spiegel als prognose-relevante Parameter im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt identifiziert werden können.

Demnach müssten prognostisch relevante Unterstützungssysteme und Therapieprinzipien sich positiv auf die Entstehung und Entwicklung des MODS – gemessen am APACHE II-Score - und der systemischen Inflammation – gemessen am Serum-IL-6-Spiegel – auswirken.

In weiteren Schritten sind daher weitere prospektive multizentrische randomisierte klinisch kontrollierte Studien sowohl zum Einsatz und Einfluß der IABP als auch anderer, sowohl etablierter als auch neuerer, kardialer Unterstützungssysteme notwendig.

## 6 Zusammenfassung

Insgesamt 40 Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt wurden im Zeitraum zwischen März 2003 und Juni 2004 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Halle (Saale) in die IABP-Schock-Studie eingeschlossen. Dabei handelte es sich um eine monozentrische, klinische, prospektive, randomisierte Studie zum Einfluss der IABP auf die Entwicklung und den Verlauf des MODS bei diesem Patientenkollektiv.

Es wurden 19 Patienten (47,5%) der IABP-Gruppe und 21 Patienten (52,5%) der Kontroll-Gruppe zugeordnet. Alle Patienten wurden nach den dato gängigen Empfehlungen der Fachgesellschaften therapiert und erhielten eine PCI. Entsprechend der Gruppenzuordnungen erhielten die Patienten der IABP-Gruppe zusätzlich eine IABP.

Im weiteren Verlauf wurden alle Patienten auf einer Intensivstation überwacht und nach einem standardisierten Protokoll vom initialen Aufnahmezeitpunkt über insgesamt 4 Tage nachverfolgt. Dies beinhaltete im Rahmen der klinischen Routine regelmäßige Blutentnahmen, invasive hämodynamische Messungen, Beatmungstherapie und die Erfassung des APACHE II-Scores.

Es konnte gezeigt werden, dass der APACHE II-Score initial und seriell im Verlauf die Morbidität und die Prognose in der Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock nach Myokardinfarkt abbildet.

Ein Einfluß auf die Hämodynamik im Sinne einer signifikanten Verbesserung des Herzindex konnte in der IABP-Gruppe nicht beobachtet werden. Dahingegen konnte der Effekt der Ventrikelentlastung der IABP anhand einer signifikanten Abnahme des BNP-Spiegels nachvollzogen werden – der absolute Einfluß zeigte sich jedoch gering. Bezüglich der Inflammation zeigte sich, dass der Einsatz der IABP weder mit erhöhten noch mit erniedrigten Interleukin-6-Spiegeln einherging, was einerseits als fehlender positiver Einfluß andererseits aber auch als fehlender negativer Einfluß auf die Inflammationslage gewertet wurde, während das Interleukin-6 selbst einen starken prognostischen Prädiktor darstellte.

Der erwartete positive Einfluss auf die Hämodynamik ist prognostisch weniger relevant als die systemische Inflammation, die wesentlich durch Interleukin-6 widerspiegelt wird.

Weiterhin stützen diese Ergebnisse die Idee, dass aufgrund der unklaren Datenlage zugunsten der IABP als zusätzlicher Therapie im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt weitere prospektive, randomisierte, multizentrische

mortalitätsgetriggerte Studien notwendig sind.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adams, H.A., Baumann, G., Gänsslen, A., Janssens, U., Knoefel, W., Koch, T., Marx, G., Müller-Werdan, U., Pape, H.C., Prange, W., Roesner, D., Standl, T., Teske, W., Werner, G. & Zander, R. (2001) [Definition of shock types]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 36 Suppl 2S140–S143.
- Alexander, J.H., Reynolds, H.R., Stebbins, A.L., Dzavik, V., Harrington, R.A., Van de Werf, F. & Hochman, J.S. (2007) Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 297 (15), 1657–1666.
- Anon (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 2 (8607), 349–360.
- Antman, E.M., Anbe, D.T., Armstrong, P.W., Bates, E.R., Green, L.A., Hand, M., Hochman, J.S., Krumholz, H.M., Kushner, F.G., Lamas, G.A., Mullany, C.J., Ornato, J.P., Pearle, D.L., Sloan, M.A. & Smith, S.C., Jr (2004) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 44 (3), 671–719.
- Arntz, H.-R., Bossaert, L.L., Danchin, N. & Nikolaou, N.I. (2010) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 81 1353–1363.
- Arntz, H.-R., Wenzel, V., Dissmann, R., Marschalk, A., Breckwoldt, J. & Müller, D. (2008) Out-of-hospital thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with high likelihood of ST-elevation myocardial infarction. *Resuscitation*. 76 180–184.
- Arntz, H., Tebbe, U., Schuster, H., Sauer, G. & Meyer, J. (2000) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase.



Zeitschrift Für Kardiologie. 89364–372.

- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., Brasseur, A., Defrance, P., Gottignies, P. & Vincent, J.-L. (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine*. 362 (9), 779–789.
- Bahekar, A., Singh, M., Singh, S., Bhuriya, R., Ahmad, K., Khosla, S. & Arora, R. (2011) Cardiovascular Outcomes Using Intra-Aortic Balloon Pump in High-Risk Acute Myocardial Infarction With or Without Cardiogenic Shock: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. [Epub ahead of print]
- Barron, H.V., Every, N.R., Parsons, L.S., Angeja, B., Goldberg, R.J., Gore, J.M. & Chou, T.M. (2001) The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *American Heart Journal*. 141 (6), 933–939.
- Basra, S.S., Loyalka, P. & Kar, B. (2011) Current status of percutaneous ventricular assist devices for cardiogenic shock. *Current Opinion in Cardiology*. 26 (6), 548–554.
- Bermudez, C.A., Rocha, R.V., Toyoda, Y., Zaldonis, D., Sappington, P.L., Mulukutla, S., Marroquin, O.C., Toma, C., Bhama, J.K. & Kormos, R.L. (2011) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Advanced Refractory Shock in Acute and Chronic Cardiomyopathy. *The Annals of Thoracic Surgery*.
- Bonios, M.J., Pierrakos, C.N., Argiriou, M., Dalianis, A., Terrovitis, J.V., Dolou, P., Drakos, S.G., Koudoumas, D., Charitos, C.E. & Anastasiou-Nana, M.I. (2010) Increase in coronary blood flow by intra-aortic balloon counterpulsation in a porcine model of myocardial reperfusion. *International Journal of Cardiology*. 138 (3), 253–260.
- Bonnefoy, E., Lapostolle, F., Leizorovicz, A., Steg, G., Mcfadden, E., Dubien, P., Cattan, S., Boullenger, E., Machecourt, J. & Lacroute, J. (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *The Lancet*. 360 825–829.
- Brambrink, A.M. & Noppens, R. (2002) Präklinische Behandlung bei kardiogenem Schock. *Notfall & Rettungsmedizin*. 5 469–473.

- Brunkhorst, F.M., Clark, A.L., Forycki, Z.F. & Anker, S.D. (1999) Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *International Journal of Cardiology*. 72 (1), 3–10.
- Buerke, M., Lemm, H., Dietz, S. & Werdan, K. (2011) Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz*. 36 (2), 73–83.
- Buerke, M., Lemm, H., Russ, M., Schlitt, A. & Werdan, K. (2010) [Therapeutic strategies in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock]. *Der Internist*. 51 (8), 963–974.
- Buerke, M., Murohara, T., Skurk, C., Nuss, C., Tomaselli, K. & Lefer, A.M. (1995) Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 92 (17), 8031–8035.
- Buerke, M., Russ, M. & Werdan, K. (2007) [New pharmacological treatment approaches to cardiogenic shock]. *Der Internist*. 48 (12), 1442–1449.
- Buerke, M., Schwertz, H., Längin, T., Buerke, U., Prondzinsky, R., Platsch, H., Richert, J., Bomm, S., Schmidt, M., Hillen, H., Lindemann, S., Blaschke, G., Müller-Werdan, U. & Werdan, K. (2006) Proteome analysis of myocardial tissue following ischemia and reperfusion--effects of complement inhibition. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1764 (10), 1536–1545.
- Carl, M., Alms, A., Braun, J., Dongas, A., Erb, J., Goetz, A., Göpfert, M., Gogarten, W., Grosse, J., Heller, A., Heringlake, M., Kastrup, M., Kröner, A., Loer, S., Marggraf, G., Markewitz, A., Reuter, M., Schmitt, D.V., Schirmer, U., Wiesenack, C., Zwissler, B. & Spies, C. (2007) [Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 55 (2), 130–148.
- Chapman, P., Reyes, C. & Gupta, V. (2010) Normal Physiological Levels of Human Cytokines Using Bio-Plex Pro™ Cytokine Assays. [http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin\\_6029.pdf](http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_6029.pdf), Zugriff am: 30. November 2011, 22:32 Uhr
- Chen, E.W., Canto, J.G., Parsons, L.S., Peterson, E.D., Littrell, K.A., Every, N.R.,

- Gibson, C.M., Hochman, J.S., Ohman, E.M., Cheeks, M. & Barron, H.V. (2003) Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation*. 108 (8), 951–957.
- Cheng, J.M., den Uil, C.A., Hoeks, S.E., van der Ent, M., Jewbali, L.S.D., van Domburg, R.T. & Serruys, P.W. (2009) Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European Heart Journal*. 30:2102–2108.
- Chong, A.-Y. & Lip, G.Y.H. (2007) Viewpoint: the prothrombotic state in heart failure: a maladaptive inflammatory response? *European Journal of Heart Failure*. 9 (2), 124–128.
- Christoph, A., Prondzinsky, R., Russ, M., Janusch, M., Schlitt, A., Lemm, H., Reith, S., Werdan, K. & Buerke, M. (2008) Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Cardiac Care*. 10 (1), 49–57.
- Clauss, R.H., Birtwell, W.C., ALBERTAL, G., LUNZER, S., TAYLOR, W.J., FOSBERG, A.M. & Harken, D.E. (1961) Assisted circulation. I. The arterial counterpulsator. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 41 447–458.
- Cohen, M., Ferguson, J.J., 3rd, Freedman, R.J., Jr, Miller, M.F., Reddy, R.C., Ohman, E.M., Stone, G.W., Christenson, J. & Joseph, D.L. (2002) Comparison of outcomes after 8 vs. 9.5 French size intra-aortic balloon counterpulsation catheters based on 9,332 patients in the prospective Benchmark registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 56 (2), 200–206.
- Cohen, M., Urban, P., Christenson, J.T., Joseph, D.L., Freedman, R.J., Jr, Miller, M.F., Ohman, E.M., Reddy, R.C., Stone, G.W. & Ferguson, J.J., 3rd (2003) Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: results of the Benchmark Registry. *European Heart Journal*. 24 (19), 1763–1770.
- Cuffe, M.S., Califf, R.M., Adams, K.F., Jr, Benza, R., Bourge, R., Colucci, W.S., Massie, B.M., O'Connor, C.M., Pina, I., Quigg, R., Silver, M.A. & Gheorghiadu,

- M. (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 287 (12), 1541–1547.
- Engoren, M. & Habib, R.H. (2004) Effects of intraaortic balloon augmentation in a porcine model of endotoxemic shock. *Resuscitation*. 60 (3), 319–326.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *The Lancet*. 343.
- Field, S., Kelly, S.M. & Macklem, P.T. (1982) The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *The American Review of Respiratory Disease*. 126 (1), 9–13.
- Friedrich, J.O., Adhikari, N., Herridge, M.S. & Beyene, J. (2005) Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Annals of Internal Medicine*. 142 (7), 510–524.
- Gajic, O., Dara, S.I., Mendez, J.L., Adesanya, A.O., Festic, E., Caples, S.M., Rana, R., St. Sauver, J.L., Lymp, J.F., Afessa, B. & Hubmayr, R.D. (2004) Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation\*. *Critical Care Medicine*. 32 (9), 1817–1824.
- Geppert, A., Dorninger, A., Delle-Karth, G., Zorn, G., Heinz, G. & Huber, K. (2006) Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Critical Care Medicine*. 34 (8), 2035–2042.
- Geppert, A., Steiner, A., Delle-Karth, G., Heinz, G. & Huber, K. (2003) Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine*. 29 (8), 1384–1389.
- Geppert, A., Steiner, A., Zorn, G., Delle-Karth, G., Koreny, M., Haumer, M., Siostrzonek, P., Huber, K. & Heinz, G. (2002) Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Critical Care Medicine*. 30 (9), 1987–1994.

- Gheorghiadu, M., Abraham, W.T., Albert, N.M., Greenberg, B.H., O'Connor, C.M., She, L., Stough, W.G., Yancy, C.W., Young, J.B. & Fonarow, G.C. (2006) Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 296 (18), 2217–2226.
- Gottlieb, S.O., Brinker, J.A., Borkon, A.M., Kallman, C.H., Potter, A., Gott, V.L. & Baughman, K.L. (1984) Identification of patients at high risk for complications of intraaortic balloon counterpulsation: a multivariate risk factor analysis. *The American Journal of Cardiology*. 53 (8), 1135–1139.
- Grabowski, M., Filipiak, K.J., Malek, L.A., Karpinski, G., Huczek, Z., Stolarz, P., Spiewak, M., Kochman, J., Rudowski, R. & Opolski, G. (2007) Admission B-type natriuretic peptide assessment improves early risk stratification by Killip classes and TIMI risk score in patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *International Journal of Cardiology*. 115 (3), 386–390.
- Haikala, H., Nissinen, E., Etemadzadeh, E., Levijoki, J. & Lindén, I.B. (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 25 (5), 794–801.
- Hamm, C.W. (2004) [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Zeitschrift Für Kardiologie*. 93 (4), 324–341.
- Harken, D.E., Soroff, H.S. & Birtwell, W.C. (1972) Assisted circulation: counterpulsation and coronary artery disease. *Surgery Annual*. 4165–189.
- Heer, T., Zeymer, U., Juenger, C., Gitt, A.K., Wienbergen, H., Zahn, R., Gottwik, M. & Senges, J. (2006) Beneficial effects of abciximab in patients with primary percutaneous intervention for acute ST segment elevation myocardial infarction in clinical practice. *Heart*. 92 (10), 1484–1489.
- Henriques, J.P.S., Rimmelink, M., Baan, J., Jr, van der Schaaf, R.J., Vis, M.M., Koch, K.T., Scholten, E.W., de Mol, B.A.J.M., Tijssen, J.G.P., Piek, J.J. & de Winter, R.J. (2006) Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *The American Journal of Cardiology*. 97 (7), 990–992.
- Hizume, D.C., Rivero, D.H.R.F., Kasahara, D.I., Leme, A.S., Arantes-Costa, F.M.,

- Olivo, C.R., Sales, P., Dolhnikoff, M. & Martins, M.A. (2007) Effects of positive end-expiratory pressure in an experimental model of acute myocardial infarct in wistar rats. *Shock* (Augusta, Ga.). 27 (5), 584–589.
- Ho, K.M., Dobb, G.J., Knuiman, M., Finn, J., Lee, K.Y. & Webb, S.A.R. (2006) A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Critical Care* (London, England). 10 (1), R4.
- Ho, K.M., Lee, K.Y., Williams, T., Finn, J., Knuiman, M. & Webb, S.A.R. (2007) Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. *Anaesthesia*. 62 (5), 466–473.
- Hochman, J.S. (2003) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 107 (24), 2998–3002.
- Hochman, J.S., Buller, C.E., Sleeper, L.A., Boland, J., Dzavik, V., Sanborn, T.A., Godfrey, E., White, H.D., Lim, J. & LeJemtel, T. (2000) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (3 Suppl A), 1063–1070.
- Hochman, J.S., Sleeper, L.A., Webb, J.G., Sanborn, T.A., White, H.D., Talley, J.D., Buller, C.E., Jacobs, A.K., Slater, J.N., Col, J., McKinlay, S.M. & LeJemtel, T.H. (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 341 (9), 625–634.
- Isner, J.M., Cohen, S.R., Virmani, R., Lawrinson, W. & Roberts, W.C. (1980) Complications of the intraaortic balloon counterpulsation device: clinical and morphologic observations in 45 necropsy patients. *The American Journal of Cardiology*. 45 (2), 260–268.
- Jeevanandam, V., Jayakar, D., Anderson, A.S., Martin, S., Piccione, W., Jr, Heroux, A.L., Wynne, J., Stephenson, L.W., Hsu, J., Freed, P.S. & Kantrowitz, A. (2002) Circulatory assistance with a permanent implantable IABP: initial human

- experience. *Circulation*. 106 (12 Suppl 1), I183–I188.
- Jolly, S., Newton, G., Horlick, E., Seidelin, P.H., Ross, H.J., Husain, M. & Dzavik, V. (2005) Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 96 (12), 1617–1620.
- Kantrowitz, A., Tjonneland, S., Freed, P.S., Phillips, S.J., Butner, A.N. & Sherman, J.L., Jr (1968) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 203 (2), 113–118.
- Katz, J.N., Stebbins, A.L., Alexander, J.H., Reynolds, H.R., Pieper, K.S., Ruzylo, W., Werdan, K., Geppert, A., Dzavik, V., Van de Werf, F. & Hochman, J.S. (2009) Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *American Heart Journal*. 158 (4), 680–687.
- Kern, M. (1991) Intra-aortic balloon counterpulsation. (1991). *Coron Artery Dis*. 2, 649–660
- Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P. & Zimmerman, J.E. (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 13 (10), 818–829.
- Kokkonen, H., Söderström, I., Rocklöv, J., Hallmans, G., Lejon, K. & Rantapää Dahlqvist, S. (2010) Upregulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 62 (2), 383–391.
- Kolff, W.J. (1969) The Artificial Heart: Research, Development or Invention? *Diseases of the Chest*. 56 (4), 314–329.
- Kolff, W.J., Akutsu, T., Dreyer, B. & Norton, H. (1959) Artificial Heart in the Chest and Use of Polyurethane for Making Hearts, Valves and Aortas. *ASAIO Journal*. 5 (1),
- Lefemine, A.A. & Harken, D.E. (1962) Assisted circulation. *Ohio Medicine: Journal of the Ohio State Medical Association*. 581131–1134.
- Levy, B., Perez, P., Perny, J., Thivillier, C. & Gerard, A. (2011) Comparison of

- norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study\*. *Critical Care Medicine*. 39450–455.
- Liakopoulos, O.J., Ho, J.K., Yezbick, A.B., Sanchez, E., Singh, V. & Mahajan, A. (2010) Right Ventricular Failure Resulting from Pressure Overload: Role of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation and Vasopressor Therapy. *Journal of Surgical Research*. 164 (1), 58–66.
- Link, A. & Böhm, M. (2004) [Cardiogenic shock -- case report, diagnostics, therapy]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946). 129 (45), 2417–2424; quiz 2425–2428.
- Lucchesi, B.R. (1990) Myocardial ischemia, reperfusion and free radical injury. *The American Journal of Cardiology*. 65 (19), 14I-23I.
- Mannebach, H. & Horstkotte, D. (2000) Akuter Myokardinfarkt: interventionelle Therapieoptionen. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 37 226–238.
- Menon, V., Slater, J.N., White, H.D., Sleeper, L.A., Cocke, T. & Hochman, J.S. (2000a) Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *The American Journal of Medicine*. 108 (5), 374–380.
- Menon, V., White, H., LeJemtel, T., Webb, J.G., Sleeper, L.A. & Hochman, J.S. (2000b) The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (3 Suppl A), 1071–1076.
- Meyns, B., Dens, J., Sergeant, P., Herijgers, P., Daenen, W. & Flameng, W. (2003a) Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock - Impella support for cardiogenic shock. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 51 (6), 312–317.
- Meyns, B., Stolinski, J., Leunens, V., Verbeken, E. & Flameng, W. (2003b) Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *Journal of the American College of Cardiology*. 41 (7), 1087–1095.
- Moulopoulos, S., Stamatelopoulos, S. & Petrou, P. (1986) Intraaortic balloon



- assistance in intractable cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 7 (5), 396–403.
- Moulopoulos, S.D., Topaz, S. & Kolff, W.J. (1962a) Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta--a mechanical assistance to the failing circulation. *American Heart Journal*. 63 669–675.
- Moulopoulos, S.D., Topaz, S. & Kolff, W.J. (1962b) Extracorporeal assistance to the circulation and intraaortic balloon pumping. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 885–89.
- Mueller, C., Laule-Kilian, K., Christ, A., Brunner-La Rocca, H.P. & Perruchoud, A.P. (2006) Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *American Heart Journal*. 151 (4), 845–850.
- Nanas, J.N. & Moulopoulos, S.D. (1994) Counterpulsation: historical background, technical improvements, hemodynamic and metabolic effects. *Cardiology*. 84 (3), 156–167.
- Onorati, F., Cristodoro, L., Mastroberto, P., di Virgilio, A., Esposito, A., Bilotta, M. & Renzulli, A. (2005) Should we discontinue intraaortic balloon during cardioplegic arrest? Splanchnic function results of a prospective randomized trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. 80 (6), 2221–2228.
- Onorati, F., Santarpino, G., Tangredi, G., Palmieri, G., Rubino, A.S., Foti, D., Gulletta, E. & Renzulli, A. (2009) Intra-aortic balloon pump induced pulsatile perfusion reduces endothelial activation and inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 35 (6), 1012–1019; discussion 1019.
- Park, J.L. & Lucchesi, B.R. (1999) Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *The Annals of Thoracic Surgery*. 68 (5), 1905–1912.
- Pilz, G. & Werdan, K. (1998) [Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure]. *Der Internist*. 39 (5), 502–508.
- Pilz, G. & Werdan, K. (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection*. 18 (5), 253–262.

- Pilz, G., Fraunberger, P., Appel, R., Kreuzer, E., Werdan, K., Walli, A. & Seidel, D. (1996) Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Critical Care Medicine*. 24 (4), 596–600.
- Pilz, G., Stäblein, A., Reuschel-Janetschek, E., Autenrieth, G. & Werdan, K. (1989) The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock. *Progress in Clinical and Biological Research*. 308 625–631.
- Price, S. & Evans, T. (1999) Bacterial translocation in cardiopneumonic shock: the gastrointestinal tract as the motor of sepsis? *International Journal of Cardiology*. 72 (1), 11–12.
- Prondzinsky, R., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N., Unverzagt, S., Carter, J.M., Russ, M., Schlitt, A., Buerke, U., Christoph, A., Schmidt, H., Winkler, M., Thiery, J., Werdan, K. & Buerke, M. (2010) Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine*. 38 (1), 152–160.
- Reesink, K.D., Dekker, A.L., Van Ommen, V., Soemers, C., Geskes, G.G., van der Veen, F.H. & Maessen, J.G. (2004) Miniature intracardiac assist device provides more effective cardiac unloading and circulatory support during severe left heart failure than intraaortic balloon pumping. *Chest*. 126 (3), 896–902.
- Rehberg, S., Ertmer, C., Van Aken, H., Lange, M., Bröking, K., Morelli, A. & Westphal, M. (2007) [Role of Levosimendan in intensive care treatment of myocardial insufficiency]. *Der Anaesthesist*. 56 (1), 30–43.
- Reinhart, K. (2001) Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anestesiologica*. 67 (10), 675–682.
- Reinhart, K., Brunkhorst, F.M., Bone, H.-G., Bardutzky, J., Dempfle, C.-E., Forst, H., Gastmeier, P., Gerlach, H., Gründling, M., John, S., Kern, W., Kreyman, G., Krüger, W., Kujath, P., Marggraf, G., Martin, J., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Oppert, M., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Seifert, H., Spies, C., Stüber, F., Weiler, N., Weimann, A., Werdan, K. & Welte, T. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 47 185–207.

- Remmelink, M., Sjaauw, K.D., Henriques, J.P.S., de Winter, R.J., Vis, M.M., Koch, K.T., Paulus, W.J., de Mol, B.A.J.M., Tijssen, J.G.P., Piek, J.J. & Baan, J., Jr (2010) Effects of mechanical left ventricular unloading by Impella on left ventricular dynamics in high-risk and primary percutaneous coronary intervention patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 75 (2), 187–194.
- Rodríguez-Gaspar, M., Santolaria, F., Jarque-López, A., González-Reimers, E., Milena, A., de la Vega, M.J., Rodríguez-Rodríguez, E. & Gómez-Sirvent, J.L. (2001) Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*. 15 (4), 232–236.
- Rovelli, F., De Vita, C., Feruglio, G., Lotto, A., Selvini, A. & Tognoni, G. (1987) Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 2 (8564), 871–874.
- Rudiger, A., Gasser, S., Fischler, M., Hornemann, T., von Eckardstein, A. & Maggiorini, M. (2006) Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Critical Care Medicine*. 34 (8), 2140–2144.
- Russ, M.A., Prondzinsky, R., Carter, J.M., Schlitt, A., Ebel, H., Schmidt, H., Lemm, H., Heinroth, K., Soeffker, G., Winkler, M., Werdan, K. & Buerke, M. (2009) Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Critical Care Medicine*. 37 (12), 3017–3023.
- Russ, M.A., Prondzinsky, R., Christoph, A., Schlitt, A., Buerke, U., Söffker, G., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N., Winkler, M., Carter, J.M., Reith, S., Werdan, K. & Buerke, M. (2007) Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Critical Care Medicine*. 35 (12), 2732–2739.
- Sanborn, T.A., Sleeper, L.A., Bates, E.R., Jacobs, A.K., Boland, J., French, J.K., Dens, J., Dzavik, V., Palmeri, S.T., Webb, J.G., Goldberger, M. & Hochman, J.S. (2000) Impact of thrombolysis, intra-aortic balloon pump counterpulsation, and their combination in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of*

- Cardiology. 36 (3 Suppl A), 1123–1129.
- Schwartz, H., Müller-Werdan, U., Prondzinsky, R., Werdan, K. & Buerke, M. (2004) [Catecholamine therapy in cardiogenic shock: helpful, useless or dangerous?]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946). 129 (37), 1925–1930.
- Seyfarth, M., Sibbing, D., Bauer, I., Fröhlich, G., Bott-Flügel, L., Byrne, R., Dirschinger, J., Kastrati, A. & Schömig, A. (2008) A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 52 (19), 1584–1588.
- Shimamoto, H., Kawazoe, K., Kito, H., Fujita, T. & Shimamoto, Y. (1992) Does juxtamesenteric placement of intra-aortic balloon interrupt superior mesenteric flow? *Clinical Cardiology*. 15 (4), 285–290.
- Silber, S., Albertsson, P., Avilés, F.F., Camici, P.G., Colombo, A., Hamm, C., Jørgensen, E., Marco, J., Nordrehaug, J.-E., Ruzyllo, W., Urban, P., Stone, G.W. & Wijns, W. (2005) [Guidelines for percutaneous coronary interventions]. *Italian Heart Journal. Supplement: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 6 (7), 427–474.
- Sjauw, K.D., Engström, A.E., Vis, M.M., van der Schaaf, R.J., Baan, J., Jr, Koch, K.T., de Winter, R.J., Piek, J.J., Tijssen, J.G.P. & Henriques, J.P.S. (2009) A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *European Heart Journal*. 30 (4), 459–468.
- Slater, J., Brown, R.J., Antonelli, T.A., Menon, V., Boland, J., Col, J., Dzavik, V., Greenberg, M., Menegus, M., Connery, C. & Hochman, J.S. (2000) Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (3 Suppl A), 1117–1122.
- Statistisches Bundesamt (2011) Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. . 20 November 2011. Available from: [www.destatis.de](http://www.destatis.de) [Accessed: 20 November 2011].
- Steg, P.G., Bonnefoy, E., Chabaud, S., Lapostolle, F., Dubien, P.-Y., Cristofini, P.,

- Leizorovicz, A. & Touboul, P. (2003) Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 108 (23), 2851–2856.
- Stone, G.W., Ohman, E.M., Miller, M.F., Joseph, D.L., Christenson, J.T., Cohen, M., Urban, P.M., Reddy, R.C., Freedman, R.J., Staman, K.L. & Ferguson, J.J., 3rd (2003) Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 41 (11), 1940–1945.
- Su, F., Nguyen, N.D., Creteur, J., Cai, Y., Nagy, N., Anh-Dung, H., Amaral, A., Bruzzi de Carvalho, F., Chochrad, D. & Vincent, J.-L. (2004) Use of low tidal volume in septic shock may decrease severity of subsequent acute lung injury. *Shock (Augusta, Ga.)*. 22 (2), 145–150.
- Teskey, R.J., Calvin, J.E. & McPhail, I. (1991) Disease severity in the coronary care unit. *Chest*. 100 (6), 1637–1642.
- Thiele, H., Sick, P., Boudriot, E., Diederich, K.-W., Hambrecht, R., Niebauer, J. & Schuler, G. (2005) Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 26 (13), 1276–1283.
- Thiele, H., Smalling, R.W. & Schuler, G.C. (2007) Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal*. 28 (17), 2057–2063.
- Torchiana, D.F., Hirsch, G., Buckley, M.J., Hahn, C., Allyn, J.W., Akins, C.W., Drake, J.F., Newell, J.B. & Austen, W.G. (1997) Intraaortic balloon pumping for cardiac support: trends in practice and outcome, 1968 to 1995. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 113 (4), 758–764; discussion 764–769.
- Unverzagt, S., Machemer, M.-T., Solms, A., Thiele, H., Burkhoff, D., Seyfarth, M., de Waha, A., Ohman, E.M., Buerke, M., Haerting, J., Werdan, K. & Prondzinsky, R. (2011) Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. (7), CD007398.
- Wasfie, T., Freed, P.S., Rubenfire, M., Wajszczuk, W., Reimann, P., Brozyna, W.,

- Schork, M.A., Kozlowski, J. & Kantrowitz, A. (1988) Risks associated with intraaortic balloon pumping in patients with and without diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 61 (8), 558–562.
- Webb, J.G., Sleeper, L.A., Buller, C.E., Boland, J., Palazzo, A., Buller, E., White, H.D. & Hochman, J.S. (2000) Implications of the timing of onset of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (3 Suppl A), 1084–1090.
- Weber, K.T. & Janicki, J.S. (1974) Intraaortic balloon counterpulsation. A review of physiological principles, clinical results, and device safety. *The Annals of Thoracic Surgery*. 17 (6), 602–636.
- Werdan, K., Pilz, G., Bujdoso, O., Fraunberger, P., Neeser, G., Schmieder, R.E., Viell, B., Marget, W., Seewald, M., Walger, P., Stuttmann, R., Speichermann, N., Peckelsen, C., Kurowski, V., Osterhues, H.-H., Verner, L., Neumann, R. & Müller-Werdan, U. (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study\*. *Critical Care Medicine*. 35 2693–2701.
- Werdan, K., Ruß, M., Buerke, M., Engelmann, L., Ferrari, M., Friedrich, I., Geppert, A., Graf, J., Hindricks, G., Janssens, U., Pieske, B., Prondzinsky, R., Reith, S., Trappe, H., Zehender, M., Zerkowski, H., Zeymer, U., Adams, H., Briegel, J., Delle-Karth, G., Schöndube, F., Schwaab, B., Bode, C., Christoph, A., Erbel, R., Fuhrmann, J., Strasser, R., Figulla, H., Gorge, G., Schmitt, D., Schuler, G., Silber, R., Tebbe, U. & Zwißler, B. (2011) Deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 48 291–344.

**8 Thesen**

1. Es ließen sich keine signifikanten Einflüsse der IABP zusätzlich zur Standardtherapie auf den APACHE II-Score, die Inflammation oder die Mortalität zeigen. An Einflüssen auf die Hämodynamik ist eine signifikante Reduktion des BNP-Spiegels im Sinne einer ventrikulären Volumen- und Druckentlastung zu beobachten. Ein Einfluss auf den Herzindex konnte nicht festgestellt werden.
2. Der APACHE II-Score bildet auch im infarktbedingtem kardiogenen Schock die Krankheitsschwere sowie Veränderungen der Krankheitsschwere ab.
3. Der APACHE II-Score, der Herzindex und der Interleukin-6-Spiegel sind nach der ROC-Analyse initial und im Verlauf gute Prädiktoren der Prognose. Dabei bildet der APACHE II-Score die Prognose mit der höchsten Genauigkeit ab, Herzindex und Interleukin-6-Spiegel folgen in nahem Abstand. Der BNP-Spiegel korreliert nur gering mit der Prognose.
4. Eine Abnahme des APACHE II-Scores von  $> 4$  Punkten über einen Zeitraum von 4 Tagen ist im infarktbedingten kardiogenen Schock mit einer positiven Prognose korreliert.
5. Im infarktbedingten kardiogenen Schock ist ein initialer APACHE II-Score von  $> 25$  Punkten mit einer signifikant schlechteren Prognose korreliert.
6. Ein sich bereits entwickelndes oder bereits existentes SIRS/MODS kann durch Verbesserung der Hämodynamik allein nicht günstig beeinflusst werden. Der Einsatz der IABP zeigt keinen Effekt auf den Interleukin-6-Spiegel als Surrogatmarker der systemischen Inflammation.
7. Die aktuell gültige Leitlinienempfehlung der AHA/ACC sowie der ESC zum Einsatz der IABP im kardiogenen Schock scheint wissenschaftlich nicht hinreichend belegt und erfordert weitere Untersuchungen.

9 Anhang

Scoreredatum : Von : Bis : Name: Vorname: Geb.-Datum: Nummer:

Kardiogener Schock : JA / NEIN

Temp	Max	Min
RR		
Hf		
Na		
K		
Krea		
Hk		
Leuko		
Throm		
Hrst		
Alb		
Bili		
Sti		
Fibrin		
Quick		
ATIII		
Hb		
PCT		
IL-6		

Hi (max.) SVR(min.)

Beatmung JA / NEIN PEEP: JA / NEIN Max.F.O<sub>2</sub>: AF max: min:

ANV: JA / NEIN Dialyse: ml/24h Kontinierlich:  Diskontinierlich:  Urinmenge: ml/24h

Gedierung Bilanz:

Glasgow-Coma-Scale: Augen Verbal Motorik

Katecholamine: Adr.: m/h x 0,2/0,5 = mg/h Noradr.: m/h x 0,2/0,5 = mg/h Dopa.: m/h x 5 = mg/h Dobu.: m/h x 10 = mg/h

	Max	Min
pO <sub>2</sub>		
pCO <sub>2</sub>		
F <sub>O</sub> <sub>2</sub>		
HCO <sub>3</sub>		
pH		
HCO <sub>3</sub>		
pCO <sub>2</sub>		
pCO <sub>2</sub>		

Antibiotika:

2xTemp > 38,4°C	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Pos.BK	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Wundinfektion	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
V.a. Peritonitis	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
V.a. Pneumonia	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Infekt (Abszess, Sef)	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
V.a. Harnwegsinfekt	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Schüttelfrost	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Kin. V.a. Sepsis	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Pyelonephritis	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
V.a. DIC	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Z.n. Invasiver Maßnahme	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Hemgerinuche	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Milzvergrößerung	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Sept. bed. GCS-Abfall	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Metabol. Azidose	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich
Icterus	Ja / Nein	Blauig, Purpur, gelblich, weißlich, graulich, grünlich, schwarzlich

Norm: IDOS < 21  
pH > 7,35  
Kompenziert: pH (min) > 7,32  
Dekompenziert: pH (min) < 7,32

Abbildung 20: Vorderseite Formular zur Erfassung Scoring-relevanter Parameter

Initiale: Scorebeginn: Geburtsdatum: Gewicht: Größe: Geschlecht:

Frühere Patientennummer: Aufnahmendiagnose:

Nichtoperativ:  Postoperativ: Diagnose-Details:

Kardiovaskulär/Vaskulär  
 Respiratorisch  
 Gastrointestinal  
 Neurologisch  
 Sepsis (andere als Harnblut)  
 Sepsis (Ungewiss/unklassifiziert)  
 Trauma: Schädel: Hirn mit Polytrauma  
 Trauma: Schädel: Hirn ohne Polytrauma  
 Trauma: Polytrauma ohne SHIT  
 Metabolisch  
 Hämatologisch  
 Nierenkrankung: Renal  
 Andere

Hausarzt:

Koronarsyndrom  kardiogener Schock  sonstige kardiologische Erkrankungen

Einweisung durch:  SMH  Hausarzt  Überweisung aus anderem Krankenhaus  Verlegung von anderer Station

Typ der Einweisung:  keine Angabe  geplante OP  nicht geplante OP  internistisch

Verlegung von:

Vorerkrankungen: — unbedingte Zuordnung einer Gruppe (per Zahlencode) zu jeder Diagnose!

- Kardiovaskulär/Vaskulär
- Respiratorisch
- Gastrointestinal
- Neurologisch
- Sepsis (andere als Harnblut)
- Sepsis (Ungewiss/unklassifiziert)
- Trauma: Schädel: Hirn mit Polytrauma
- Trauma: Schädel: Hirn ohne Polytrauma
- Trauma: Polytrauma ohne SHIT
- Metabolisch
- Hämatologisch
- Nierenkrankung: Renal
- Andere

Vorerkrankungen (APACHE II)  keine Angabe  Lebererkrankung  Oesophagusvarizenblutung  Leberversagen  Ruhelosigkeiten von Herzrhythmus, A.P., AUK  Chron. restr./obstr./vaskuläre Lungenerkrankung  chronische Niereninsuffizienz/ Dialysebehandlung  Immunsuppression bei Malignom durch Therapie  keine der genannten

Vorerkrankungen (APACHE II)  keine Angabe  AIDS  Leberversagen  Lymphome  metastasierendes Karzinom  Leukämie/multiples Myelom  Immunsuppression  Zirrhose  keine der genannten

Vorerkrankungen (EAPS II)  keine Angabe  metastasierendes Karzinom  hämatologisches Malignom  AIDS  keine der genannten  OP (IAP)  keine Angabe  elektiv  Notfall  keine OP

Abbildung 21: Rückseite Formular zur Erfassung Scoring-relevanter Parameter





**IABP-Schock-Studie**  
- Aufnahme & Einschluss -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**Aufnahme** Datum [tt/mm/jj]:

Zutreffendes ankreuzen

Einschlussdatum [tt/mm/jj]:

Einschließende Klinik:  UKK

IABP-Patientennummer:

Initialen:

Körpergewicht [kg]:

Geschlecht:  Männlich  Weiblich

ITS-Score-Nummer:

Geburtsdatum [tt/mm/jj]:

Körpergröße [cm]:

**Einschlusskriterien**  Studiengruppe  Registergruppe

Zutreffendes ankreuzen

**Diagnose Myokardinfarkt**  Infarktsymptomatik >30 Minuten  Schätzung Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm]

Beginn der Symptomatik innerhalb der letzten 48h

ST-Hebung in  $\geq 2$  Ableitungen  $\geq 2$  mm präkordial oder  $\geq 1$  mm Extremitäten  Oder ST-Senkung  $\geq 1$  mm links präkordial (Spiegelbild eines posterioren Infarkts)

Oder vorher nicht bekannter Linksschenkelblock  Oder unspezifische EKG-Veränderungen oder bekannter Linksschenkelblock

Oder neu aufgetretene pathologische Q-Wellen in  $\geq 2$  abhängigen Ableitungen  Oder CK-Erhöhung  $\geq 5,8$  SI-Einheiten bei Erfassung

Oder angiographisch akuter Gefäßverschluss

**Diagnose kardiogener Schock**  Schock-Symptomatik seit: Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm]

RR syst.  $\leq 90$  mmHg für 30 Minuten  Oder Katecholamingabe  Oder HI  $\leq 2,2$  l/min/m<sup>2</sup>

Herzfrequenz  $\geq 60$ /min (inklusive Schrittmacher)

Einwilligungserklärung  vorhanden  Mündliche Einwilligung Datum [tt/mm/jj]:

**Ausschlusskriterien\***  JA  NEIN

Zutreffendes ankreuzen

Fehlende Pulse der unteren Extremitäten (AVK)  Z.N. Prothesenversorgung (Iliac-femoral oder aortal)

Akute schwere Mitralinsuffizienz  Ischämischer Ventrikelseptumdefekt

Starkes Kinking oder Aneurysma der deszendierenden thorakalen oder abdominalen Aorta  Schwere andere nicht kurativ behandelbare Akuterkrankungen


Arterieninsuffizienz  Perikardtamponade

Bekannte Kardiomyopathie  Fehlende Einwilligung

\* Trifft eines der genannten Ausschlusskriterien zu, führt dies nach Rücksprache mit dem Studienleiter zum Ausschluss.

Blatt 1: Aufnahme & Einschluss Unterschrift des Profizes  Ausgefüllt von

Abbildung 22: CRF Blatt 1: Aufnahme & Einschluss



**IABP-Schock-Studie**  
- Anamnese, Randomisierung & Verlauf Tag - 1 -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**Vorerkrankungen** Zutreffendes ankreuzen

Raucher/in  Arterielle Hypertonie  Hypercholesterinämie

Diabetes  Z.n. Infarkt  vorbestehende Herzinsuffizienz NYHA  I  II  III  IV EF:

**APACHE-relevante Vorerkrankungen**

Leberzirrhose  Ruhebeschwerden bei Herzinsuffizienz, Angina pectoris, AVK

Leberversagen  Chronische restriktive/obstruktive/vaskuläre Lungenerkrankung

Ösophagusvarizenblutung  Chronische Niereninsuffizienz/Dialysebehandlung

keine der genannten  Immunsuppression bei Malignom/urch Therapie

Art der Aufnahme  Nicht operativ  Post-OP elektiv  Post-OP Notfall

**Befunde / Ereignisse vor Randomisierung** Zutreffendes ankreuzen

Primär-Aufnahme  Zuweisung aus anderem Krankenhaus:

Intubation  Beatmung

Kammerflimmern oder anhaltende Kammertachykardie  Temporärer Schrittmacher

Defibrillation ohne mechanische Reanimation  Mechanische Reanimation Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm]; Dauer [min]:

Revaskularisationstherapie bereits vor Randomisierung  Lyse Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm];  PTCA Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm];  OP Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm];

Infarktkalisation (keine Mehrfachnennung)  anterior  lateral  inferior  unklar

**Befunde / Ereignisse / Hämodynamik zum Zeitpunkt der Randomisierung**

Randomisierung  IABP-Gruppe  Kontrollgruppe Datum [tt/mm/jj]: Uhrzeit [h:mm]:

Blutdruck systolisch [mmHg]

Ort der RR-Messung

Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]

Pulmonalkapillar-Druck (PCWP) [mmHg] (Einschwenkkatheter im HK-Labor)

Herzindex [l/min/m<sup>2</sup>]

CK-Absolutwert bei Randomisierung [ $\mu$ mol/l\*s]


CK-MB-Absolutwert bei Randomisierung [ $\mu$ mol/l\*s]

Arterieller pH

Laktat [mmol/l]

Blatt 2: Anamnese, Randomisierung, Verlauf | Unterschrift des Profizes  Ausgefüllt von

Abbildung 23: CRF Blatt 2: Anamnese, Randomisierung, Verlauf I




**IABP-Schock-Studie**  
- Anamnese, Randomisierung & Verlauf Tag - II -

Initialien:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

Zeitpunkt der Messung	Vor Intervention	Nach Intervention	0-6h später	6-12 h später	12-18 h später	18-24 h später
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]						
Systemischer Blutdruck [mmHg]						
Diastolischer Blutdruck [mmHg]						
Augmentierter Druck [mmHg]						
Arterieller Mitteldruck [mmHg]						
Ort der RR-Messung						
Herzindex [lmin <sup>-1</sup> m <sup>2</sup> ]						
PCW-Druck [mmHg]						
CK [ $\mu$ mol/l*s]						
CK-MB [ $\mu$ mol/l*s]						
Arterieller pH-Wert						
Laktat [mmol/l]						
CK <sub>max</sub> im Verlauf [ $\mu$ mol/l*s]						
CK-MB <sub>max</sub> im Verlauf [ $\mu$ mol/l*s]						

Blatt 3: Anamnese, Randomisierung, Verlauf II
Unterschrift des Prüferles
Ausgefüllt von

Abbildung 24: CRF Blatt 3: Anamnese, Randomisierung, Verlauf II



**IABP-Schock-Studie**  
- Diagnostik & Therapie I -

Initialien:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**Diagnostik**  
*Zustreffendes ankreuzen*

Koronarangiographie akut (s 24 h nach Infarkt-Symptombeginn) Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

Koronarangiographie subakut (24 - 48 h nach Infarkt-Symptombeginn) Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

Koronarangiographie elektiv (im weiteren Verlauf in der Klinik) Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

**Infarkt-Behandlung (Basis)**  
*Zustreffendes ankreuzen*

ASS  Sedativum  Beta-Blocker

Heparin  Atropin

OP IIb/IIIa-Inhibitoren  Xylocain

ACE-Blocker  Nitrate

**Revaskularisationstherapie**  
*Zustreffendes ankreuzen*

Revaskularisation durchgeführt  Keine Akutrevaskularisation durchgeführt

Lyse Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]  Stent Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

PTCA Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]  OP Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

TIMI-Grad (I-III) \_\_\_\_\_

**IABP**  
*Zustreffendes ankreuzen* **IABP**  JA  NEIN

IABP-Platzierung erfolgreich\*

IABP-Implantation Datum [tt/mm/jj] Uhrzeit [hh:mm]

Vor  Während  Nach  Keine Akutrevaskularisation

Separater arterieller Zugang für IABP  IABP-Platzierung „schleusenlos“


Dauerhaft insuffiziente Augmentation (d.h. augmentierter Spitzendruck < als systolischer Aortendruck)\*

Entwöhnung von IABP erfolgreich Gesamt-IABP-Pumpdauer (in Modus 1:1) [h]: \_\_\_\_\_

\* Erfolgreicher Platzierungsversuch bzw. dauerhaft insuffiziente Augmentation führen nach Entscheidung durch den Studienleiter zum Abbruch bei dem Patienten („drop-out“)

Blatt 4: Diagnostik & Therapie I
Unterschrift des Prüferles
Ausgefüllt von

Abbildung 25: CRF Blatt 4: Diagnostik & Therapie I



**IABP-Schock-Studie**  
- Diagnostik & Therapie II -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

---

**Herzkatheterbefund**  
Zu erfassen sind:

1-  2-  3- Gefäß-KHK      Untersuchungsdatum [t/m/j]: \_\_\_\_\_

**Gefäß**      Stenosegrad in % vor PCI      Stenosegrad in % nach PCI

<input type="checkbox"/> LM	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal
<input type="checkbox"/> LAD	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal
<input type="checkbox"/> RCX	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal
<input type="checkbox"/> RCA	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal	<input type="checkbox"/> proximal	<input type="checkbox"/> medial	<input type="checkbox"/> distal

*Falls Randomisierung zur IABP-Gruppe:*

**Hämodynamik vor IABP-Implantation**

HI (l/min/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ HZV (l/min): \_\_\_\_\_ SVR: \_\_\_\_\_  
 PC-Druck (mmHg): \_\_\_\_\_ PA-Druck (mmHg): \_\_\_\_\_

**Hämodynamik nach IABP-Implantation**

HI (l/min/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ HZV (l/min): \_\_\_\_\_ SVR: \_\_\_\_\_  
 PC-Druck (mmHg): \_\_\_\_\_ PA-Druck (mmHg): \_\_\_\_\_

**Augmentierter diastolischer Druck [mmHg] unter IABP**

Druck-Registrierung im Modus  1:2  1:1      Augmentierter diastolischer Druck \_\_\_\_\_

RR mittel vor IABP \_\_\_\_\_ RR mittel unter IABP \_\_\_\_\_  
 Ort der RR-Messung \_\_\_\_\_

**Fractional Flow Reserve (FFR) vor IABP-Implantation**


vor Adenosin	nach Adenosin
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
	Quotient: _____

**Fractional Flow Reserve (FFR) nach IABP-Implantation**

vor Adenosin	nach Adenosin
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
Diastolischer Fluss (cm/s): _____	Systolischer Fluss (cm/s): _____
	Quotient: _____

Blatt 5: Diagnostik & Therapie II      Unterschrift des Prüfer/tes      Ausgefüllt von \_\_\_\_\_

Abbildung 26: CRF Blatt 5: Diagnostik & Therapie II



**IABP-Schock-Studie**  
- Ereignisse nach Randomisierung bis Entlassung -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

---

**Daten / Ereignisse nach Randomisierung bis Entlassung aus UKK**      Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_

Zu erfassen sind:

Entlassung Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_

Kammerflimmern oder anhaltende Kammertachykardie

Defibrillation ohne mechanische Reanimation

Mechanische Reanimation      Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit [h:m]: \_\_\_\_\_  
 Dauer [min]: \_\_\_\_\_

Temporärer Schrittmacher      Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
Dauer [h]: \_\_\_\_\_

Intubation      Dauer [h]: \_\_\_\_\_  Beatmung      Dauer [h]: \_\_\_\_\_  
Von [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
 Bis [t/m/j]: \_\_\_\_\_

Aufenthaltsdauer Intensivstation      Dauer [d]: \_\_\_\_\_

Hämofiltration       kontinuierlich       diskontinuierlich      Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit [h:m]: \_\_\_\_\_

Tod      Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit [h:m]: \_\_\_\_\_

Tod auf Intensivstation

Tod nach Verlegung auf Normalstation


Todesursache (bei Unklarheit: Sektion anstreben)       Sektion

- Progredientes Linksherzversagen
- Multiorganversagen
- Hypoxischer Hirnschaden
- Sepsis
- IABP-Komplikation
- \_\_\_\_\_

Beim Auftreten von Komplikationen ist unbedingt der Meldebogen Unerwünschte Ereignisse auszufüllen!

Blatt 6: Ereignisse nach Randomisierung      Unterschrift des Prüfer/tes      Ausgefüllt von \_\_\_\_\_

Abbildung 27: CRF Blatt 6: Ereignisse nach Randomisierung



**IABP-Schock-Studie**  
- 6-Monats-Follow-Up -

Initialien:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**- 6-Monats-Follow-Up -** Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

**Tod** Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

Todesursache  Sektion

<input type="checkbox"/> Plötzlicher Herztod	<input type="checkbox"/> Progredientes Linksherzversagen
<input type="checkbox"/> Folge eines hypoxischen Hirnschadens	<input type="checkbox"/> Lungenembolie
<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Tumorerkrankung
<input type="checkbox"/> Todesursache unklar	<input type="checkbox"/> _____

Komplizierende Begleiterkrankungen

Neurologische Residuen bei Z.n. hypoxischem Hirnschaden

Niereninsuffizienz

Andere Organschäden \_\_\_\_\_

Medikamente	Präparat / Dosierung	Präparat / Dosierung
<input type="checkbox"/> ASS	_____	<input type="checkbox"/> Diuretika
<input type="checkbox"/> Betablocker	_____	<input type="checkbox"/> Digitalis
<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer	_____	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Antiarrhythmika	_____	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Unterbrechung der Medikation (falls bekannt)		

Erneute Hospitalisierung

<input type="checkbox"/> bei Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> bei Herzrhythmusstörungen	Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Re-Infarkt		Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Re-Intervention		Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Lyse	<input type="checkbox"/> Stent	<input type="checkbox"/> PTCA
<input type="checkbox"/> OP		

ICD-Implantation erfolgt

\_\_\_\_\_ Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

NYHA-Stadium (6 Monate):  I  II  III  IV

Echokardiographie

LV-Dimension


Systolisch [mm]	_____
Diastolisch [mm]	_____
LV-EF [%]	_____

Fragebogen (Score) zur Lebensqualität (6 Monate)

Beim Auftreten von Komplikationen ist unbedingt der Meldebogen Unerwünschte Ereignisse auszufüllen!

Blatt 7: 6-Monats-Follow-Up
Unterschrift des Profitordes
Ausgefüllt von

Abbildung 28: CRF Blatt 7: 6-Monats-Follow-Up



**IABP-Schock-Studie**  
- 1-Jahres-Follow-Up -

Initialien:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**- 1-Jahres-Follow-Up -** Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

**Tod** Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

Todesursache  Sektion

<input type="checkbox"/> Plötzlicher Herztod	<input type="checkbox"/> Progredientes Linksherzversagen
<input type="checkbox"/> Folge eines hypoxischen Hirnschadens	<input type="checkbox"/> Lungenembolie
<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Tumorerkrankung
<input type="checkbox"/> Todesursache unklar	<input type="checkbox"/> _____

Komplizierende Begleiterkrankungen

Neurologische Residuen bei Z.n. hypoxischem Hirnschaden

Niereninsuffizienz

Andere Organschäden \_\_\_\_\_

Medikamente	Präparat / Dosierung	Präparat / Dosierung
<input type="checkbox"/> ASS	_____	<input type="checkbox"/> Diuretika
<input type="checkbox"/> Betablocker	_____	<input type="checkbox"/> Digitalis
<input type="checkbox"/> ACE-Hemmer	_____	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Antiarrhythmika	_____	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Unterbrechung der Medikation (falls bekannt)		

Erneute Hospitalisierung

<input type="checkbox"/> bei Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> bei Herzrhythmusstörungen	Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Re-Infarkt		Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Re-Intervention		Datum [t/mm/jj]: _____
<input type="checkbox"/> Lyse	<input type="checkbox"/> Stent	<input type="checkbox"/> PTCA
<input type="checkbox"/> OP		

ICD-Implantation erfolgt

\_\_\_\_\_ Datum [t/mm/jj]: \_\_\_\_\_

NYHA-Stadium (1 Jahr):  I  II  III  IV

Echokardiographie

LV-Dimension


Systolisch [mm]	_____
Diastolisch [mm]	_____
LV-EF [%]	_____

Fragebogen (Score) zur Lebensqualität (1 Jahr)

Beim Auftreten von Komplikationen ist unbedingt der Meldebogen Unerwünschte Ereignisse auszufüllen!

Blatt 8: 1-Jahres-Follow-Up
Unterschrift des Profitordes
Ausgefüllt von

Abbildung 29: CRF Blatt 8: 1-Jahres-Follow-Up



**IABP-Schock-Studie**  
- Zusätzliche Untersuchungen -

Initialen:  
 Geburtsdatum:  
 IABP-Patientennummer:  
 oder Etikett aufkleben

Zusätzliche Untersuchungen											
Tag	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	14	28
IL-1 [pg/ml]											
IL-10 [pg/ml]											
TNF-alpha [pg/ml]											
TNF-alpha p55 [ng/ml]											
TNF-alpha p75 [ng/ml]											
Endotoxin [pg/ml]											
Endothelin [pg/ml]											
A-NP [pg/ml]											
B-NP [pmol/l]											
C-NP [pmol/l]											
IL-6 [pg/ml]											


  

Leberperfusionsmessung			
PDR (plasma disappearance rate) [%]			
HZV <sub>pa</sub> (HZV PA-Katheter) [l/min]		HZV <sub>va</sub> (HZV Artereller Katheter) [l/min]	
DO <sub>i</sub> (O <sub>2</sub> -Angebots-Index) [ml/m <sup>2</sup> ]		VO <sub>i</sub> (O <sub>2</sub> -Verbrauchs-Index) [ml/m <sup>2</sup> ]	
RVEF (Rechtsventrikuläre EF) [%]		SVRI (SVR-Index) [(dyne x sec) <sup>-1</sup> cm <sup>5</sup> ]	
EVLW (Extravaskuläres Lungenvasser) [ml]			

MES-Messungen (im Herzkatheterlabor)  
 Zerebrale Perfusion (mit IABP)

Blatt 9: Zusätzliche Untersuchungen      Unterschrift des Prüfärztes      Ausgefüllt von

Abbildung 30: CRF Blatt 9: Zusätzliche Untersuchungen



**IABP-Schock-Studie**  
- Tagesübersicht I -


Initialen:  
 Geburtsdatum:  
 IABP-Patientennummer:  
 oder Etikett aufkleben

Tagesübersicht		Datum (tt/mm/jj):							
Für Zeitraum von (tt/mm/jj) (hh:mm) bis									
<b>Scores</b>									
Apache II	<input type="text"/>	Elebute-Stoner	<input type="text"/>						
Hausmann-IABP-Score	<input type="text"/>	SOFA	<input type="text"/>						
Apache III	<input type="text"/>	SAPS II	<input type="text"/>						
<b>Muskelsauerstoffpartialdruck</b>									
Mittelwert:	<input type="text"/>								
Minimum:	<input type="text"/>								
Maximum:	<input type="text"/>								
Cum. Tagesurinproduktion [ml]: <input type="text"/>									
<input type="checkbox"/> Dialyse	Dialysedauer [h]:	<input type="text"/>							
<input type="checkbox"/> Beatmung	Dauer [d]:	<input type="text"/>							
<b>Labor (bitte Wert in das entsprechende Zeitintervall eintragen)</b>									
<b>Zeit</b>	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr	<b>Zeit</b>	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr
Na <sup>+</sup> [mmol/l]					Si <sup>2+</sup> [mmol/l]				
K <sup>+</sup> [mmol/l]					AST				
Ca <sup>2+</sup> [mmol/l]					ALAT				
Crea [mmol/l]					GOT				
Hist [mmol/l]					AP				
					Amylase				
					Liase				
CK					Albumin				
CK-MB					CRP				
Mo [mg/l]					Glucose				
Trig I [mg/ml]					Laktat				
LDH [mmol*h/l]									

Blatt 10: Tagesübersicht I      Unterschrift des Prüfärztes      Ausgefüllt von

Abbildung 31: CRF Blatt 10: Tagesübersicht I



**IABP-Schock-Studie**  
- Tagesübersicht II -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

Tagesübersicht					Datum [tt/mm/jj]				
Für Zeitraum von [tt:mm] [hh:mm]					bis				
Zeit	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr	Zeit	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr
Quick [%]					Leuko [S/L]				
PTT [sec]					Ery [T/L]				
TZ [sec]					Hb [mmol/l]				
Fibr [g/l]					Hk [l/l]				
AT III [%]					Thromb [S/L]				
D-Dimer [mg/l]									
pH					IL6 [pg/ml]				
pCO <sub>2</sub> [mmHg]					PCT [ng/ml]				
pO <sub>2</sub> [mmHg]					CrE [μmol/l]				
HCO <sub>3</sub> [mmol/l]					NSE [μg/l]				
FiO <sub>2</sub> [%]									


  

*Hämodynamik Pulmonalis-Katheter (bitte Wert in das entsprechende Zeitintervall eintragen)*

Zeit	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr
Herzindex [l/min/m <sup>2</sup> ]				
PCW-Druck [mmHg]				
HZV [l/min]				
PAP [mmHg]				
SVR [dyne*sec/cm <sup>5</sup> ]				
SVRI [dyne*sec/cm <sup>5</sup> ]				
LVSWI [GM-Min <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]				

Blatt 11: Tagesübersicht II Unterschrift des Prüfer/tes Ausgefüllt von

Abbildung 32: CRF Blatt 11: Tagesübersicht II



**IABP-Schock-Studie**  
- Tagesübersicht III -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben


Tagesübersicht							Datum [tt/mm/jj]	
Zutreffendes ankreuzen								
Für Zeitraum von [tt:mm] [hh:mm]							bis	
<b>Medikamentöse Schock-Behandlung (Zutreffendes bitte ankreuzen)</b>								
	Start Dosis [mg/kg]	Beginn [tt:mm] [hh:mm]	Ende [tt:mm] [hh:mm]	Maximal Dosis [mg/kg]	Zielpunkt [tt:mm] [hh:mm]	Gewichtete mittlere Dosis [mg/kg KG]		
<input type="checkbox"/> Dopamin		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			
<input type="checkbox"/> Dobutamin		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			
<input type="checkbox"/> Adrenalin		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			
<input type="checkbox"/> Noradrenalin		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			
<input type="checkbox"/> Nitroprussidnatrium		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			
<input type="checkbox"/> PDE-Inhibitoren		Datum: Uhrzeit:	Datum: Uhrzeit:		Datum: Uhrzeit:			

Autonome Dysfunktion	
Chemoreflexsensitivität, Baroreflexsensitivität, Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	
Keine Messung wegen <input type="checkbox"/> Arrhythmie <input type="checkbox"/> Schrittmacher <input type="checkbox"/> Bradykardie <input type="checkbox"/>	
Chemoreflexsensitivität [ms/mmHg]:	Baroreflexsensitivität [ms/mmHg]:
<b>Herzfrequenzvariabilität</b>	
SDNN	in SDNN
rMSSD	in rMSSD
pNNS0	in pNNS0
ASDNN	in ASDNN
SDANN	in SDANN
TP	in TP
LF	in LF
HF	in HF
VLF	in VLF

Blatt 12: Tagesübersicht III Unterschrift des Prüfer/tes Ausgefüllt von

Abbildung 33: CRF Blatt 12: Tagesübersicht III



**IABP-Schock-Studie**  
- Studienabschluss -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

**Studienabschluss**  
Letzte Untersuchung des Patienten, bitte auch bei Studienabbruch ausfüllen  
Zufolgendes ankreuzen

Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_

Reguläres Studiende nach 12 Monaten?  Ja  Nein

Wenn nein, bitte Grund angeben:  Einverständnis zurückgezogen

Patient verstorben Datum [t/m/j]: \_\_\_\_\_  
Uhrzeit [h:mm]: \_\_\_\_\_

Abbruch infolge eines Unerwünschten Ereignisses

Sonstiges: \_\_\_\_\_

**Abbrüche bei IABP-Platzierung**

Erfolgreiche IABP-Platzierung

dauerhaft insuffiziente Augmentation

Nicht zur Nachuntersuchung erschienen


  

Blatt 13: Studienabschluss

Unterschrift des Prüfarztes \_\_\_\_\_

Ausgefüllt von \_\_\_\_\_

Abbildung 34: CRF Blatt 13: Studienabschluss



**IABP-Schock-Studie**  
- Unerwünschte Ereignisse bis zur Entlassung aus dem UKK -

Initialen:  
Geburtsdatum:  
IABP-Patientennummer:  
oder Etikett aufkleben

IABP-spezifische Komplikationen	Erstes Auftreten	Datum	Ausgang	Höchster Schweregrad	Höchste Intensität	Kausalzusammenhang mit IABP	Häufigkeit
	Auftreten 0-nein, 1-ja		1-wiederhergestellt, 2-gebessert, 3-unverändert, 4-verstorben 5-unkannt	1-Tod 2-lebensbedrohend 3-bleibende o. signifikante Schäden 4-Verlängerung des stationären Aufenthaltes 5-andere (unter Kommentar erläutern) 6-kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	1-leicht 2-mittel 3-schwer	0-nein 1-ja 2-wahrscheinlich 3-unklar	
Relevante Blutung							
Gefäßverletzung							
Bein-Ischämie							
Embolie							
Infektion							
Thrombozytopenie 80 - 100 Gp/l – leichte Intensität 30 - 80 Gp/l – mittlere Intensität <30 Gp/l – schwere Intensität							

Andere unerwünschte Ereignisse Beschreibung	Datum	Ausgang	War das Ereignis schwerwiegend?	Höchste Intensität	Kausalzusammenhang mit IABP	Häufigkeit
1. _____						
2. _____						
3. _____						
4. _____						

Kommentar:  
Nach dem Ausfüllen ist eine **Kopie** dieses Formulars unmittelbar an die Studienleitung (Herrn OA Dr. med. Prondzinsky – Tel. 0345-557-4936 oder Fax 0345 – 557-4943) weiterzuleiten.

Blatt 14: Unerwünschte Ereignisse

Unterschrift des Prüfarztes \_\_\_\_\_

Ausgefüllt von \_\_\_\_\_

Abbildung 35: CRF Blatt 14: Unerwünschte Ereignisse

## 10 Lebenslauf

Henning Lemm

geboren am 14. März 1979 in Beckum, Kreis Warendorf

- |           |   |
|-----------|---|
| 1985-1989 | Martin-Luther-Grundschule Ennigerloh  |
| 1989-1998 | Thomas-Morus-Gymnasium Oelde  |
| 1998      | Allgemeine Hochschulreife   |
| 1998-1999 | Zivildienst in der Jugendherberge Oerlinghausen   |
| 08/1999   | Pflegepraktikum Sankt-Elisabeth-Krankenhaus Beckum  |
| 03/2000   | Pflegepraktikum Sankt-Elisabeth-Krankenhaus Beckum  |
| 1999-2005 | Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg   |
| 03/2002   | Famulatur in der Anästhesiologischen Abteilung des Sankt-Elisabeth-Krankenhauses Beckum   |
| 08/2002   | Famulatur in der Klinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg   |
| 03/2003   | Famulatur in der Klinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg   |
| 08/2003   | Famulatur in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg                               |
| 10/2004   | Erster Abschnitt des Praktischen Jahres in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg |
| 02/2005   | Zweiter Abschnitt des Praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Berufsgenossenschaftlichen Klinikums Bergmannstrost in Halle       |
| 06/2005   | Dritter Abschnitt des Praktischen Jahres in der Klinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg                      |



2001            Ärztliche Vorprüfung  
2002            Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2004            Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2005            Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06.12.2005    Approbation als Arzt

Seit 01/2006   Assistenzarzt der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin, Geriatrie und  
Sportmedizin) an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

Halle, den 13. Dezember 2011

Henning Lemm

## 11 Selbstständigkeitserklärung

Henning Lemm  
Hegelstrasse 75a  
06114 Halle (Saale)

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl, Bearbeitung und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Nikolas A. Wegener, Halle (Saale): Korrektur Orthografie & Grammatik

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Halle, den 13. Dezember 2011

Henning Lemm

**12 Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Henning Lemm  
Hegelstrasse 75a  
06114 Halle (Saale)

Hiermit erkläre ich, dass ich nicht zuvor ein Promotionsverfahren zum Dr. med. endgültig nicht bestanden habe und dass kein ruhendes Verfahren vorliegt.

Halle, den 13. Dezember 2011

Henning Lemm

### **13 Danksagung**

Ich danke Herrn Dr. med. R. Prondzinsky, dessen Geistes Kind die IABP-Schock-Studie war und der mich und die Ko-Investigatoren durch die Entwicklung, Planung und praktische Durchführung der Studie geführt hat.

Ich danke Michael Swyter und Nikolas A. Wegener, den Ko-Investigatoren, für die zahlreichen Nachtschichten (der kardiogene Schock nimmt keine Rücksicht auf die Uhrzeit) und die gemeinsame Datenerhebung, Nikolas zusätzlich auch für die Freundschaft, gegenseitige Motivation und die kritischen Kommentare.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan, Direktor der Klinik für Innere Medizin III, für die Geduld und konstruktiv-kritische Ideen in allen Phasen des Projektes.

Ich danke dem gesamten Personal der Internistischen Intensivstation, der Herzkatheterabteilung und des Zentrallabors dafür, dass sie uns Tag und Nacht ertragen und in der praktischen Phase hilfreich zur Seite gestanden haben.

Ich danke Frau Dr. rer. nat. S. Unverzagt, Mathematikerin und Statistikerin der IABP-Schock-Studie, für die Einführung in die exotische Welt statistischer Konzepte und der SPSS-Programmierung.

Insbesondere möchte ich mich aber bei Herrn Prof. Dr. med. M. Buerke für seine scheinbar unerschöpfliche Motivation, seine konstruktiven Ideen und Anregungen bedanken.