

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

Endokrinologische Parameter und ihre prognostische Wertigkeit bei Patienten im kardiogenen Schock

Dissertation

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

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

von Laura Maria Pallmann
geboren am 06.01.1982 in Nürnberg

Betreuer: Prof. Dr. med. Buerke
Gutachter: Prof. Dr. med. Engelmann

Eröffnung des Promotionsverfahrens:
Verteidigung: 02.07.2009

Meinen Eltern

Referat und Bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Mit Hilfe des Kardiogenen-Schock-Register des Universitätsklinikums Halle wurden Verlauf und prognostische Aussagekraft endokrinologischer Parameter bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock nach Reperfusion-/IABP-Behandlung untersucht.

Hintergrund: In den westlichen Industrienationen stellen kardiovaskuläre Erkrankungen heutzutage die führende Todesursache dar. Der Großteil der hospitalisierten Infarktpatienten verstirbt an den Folgen eines kardiogenen Schocks. Obwohl gerade in Diagnostik und Therapie bedeutende Fortschritte gemacht wurden, bleibt die Prognose dieser Patienten weiterhin schlecht. Charakteristische Veränderung von endokrinologischen Parametern sind aus dem septischen Schock bekannt und stellen hier eine Chance der Prognoseoptimierung, dar. Derzeit sind wenige Studien verfügbar, die ähnliche Veränderungen bei Patienten im kardiogenen Schock beschreiben.

Methoden: Im Studienzeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden die Daten von 45 konsekutiven Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock im prospektiven Kardiogenen-Schock-Register Halle-Kröllwitz erfasst und serielle Bestimmungen von GH-, IGF-1-, Kortisol-, Glukose- und Schilddrüsenhormonspiegeln vor/nach Revaskularisierungstherapie durchgeführt.

Ergebnisse: Bei der Betrachtung der GH-Spiegel kommt es innerhalb der ersten Stunden nach Infarktmanifestation zu keiner ausgeprägten Spitze. Die IGF-1-Konzentrationen zeigen nach Aufnahme besonders bei den weiblichen und älteren Patienten einen abfallenden Trend, erreichen jedoch kein signifikantes Niveau. TSH-Spiegel in der Gruppe der Survivor sind signifikant höher als in der Gruppe der Non-Survivor und scheinen mit einer guten Prognose assoziiert zu sein, während ein deutlicher Abfall der fT_3 -Spiegel innerhalb der ersten Stunden ebenso wie die Entstehung eines Low- T_3 -Syndroms mit einer schlechten Prognose korrelieren. Stark erhöhte Kortisolspiegel sind mit einem schlechten Outcome assoziiert. Die Höhe des Aufnahmeglukosespiegel korreliert bei Diabetikern sowie bei Nichtdiabetikern mit der Überlebenswahrscheinlichkeit: je exakter die Einstellung, desto besser das Outcome.

Zusammenfassung: Der Verlauf hormoneller Parameter bei Patienten im kardiogenen Schock unterscheidet sich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden, wobei Schilddrüsen-, Kortisol- und Glukosespiegel signifikante Unterschiede aufweisen. In diesen Fällen könnte eine Substitution bzw. exakte Einstellung einen Überlebensvorteil bringen. Im Falle von GH und IGF-1 sind lediglich Trends zu beobachten. Multizentrische Studien mit der Zielsetzung einer therapeutische Applikation dieser Hormone bei Patienten im kardiogenen Schock sollten in Zukunft folgen.

Pallmann, Laura Maria: Endokrinologische Parameter und ihre prognostische Wertigkeit bei Patienten im kardiogenen Schock.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 98 Seiten, 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Referat und Bibliographische Beschreibung.....	II
	Abbildungsverzeichnis.....	V
	Tabellenverzeichnis.....	VII
	Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1	Einleitung.....	1
1.1	Herzinfarkt und kardiogener Schock.....	1
1.1.1	Begriffsklärung und Definition.....	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.3	Klinik und Diagnostik.....	4
1.1.4	Therapieoptionen.....	6
1.2	Endokrinologische Parameter bei kritisch kranken Patienten.....	15
1.2.1	Die GH-IGF-1-Achse.....	16
1.2.2	Die thyreotrope Achse.....	18
1.2.3	Die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse.....	20
1.2.4	Blutglukose und deren Regulationsmechanismen.....	22
2	Hypothesen und Fragestellungen.....	24
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Das Patientenkollektiv.....	26
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
3.2	Der Studienablauf.....	26
3.2.1	Blutentnahmen.....	27
3.2.2	Case report forms und Scoring.....	28
3.3	Hämodynamikmessungen.....	29
3.4	Datenbank.....	29
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Klinische Charakteristika der Patienten.....	31
4.1.1	Altersverteilung.....	32
4.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	33
4.1.3	Ereignisse vor Aufnahme.....	35
4.1.4	Kreislaufparameter und Herzenzyme bei Klinikaufnahme.....	36
4.1.5	Überblick über angewandte Therapieverfahren.....	37
4.2	Veränderungen von GH und IGF.....	39
4.3	Analyse der thyreotropen Achse.....	44
4.4	Veränderungen der Kortisolwerte.....	48
4.5	Diabetes mellitus und Blutglukose.....	51

5	Diskussion.....	54
5.1	Kurzzusammenfassung der Stammdaten der Patienten.....	54
5.2	GH und IGF im kardiogenen Schock.....	54
5.2.1	Therapeutische Implikationen und Ausblick.....	56
5.3	Schilddrüsenhormone und kardiogener Schock.....	58
5.3.1	Therapeutische Implikationen und Ausblick.....	59
5.4	Kortisol im kardiogenen Schock.....	60
5.4.1	Therapeutische Implikationen und Ausblick.....	62
5.5	Blutzuckerspiegel und kardiogener Schock.....	63
5.5.1	Therapeutische Implikationen und Ausblick.....	64
5.6	Methodenkritik.....	67
6	Schlussbetrachtung.....	69
6.1	Zusammenfassung.....	69
6.2	Beantwortung der Hypothesen.....	71
7	Literaturverzeichnis.....	74
	Anhang A: Faksimiles der Erfassungsbögen.....	81
	Anhang B: Bildschirmfotos der Datenbank.....	84
	Danksagung.....	86
	Tabellarischer Lebenslauf.....	87
	Selbstständigkeitserklärung.....	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Auslöser des kardiogenen Schocks.....	2
Abbildung 1.2:	Hämodynamik des kardiogenen Schocks.....	3
Abbildung 1.3:	Management des infarktbedingten kardiogenen Schocks.....	8
Abbildung 1.4:	Erstversorgung des Patienten im kardiogenen Schock.....	12
Abbildung 1.5:	Effekte des insulin-like growth-factor 1 auf das Herz-Kreislauf-System.....	17
Abbildung 4.1:	Mortalität nach Geschlecht.....	31
Abbildung 4.2:	Altersverteilung der Studienpopulation.....	33
Abbildung 4.3:	Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	33
Abbildung 4.4:	Verhältnis zwischen Alter und BMI.....	34
Abbildung 4.5:	Mortalität nach Alter.....	35
Abbildung 4.6:	Systolischer Blutdruck, gemessen bei der Herzkatheteruntersuchung und 6 Stunden danach, unterteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	36
Abbildung 4.7:	Herzindex, gemessen bei der Herzkatheteruntersuchung und 6 Stunden danach, unterteilt nach Patienten mit/ohne Levosimendan-Therapie.....	37
Abbildung 4.8:	Vergleich der im Universitätsklinikum angewandten Therapieformen.....	38
Abbildung 4.9:	Medikamentöse Therapie am Aufnahmetag.....	39
Abbildung 4.10:	Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	40
Abbildung 4.11:	Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Geschlecht.....	40
Abbildung 4.12:	Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Altersgruppen.....	41
Abbildung 4.13:	Konzentration des insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Geschlecht.....	42
Abbildung 4.14:	Insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	43
Abbildung 4.15:	Konzentration des insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Alter.....	43
Abbildung 4.16:	Korrelation zwischen Patientenalter und insulin-like growth-factor 1 bei Aufnahme.....	44
Abbildung 4.17:	Thyroidea-stimulierenden Hormon, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	45
Abbildung 4.18:	Freies Trijodthyronin, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	46
Abbildung 4.19:	Freies Thyroxin, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	47
Abbildung 4.20:	Manifestationen eines Low-T3-Syndroms, unterteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	48

Abbildung 4.21:	Konzentration des Kortisol, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	49
Abbildung 4.22:	Mortalität, unterteilt nach Aufnahmekortisolspiegeln.....	50
Abbildung 4.23:	Mortalität, unterteilt nach vorbestehendem Diabetes mellitus..	51
Abbildung 4.24:	Blutzuckerspiegel, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.....	52
Abbildung 4.25:	Mortalitätsraten, unterteilt nach Aufnahmeblutzuckerspiegel..	53
Abbildung 5.1:	Direkte und indirekte Wirkungen des Wachstumshormons auf das Herz-Kreislauf-System.....	56
Abbildung 5.2:	Effekte des Trijodthyronin auf das Herz-Kreislauf-System.....	59
Abbildung 5.3:	Basale Kortisolspiegel bei Patienten im septischen Schock, bei septischen Patienten und bei der Kontrollgruppe.....	61
Abbildung 5.4:	Box-Whisker-Plot der Aufnahmekortisolspiegel.....	61
Abbildung 5.5:	Effekte des Insulins auf das Herz-Kreislauf-System.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Studienverlauf mit Zeitpunkten der verschiedenen Maßnahmen.....	27
Tabelle 4.1: Überblick über die Patienten-Stammdaten.....	32
Tabelle 4.2: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientenpopulation.....	33
Tabelle 4.3: Ereignisse vor Aufnahme in das Universitätsklinikum.....	35
Tabelle 4.4: Angewandte Therapieverfahren im Gesamtkollektiv sowie nach Subgruppen; Anzahl der Patienten (Prozentualer Anteil der Patienten in der Gruppe).....	38
Tabelle 4.5: Mittelwerte (\pm Standardfehler) der TSH-Konzentration in mU/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.....	45
Tabelle 4.6: Mittelwerte (\pm Standardfehler) des freien Trijodthyronin in pmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.....	46
Tabelle 4.7: Mittelwerte (\pm Standardfehler) der Konzentration an freiem Thyroxin in pmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.....	47
Tabelle 4.8: Mittelwerte (\pm Standardfehler) der Kortisolkonzentrationen in nmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.....	50
Tabelle 4.9: Mittelwerte (\pm Standardfehler) der Glukosespiegel in mmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.....	52

Abkürzungsverzeichnis

↑	höher, steigend
↓	niedriger, sinkend
<	kleiner
>	größer
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting Enzyme
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AS	Aorten(klappen)stenose
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
CK	Kreatinkinase
CK-MB	kardiales Isoenzym der Kreatinkinase
CO	Cardiac Output, HZV
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
evtl.	eventuell
FSH	follikelstimulierendes Hormon
fT ₃	freies T ₃
fT ₄	freies T ₄
G	Gefäß
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
GP	Glykoprotein
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HK	Herzkatherter(untersuchung)
HMV	Herzminutenvolumen
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
i. v.	intravenös
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGF-BP	IGF-bindendes Protein
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare NO-Synthase

KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	luteinisierendes Hormon
LV	linksventrikulär
m-RNA	messenger RNA, Boten-RNA
MI	Mitralklappeninsuffizienz
Min.	Minute(n)
MODS	Multiorgandysfunktion/-versagen
MS	Mitralklappenstenose
NADPH/H ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
OP	Operation(-saal)
PAP	pulmonalarterieller Druck
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Blutdruck
rT ₃	reverses (inaktives) T ₃
RV	rechtsventrikulär
s. l.	sublingual
s. o.	siehe oben
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	systemische Inflammationsreaktion
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxin-bindendes Hormon
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyreoglobulin-releasing Hormone
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
T _x	Transplantation
u. ä.	und ähnliche
usw.	und so weiter
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
VSR	Ventrikelseptumruptur
Z. n.	Zustand nach
γ-GT	γ-Glutamyltransferase

1 Einleitung

1.1 Herzinfarkt und kardiogener Schock

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen in den entwickelten Industrienationen, trotz aller Bemühungen, zur prozentual größten Anzahl an Todesfällen: Im Jahre 2006 verstarb laut Statistischem Bundesamt Deutschland wieder mehr als jeder zweite Bundesbürger an Folgen einer Herz-Kreislaufkrankung einschließlich Myokardinfarkten (185209 Männer und 238540 Frauen, entspricht 51,6 %), wobei an zweiter Stelle der spezifischen Todesursachen mit 64796 Todesfällen der akute Myokardinfarkt steht (Statistisches Bundesamt 2007). Ähnliche Zahlen veröffentlichen auch die statistischen Ämter anderer westlicher Industrienationen. Der Großteil der hospitalisierten Infarktpatienten verstirbt im kardiogenen Schock (Goldberg et al. 1999).

Die genaue Inzidenz des kardiogenen Schocks als Komplikation des akuten Herzinfarktes ist schwer zu erfassen, da man davon ausgeht, dass ein Teil der Patienten bereits vor Erreichen der Klinik verstirbt und deshalb keine Diagnose gestellt werden kann. Man geht heute jedoch davon aus, dass ca. jeder 10. Herzinfarktpatient im Krankheitsverlauf einen kardiogenen Schock erleidet (Ashby et al. 2003). Die Mortalitätsrate beträgt je nach Studie zwischen 50 % und 80 % (Hochman et al. 1995).

1.1.1 Begriffsklärung und Definition

Der kardiogene Schock ist klinisch gekennzeichnet durch eine, auch nach Korrektur anderer Ursachen (wie Volumenmangel, Hypoxie und Azidose) weiter bestehende, systemische Hypotonie (systolische Werte < 90 mmHg über mindestens 30 Minuten bzw. der Bedarf von Katecholaminen oder einer intraaortalen Gegenpulsionspumpe (IABP) um Werte > 90 mmHg zu erhalten). Hinzu kommen Zeichen der peripheren Minderdurchblutung, wie verminderte Urinproduktion, periphere Zyanose, kaltschweißige Extremitäten, sowie Zeichen zerebraler Unterversorgung mit Agitiertheit und eingetrübtem Bewusstsein (Hollenberg et al. 1999).

In durchgeführten invasiven Hämodynamik-Messungen zeigt sich ein reduzierter Herzindex von unter $2,2$ l/min/m² bei gleichzeitig erhöhtem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP > 15 mmHg) (Hollenberg et al. 1999).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist das Versagen der Pumpleistung des Herzens als Folge eines stark ausgedehnten Myokardinfarkts, wobei kleinere Infarkte bei vorbestehender eingeschränkter linksventrikulären Pumpfunktion und Reinfarkte ebenso Auslöser darstellen können. Von geringerer Bedeutung sind hierbei seltenere Folgen eines Herzinfarktes wie schwere Mitralklappeninsuffizienz, Ventrikelseptumruptur, Herzwandtamponade und andere Gründe (vgl. Abb. 1.1).

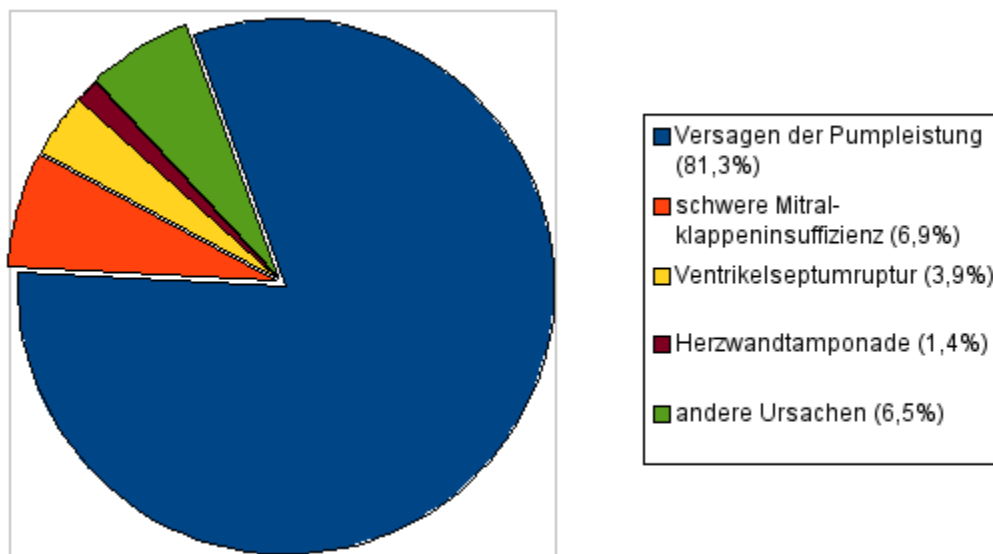


Abbildung 1.1: Auslöser des kardiogenen Schocks (modifiziert nach Hochman et al. 2000).

Gelegentlich sind auch Kardiomyopathien, akute und chronische Klappenerkrankungen, HOCM, Myokarditis und Arrhythmien für die Entstehung eines kardiogenen Schocks verantwortlich (Hollenberg et al. 1999).

Ursprünglich erklärte man sich die zugrunde liegende Pathophysiologie des kardiogenen Schocks vor allem auf hämodynamischer Grundlage. Dabei steht zu Beginn meist die myokardiale Ischämie oder der Infarkt, die zu einer myokardialen Dysfunktion führen, welche wiederum die Ischämie verschlechtert. Dies führt ab einem gewissen Punkt zu erniedrigtem Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und CO sowie einer Verminderung der kardialen Sauerstoffversorgung. Zusätzlich erhöht der hohe enddiastolische Druck, der durch das Pumpversagen entsteht, die Wandspannung und damit den Sauerstoffbedarf des Herzens.

Der Körper reagiert mit Kompensationsmechanismen: der Sympathikus wird stimuliert, was zu einem Anstieg der Herzfrequenz führt, und das Renin-

Angiotensin-Aldosteron-System wird aktiviert, was sich durch Flüssigkeitsretention und Erhöhung des Gefäßwiderstands bemerkbar macht. Manifestiert sich ein kardiogener Schock, werden diese Mechanismen unbrauchbar, sie tragen sogar zur Verschlimmerung der Situation bei.

Das systolisch versagende Herz wirft ein immer niedrigeres Herzzeitvolumen aus und führt so zu einem sinkenden Blutdruck und damit zu einer verminderten Versorgung der Organe und des Herzens. Der oben erwähnte Kompensationsversuch den Blutdruck durch Vasokonstriktion aufrecht zu erhalten, behindert die Blutversorgung der Peripherie weiter und führt zudem zu einer Erhöhung der Nachlast des Herzens. Des Weiteren resultiert die Flüssigkeitsretention über eine Erhöhung des intravalsalen Volumens in einem Anstieg der Vorlast des Herzens. Außerdem kommt es zur Ausbildung einer Tachykardie (s. o.), die zusammen mit der ohnehin schon bestehenden Hypotonie die Blutversorgung des Herzens durch Verkürzung der Diastole und Verringerung des Blutflusses weiter herabsetzt.

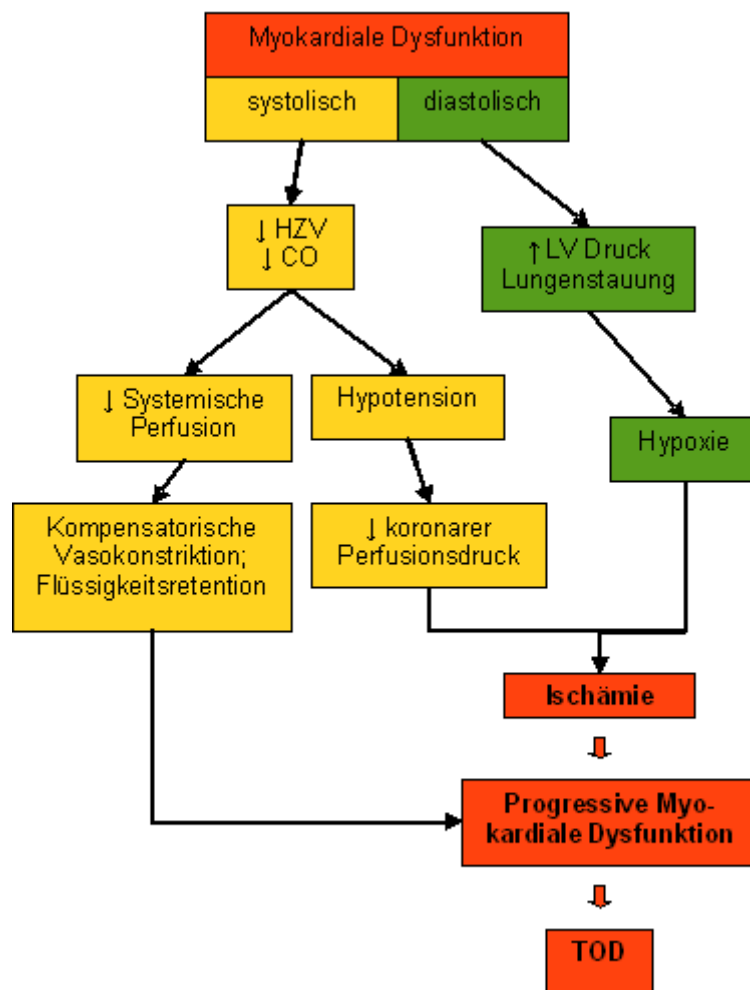


Abbildung 1.2: Hämodynamik des kardiogenen Schocks (modifiziert nach Hollenberg et al. 1999: 49).

Durch das zusätzliche Rückwärtsversagen des Herzens kommt es zu einem Anstieg des linksventrikulären Drucks, einem Rückstau von Flüssigkeit in die Lunge und damit zu einem Lungenödem mit Ausbildung einer Hypoxie, die die Ischämie der peripheren Organe weiter verschlimmert.

Sowohl die Herzleistung als auch die Versorgung der Organe (inklusive des Herzens) verschlechtern sich zunehmend und führen so zu einer progressiven Dysfunktion. Ein Teufelskreis, der, wenn er nicht durch äußerliches Eingreifen (Katecholamine, IABP, Revaskularisation usw.) unterbrochen wird, schlussendlich zum Tod des Patienten führt (siehe Abb. 1.2) (Hollenberg et al. 1999).

Dieser Kreislauf bleibt weiterhin ein wichtiger Aspekt der Pathogenese des kardiogenen Schocks. Doch nach der Veröffentlichung des SHOCK-Trials 2000 wurde klar, dass dieser Erklärungsansatz offensichtlich nicht genügt: die Werte für linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Größe des linken Ventrikels und Gefäßwiderstand der einzelnen Patienten variierten zu stark um eine alleinige hämodynamische Pathogenese weiter gelten zu lassen. Es fiel jedoch auf, dass einer von fünf Patienten mit kardiogenem Schock Zeichen einer systemischen Inflammationsreaktion charakterisiert durch Fieber, Leukozytose und niedrigem systemischen Widerstand, zeigte. Aus diesem Grund wird seither ein zusätzlicher inflammatorischer Aspekt in der Entstehung des kardiogenen Schocks diskutiert (Hochman et al. 2003). Die Inflammation führt zu einer Expression der induzierbaren NO-Synthase, zur Erhöhung des NO-Spiegels und zur Aktivierung des Komplementsystems. NO, das in geringen Dosen eher kardioprotektiv wirkt, scheint in höheren Konzentrationen die Myokardkontraktilität negativ zu beeinflussen (Gowda et al. 2008).

Doch woher kommen die auslösenden Mediatoren? Das verhältnismäßig kleine geschädigte Myokardareal scheint für eine Erklärung nicht auszureichen. Deshalb wird derzeit vermutet, dass eine durch Hypotension ausgelöste Minderperfusion des Darmes mit nachfolgender Reperfusion und Freisetzung von Mediatoren in den Blutkreislauf von wichtiger Bedeutung sein könnte (Peschel et al. 2003).

1.1.3 Klinik und Diagnostik

Laut der weltweit randomisierten Studie Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) werden nur 11 % der Schockpatienten mit bereits manifestem kardiogenem Schock in die Notaufnahme eingeliefert (Holmes et al. 1995). Bei einem Großteil der Betroffenen entwickelt sich also der Schock erst nach Aufnahme in die Klinik. Dabei betrug die Medianzeit von Beginn des Myokardinfarktes bis zur Entwicklung des kardiogenen

Schocks im Shock Trial bzw. im Shock Trial Registry 5 bzw. 6 Stunden (Menon et al. 2002).

Laut einer Studie von Lindholm et al. ist auch der Zeitpunkt der Schockentstehung von prognostischer Aussagekraft. So haben Patienten, die mehr als 48 Stunden nach Myokardinfarkt einen kardiogenen Schock entwickeln, nur noch eine Überlebenschance von knapp 20 % (Lindholm et al. 2003).

Von größter Bedeutung ist also die Früherkennung des Schockgeschehens in der Klinik. Dabei ist es wichtig zu bedenken, dass Erkrankte vor allem in der Frühphase klinisch noch nahezu unauffällig sein können, der Schock kann in diesem Zeitraum nur mittels invasiver Hämodynamikmessungen erkannt werden. Erst im weiteren Verlauf manifestieren sich Zeichen der Minderperfusion: kaltschweißige/zyanotische Extremitäten, verminderte Urinproduktion (< 30 ml/h) und Bewusstseinsintrübung über Lungenstauung und Beatmungspflichtigkeit bis schließlich zum irreversiblen Multiorganversagen (MODS) (Prondzinsky et al. 2004).

Bei der körperlichen Untersuchung fallen vor allem auf: schnelle, schwer tastbare und teilweise unregelmäßige, periphere Pulse, Jugularvenen- und Leberstauung (bei zusätzlichem Rückwärtsversagen des rechten Herzens), Rasselgeräusche über den Lungenfeldern (bei zusätzlichem Rückwärtsversagen des linken Herzens) und entfernte Herztöne. Gegebenenfalls können ein 3. und 4. Herzton (als Zeichen myokardialer Belastung) und ein neu aufgetretenes Systolikum (bei Begleitkomplikationen wie Mitralklappeninsuffizienz oder Ventrikelseptumruptur) wahrgenommen werden (Hollenberg et al. 1999).

Tritt der kardiogene Schock (wie in den meisten Fällen) als Folge eines Myokardinfarktes oder einer myokardialen Ischämie auf, kommen die typischen klinischen Infarktzeichen wie pektanginöse Beschwerden, ausstrahlend in die Arme und den Unterkiefer, Vernichtungsgefühl und Übelkeit hinzu.

Der kardiogene Schock stellt einen medizinischen Notfall dar. Schnelligkeit in der Diagnostik und ein prompter Therapiebeginn verbessern den Behandlungserfolg sowie das Langzeitüberleben der Patienten und sind deshalb unerlässlich (Hochman et al. 2001). Nach der Aufnahmeuntersuchung mit sorgfältiger Auskultation ist es zunächst wichtig den Verdacht der myokardialen Dysfunktion zu bestätigen und andere Schockursachen (wie Hypovolämie, Hypoxie, Sepsis, Azidose, Aortendissektion, Herzbeuteltamponade usw.) auszuschließen. Dabei sind die nächsten Schritte:

1. Blutentnahme mit Blutbild, Herzenzymen (CK, CK-MB, Troponin), Blutgasanalyse, Nierenfunktion und Gerinnungsparameter,

2. Röntgen-Thorax-Aufnahme um die Herzgröße und das evtl. Vorliegen eines Lungenödems zu beurteilen,
3. 12-Kanal-EKG um Herzrhythmus und Infarktlokalisierung zu erkennen,
4. Herzecho zur Darstellung hypomobiler Areale, Messung der Herzfunktion und ggf. Feststellung aufgetretener Komplikationen (Ventrikelseptumruptur, Perikarderguss u.ä.),
5. invasive Hämodynamikmessungen, anhaltende Hypotension (mit systolischen Werten < 90 mmHg über mehr als 30 Minuten) bei gleichzeitiger Herzfrequenz über 60 Schläge pro Minute, pulmonale Verschlussdrücke > 15 mmHg, erhöhter Druck im rechten Vorhof (> 20 mmHg, ein Herzindex von $< 2,1$ l/min/m² bei gleichzeitig erhöhtem systemischer Widerstand > 2100 dyn*s/cm⁵ sprechen für die Diagnose eines kardiogenen Schocks (Gowda et al. 2008).

Wichtig hierbei ist jedoch, dass keine dieser Untersuchungen bei bereits bestehender Verdachtsdiagnose den Beginn des wichtigsten Bestandteils, der PTCA, die definitive Diagnose und Therapie gleichzeitig ermöglicht, verzögern dürfen (Ashby et al. 2003).

1.1.4 Therapieoptionen

Obwohl der infarktbedingte kardiogene Schock mit einer hohen Mortalität einhergeht, besteht bei schneller und adäquater Therapie die Chance auf vollständige Genesung und Erhalt der Lebensqualität (Reynolds et al. 2008). Laut der randomisierten SHOCK-Studie könnten bei konsequenter Durchführung von Frührevaskularisationen innerhalb der ersten 12 Stunden nach Schockentwicklung pro 1000 Patienten und Jahr 132 zusätzliche Leben gerettet werden (verglichen mit Patienten, die eine spätere Revaskularisation bzw. nur eine medikamentöse Stabilisierung erhielten). Der Zeitpunkt der Intervention spielt folglich die entscheidende Rolle in der Schocktherapie (Hochman et al. 2003).

Diese Studienergebnisse führten in den letzten Jahren zu einigen Veränderungen: Der Trend ging zunehmend weg von der Fibrinolyse und hin zur Akutinterventionen zur Revaskularisation wie PTCA und koronare Bypass-Operation. So nahm von 1995 bis 2004 der Anteil an Herzkatheterinterventionen von 51,5 % auf 74,4 % zu, während die Verwendung von Fibrinolytika von 19,9 % auf 5,6 % zurückging. Der Stellenwert von IABPs und Bypass-Operationen blieb ungefähr konstant (Babaev et al. 2005).

Medikamentöse Stabilisierung

Das Hauptziel der medizinischen Initialtherapie ist es vor allem, einen für die Versorgung des Körpers und der Organe ausreichend hohen und stabilen, arteriellen Blutdruck (systolisch > 90 mmHg) zu erreichen. Der Zielwert für den SVR sollte bei $800 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ liegen. Nach Ausgleich der Flüssigkeitsbilanz und Sauerstoffgabe ist in den amerikanischen Leitlinien anfänglich Dopamin (als positiv inotropes und vasokonstriktives Katecholamin) das Mittel der Wahl (Antman et al. 2004), während in Europa häufiger das positiv inotrope Dobutamin zur Anwendung kommt (Brunkhorst, Werdan 2006). Noradrenalin, ein potenterer Vasokonstriktor mit verhältnismäßig wenig Wirkung auf die Herzfrequenz, sollte bei Patienten mit stärkerer Hypotension zur Anwendung kommen (siehe Abb. 1.3) (Buerke et al. 2008).

Der Gebrauch dieser Medikamente wird jedoch oft als rein palliativ betrachtet, da es keinen Hinweis auf eine lebensverlängernde Wirkung gibt. Im Gegenteil, sie beschleunigen meist noch die myokardiale Dysfunktion, indem sie den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch ihre positiv inotrope Wirkung noch erhöhen. Dadurch kann es zu einer Verstärkung der Minderperfusion, Azidose und schließlich der systemischen Entzündungsreaktion kommen. Außerdem erhöht sich die Anzahl an Komplikationen wie Tachyarrhythmien, Vorhofflimmern und Ähnlichem. Katecholamine sollten deshalb stets in der niedrigstmöglichen Dosis und so kurz wie möglich angewendet werden. Dessen ungeachtet sind sie vor allem in der Anfangsphase der Patientenversorgung unerlässlich um während Transport und Diagnostik eine schnelle Stabilisierung des Patienten zu ermöglichen, bis er einer definitiven Therapie zugeführt werden kann (Gowda et al. 2008, Schwertz et al. 2004).

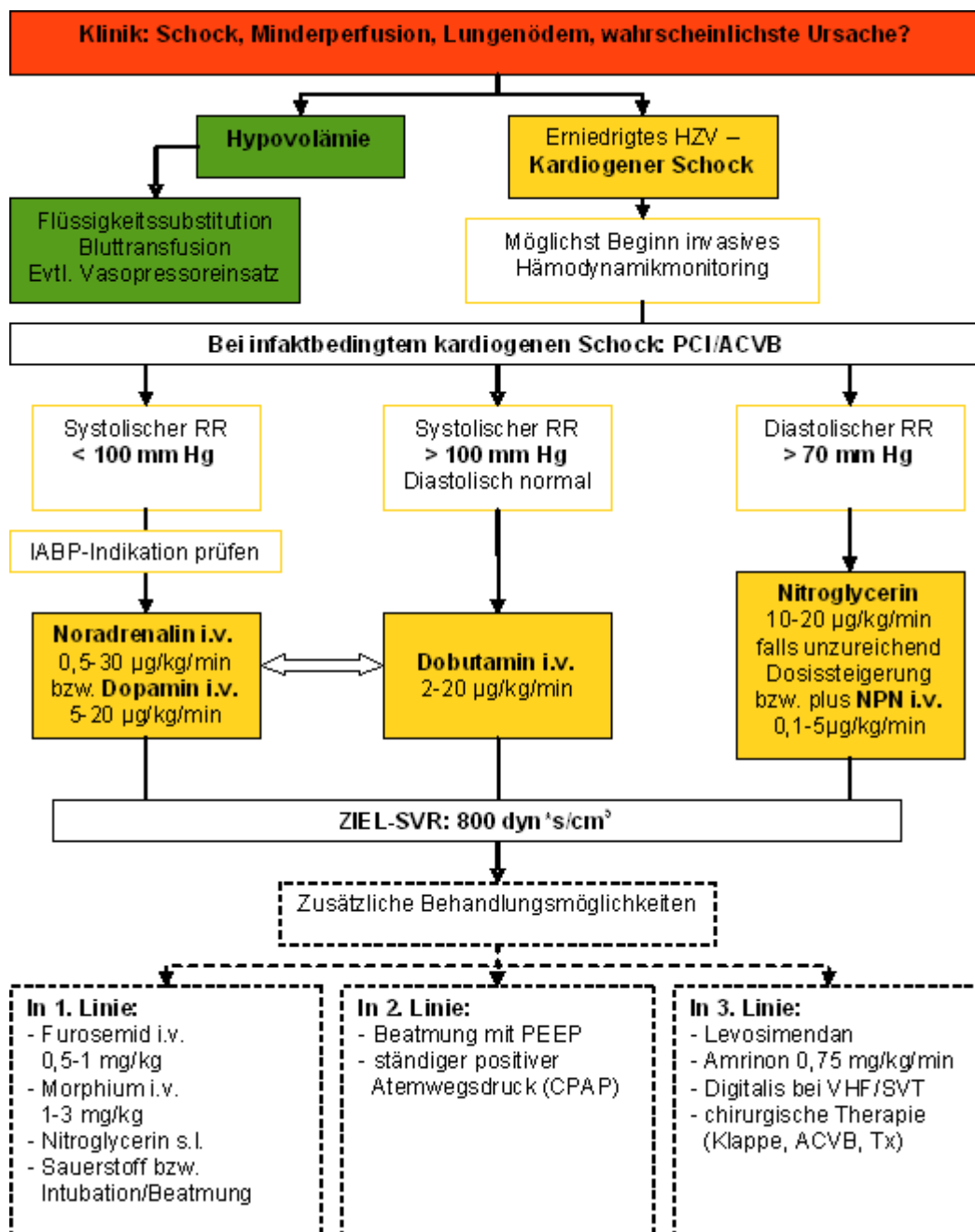


Abbildung 1.3: Management des infarktbedingten kardiogenen Schocks (modifiziert nach Prondzinky et al. 2004: 292).

Routinemanagement bei infarktbedingtem kardiogenen Schock

Zusätzlich gelten im kardiogenen Schock ähnliche Empfehlungen wie bei einem unkomplizierten akuten Myokardinfarkt:

Eine Sauerstoffgabe sollte bei allen Patienten mit einer Sauerstoffsättigung unter 90 % erfolgen. Morphin ist das Mittel der Wahl um Infarktschmerzen und den damit assoziierten Stress auf den Körper zu lindern. Eine frühzeitige Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern (ASS 100 mg,

Clopidogrel 75 mg bei Unverträglichkeit) verbessert nachgewiesenermaßen die Prognose (weitere Senkung der Mortalität durch gemeinsame Gabe, wobei Nebenwirkungen beachtet werden müssen). Zusätzlich werden bereits früh Statine und unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Diuretika sind im kardiogenen Schock Patienten mit akutem Lungenödem bzw. erhöhtem pulmonalarteriellen Druck vorbehalten, Amiodaron Patienten mit schweren Arrhythmien. β -Blocker und Nitrate sollten in der Akutphase wegen der Gefahr einer Verschlimmerung der Hypotension und Minderversorgung der Organe vermieden werden (Antman et al. 2004).

Thrombolyse

Bei der Behandlung eines akuten Myokardinfarktes gilt es als gesichert, dass eine rechtzeitige Lysetherapie die Mortalitätsraten signifikant senkt. Betrachtet man jedoch Patienten mit manifestem kardiogenem Schock, ist die Studienlage nicht so eindeutig. Subanalysen von Schockpatienten im Rahmen großer Myokardinfarktstudien haben ähnliche Überlebensraten nach Streptokinasetherapie gegenüber Placebo und bei Streptokinase verglichen mit Tissue-Plasminogen-Activator-Therapie nachgewiesen. (Hollenberg et al. 1999) Im Gegensatz dazu deuten die Ergebnisse der SHOCK-Studie darauf hin, dass Patienten einen potentiellen Überlebensvorteil durch Thrombolyse haben könnten (54 % gegenüber 64 %; $p=0,05$). Die Deutung dieser Daten ist aber auf Grund von Störfaktoren vor allem in der Placebogruppe schwierig (Sanborn et al. 2000 und Ashby et al. 2003). Die Ursachen dieses doch paradox wirkenden Sachverhaltes sind noch weitgehend ungeklärt. Man geht davon aus, dass sowohl hämodynamische als auch metabolische Faktoren eine Rolle spielen. So senkt der niedrige arterielle Blutdruck zusammen mit dem passiven Zusammenfallen des Infarktgefäßes die Eindringtiefe der thrombolytischen Substanzen in den Thrombus. Gleichermäßen hemmt die bestehende Azidose im Gewebe die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Eine Thrombolyse bleibt deshalb nur für Schockpatienten, die für eine invasive Therapie mit PTCA oder koronarer Bypass-OP ungeeignet sind, von Fachgesellschaften eine Therapieempfehlung der Klasse I (Antman et al. 2004).

Bedenkt man jedoch, dass der Schock sich meist erst in der Klinik manifestiert, ist es von großer klinischer Bedeutung, dass eine rechtzeitige Lyse die Wahrscheinlichkeit der Schockentstehung signifikant senken kann (Hollenberg et al. 1999).

IABP

Die Idee der Gegenpulsation als Unterstützung des Herzens wurde vor fast fünf Jahrzehnten von Clauss et al. eingeführt und ist seit 1968 durch die Brüder Kantrowitz für die Schockbehandlung im klinischen Gebrauch. Dabei wird ein Ballon durch einen Punktionszugang in der Arteria femoralis bis in die thorakale Aorta eingeführt, der bei richtiger Platzierung distal des Abgangs der linken Arteria subclavia liegt (Low 2003).

Das physiologische Prinzip der Gegenpulsation besteht darin, dass zeitgleich mit der linksventrikulären Kontraktion durch die Deflation des Ballons ein schneller Abfall des intraaortalen Drucks stattfindet, gefolgt von einem ebenso schnellen Druckanstieg während der diastolischen isovolumetrischen Relaxation des Ventrikels (durch Inflation des Ballons mit Helium). Der Widerstand, gegen den das Herz auswirft, wird somit in der Systole vermindert (systolische Entlastung), während der Druck in der Aorta während der Diastole erhöht wird (diastolische Augmentation). Es wird also gleichzeitig die Herzarbeit reduziert und die Sauerstoffversorgung optimiert (Low 2003).

Komplikationen entstehen sowohl bei der Platzierung als auch durch die zwingende Antikoagulation der Patienten und den im Körper befindlichen Fremdkörper: Blutung, Thrombozytopenie, Hämolyse, Ischämie des Beines, Aortendissektion, Verletzung der Arteria femoralis, Thromboembolie und Sepsis. Die Komplikationsrate konnte mittels Pumpen mit geringerem Durchmesser (Volumen des Ballons 40 ml bzw. 34 ml) reduziert werden. Das Register von Stone et al. zur derzeitigen Verwendung von IABPs zeigte speziell im kardiogenen Schock ein Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen in 2,5 %–3 % der Fälle, wobei schwere Blutungen an der Zugangsstelle mit 1,4 % und schwere Ischämien der Extremitäten mit 0,5 % die häufigsten Zwischenfälle darstellten. Todesfälle durch die Verwendung einer IABP gab es nur in 0,05 % der Fälle (Stone et al. 2003). Absolute Kontraindikationen sind schwere Aortenklappeninsuffizienz, schwere paVK und Aortenaneurysmen (Topalian et al. 2008).

Bisher gibt es keine Studie, die prognostische Vorteile durch den alleinigen Einsatz einer IABP beweist. Lediglich in Kombination mit einer Lysetherapie konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden (Anderson et al. 1997). Deshalb findet dieses Unterstützungsverfahren vor allem bei der Stabilisierung des Patienten, sowohl initial als auch begleitend zu Maßnahmen der Revaskularisierung, seine Anwendung (Ashby et al. 2003).

Akutrevaskularisation

Laut National Registry of Myocardial Infarction (NRM) ist in den letzten Jahren die Mortalitätsrate der Schockpatienten in Kliniken mit der Möglichkeit zur Akutrevaskularisation deutlich zurückgegangen. Diese Tendenz gilt allerdings nicht gleichermaßen für Krankenhäuser ohne diese Therapieoption (Babaev et al. 2005).

Aus diesen Daten ergibt sich das wohl wichtigste Primärziel in der Akutversorgung des Patienten im kardiogenen Schock: die schnellstmögliche (bestenfalls innerhalb der ersten 2 Stunden) Revaskularisation, also das Wiederherstellen des Blutflusses im betroffenen Gefäß, möglichst eines TIMI-3-Flusses (optimales Flussverhältnis). Der Goldstandard dabei ist heutzutage bei 1-, 2 und leichten 3-Gefäßerkrankungen die primäre perkutane transluminale Koronarangiographie mit Implantation eines Metallstents (bare metal stent, BMS) unter dem Schutz eines GP-IIb/IIIa-Antagonisten (Reopro). Nach Implantation muss ASS in Kombination mit Clopidogrel mindestens einen Monat (bei Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko), in allen anderen Fällen möglichst ein Jahr lang eingenommen werden.

Bei schweren 3-Gefäßerkrankungen ist die notfallmäßige koronare Bypass-OP der derzeitige Standard. Ist letzteres auf Grund von bestehenden Kontraindikationen (Begleiterkrankungen, hohes Alter usw.) nicht möglich, so kann hier zunächst auch die infarktauslösende Koronararterie interventionell versorgt werden, die anderen < 90 % verschlossenen Gefäße in einer zweiten Sitzung geweitet werden.

Erfolgsraten für die PTCA liegen derzeit bei ca. 95 % mit einem dauerhaften TIMI-III-Fluss in 89 % der Fälle. Ähnliche Ergebnisse können auch durch eine im Akutstadium durchgeführte Bypass-Operation erzielt werden (Hochman et al. 2003, Gowda et al. 2008).

Zusammenfassung der derzeitigen Therapieempfehlungen

Einen Überblick über das aktuelle angewandte Therapieschema gibt das Schema in Abb. 1.4.

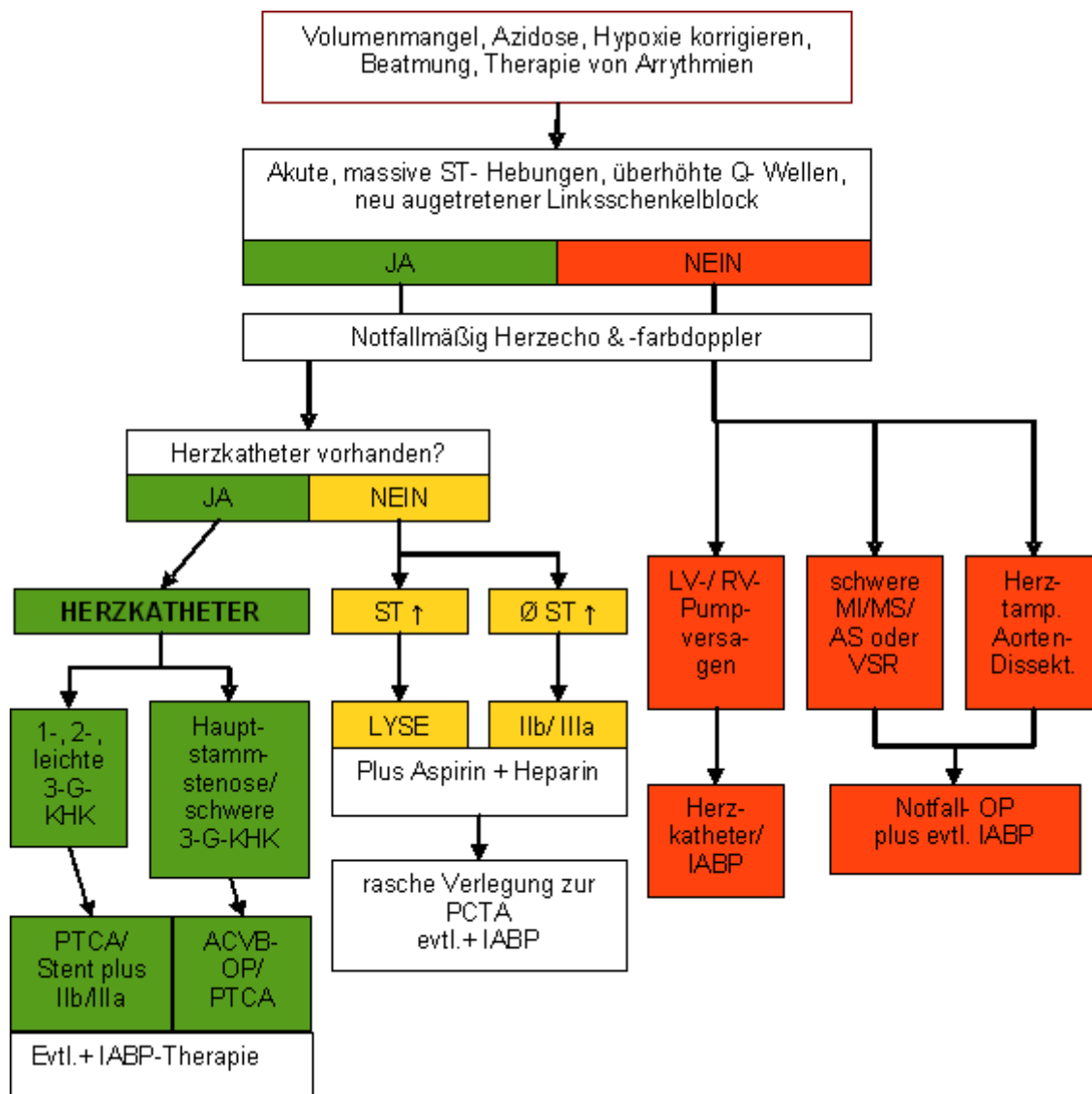


Abbildung 1.4: Erstversorgung des Patienten im kardiogenen Schock (modifiziert nach Menon et al. 2002: 534).

Neue Therapieansätze

Trotz diverser Anstrengungen, Patienten im kardiogenen Schock schnellstmöglich eine optimale Therapie zukommen zu lassen bleibt die Mortalitätsrate in dieser Gruppe weiter erschreckend hoch (50 %–80 %) (Hochman et al. 1995). Dies führt dazu, dass nach wie vor beharrlich an neuen Therapiekonzepten geforscht wird. Die wichtigsten Hoffnungsträger sind derzeit die Hemmung der NO-Synthese, die Hemmung der Inflammationsreaktion (z. B. durch Komplementantagonisten) und die Gruppe der Kalziumsensitizer (speziell Levosimendan).

Hemmung der NO-Synthase

NO, das in niedrigen Dosen kardioprotektiv wirkt, führt in pathologisch hohen Konzentrationen zu einer Minderung der Kontraktilität des Herzens indem der

Kalziumzyklus unterbrochen, die Zellatmung gestört, Katecholaminrezeptoren downreguliert und die Glukoseverstoffwechslung gehemmt werden. Bei Patienten mit Herzversagen und im kardiogenen Schock kommt es vor allem durch verstärkte Aktivität der induzierbaren NO-Synthase während der Inflammationsreaktion zu eben diesen stark erhöhten NO-Blutspiegeln. Die Hemmung dieser schädlichen Überreaktion ist derzeit ein Ansatzpunkt der Forschung auf diesem Gebiet (Gowda et al. 2008, Feng et al. 2001).

Ein erfolgversprechendes Medikament namens L-NAME, ein NO-Synthase-Inhibitor, wurde 2003 erstmalig in der kleinen randomisierten prospektiven Studie LINCS (L-NAME in the Treatment of Refractory Cardiogenic Shock) am Menschen getestet, mit vielversprechenden Ergebnissen: die Mortalitätsrate der L-NAME-Gruppe war nach einem Monat signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Auch erhöhte das Medikament sowohl den systemischen Widerstand als auch die Kontraktilität des Herzens, den mittleren arteriellen Druck und die Urinproduktion deutlich. Dies führte zu kürzerem Einsatz der IABP-Unterstützung und verhinderte in einigen Fällen die Progression des Schocks (Cotter et al. 2003).

Die größer angelegten Phase-II-Studien SHOCK-2 (Should we Inhibit Nitric Oxide Synthase in Cardiogenic Shock) und TRIUMPH (Tilarginine Acetate Injection in a Randomized International Study in Unstable MI Patients With Cardiogenic Shock), die mit L-NMMA (ein nicht selektiver kompetitiver Antagonist der NO-Synthase) ein ähnliches Medikament testeten, wurden wegen mangelnder Erfolge frühzeitig abgebrochen. (Dzavik et al. 2007, Alexander et al. 2007). Ein Erklärungsansatz dieses überraschenden Ergebnisses ist derzeit, dass der unselektive NOS-Hemmstoff L-NMMA nicht ausschließlich die induzierbare NOS inhibiert, sondern ebenso die konstitutive NO-Synthase (Buerke et al. 2007). Davenpeck et al. zeigten bereits 1994 einen signifikanten Anstieg der Konzentration des Moleküls P-Selektin mit nachfolgendem Anstieg des Leukozyten-Rollings und der -Adhäsion und einer daraus resultierenden Störung der mesenteralen Mikrozirkulation durch Hemmung der NOS (Davenpeck et al. 1994).

Trotz der enttäuschenden Ergebnisse der beiden großen Studien bleibt die inflammatorische Komponente in der Pathophysiologie der kardiogenen Schocks weiterhin gesichert: der Schweregrad der Inflammation und der MODS (gemessen an Il-6-Spiegeln und Apache-II-Scores) scheint sogar im kardiogenen Schock von höherer prognostischen Bedeutung zu sein als die Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens selbst (Werdan 2007). Die Rolle der NOS-Inhibition in der Therapie des kardiogenen Schocks bleibt folglich ein wichtiges, jedoch kontrovers diskutiertes Thema.

Kalziumsensitizer

Ein weiteres vielversprechendes Medikament ist der Kalziumsensitizer Levosimendan. Dieser Wirkstoff bindet an das Troponin C und führt dort zu einem Anstieg der Kalziumempfindlichkeit durch eine Steigerung der Bindungen pro Zeiteinheit. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der myokardialen Kontraktilität bei gleichzeitig unbeeinträchtigter diastolischer Relaxation. Schlagvolumen und Herzindex werden gesteigert, pulmonalkapillären Verschlussdruck und pulmonalarterieller Blutdruck werden gesenkt. Der intrazelluläre Kalziumspiegel bleibt dabei unverändert, es kommt zu keiner Kalziumüberlastung.

Ferner öffnet Levosimendan ATP-sensitive Kaliumkanäle an glatter Muskulatur und führt hierdurch zu einer peripheren Vasodilatation. Folglich werden die kardiale Vor- und Nachlast gemindert und die Sauerstoffversorgung des Myokards sowie der Nieren durch erhöhten Blutfluss verbessert (Michaels et al. 2005, Archan et al. 2008).

Mehrere Studien an Patienten mit akuter Herzinsuffizienz belegten eine signifikante Verbesserung von Hämodynamik und Klinik durch Behandlung mit Levosimendan ohne dabei zu einem signifikanten Anstieg an unerwünschten Ereignissen zu führen (Follath et al. 2002, Slawsky et al. 2000).

Innerhalb der letzten Jahre wurde Levosimendan erstmals an Patienten im kardiogenen Schock getestet. In einer Studie an 10 Patienten aus 2003 fanden Delle Karth et al. einen signifikanten Anstieg des Herzindexes bei gleichzeitigem Abfall des systemischen Widerstandes während der Applikation von Levosimendan (Delle Karth et al. 2003). In einer Beobachtungsstudie aus 2007 zeigten Russ et al., dass durch Ergänzung der konventionellen Katecholamintherapie mit Levosimendan bei persistierendem kardiogenen Schock auch nach 24 Stunden eine signifikante Verbesserung von HI und SVR ohne negativen Einfluss auf den Blutdruck erreicht werden kann (Russ et al. 2007). Daraufhin veröffentlichten Christoph et al. in 2008 eine Studie, die die hämodynamischen Auswirkungen von Levosimendan mit denen der Implantation einer IABP verglich. Eine Levosimendangabe führte hier sowohl kurzfristig also auch anhaltend zu einer Verbesserung der Hämodynamiksituation (v. a. von HI und SVR), während die IABP lediglich zu einer kurzfristigen Verbesserung führte (Christoph et al. 2008).

Diese Ergebnisse gilt es nun in großen prospektiven Mortalitätsstudien bei Patienten im kardiogenen Schock zu bestätigen (Buerke et al. 2007).

Komplementinhibition

Es wurde erwiesen, dass durch die Herzzellnekrose und die Ischämie/Reperfusion des Darmes Stoffe freigesetzt werden, die reich an Cardiolipin und Proteinkomplexen sind und als Auslöseimpuls in der Aktivierung der Komplementkaskade wirken. Vor allem C5 und C3 sind hierbei von zentraler Bedeutung.

Ein neuer monoklonaler C5-Antikörper, Pexelizumab, der diese Aktivierung eindämmen soll versprach im Tierversuch große Hoffnung (Vakeva et al. 1998). Leider konnten bisher am Menschen signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Mortalitätsreduktion und der Reduktion der Häufigkeit der Schockentstehung durch Pexelizumab in keiner großen, randomisierten Studie belegt werden (Armstrong et al. 2007). Trotzdem ist das Gebiet der Inflammationshemmung und damit der Komplementinhibition ein großer Hoffnungsträger in der Therapie des kardiogenen Schocks der Zukunft (Gowda et al. 2008, Buerke et al. 2007).

1.2 Endokrinologische Parameter bei kritisch kranken Patienten

Unter einer kritischen Erkrankung versteht man jede Art von Erkrankung, bei der mindestens ein überlebensnotwendiges Organ des menschlichen Körpers mechanische (z. B. Dialyse, Beatmung, IABP-Unterstützung) oder pharmakologische (positiv inotrope Medikamente, Vasopressoren) Unterstützung benötigt, ohne die es zum Organversagen und damit zum Tod kommen würde. Diese Art von Systemerkrankungen sind mit hormonellen Veränderungen, v. a. der hypothalamisch-hypophysären Achse, assoziiert, die Teil der Anpassungsreaktion des Körpers an die stressreiche Situation sind. Die Hypophyse reagiert auf zwei Arten: die Sekretion von Adrenocorticotropin (ACTH) und Wachstumshormon (GH) nimmt zu, während die Ausschüttung von Sexualhormonen (LH und FSH) und Thyrotropin (TSH) eher abnimmt bzw. unbeeinflusst bleibt. Der hohe Glukokortikoid-Spiegel ist nur einer der Wege, die zu einer Hemmung dieser Hormonachse führen. Der Grad der Veränderung wird durch die Schwere der Krankheit und oft auch durch die pharmakologische Therapie beeinflusst. Zu Beginn sind diese Mechanismen für den Körper protektiv, handelt es sich jedoch um einen langwierigen Krankheitsprozess, oder ist die Reaktion unangemessen stark, kann es zu schädlichen endokrinen, metabolischen, autoimmunen und psychiatrischen Folgen kommen. Darüber hinaus könnten diese hormonellen Umstellungen sogar zur hohen Morbidität und Mortalität kritisch Kranker beitragen (Bondanelli et al. 2008).

1.2.1 Die GH-IGF-1-Achse

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und GH sind wichtige Regulatoren von Zellwachstum, -differenzierung und Apoptoseeinleitung. Da GH zum Großteil pulsatil ausgeschüttet wird (z. B. nach Mahlzeiten), gestaltet sich die Interpretation meist schwierig. In den meisten Studien wird deshalb auf den primären Mediator des GH, das IGF-1, ausgewichen. IGF-1 ist ein aus 70 Aminosäuren aufgebautes Polypeptid und weist strukturelle Ähnlichkeiten zum Proinsulin auf. Rezeptoren werden auf den verschiedensten Organen exprimiert, unter anderen am Myokard, am Gefäßendothel und an glatter Muskulatur. Ungefähr 75 % des zirkulierenden IGF-1 wird von der Leber produziert, wobei die Sekretion streng der Regulation durch die GH-Ausschüttung aus der Adenohypophyse unterliegt. IGF-1 ist im Blut größtenteils an eines seiner sechs Transportproteine (IGF-binding-protein, IGFBP 1-6) gebunden, lediglich 1 % liegt in freier Form vor (Kaplan et al. 2005).

Beeinflussung des Herz- Kreislaufsystem durch GH/IGF-1

Ein ausreichendes Gleichgewicht dieses GH-IGF-1-Systems scheint für die Aufrechterhaltung einer normalen Herzstruktur und -funktion beim Erwachsenen unabdingbar (Friberg et al. 2000). Sie induzieren die m-RNA-Expression für die Synthese bestimmter kontraktile Proteine und initiieren myozytäres Wachstum (Isgaard 2004). Eine Unterfunktion ist deshalb, genauso wie eine Überfunktion, mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und vorzeitiger Mortalität assoziiert. Wachstumshormonmangel führt zu erniedrigtem Schlag- und Herzminutenvolumen und damit zu einem erhöhten Risiko für ischämische Herzerkrankungen. Bei Patienten mit Akromegalie, also Wachstumshormonüberschuss, kommt es gehäuft zur Hypertrophie des Herzens, ventrikulären Arrhythmien, koronarer Herzkrankheit, Herzversagen und Hypertension (durch Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes) (Isgaard 2004).

Es wird angenommen, dass dies auf folgenden drei Hauptwirkungen beruht (Abb. 1.5): IGF-1 und seine Rezeptoren werden im myokardialen Gewebe während des Infarktgeschehens hochreguliert. Aus experimentellen Modellen geht hervor, dass IGF-1 dort als „Überlebensfaktor“ auf Myozyten wirkt, die einem ischämischen Schaden ausgesetzt waren. Es hemmt am Myokard sowohl die leukozyten-induzierte Nekrose als auch die durch den Reperfusionsschaden entstehende Apoptose der Myozyten (Buerke et al. 1995). Außerdem verbessert das Hormon den Glukosemetabolismus der Zellen.

Zusätzlich wird die Apoptose der glatten Muskulatur der Gefäße gehemmt, die Proliferation und Einwanderung von Myozyten gefördert und damit die Stabilität von artherosklerotische Plaques erhöht. Des Weiteren erhöht IGF-1 die Gefäß-

compliance indem es den Gehalt an elastischen Fasern steigert und die Endothelfunktion verbessert (Kaplan et al 2005).

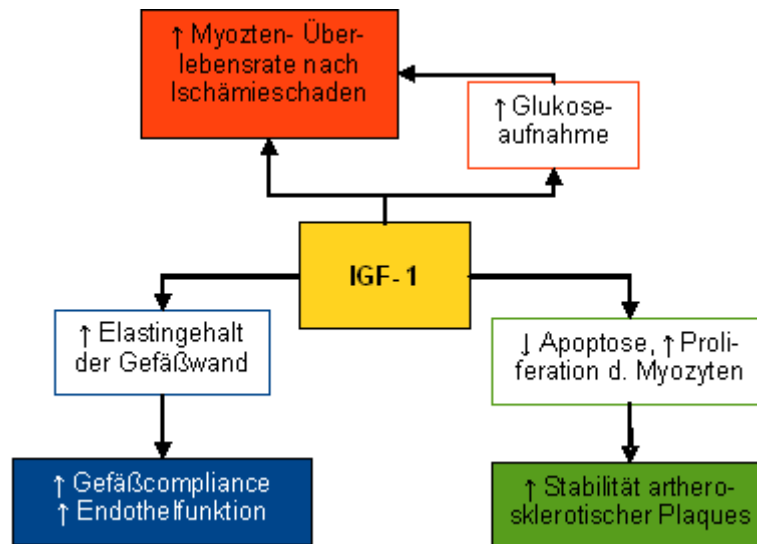


Abbildung 1.5: Effekte des insulin-like growth-factor 1 auf das Herz-Kreislauf-System.

Einfluss von kritischen Krankheitszuständen auf die GH-IGF-1-Achse

Die Reaktion dieses endokrinologischen Systems auf Erkrankungen kann man in zwei Phasen einteilen: Die Akutreaktion während der ersten Stunden bis Tage nach Krankheitsbeginn und die chronische Reaktion bei prolongierten Krankheitsverläufen.

Während ersterer steigt die Gesamt-GH-Konzentration auf Grund überhöhter Spitzen, aber auch zwischen den Spitzen, erheblich an. Im Gegensatz dazu bleiben sowohl IGF-1- als auch IGF-BP-3-Spiegel unverändert, fallen sogar teilweise etwas ab. Dies deutet auf eine Art periphere GH-Resistenz hin. Langfristig kommt es zu einer verminderten pulsatilen GH-Ausschüttung (wobei der Gesamtspiegel weiter erhöht bleibt) was letztendlich zu einem Abfall der IGF-1- und IGF-BP-3-Konzentrationen führt (Bondanelli et al. 2008). Bei Männern kann diese Veränderung laut einer Studie von Van den Berghe et al. deutlicher beobachtet werden als bei Frauen. Dies ist vermutlich auf einen schweren Hypoandrogenismus bei kritisch kranken Männern zurückzuführen (Van den Berghe et al. 2000a).

Verabreicht man chronisch Kranken nun GH-Sekretagoga, so kommt es zu einer GH-Spitze, die wiederum zu einem Anstieg von IGF-1- und IGF-BP-Spiegeln führt (Bondanelli et al. 2008).

Betrachtet man nun speziell die Reaktionen bei Herzerkrankungen, genauer bei Patienten mit Myokardinfarkt, so stellt man fest, dass GH-Konzentrationen innerhalb der ersten Stunden um das zwei- bis dreifache des Ausgangswertes ansteigen um schließlich nach 24 bis 48 Stunden wieder den Normbereich zu erreichen. Dabei sind diese Werte direkt proportional zur Größe des Infarktgebietes (gemessen an Troponin-Spiegeln) und umgekehrt proportional zur Ejektionsfraktion (gemessen in der Echokardiographie) (Wollert et al 2000).

Bezüglich der IGF-1-Reaktion gibt es unterschiedliche Beobachtungen: Einige Studien haben einen starken Abfall des IGF-1 in der Frühphase des Infarktes belegen können, während es in anderen zu nur minimalen Veränderungen kam. IGF-1 scheint jedoch von prognostischem Stellenwert zu sein, denn in einer Studie haben Patienten mit niedrigem IGF-1-Spiegel eine höhere Komplikationsrate während in einer anderen ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem IGF-1-Level in der Akutphase und erhöhter Zwei-Jahres-Mortalitätsrate bestand (Wollert et al. 2000, Conti et al. 2001).

1.2.2 Die thyreotrope Achse

Die wichtigsten Schilddrüsenhormone sind das Trijodthyronin (T_3) und das Thyroxin (T_4). Sie entstehen durch Jodierung der Tyrosinreste des Thyreoglobulins in der Schilddrüse. Im Blut ist die Konzentration von T_4 knapp 40fach höher als die des T_3 , die Hormone sind fast ausschließlich an ihr Trägerprotein, das Thyroxin-binding-globulin (TBG), gebunden. In der Peripherie wird das langwirksame T_4 (HWZ: 7 Tage) durch 5'-Dejodasen in das biologisch aktivere T_3 (HWZ: 24 Stunden), bei Bedarf auch in das inaktive rT_3 , umgewandelt. Dieser Prozess wird an mehreren Stellen durch das hypothalamisch-hypophysäres System (TRH und TSH) reguliert. T_3 wirkt aktivierend auf den Intermediärstoffwechsel (Gluconeogenese, Glycogenolyse, Liponeogenese), fördert das Wachstum sowie die Differenzierung und beeinflusst auf verschiedenste Art und Weise das Herz-Kreislaufsystem (Löffler, Petrides 2003).

Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf das Herz-Kreislauf-System

Das Herz-Kreislaufsystem ist eines der wichtigsten Zielorgane der Schilddrüsenhormone. Sie vermindern den peripheren Gefäßtonus, erhöhen die Kontraktilität des Myokards und wirken positiv chronotrop. Dies geschieht vor allem über drei Wege: durch direkte Effekte des T_3 auf zellulärer Ebene, durch Interaktion mit dem sympathischen Nervensystem und durch direkten Einfluss auf die peripheren Gefäße.

Am Herzen beeinflussen die Schilddrüsenhormone vor allem die sarkoplasmatische Kalzium-Adenosin-Triphosphatase, die für die Ausschüttung und Wiederaufnahme des Kalziums in das sarkoplasmatische Retikulum und damit für die systolische Kontraktion und die diastolische Relaxation des Myokards verantwortlich ist, und steigern die Myosinexpression, die zu einer Zunahme der Kontraktilität des Herzens führt. Zudem interagiert das T_3 mit dem zentralen Nervensystem indem es die β -Rezeptor-Dichte erhöht und damit die Wirkung der Katecholamine durch Sensibilisierung des Organismus verstärkt. Des Weiteren ruft T_3 durch direkte Wirkung auf die glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße eine Vasodilation hervor und reduziert damit den peripheren Gefäßwiderstand (Kahaly, Dillmann 2005).

Einfluss von kritischen Krankheitszuständen auf die Schilddrüse

Auch die Reaktion der Schilddrüsenhormonspiegel auf akute Krankheitszustände kann ähnlich der GH-IGF-1-Achse in die akute und die chronische Phase eingeteilt werden. Innerhalb der ersten Stunden nach Krankheitsbeginn (Trauma, OP usw.) fallen die T_3 -Spiegel im Blut ab, wobei das Ausmaß des initialen Abfalls der T_3 -Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Gleichzeitig steigen die Serumspiegel von T_4 und TSH an, T_4 wird vermehrt zum inaktiven rT_3 umgewandelt. Man geht davon aus, dass der Hauptgrund hierfür in der verminderten Aktivität der 5'-Monodeiodinase, die für die Umwandlung des T_4 in T_3 verantwortlich ist, liegt. Zusätzlich sind sowohl Bindungs- als auch Transportkapazität, Konzentrationen der Bindungsproteine und Stoffwechsel der Hormone, wahrscheinlich durch die erhöhten Spiegel an freien Fettsäuren und Bilirubin in der akuten Krankheitsphase, herabgesetzt (Iervasi et al. 2003, Klein et al. 2001).

Obwohl sich die TSH- und T_4 -Konzentrationen letztendlich normalisieren, bleiben die T_3 -Spiegel weiter niedrig, der nächtliche TSH-Schub bleibt aus. Diese Veränderungen werden als Low- T_3 -Syndrom bzw. Euthyroid Sick Syndrome bezeichnet. Vermutlich handelt es sich um einen Kompensationsmechanismus, der während schweren Erkrankungen zu einer Abnahme des Energieverbrauchs des Körpers führt. Als Auslöser werden derzeit verschiedene Mediatoren, wie der TNF- α und das IL-1 bzw. IL-6, verantwortlich gemacht (Iervasi et al. 2003, Van den Berghe 2002).

Dauert die kritische Erkrankung an, so weisen die Patienten sowohl niedrige T_3 -, T_4 - als auch erniedrigte TSH-Spiegel auf. Außerdem wurde beobachtet, dass die Pulsation der TSH-Ausschüttung gegenüber gesunden Vergleichspersonen drastisch reduziert ist. Wahrscheinlich ist dies hauptsächlich für die erniedrigten Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Blut verantwortlich (Iervasi et al. 2003, Van den Berghe 2002).

Dieser typische Verlauf der Schilddrüsenhormone wurde auch bei Patienten mit Herzerkrankungen, wie zum Beispiel akutem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und nach kardialen Bypass-Operationen beschrieben. Sein Stellenwert als ungünstiger Prognosefaktor bezüglich der Mortalität gilt als gesichert (Iervasi et al. 2003).

1.2.3 Die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse

Kortisol ist das Effektorhormon dieser Achse und das wichtigste Glukokortikoid des menschlichen Körpers. Corticotropin releasing hormone aus dem Hypothalamus führt zur Ausschüttung von ACTH aus der Adenohypophyse, welches wiederum die Synthese des Kortisols aus Cholesterin in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde stimuliert. Sowohl CRH als auch ACTH werden bei Gesunden in ca. 7-10 kurzen Stößen pro Tag freigesetzt. Dies führt zu starken Schwankungen der Kortisolspiegel, das Maximum liegt in den frühen Morgenstunden. Kortisol ist stark lipophil und liegt deshalb im Blut fast ausschließlich an Trägerproteine (Transcortin und Albumin) gebunden vor, wobei der Anteil an freiem Kortisol für seine Wirksamkeit verantwortlich ist. Der Abbau des Hormons findet in der Leber statt, die Eliminierung aus dem Körper über die Galle und den enterohepatischen Kreislauf. Kortisol ist ein „Stresshormon“, es ist für die Anpassung des Körpers an extreme Belastungssituationen verantwortlich und ermöglicht ihm lange Hungerzeiten zu überstehen. Wichtige Effekte des Hormons sind seine katabole Wirkung (Gegenspieler des Insulins), die Erhöhung des Blutdrucks, und die Hemmung von Inflammations- und Entzündungsreaktionen (Löffler, Petrides 2003).

Wirkungen der Glukokortikoide auf das kardiovaskuläre System

Die Wirkungen des Kortisols auf das Gefäßsystem sind vielfältig und lassen sich nicht alleine durch die mineralkortikoide Wirkung des Hormons erklären: Kortisol ist für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes von entscheidender Bedeutung, es führt zu einem wesentlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, des Gefäßwiderstandes (besonders in der Niere) und zu einer Erhöhung des Plasmavolumens. Des Weiteren wird die Sensitivität des Körpers gegenüber Katecholaminen erhöht. Welche dieser Effekte jedoch direkt zur Blutdrucksteigerung beitragen ist noch nicht vollständig geklärt.

Glukokortikoide haben zudem eine Vielzahl von Effekten auf das NO-System: sie hemmen die iNOS, den Transport von Arginin über die Zellmembran und die Synthese des Kofaktors Tetrahydrobiopterin und führen auf diese Weise zu einer Inhibition der Vasodilatation durch NO.

Kortisol trägt zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos nicht nur durch die Auslösung der oben beschriebenen Hypertension bei, sondern auch durch die Entstehung von Stammfettsucht, Insulinresistenz und Dyslipoproteinämie (Whitworth et al. 2005).

Einfluss von kritischen Krankheitszuständen

In der Akutphase nach Auftritt eines Stressors, sei es eine Operation, ein Trauma oder eine schwere Erkrankung, kommt es, getriggert durch erhöhte CRH-Spiegel aber ebenso durch Zytokine und das sympathische Nervensystem, zu einer verstärkten Ausschüttung des ACTH. Als Resultat entsteht ein Hyperkortisolismus mit Verschiebung des Stoffwechsels Richtung Katabolismus. Kohlenhydrate, Proteine und Lipide werden abgebaut um dem Körper, und vor allem dem Gehirn, in dieser Kampf-oder-Flucht-Situation schnellverfügbare Energie bereitzustellen. Der Blutdruck, das Plasmavolumen und der periphere Gefäßtonus steigen.

Im Verlauf von andauernden Erkrankungen sinken die ACTH-Spiegel ab, während Kortisolkonzentrationen nach wie vor erhöht sind. Dies deutet darauf hin, dass andere Substanzen diesen Anstieg bewirken. Endothelin, atriales natriuretische Peptid und Substanz P werden derzeit als Auslöser diskutiert. Andere Nebennierenrindenhormone, wie Mineralkortikoide und Sexualhormone werden kaum synthetisiert, was auf eine Verschiebung der Syntheseleistung Richtung Glukokortikoide hinweist. Letztendlich scheint dieser Kompensationsversuch des Körpers nicht mehr ausreichend: es kommt zum relativen Nebennierenrindenversagen (bei über-50-jährigen Intensivpatienten 20mal häufiger als in der Normalbevölkerung) (Van den Berghe 2000b).

Trotz des signifikanten Zusammenhangs von Nebenniereninsuffizienz und Mortalitätsraten und der hohen Bedeutung der Glukokortikoide für die hämodynamische Stabilität des Patienten scheinen sie in der chronischen Erkrankungsphase nicht ausschließlich vorteilhaft zu sein: die Immunabwehrreaktion des Körpers wird gehemmt, die Wundheilung gestört und Myopathien können ausgelöst werden. Zudem gestaltet sich die Diagnosestellung im Klinikalltag nach wie vor schwierig, klinische Anzeichen sind nur unspezifisch. Nach Bondanelli et al. (2008) gehören zu den klinischen Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz in kritisch kranken Patienten:

- Beatmungspflichtigkeit
- Bauch- oder Flankenschmerzen
- hohes Fieber ohne positive Blutkulturen und trotz antibiotischer Behandlung
- Ungeklärte Bewusstseinsveränderung (Apathie, Depression, Verwirrung)

- Elektrolytabweichungen (z.B. Hyponatriämie, Hyperkaliämie)
- Hypoglykämie
- Neutropenie oder Eosinophilie

1.2.4 Blutglukose und deren Regulationsmechanismen

In den meisten Organismen, ob tierischer oder pflanzlicher Natur, ist die Glukose Schnittpunkt zahlreicher Stoffwechselwege. Über die Hälfte des Energiebedarfs des menschlichen Körpers wird durch sie gewährleistet, sie wird verwendet um Speicherprodukte (wie beispielsweise das Glykogen, das bei längeren Hungerphasen die Kohlenhydratversorgung des Körpers gewährleistet) zu gewinnen, aber auch um Substrate für andere wichtige Stoffwechselwege (z. B. NADPH/H⁺) bereitzustellen. Glukose ist aber auch das Endprodukt vieler Reaktionen und kann aus bestimmten Aminosäuren, Laktat und Glycerin hergestellt werden.

Betrachtet man diese Vielfältigkeit an Ausgangs- und Endprodukten, so wird deutlich, dass der Blutzuckerspiegel einem genauen Regelmechanismus unterliegen muss. Diverse Hormone spielen zusammen, um den Körper zu jedem Zeitpunkt und in jeder Situation optimal zu versorgen. Das anabole Insulin, sein Gegenspieler, das katabole Glukagon, und endogene Katecholamine sind nur die wichtigsten Beispiele hierfür, die meist durch Phosphorylierung bzw. Dephosphorylierung eine Induktion bzw. Hemmung der relevanten Schlüsselenzyme bewirken. Zudem gibt es diverse Rückkopplungsmechanismen: Zwischen- und Endprodukte der biochemischen Reaktionen hemmen bei übermäßiger Anhäufung den Beginn der Reaktion selbst. Die Glukoseaufnahme in die meisten Zellen des Körpers (Skelettmuskulatur, Fettgewebe) erfolgt darüber hinaus über einen insulinabhängigen Glukosetransporter (GLUT-4) (Löffler, Petrides 2003).

Einfluss von kritischen Krankheitszuständen auf die Blutglukose

Körperlicher Stress, der auch mit schweren Erkrankungen einhergeht, hat einen großen Einfluss auf die Höhe des Blutzuckerspiegels. Wie oben erwähnt, führt er zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse und so zu einer Erhöhung der Kortisolausschüttung. Zudem steigen in Stresssituationen die Blutspiegel von Katecholaminen, Glukagon und Wachstumshormonen an. Gleichzeitig bleibt der Insulinspiegel meist im Normalbereich (oder liegt manchmal sogar leicht darunter). Zusätzlich kommt es zu einer peripheren Insulinresistenz. Letzteres ist vor allem durch Effekte der Akute-Phase-Proteine

Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- α zu erklären. Die katabolen Hormone steigen also an, während das anabole Insulin annähernd konstant bleibt.

Die Gesamtheit dieser Veränderungen führen, zusammen mit den in kritisch kranken Patienten oft zusätzlich exogen verabreichten Katecholaminen und parenteralen Nahrungsergänzungsmitteln, im Körper zu einer Stresshyperglykämie.(Marik et al. 2004) mit einer Vielzahl an negativen Effekten: es kommt zu einer Hyperreaktivität der Thrombozyten, einer Aktivierung der Cytokine sowie zu einer endothelialen Dysfunktion und damit zu einer Zunahme der Inflammationsreaktion. Zusätzlich wird über eine Verstärkung des oxidativen Stresses sowie über eine Reduktion des Herzminutenvolumens durch osmotische Diurese bei Hyperglykämien diskutiert (Kloner et al. 2008).

Es ist bereits seit Ende der 1980er Jahre bekannt, dass ein manifestierter Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigert. Seit einigen Jahren wurde deutlich, dass auch eine gestörte Glukosetoleranz mit Nüchternblutzuckerwerten zwischen 6,1 mmol/l und 7,0 mmol/l mit mikro- und makrovaskulären Veränderungen einhergehen. Die Studie von Zeller et al. 2003 an 999 Patienten mit Myokardinfarkt zeigte, dass nicht nur Patienten mit manifestem Diabetes mellitus eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten einen kardiogenen Schock zu entwickeln und somit eine erhöhte Mortalität aufwiesen, sondern eben auch diejenigen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (Zeller et al. 2003).

2 Hypothesen und Fragestellungen

Im infarktbedingten kardiogenen Schock versterben mehr als 50 % der Patienten. Es bereitet derzeit größte Schwierigkeiten diese Patienten möglichst erfolgreich zu therapieren. Pharmakologische Ansätze gehen augenblicklich in verschiedene Richtungen. Noch komplizierter ist es zum Aufnahmezeitpunkt eine Einschätzung der Prognose der Patienten abzugeben. Endokrinologische Veränderungen helfen bei vielen anderen Krankheitsbildern (ARDS, Myokardinfarkt, Sepsis) die Langzeitüberlebensraten der Betroffenen zu beurteilen. Derzeit gibt es wenige Studien, die hormonelle Anpassungsreaktionen bei Patienten im kardiogenen Schock beschreiben. Aus der Sepsis sind die Parameter als wichtige Prognosefaktoren bekannt. Folgende Fragen stellten sich im Hinblick auf die angeführte Literatur:

1. GH und IGF-1 scheinen laut neuester Studien einen kardioprotektiven Effekt zu haben. Hohe Spiegel dieser Hormone im Verlauf des kardiogenen Schocks könnten also einen positiven Einfluss auf das Überleben haben. Ist diese Korrelation in der betrachteten Patientengruppe nachweisbar?
2. In Studien mit Myokardinfarktpatienten wurde ein starker Anstieg des GH innerhalb der ersten Stunden nach Manifestation des Infarktes gemessen. Findet diese GH-Spitze auch bei Patienten im kardiogenen Schock statt?
3. Bei männlichen Patienten sind Schwankungen der GH-IGF-1-Achse deutlicher zu beobachten als bei Frauen. Ist dies in der untersuchten Gruppe ähnlich?
4. Hat das Patientenalter bei Aufnahme einen Einfluss auf die Höhe der GH/IGF-1-Spiegel?
5. Können die typischen Veränderungen der Schilddrüsenparameter (s. o.) auch bei Patienten im kardiogenen Schock beobachtet werden?
6. Kritisch kranke Patienten mit Low-T₃-Syndrom haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion. Ist diese Beobachtung auch auf den kardiogenen Schock übertragbar?
7. Hat der Abfall der Schilddrüsenhormonspiegel eine prognostische Relevanz im kardiogenen Schock?
8. Kortisol ist ein Stresshormon und steigt proportional zur Schwere einer Krankheit an. Kortisolspiegel müssten also auch im kardiogenen Schock proportional zur Mortalitätsrate steigen. Ist das zutreffend?
9. Andererseits gibt es Studien die niedrige Kortisolkonzentrationen mit einer schlechten Prognose in Verbindung bringen. Kortisol führt zu einem wesentlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, des Gefäßwiderstandes, des Plasmavolumens und der Sensitivität des Körpers gegenüber Katechol-

aminen und ist somit für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes von ausschlaggebender Bedeutung. Hohe Kortisolspiegel könnten also im kardiogenen Schock zur Stabilisierung des Blutdrucks beitragen und damit tatsächlich die Überlebenschancen verbessern. Haben Patienten mit hohen Kortisolspiegeln eine günstigere Prognose?

10. Patienten mit einem vorbekannten Diabetes mellitus haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Haben sie deshalb im kardiogenen Schock eine schlechtere Prognose?
11. Unterscheiden sich die Blutzuckerkonzentrationen der Subgruppen Survivor vs. Non-Survivor im Krankheitsverlauf?
12. Korreliert der Aufnahmeglukosespiegel, als Maß der Stressreaktion des Körpers bei Akutbelastung, mit der Mortalität der Patienten im kardiogenen Schock?

3 Material und Methoden

3.1 Das Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden in der Klinik für Kardiologie/Innere Medizin III des Universitätsklinikums Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 45 konsekutive Patienten mit kardiogenem Schock prospektiv in das Kardiogene-Schock-Register Halle aufgenommen.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Diagnose „kardiogener Schock“ wurde bei diesen Patienten während der initialen Koronarangiographie anhand folgender Kriterien gestellt:

- systemische Hypotonie < 90 mmHg über mehr als 30 Min. oder die Notwendigkeit, mittels Katecholaminen oder intraaortaler Gegenpulsation (IABP) den systolischen Blutdruck auf > 90 mmHg zu stabilisieren,
- Zeichen einer systemischen Minderperfusion (z. B. Oligo/Anurie < 30 ml/h und/oder kaltschweißige, zyanotische Extremitäten oder Zeichen der zerebralen Minderperfusion mit Somnolenz und/oder Verwirrtheit) auf der Grundlage einer stark eingeschränkten kardialen Auswurfleistung ohne Besserung auf Volumengabe,
- indexiertes Herzzeitvolumen unter $2,2$ l/min/m²,
- pulmonalkapillärer Druck > 15 mmHg.

Von weiterer Erfassung ausgeschlossen wurden alle Patienten, die im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes zur weiteren Therapie in die Herz- und Thoraxchirurgie überwiesen wurden, da sowohl endokrinologische als auch die meisten anderen Parameter nach solch einem invasivem Eingriff nicht mit der restlichen Gruppe vergleichbar wären.

3.2 Der Studienablauf

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden am Aufnahmetag („Tag -1“), vor, direkt nach, sechs Stunden nach der Herzkatheteruntersuchung und im Anschluss täglich bis Tag 7 sowie an Tagen 14 und 28 Patientendaten erfasst, Blutentnahmen durchgeführt und Scores (Apache II & III, SAPS II, SOFA, Elebute) errechnet (siehe Tab. 3.1).

Zeitpunkt	Tag -1			Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 14	Tag 28
	vor HK	nach HK	6 Std. nach HK										
Blutentnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Tages-CRF				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Scoring				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Routinelabor				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tabelle 3.1: Studienverlauf mit Zeitpunkten der verschiedenen Maßnahmen.

Die Bezeichnung der Zeitpunkte („Tag -1“, „Tag 0“, „Tag 1“ usw.) wurde in Anlehnung an eine Studie mit ähnlichem Patientenkollektiv der gleichen Klinik gewählt.

3.2.1 Blutentnahmen

Routinelabor

Routinemäßig wurden an den Tagen 0-7, 14 und 28 um 5 Uhr morgens folgende Parameter im Zentrallabor des Universitätsklinikum Kröllwitz bestimmt: Elektrolyte, Blutbild, Blutgerinnung, Herzenzyme, wichtige Organmarker (Nierenparameter, Leber- und Leberfunktionswerte, Pankreasmarker), Stoffwechselmarker (Proteine, Lipide, Blutglukose) Entzündungsmarker, Kortisol (nmol/l), TSH (mU/l), T₃ (nmol/l), T₄ (nmol/l), fT₃ (pmol/l) und fT₄ (pmol/l).

Blutentnahmen für spätere Bestimmungen

Zusätzlich wurde jedem Patienten vor der Herzkatheteruntersuchung, direkt anschließend, sechs Stunden danach und an den Tagen 0-7, 14 und 28 (siehe Tab. 3.1) 40 ml Vollblut in jeweils zwei Sarstedt-Monovetten Serum 9 ml und Sarstedt-Monovetten EDTA 9 ml abgenommen und zur Bestimmung bei -80 °C eingefroren. Aus diesen Proben wurden alle Bestimmungen von GH, IGF-1 und IGF-BP-3 im Endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik II für Innere Medizin der Universität zu Köln, sowie die Schilddrüsenparameter TSH, fT₃ und fT₄ und Kortisol im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikum Kröllwitz durchgeführt.

Die verschiedenen Zeitpunkte wurden gemäß obiger Tabelle 3.1 mit römischen Ziffern benannt: vor der Herzkatheteruntersuchung Blutentnahme I, danach II, 6 Stunden nach Herzkatheter Entnahme III und dann fortlaufend jeden Tag eine Blutentnahme bis Tag 7 entsprechend Entnahme XI, Tag 14 XII und Tag 28 XIII.

Zusätzlich wurden BNP und Herzenzyme ermittelt sowie eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt.

3.2.2 Case report forms und Scoring

Aufnahme-CRF

Am Tag der Klinikeinweisung wurde zu jedem Patienten ein Aufnahme-CRF erstellt. Dies beinhaltet folgende Informationen:

- Stammdaten des Patienten (Alter, Geschlecht, Geburtsdatum usw.),
- Vorerkrankungen,
- wichtige Vorereignisse (Kammerflimmern, bisherige Therapie),
- relevante Aufnahmebefunde (Blutdruck, HF, HI, Herzenzyme usw.) und im Verlauf des ersten Tages im 6-Stunden-Abstand,
- Erfassung wichtiger Beatmungs- und Blutgasparameter im 6-Stunden-Abstand (Beatmungsform und -frequenz, Tidalvolumen usw.),
- Infarktbehandlung und angewandte Revaskularisationstherapie,
- IABP-Platzierung.

Tages-CRF

An den Tagen 0-7, 14 und 28 wurden jeweils ein Tages-CRF erfasst (vgl. Anhang A). Dies besteht aus nachfolgenden Punkten:

- errechnete Scores (Apache II & III, Elebute, SOFA und SAPS II),
- stündliche Urinproduktion, Tagesbilanz, Dialysepflichtigkeit,
- relevante Labor- und Beatmungsparameter (s. o.),
- wichtige Hämodynamikwerte (HI, PCWP, HZV, PAP, SVR usw.),
- medikamentöse Schockbehandlung (Katecholamine, Levosimendan).

Scoring

Zur allgemeinen Überwachung auf der Intensivstation wurden zusätzlich an diesen Tagen alle für die Apache II- & III-, SAPS II-, Elebute- und SOFA-Scores wichtigen Werte erfasst und die entsprechenden Scores der Patienten berechnet.

3.3 Hämodynamikmessungen

Die Herzfrequenz wurde über das Elektrokardiogramm mit Hilfe eines Monitors ermittelt und dargestellt. Der systemische arterielle Blutdruck wurde invasiv über einen Katheter in der Arteria radialis bzw. femoralis gemessen und auf dem Monitor dargestellt. Um den pulmonalarteriellen Blutdruck zu messen, wurde ein pulmonalarterieller Katheter über die Vena subclavia eingebracht, worüber nach Verschluss des distalen Schenkels auch die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks erfolgte. Das Herzminutenvolumen wurde unter Zuhilfenahme der Thermodilutionsmethode und des pulmonalarteriellen Katheters bestimmt.

Hieraus wurde der Herzindex wie folgt berechnet:
$$HI = \frac{HMV \left[\frac{l}{min} \right]}{Körperoberfläche [m^2]}$$

3.4 Datenbank

Zur elektronischen Erfassung und Auswertung der Daten wurde eine Datenbank mit anwenderfreundlichen Eingabemasken in Microsoft Access erstellt und die Patienteninformationen darin gesammelt (vgl Anhang B). Im Einzelnen wurden dabei erfasst:

1. Aufnahmedaten
 - a) Stammdaten
 - b) Vorerkrankungen
 - c) Diagnose Myokardinfarkt
 - d) Ursache kardiogener Schock
 - e) Ereignisse vor Aufnahme
2. Angewandte Therapieverfahren
 - a) Revaskularisationstherapie
 - b) IABP-Platzierung
 - c) Medikamentöse Infarkttherapie
 - d) Levosimendan-Therapie
3. Tagesverlauf
 - a) Scores
 - b) Ausscheidung und Laborparameter
 - c) Katecholamindosis

- d) Hämodynamik
 - e) Beatmung
4. Ereignisse nach Aufnahme
 5. Labornachtrag

Die Daten zu den Aufnahmebefunden, Therapieverfahren und Ereignissen nach Aufnahme wurden einmalig, die anderen Parameter im zeitlichen Verlauf erfasst, um hier die Veränderungen im Krankheitsverlauf darstellen und beurteilen zu können.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch gezielte Access-Abfragen, die als Tabellen sowohl in Microsoft Excel/OpenOffice.org Calc als auch in StatView importiert wurden. Ergebnisse der deskriptive Statistik wurden, bei nicht ausreichender Normalverteilung der Daten, als Mittelwert \pm Standardfehler, Signifikanztests mittels zweiseitigen U-Tests nach Mann-Whitney mit $\alpha=0,05$ und damit innerhalb des 95 %-Konfidenzintervall berechnet. Die Diagramme und Grafiken wurden mit Hilfe von OpenOffice.org und StatView erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika der Patienten

Im Einschlusszeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden 45 Patienten mit kardiogenem Schock in das Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz aufgenommen und in das Register eingeschlossen. 44 davon erlitten als Ursache des Schocks einen akuten Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI), während bei einem Patient der Verdacht auch ein Long-QT-Syndrom als Auslöser bestand. Wir entschlossen uns diesen zur besseren Vergleichbarkeit der Daten aus den Analysen auszuschließen. Drei weitere Patienten blieben aufgrund einer Überweisung in die Herz-Thorax-Chirurgie zur weiteren Therapie mittels Bypassanlage während der weiteren Datenerfassung unberücksichtigt.

Die Gruppe der verbleibenden 41 Patienten teilt sich auf in 15 weibliche und 26 männliche Patienten, entsprechend einem Anteil von 36,6 % bzw. 63,4 %.

In der Registergruppe verstarben im Laufe des Klinikaufenthaltes 18 Patienten (Non-Survivor), 23 überlebten (Survivor). Die Mortalitätsrate lag folglich bei 44 % und war damit etwas niedriger als die bisher in Studien berichteten Zahlen von 50 %-80 % (vgl. Abb. 4.1). Bei den Frauen gehörten 6 (von insgesamt 15) zu der Gruppe der Non-Survivor (entsprechend 40 %), bei den Männern gehörten 12 (von insgesamt 26) zu der Gruppe der Non-Survivor (entsprechend 46 %).

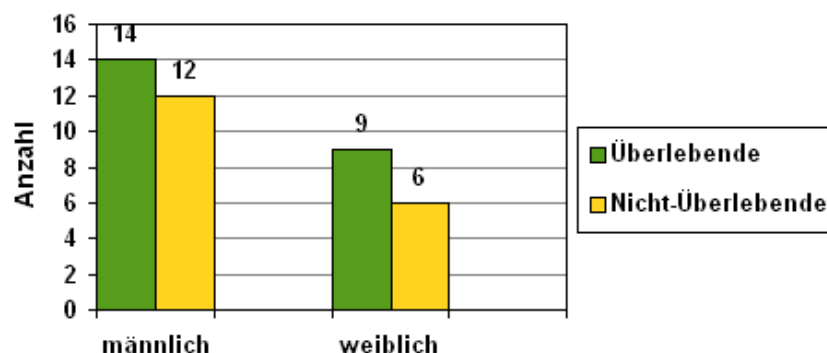


Abbildung 4.1: Mortalität nach Geschlecht.

In Tab. 4.1, Überblick über relevante Patientendaten sowie Vergleich nach Subgruppen, zeigt sich paradoxerweise in der Gruppe der Überlebenden eine erhöhte Prävalenz der Risikofaktoren. Eine Erklärung ist am ehesten über die problematische Erfassung der Daten in dieser Subgruppe zu finden, da die Patienten in einem Großteil der Fälle während des gesamten Krankenhaus-

aufenthaltes sediert und beatmet waren, eine Erfassung der Daten gestaltete sich somit als nicht möglich.

	Gesamt- kollektiv	Über- lebende	Nicht- Über- lebende	männ- lich	weiblich	< 70 Jahre	> 70 Jahre
Durchschnittliches Lebensalter in Jahren	67,5	64,9	70,8	70,0	66,2	59,2	76,2
Durchschnittliches KG in kg	87,1	88,7	84,9	84,1	88,8	91,4	82,6
Durchschnittliche Körpergröße in cm	171,2	174,3	167,3	162,9	176,0	177,0	165,2
Z. n. Myokardinfarkt	10	7	3	3	7	4	6
Herzinsuffizienz	17	9	8	5	12	5	12
Durchschnittlicher BMI	29,8	29,3	30,4	28,7	31,5	29,4	30,2
Arterielle Hypertonie	26	17	9	10	16	13	13
Diabetes mellitus Typ 2	24	14	10	12	12	10	14
Hyper- cholesterinämie	8	6	2	2	6	5	3
Nikotinabusus	9	6	3	2	7	7	2

Tabelle 4.1: Überblick über die Patienten-Stammdaten.

4.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patientengruppe zum Zeitpunkt der Klinik-einweisung betrug $67,49 \pm 1,72$ Jahre (Frauen: $69,67 \pm 3,22$ Jahre, Männer: $66,23 \pm 1,98$ Jahre). Daraus ergibt sich, dass die weiblichen Patienten im Durchschnitt ca. 3,5 Jahre älter waren als die männlichen. Der jüngste Patient der Registergruppe war 43, der älteste 85 Jahre alt.

Knapp die Hälfte aller Patienten (48,8 %) befanden sich zum Aufnahmezeitpunkt zwischen ihrem 65. und 75. Lebensjahr (vgl. Abb. 4.2). Der Median der Verteilung liegt bei 70 Jahren, die Hälfte der Patientenpopulation hatte also ihr 70. Lebensjahr noch nicht vollendet, während die andere Hälfte schon über 70 Jahre alt war. Die Untergruppe der Survivor ist im Durchschnitt 6 Jahre jünger als die Non-Survivor (64,9 und 70,8 Jahre).

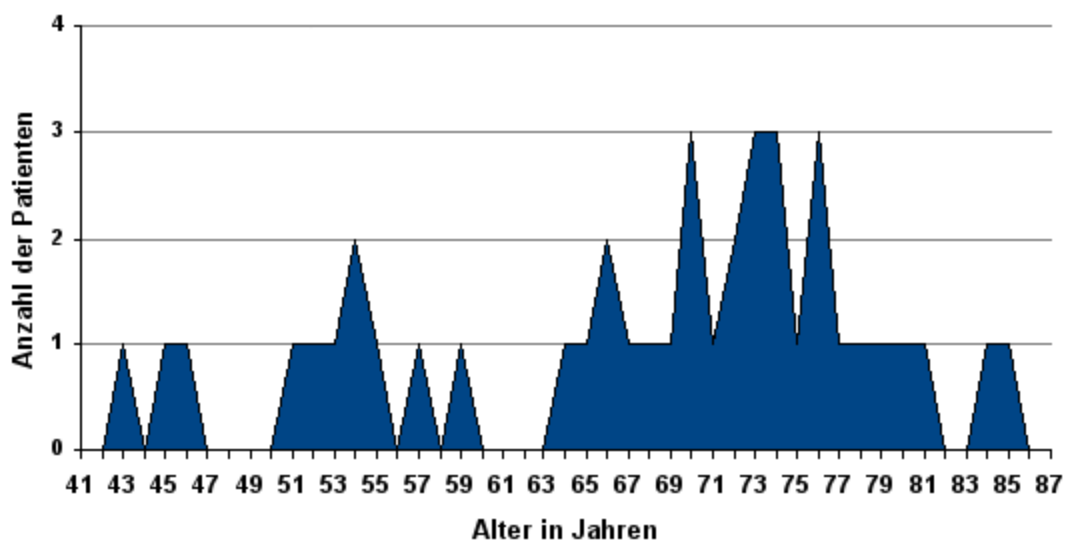


Abbildung 4.2: Altersverteilung der Studienpopulation.

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Betrachtet man nun das Patientenkollektiv im Hinblick auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Body-Mass-Index > 25, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ 2, Zustand nach abgelaufenem Myokardinfarkt, vorbestehende Herzinsuffizienz und Alter > 70 Jahre, so fällt auf, dass die drei häufigsten Risikofaktoren BMI > 25, arterielle Hypertonie und Alter > 70 Jahre bei jeweils mehr als 50 % der Patienten auftreten, Übergewicht sogar bei über 80 % der Patienten (siehe Tab. 4.2 und Abb. 4.3).

Risiko-faktor	BMI >25	Arterielle Hypertonie	Alter >70	DM Typ 2	Herzinsuffizienz	Z. n. Myokardinfarkt	Raucher	Hypercholesterinämie
Anzahl	33	26	20	24	17	10	9	8

Tabelle 4.2: Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patientenpopulation.

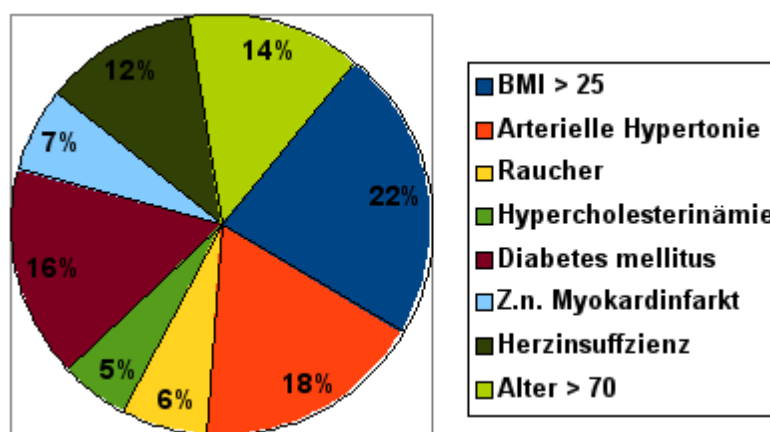


Abbildung 4.3: Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren.

Bemerkenswert ist zudem, dass fast 9/10 (87,8 %) der untersuchten Patienten zwei oder mehr Risikofaktoren aufweisen. Durchschnittlich fallen auf jeden Patienten 3,5 Risikofaktoren.

Betrachtet man nun den Risikofaktor Gewicht bzw. Übergewicht im Speziellen, so findet man insgesamt ein durchschnittliches Körpergewicht von 87,1 kg (Streubreite: 60 kg–125 kg) und eine Körpergröße von 171,2 cm (Streubreite 145 cm–190 cm). Der BMI der untersuchten Gruppe liegt im Durchschnitt bei 29,9 kg/m² (Normalgewicht: 20 kg/m²–25 kg/m², Übergewicht: 25 kg/m²–30 kg/m², Adipositas: > 30 kg/m²), wobei die Spanne von 20,7 kg/m² bis 46,9 kg/m² reicht. Sieht man sich nun die Verteilung nach Geschlechtern an, so fällt auf, dass die weiblichen Patienten der Studiengruppe auf einen Mittelwert kommen, der im adipösen Bereich liegt (31,5 kg/m²). Insgesamt haben 60 % dieser eine Adipositas, während bei den Männern nur 30 % auf diesen BMI kommen und durchschnittlich „nur“ übergewichtig sind (29,7 kg/m²). Ein Zusammenhang zwischen BMI und zunehmendem Alter ist dabei nicht zu erkennen (s. Abb. 4.4).

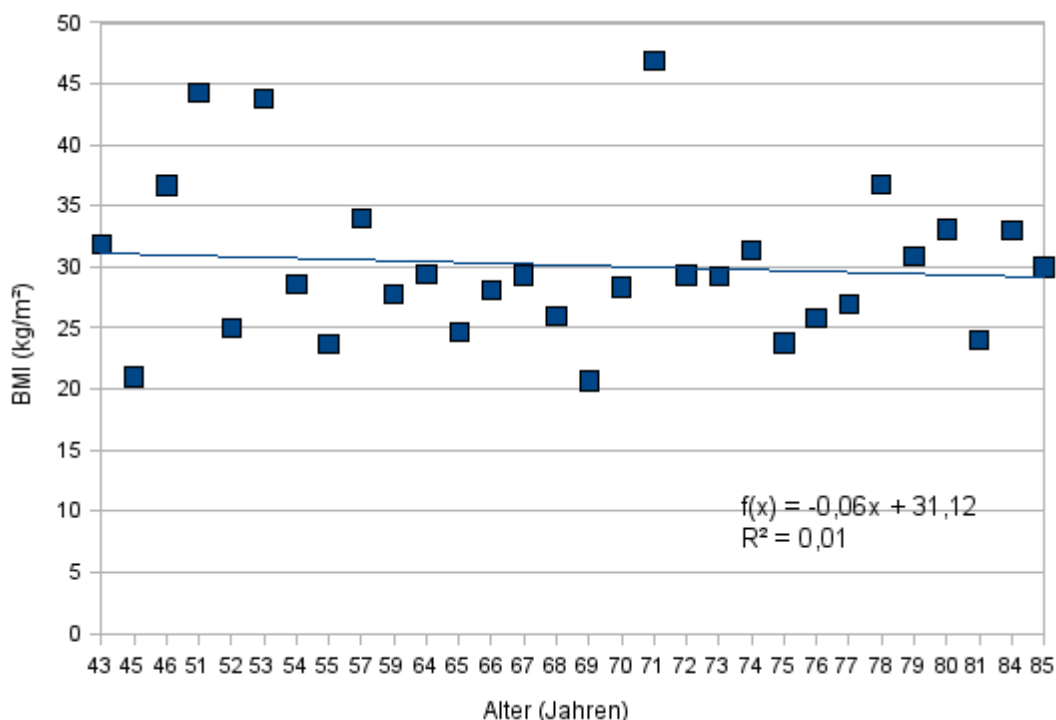


Abbildung 4.4: Verhältnis zwischen Alter und BMI.

Leidet ein Patient bereits an Übergewicht, so steigt seine Wahrscheinlichkeit auch an anderen Risikofaktoren zu leiden um ein Vielfaches. Patienten mit einem BMI < 25 haben im Mittel nur 2 Risikofaktoren, während bei einem BMI > 25 durchschnittlich 4 Risikofaktoren zusammenkommen. Knapp ein Drittel der letzteren Gruppe gab sogar an, an 5 oder mehr der erwähnten Erkrankungen zu leiden.

Betrachtet man den Risikofaktor erhöhtes Lebensalters und vergleicht hierfür die Letalitätsraten der gleich großen Subgruppen „älter als 70 Jahre“ mit denen, die das 70. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, so stellt man fest, dass sich hier die Überlebensraten deutlich unterscheiden (s. Abb. 4.5):

- ≥ 70 Jahre: 43,5 %
- < 70 Jahre: 72,2 %

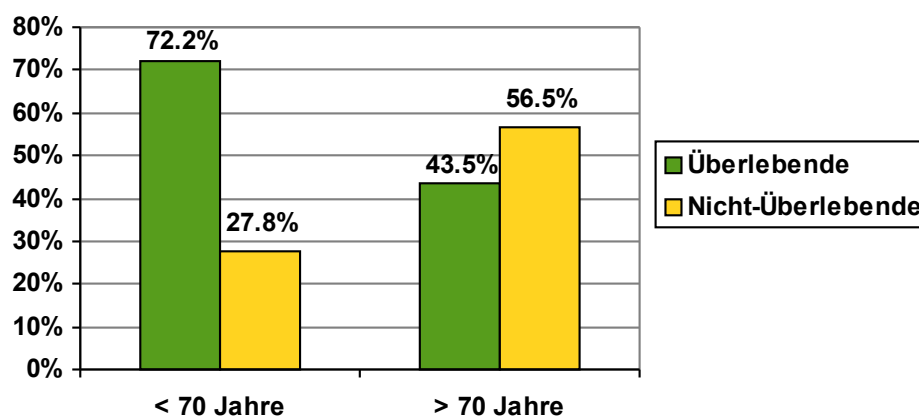


Abbildung 4.5: Mortalität nach Alter.

4.1.3 Ereignisse vor Aufnahme

Bei Aufnahme in das Universitätsklinikum Kröllwitz waren bereits der Großteil der Patienten (32/41, entsprechend 78 %) intubiert und beatmet. 14 waren vor Ankunft in der Klinik reanimationspflichtig, sechs dieser litten an Kammerflimmern.

16 der 41 Erkrankten (ca. 40 %) hatten schon eine Revaskularisierungstherapie erhalten. 11 davon wurden bereits lysiert, während vier weitere zuvor schon eine PTCA erhalten hatten. Einer hatte beide Therapiemöglichkeiten bekommen. Bei sieben der Patienten war bis zum Aufnahmezeitpunkt noch keines der oben genannten Ereignisse aufgetreten (siehe Tab. 4.3).

Ereignis	Intubation	Kammerflimmern	Reanimation	Revaskularisation		
				Lyse	PTCA	Beides
Anzahl	32	6	14	11	4	1

Tabelle 4.3: Ereignisse vor Aufnahme in das Universitätsklinikum.

4.1.4 Kreislaufparameter und Herzenzyme bei Klinikaufnahme

Am Aufnahmetag lag der systolische Blutdruck der Patienten durchschnittlich bei 104 mmHg, die Herzfrequenz bei 94 pro Min. Splittet man die Patientengruppe nach Survivor und Non-Survivor, so fällt auf, dass es zum Aufnahmezeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt: 88,5 mmHg Ausgangswert bei den Non-Survivor im Vergleich zu 116,6 mmHg bei den Survivor ($p = 0,001$). Im Verlauf des ersten Tages nähern sich die beiden Werte an, die Kreislagsituation der Überlebenden bleibt jedoch insgesamt stabiler (100,1 verglichen mit 108,1; $p = 0,06$) (vgl. Abb. 4.6).

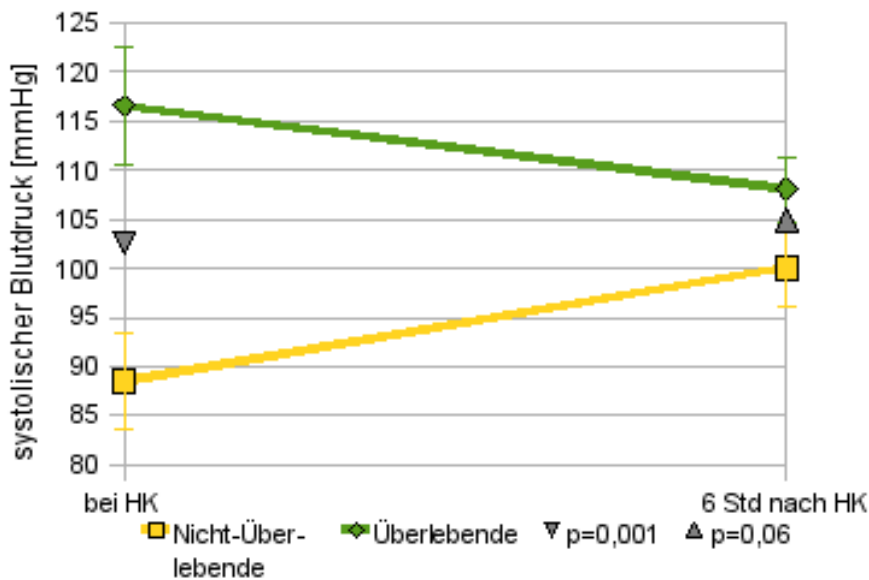


Abbildung 4.6: Systolischer Blutdruck, gemessen bei der Herzkatheteruntersuchung und 6 Stunden danach, unterteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Die gemessenen Werte für den Herzindex vor bzw. nach der Herzkatheteruntersuchung lagen gemittelt bei 1,96 l/min/m². Im Laufe des ersten Tages stiegen die Werte im Rahmen der Stabilisierungs- und Revaskularisierungstherapie an und erreichten einen Durchschnittswert von 2,57 l/min/m².

Vergleicht man nun den Verlauf der mittleren Herzindexwerte geteilt nach Patienten, die eine/keine Levosimendantherapie erhalten haben, so fällt auf, dass der Wert während der Herzkatheteruntersuchung nicht stark voneinander differiert (2,03 l/min/m² bzw. 1,99 l/min/m²). Im Verlauf erreichen jedoch die Patienten mit Levosimendantherapie schnell Werte von 2,9 l/min/m², während diejenigen ohne Levosimendantherapie nur Mittelwerte von 2,28 l/min/m² erreichen (vgl. Abb. 4.7).

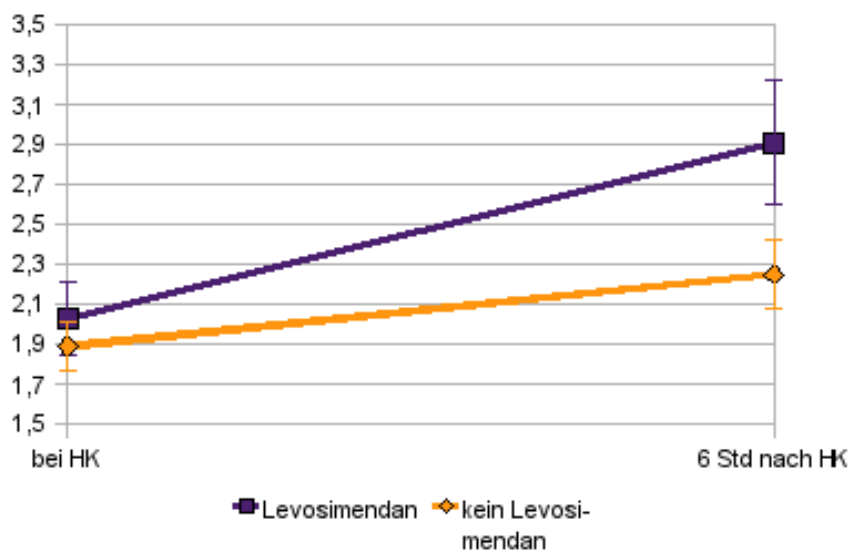


Abbildung 4.7: Herzindex, gemessen bei der Herzkatheteruntersuchung und 6 Stunden danach, unterteilt nach Patienten mit/ohne Levosimendan-Therapie.

Sieht man sich nun die Herzenzyme CK, CK-MB und Troponin I bei Aufnahme an, so findet man folgende Mittelwerte:

- CK: $25,45 \pm 10,48$ U/l; Survivor: $28,77 \pm 17,63$ U/l; Non-Survivor: $20,95 \pm 7,05$ U/l
- CK-MB: $2,34 \pm 0,70$ $\mu\text{g/l}$; Survivor: $2,56 \pm 1,16$ $\mu\text{g/l}$; Non-Survivor: $2,05 \pm 0,533$ $\mu\text{g/l}$
- Troponin I: $23,04 \pm 5,07$ $\mu\text{g/l}$; Survivor: $20,76 \pm 5,84$ $\mu\text{g/l}$; Non-Survivor: $26,13 \pm 9,11$ $\mu\text{g/l}$

Es fällt auf, dass sich die Durchschnittswerte der beiden Gruppen kaum unterscheiden, die Survivor jedoch höhere Werte für CK und CK-MB, die Non-Survivor für Troponin I aufweisen.

4.1.5 Überblick über angewandte Therapieverfahren

Der Großteil der Patienten ($40/41 = 98\%$) erhielt im Universitätsklinikum eine Herzkatheteruntersuchung, wovon 2 mittels reiner PTCA und 27 mittels PTCA und Stentimplantation therapiert wurden. 73,1 % dieser Eingriffe wurden innerhalb der ersten 24 Stunden im Rahmen einer Akut-Koronarangiographie durchgeführt. Der Kreislauf von mehr als 75 % der Patienten musste zusätzlich mit Hilfe einer IABP unterstützt werden. 18 Patienten wurden mit dem Kalziumsensitizer Levosimendan behandelt (siehe Tab. 4.4).

Therapieform	Gesamtkollektiv	Überlebende	Nicht-Überlebende	weiblich	männlich	< 70 Jahre	> 70 Jahre
Lyse	4	2 (8,7 %)	2 (11,1 %)	1 (6,7 %)	3 (11,5 %)	2 (9,5 %)	2 (10,0 %)
Koronarangiographie	40	23 (100 %)	17 (94,4 %)	15 (100 %)	25 (96,2 %)	20 (95,2 %)	20 (100 %)
PTCA	29	16 (69,6 %)	13 (72,2 %)	13 (86,7 %)	16 (61,5 %)	17 (81,0 %)	12 (60,0 %)
PTCA mit Stentimplantation	27	16 (69,6 %)	11 (61,1 %)	13 (86,7 %)	14 (53,8 %)	15 (71,4 %)	12 (60,0 %)
IABP	18	10 (43,5 %)	8 (44,4 %)	7 (46,7 %)	11 (42,3 %)	11 (52,4 %)	7 (35,0 %)
IABP in Kombination mit Levosimendan	13	10 (43,5 %)	3 (16,7 %)	6 (40,0 %)	7 (26,9 %)	8 (38,1 %)	5 (25,0 %)
Levosimendan	5	3 (13,0 %)	2 (11,1 %)	1 (6,7 %)	4 (15,4 %)	4 (19,0 %)	1 (5,0 %)

Tabelle 4.4: Angewandte Therapieverfahren im Gesamtkollektiv sowie nach Subgruppen; Anzahl der Patienten (Prozentualer Anteil der Patienten in der Gruppe).

Betrachtet man nun die Mortalitätsraten nach Therapieform, so fällt auf, dass bei den meisten Untergruppen der Anteil der Verstorbenen in der Nähe der Gesamtmortalität von 44 % liegt (Lyse: 50 %, PTCA: 44,8 %, PTCA mit Stentimplantation 40,7 %, IABP: 41,9 %). Lediglich bei den Patienten unter Levosimendanthherapie besteht ein signifikanter Unterschied: hier liegt die Mortalitätsrate mit 27,8 % deutlich niedriger als im Gesamtkollektiv (vgl. Abb. 4.8).

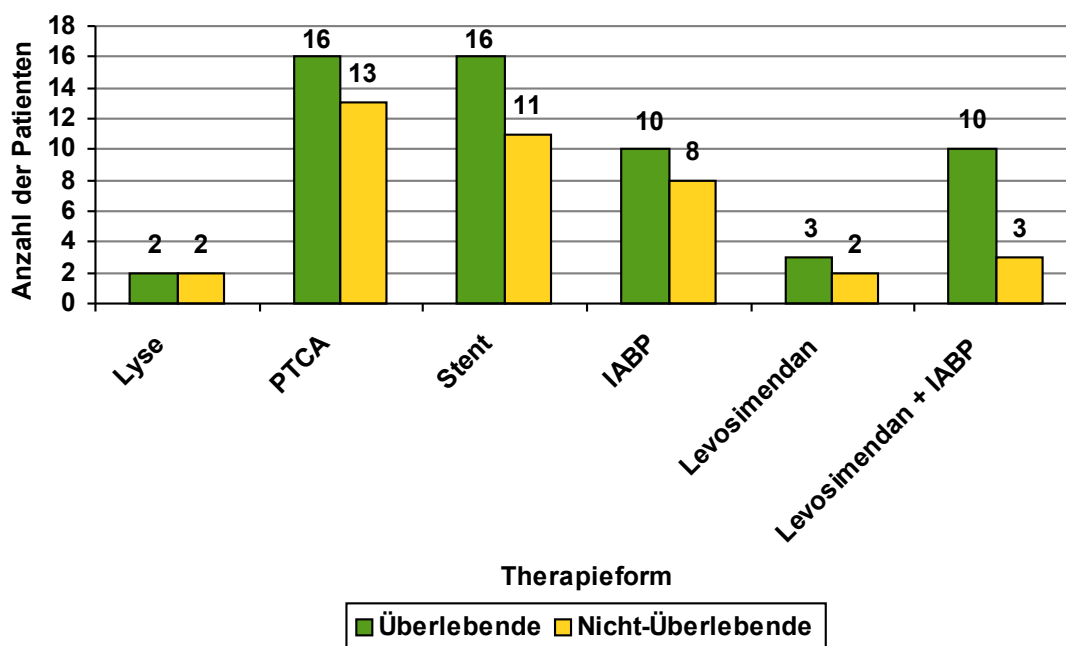


Abbildung 4.8: Vergleich der im Universitätsklinikum angewandten Therapieformen.

Als medikamentöse Unterstützung wurden folgende Medikamente verwendet: Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Dopamin, ASS, Heparin, GP IIb/IIIa-Inhibitoren, ACE-Hemmer, Nitrate, β -Blocker, Amiodaron und Levosimendan (s. Abb. 4.9).

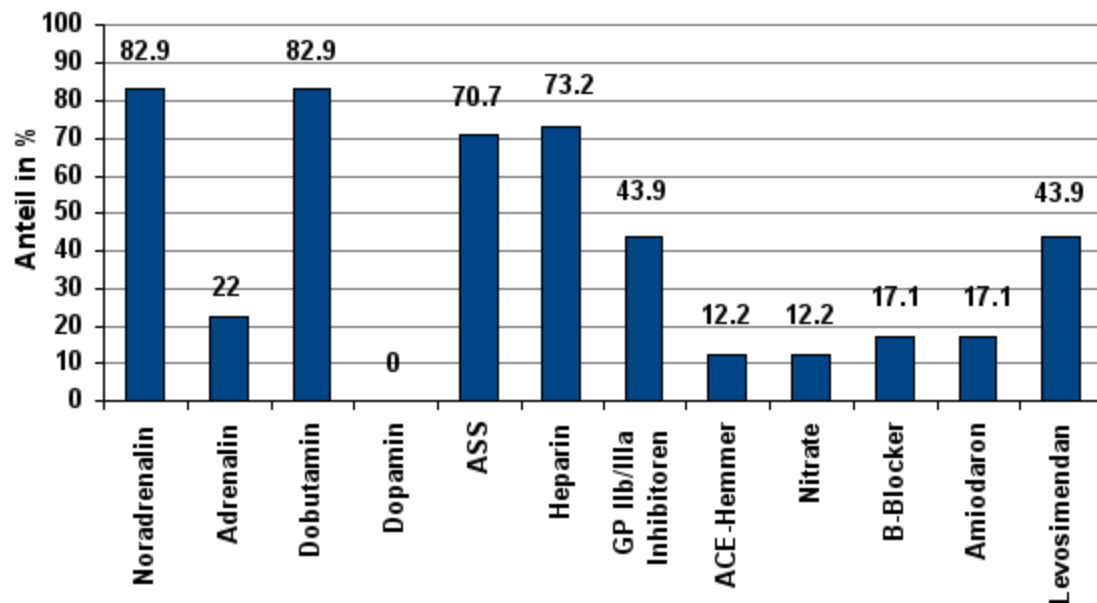


Abbildung 4.9: Medikamentöse Therapie am Aufnahmetag.

Aus der Abbildung wird deutlich, dass über 80 % der Patienten initial mit Noradrenalin und Dobutamin behandelt wurden, 22 weitere Prozent zusätzlich mit Adrenalin, Dopamin kam nicht zur Anwendung. Bei einem Großteil der Erkrankten wurden ASS und Heparin (70,7 % bzw. 73,2 %) begonnen. Knapp die Hälfte wurde mit dem Kalziumsensitizer Levosimendan therapiert. ACE-Hemmer, Nitrate, β -Blocker und Amiodaron wurden bei weniger als einem Fünftel der kreislaufinstabilen Patienten angewandt.

4.2 Veränderungen von GH und IGF

Bei Aufnahme lag der durchschnittliche GH-Wert des Patientenkollektivs bei $2,86 \mu\text{g/l} \pm 0,78$ (Referenzbereich: $0 \mu\text{g/l} - 5 \mu\text{g/l}$). Die Werte des Großteils der Patienten ($31/41=75,6\%$) liegen im Normbereich. Splittet man die Gruppen nun nach Geschlecht auf, so stellt man fest, dass es hier keinen signifikanten Unterschied gibt ($p=0,38$). Ähnliches ergibt sich für die Aufteilung nach Survivor und Non-Survivor ($p=0,36$) und nach Alter < 70 bzw. > 70 Jahre ($p=0,34$).

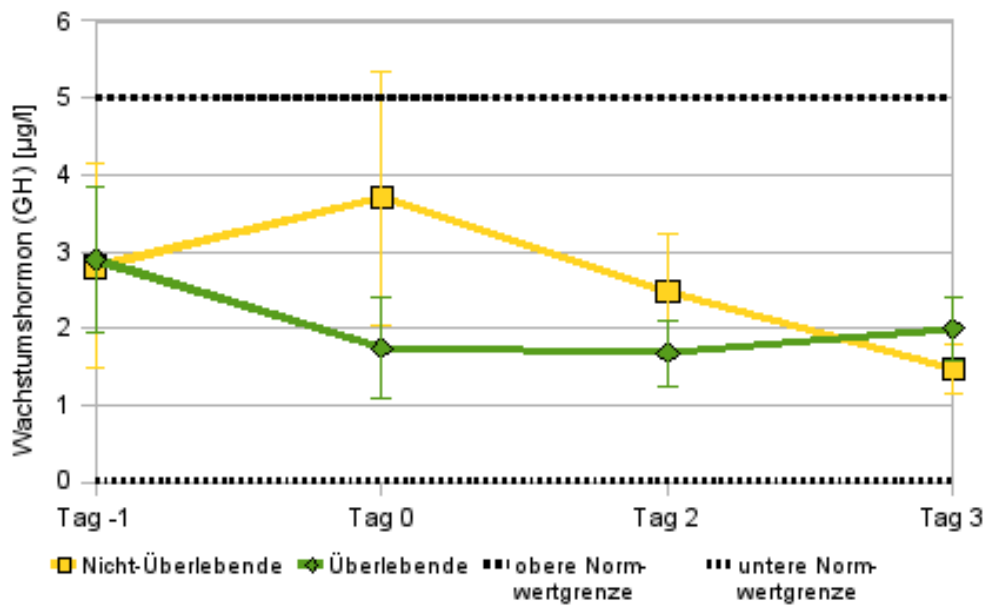


Abbildung 4.10: Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Sieht man sich im Vergleich dazu die GH-Spiegel im Verlauf der Erkrankung an, so bleibt das Ergebnis ähnlich: weder Geschlecht, noch Alter, noch die Teilung nach Survivor/Non-Survivor scheinen in diesem Patientenkollektiv auf die Konzentration des Hormons einen Einfluss zu haben (s. Abbildungen 4.10, 4.11 und 4.12).

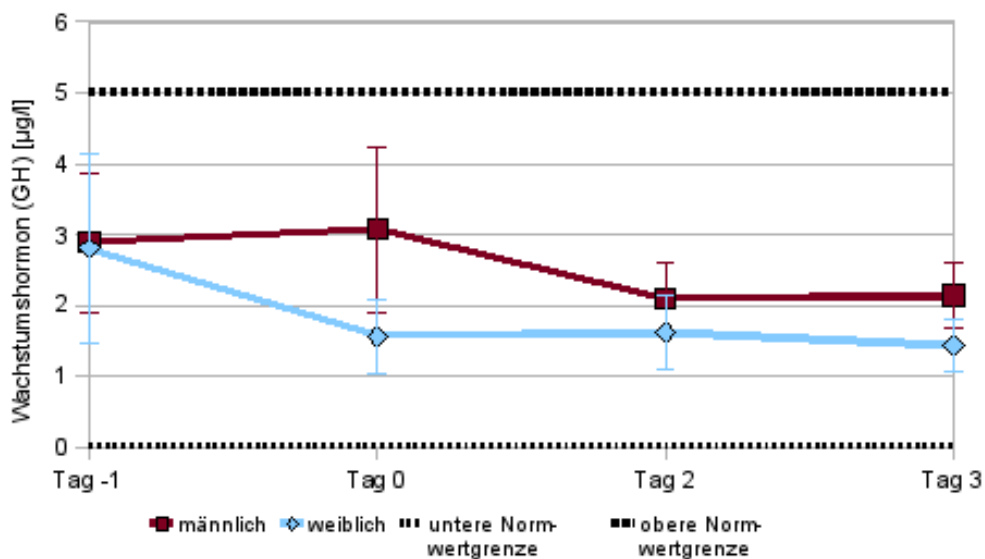


Abbildung 4.11: Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Geschlecht.

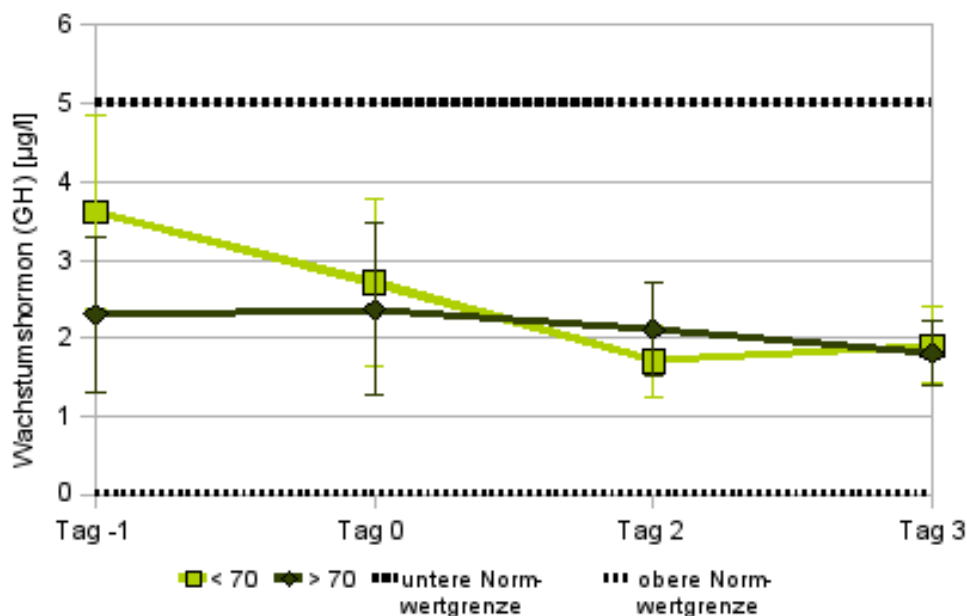


Abbildung 4.12: Wachstumshormonspiegel im Verlauf, aufgeteilt nach Altersgruppen.

Der charakteristische, in Studien beschriebene, Anstieg der GH-Konzentration auf das 2- bis 3-fache innerhalb der ersten Stunden nach Erkrankungsbeginn, gefolgt von einem Abfall zurück in den Referenzbereich innerhalb der ersten 24–48 Stunden, bleibt aus. Es kommt zwar zu kleineren Schwankungen, die Mittelwerte liegen jedoch während ihres gesamten Verlaufes unter 5 µg/l und damit innerhalb des Normbereichs.

Sieht man sich nun die dazugehörigen IGF-1-Werte an, so zeigt sich ein durchschnittlicher Aufnahmewert von $76,23 \pm 5,67$ µg/l, bei einem Referenzbereich von 70 µg/l–270 µg/l also am unteren Ende des Normbereichs. Im Laufe der nächsten 48–72 Stunden fällt der Wert bis auf 66,8 µg/l. Der Abfall ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,14$).

Betrachtet man diesen Verlauf in der Subgruppenanalyse, so tritt hervor, dass der durchschnittliche IGF-1-Wert der männlichen Patienten über 70 µg/l und damit im Normbereich bleibt, während der Wert der Patientinnen im Verlauf auf bis zu 55,3 µg/l abfällt (s. Abb 4.13). Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untergruppen ergibt lediglich Blutentnahme IV, 24 Stunden nach Aufnahme (p -Werte: 0,98; 0,02; 0,35; 0,22).

Der charakteristische Abfall ist in diesem Register bei den Frauen deutlicher zu beobachten als bei den Männern.

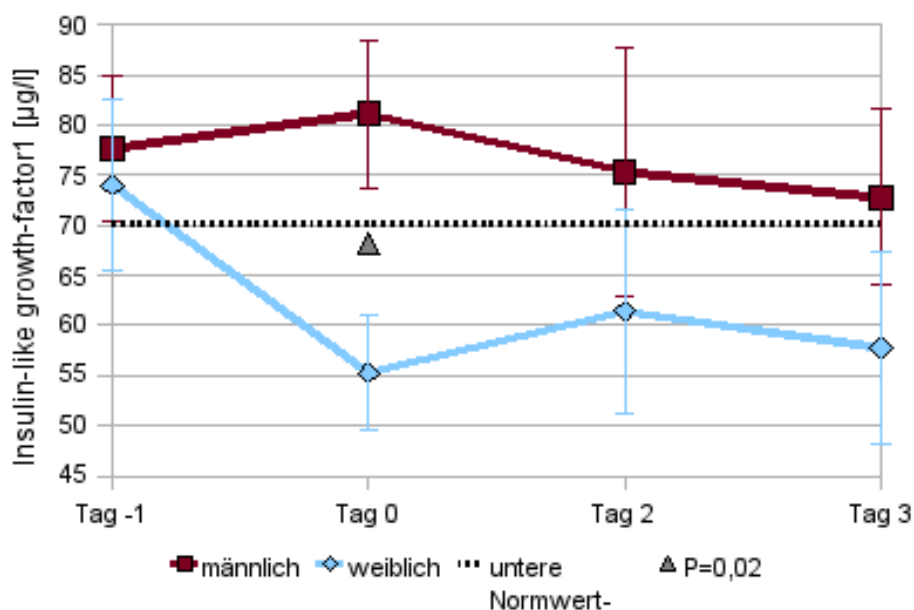


Abbildung 4.13: Konzentration des insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Geschlecht.

Ähnliches ist bei der Teilung nach Letalität zu erkennen: Der Durchschnittswert der Überlebenden bleibt hier im Normbereich (Minimum: 70,1 µg/l), während er in der Gruppe der Non-Survivor schon innerhalb der ersten 24 Stunden abfällt (Minimum 57,6 µg/l) (s. Abb. 4.14). Diese Subgruppenanalyse zeigt jedoch nur einen Trend, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht zu erkennen (p-Werte: 0,71; 0,43; 0,36 und 0,42 an den Abnahmezeitpunkten I, IV, VI und VII).

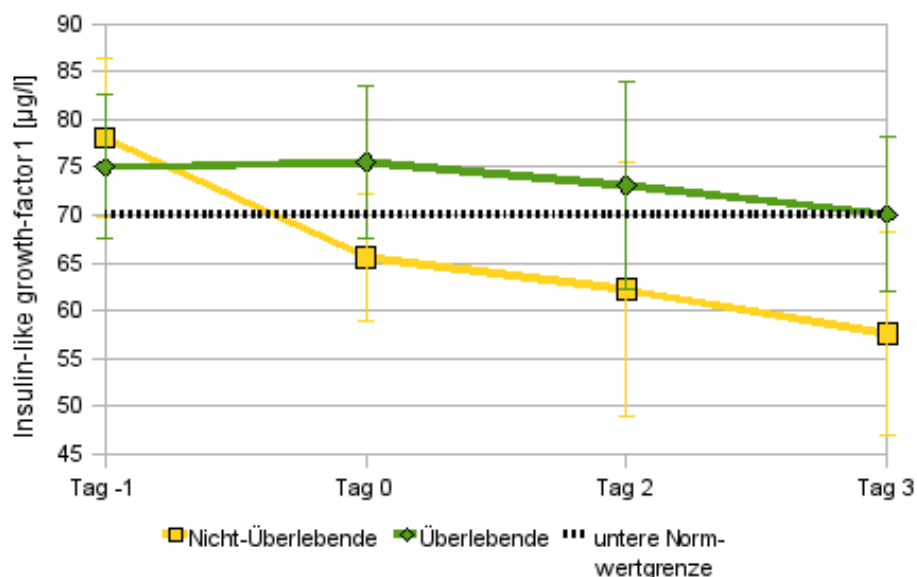


Abbildung 4.14: Insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

In der folgenden Unterteilung des Kollektivs nach Lebensalter der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt werden Patienten, die das 70. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, und ältere Patienten zwei unterschiedlichen Gruppen zugeordnet. Im Verlauf ist ein deutlicher Trend zu erkennen: die IGF-1-Konzentration der Über-70-Jährigen fällt nach dem ersten Abnahmezeitpunkt unter den Normbereich ab ($p = 0,068$), während die Serumspiegel der Unter-70-Jährigen binnen der ersten drei Tage konstant innerhalb des Referenzbereichs verlaufen. Dieser Trend zeigt zu den Abnahmezeitpunkten IV und VII einen signifikanten Unterschied (p -Werte: 0,66; 0,016; 0,20 und 0,045) (s. Abb. 4.15).

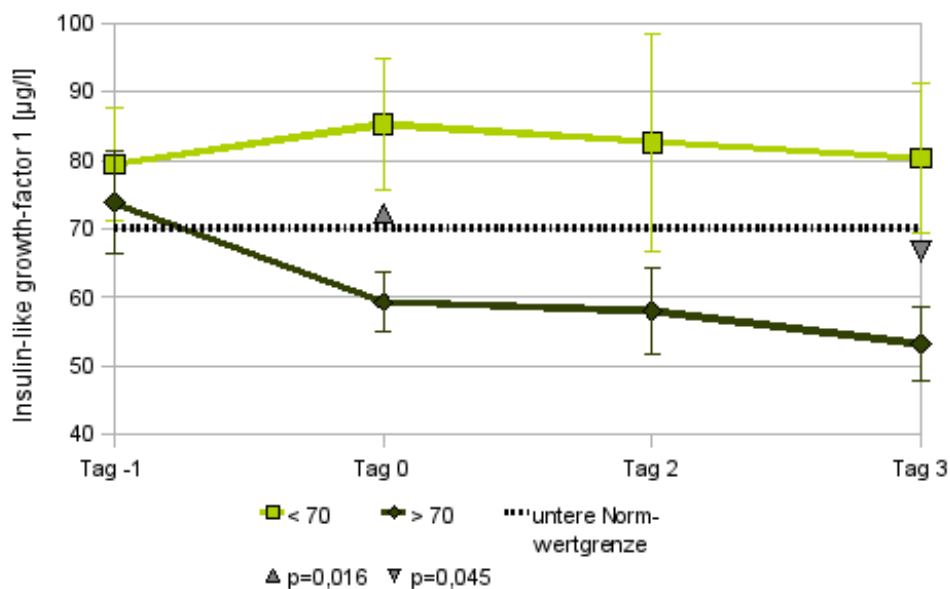


Abbildung 4.15: Konzentration des insulin-like growth-factor 1, aufgeteilt nach Alter.

Zudem fällt im Streudiagramm eine abfallende IGF-1-Konzentration mit zunehmendem Alter auf. Lebensalter und Hormonkonzentration scheinen umgekehrt voneinander abzuhängen (s. Abb. 4.16). Dies ist in diesem Patientenkollektiv nur als Tendenz nachweisbar.

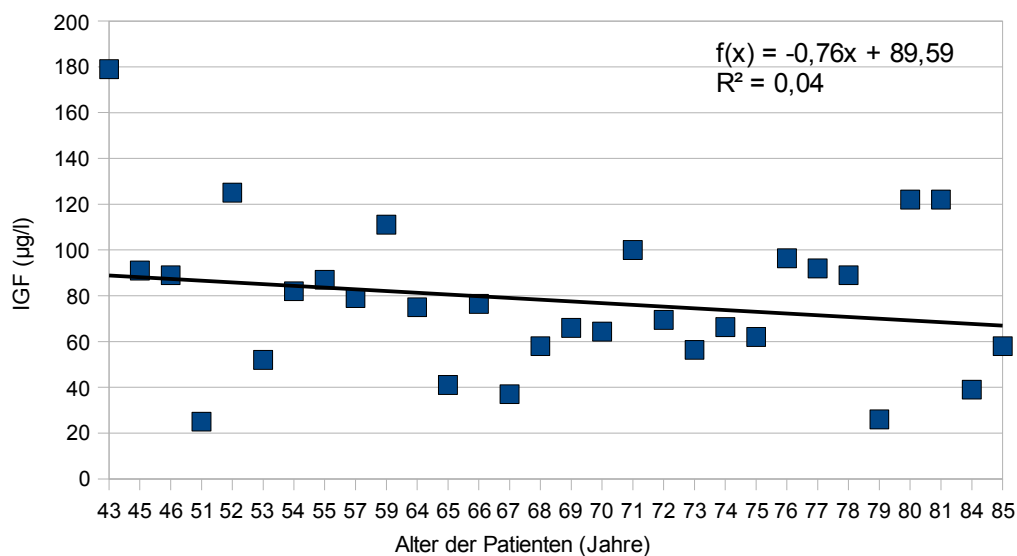


Abbildung 4.16: Korrelation zwischen Patientenalter und insulin-like growth-factor 1 bei Aufnahme.

4.3 Analyse der thyreotropen Achse

Bei der Analyse des zeitlichen Verlaufs der Schilddrüsenhormone liegt der Schwerpunkt vor allem auf den Parametern TSH, fT_3 und fT_4 und der Entwicklung des Low- T_3 -Syndroms bei den Patienten.

Betrachtet man zunächst das TSH, so zeigt sich ein durchschnittlicher Aufnahme-wert von $1,42 \pm 0,22$ mU/l. Das Minimum der Verteilung liegt bei 0,05 mU/l, das Maximum bei 6,10 mU/l, der Median bei 0,88 mU/l. Der Großteil der Werte befindet sich innerhalb des Referenzbereiches von 0,35 mU/l bis 3,50 mU/l. Lediglich drei Patienten, haben zu diesem Zeitpunkt erhöhte TSH-Spiegel.

Im Krankheitsverlauf verlaufen die durchschnittlichen Konzentrationen, bei den Patienten als Gesamtes betrachtet, innerhalb des Normbereichs. Bei einem Patienten (P59-HB) besteht mit konstant niedrigen TSH-Werten von 0,05 mU/l und fT_3 - bzw. fT_4 -Konzentrationen von über 25 pmol/l bzw. 50 pmol/l der dringende Verdacht auf eine vorbestehende Hyperthyreose. Dieser wird von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Interessant ist die Aufteilung in die Untergruppen der Survivor und Non-Survivor. Während die Mittelwerte der Ersteren im Referenzbereich verlaufen und im Fortgang der Erkrankung tendenziell eher ansteigen, kommt es bei den Non-Survivor zu einem Abfall der Hormonkonzentrationen unterhalb des Normwertes (s. Abb 4.17). Dieser Trend ist ab Abnahmetag 1, also 48 Stunden nach Aufnahme in das Universitätsklinikum, signifikant nachweisbar (p-Werte: Tag 1: 0,004; Tag 2: 0,029; Tag 3: 0,003; Tag 4: 0,003).

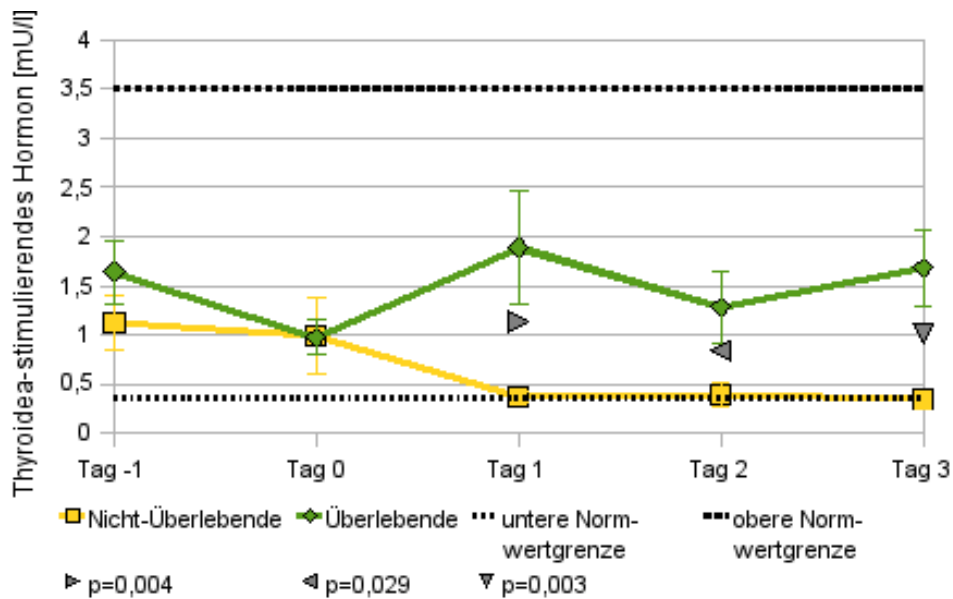


Abbildung 4.17: Thyroidea-stimulierendes Hormon, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Eine Aufteilung in die Subgruppen männlich/weiblich sowie nach Alter ergibt im Falle des TSH-Spiegels einen weitgehend gleichen Verlauf (siehe Tab. 4.5).

	Tag -1	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
weiblich	1,39 ± 0,40	0,99 ± 0,15	1,18 ± 0,45	0,88 ± 0,22	1,36 ± 0,42
männlich	1,44 ± 0,26	0,96 ± 0,29	1,43 ± 0,56	1,12 ± 0,42	1,26 ± 0,40
< 70	1,93 ± 0,44	1,19 ± 0,40	1,66 ± 0,74	1,06 ± 0,49	1,33 ± 0,40
> 70	1,02 ± 0,14	0,81 ± 0,11	1,08 ± 0,36	1,00 ± 0,27	1,26 ± 0,42

Tabelle 4.5: Mittelwerte (± Standardfehler) der TSH-Konzentration in mU/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

Betrachtet man zusätzlich die Aufnahmeanalyse von fT_3 und fT_4 so zeigt sich für:

- fT_3 : Mittelwert $4,12 \pm 0,22$ pmol/l; Minimum 1,72 pmol/l; Maximum 8,58 pmol/l; Median 3,95 pmol/l (Referenzbereich: 3,85 pmol/l–6,0 pmol/l)
- fT_4 : Mittelwert $15,05 \pm 0,75$ pmol/l; Minimum 9,30 pmol/l; Maximum 30,60 pmol/l; Median 13,95 pmol/l (Referenzbereich: 7,7 pmol/l–14,2 pmol/l)

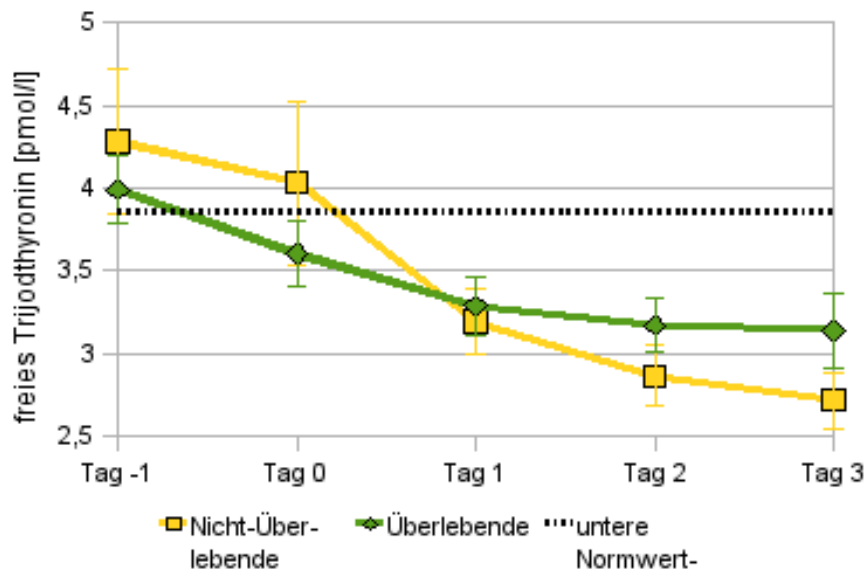


Abbildung 4.18: Freies Trijodthyronin, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Während die TSH-Werte im Krankheitsverlauf tendenziell eher ansteigen bis konstant bleiben, fallen die Effekthormone fT_3 und fT_4 ab. Dabei fällt besonders deutlich die Abnahme der fT_3 -Spiegel innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf. In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass der mittlere Abfall in der Gruppe der Non-Survivor von 4,28 pmol/l auf 3,19 pmol/l mit einer Differenz von 1,19 pmol/l wesentlich ausgeprägter (und mit $p = 0,011$ auch signifikant) ist als die Entwicklung bei den Überlebenden von 3,99 /l auf 3,29 pmol/l (also einer Differenz von 0,7 pmol/l, $p = 0,073$) (siehe Abb. 4.18).

Bei der Aufteilung in die Subgruppen männlich/weiblich und Alter größer/kleiner 70 Jahre zeigen sich im Verlauf keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 4.6).

	Tag -1	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
weiblich	5,36 ± 1,50	4,62 ± 1,64	3,95 ± 1,09	3,62 ± 1,13	3,06 ± 0,87
männlich	4,23 ± 0,25	4,17 ± 0,29	3,48 ± 0,16	3,43 ± 0,12	3,33 ± 0,15
< 70	5,18 ± 1,23	5,14 ± 1,23	4,38 ± 0,92	4,18 ± 0,85	3,92 ± 0,62
> 70	4,22 ± 0,34	3,64 ± 0,37	3,10 ± 0,20	2,87 ± 0,17	2,58 ± 0,23

Tabelle 4.6: Mittelwerte (± Standardfehler) des freien Trijodthyronin in pmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

Bei der Subgruppenanalyse der fT_4 -Spiegel zeigt sich keine Differenz zwischen Survivor und Non-Survivor: es kommt bei beiden Gruppen im Verlauf zu einem Abfall in den Normbereich (s. Abb. 4.19).

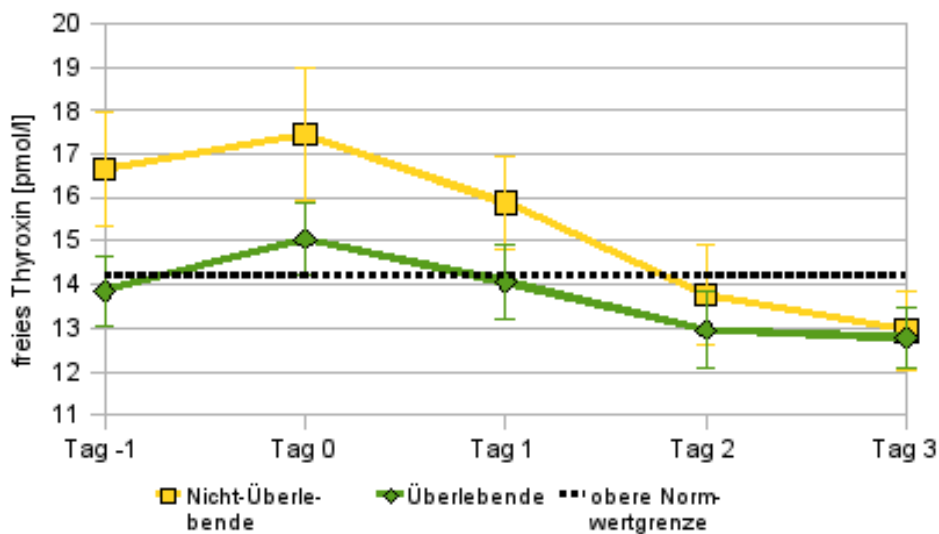


Abbildung 4.19: Freies Thyroxin, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Ähnlich der vorhergehenden Betrachtung zeigt die Subgruppenanalyse nach Geschlecht und Alter vor allem aufgrund der starken Streubreite der Werte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 4.7).

	Tag -1	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
weiblich	17,75 ± 2,35	17,65 ± 2,26	17,30 ± 3,13	16,08 ± 3,32	15,73 ± 2,73
männlich	14,61 ± 0,85	16,20 ± 1,08	14,92 ± 0,93	13,37 ± 1,05	12,69 ± 0,82
< 70	14,9 ± 1,93	16,26 ± 1,84	15,28 ± 2,88	14,28 ± 2,87	14,00 ± 2,40
> 70	16,43 ± 1,05	17,11 ± 1,19	16,30 ± 0,78	14,55 ± 0,79	13,74 ± 0,57

Tabelle 4.7: Mittelwerte (\pm Standardfehler) der Konzentration an freiem Thyroxin in pmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

Nun gilt es im nächsten Abschnitt die Registergruppe auf das Vorliegen eines Low- T_3 -Syndroms zu analysieren. Hat auch hier eine niedrige T_3 -Konzentration einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten?

Dafür wurde in einer Subgruppenanalyse die Patientenpopulation in zwei Untergruppen geteilt. Als Cut-off wurde gemäß aktueller Literatur des Low- T_3 -Syndroms bei Patienten mit Herzerkrankungen (Iervasi et al. 2003) der Wert 3,1 pmol/l angenommen. 7 der 40 Fälle litten insgesamt an diesem Syndrom, fünf davon in der Gruppe der Non-Survivor, nur zwei unter den Überlebenden (s. Abb. 4.20).

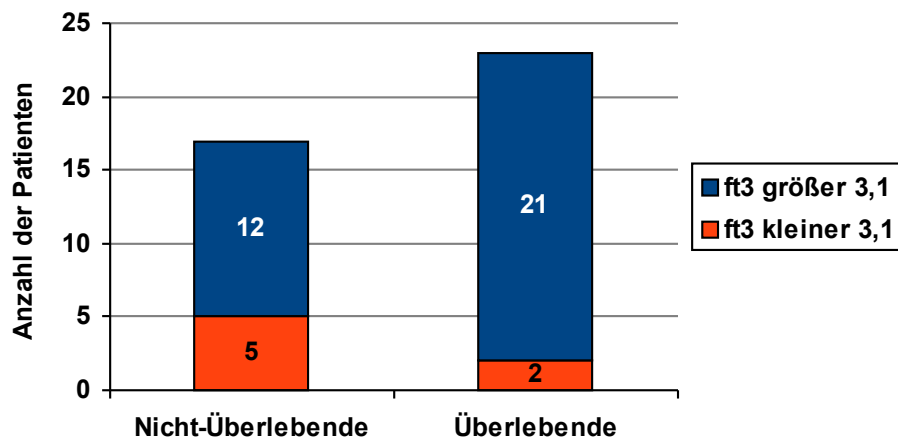


Abbildung 4.20: Manifestationen eines Low-T₃-Syndroms, unterteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Betrachtet man das Diagramm, so wird deutlich, dass in der Gruppe der Non-Survivor über dreimal so viele Patienten an einem Low-T₃-Syndrom leiden wie in der Vergleichsgruppe der Survivor: 5/12 Patienten, entsprechend 29,4 %, in der ersten Gruppe, gegenüber den wesentlich geringeren 8,7 % (2/23) in der zweiten.

4.4 Veränderungen der Kortisolwerte

Zum Zeitpunkt der Aufnahme, also vor der initialen Herzkatheteruntersuchung, liegt der mittlere Kortisolwert der Patienten bei 2316,89 nmol/l ± 495,70 nmol/l (Referenzbereich: 180 nmol/l–630 nmol/l), der Median bei 1068,5 nmol/l. Die Streubreite ist sehr breit und erstreckt sich von unterhalb bis weit oberhalb des Normbereiches zwischen 119 nmol/l und 16212 nmol/l. Letztgenannter Wert wird als Ausreißer in der weiteren Analyse ignoriert (P 71-EH) und die Betrachtung mit den verbleibenden 40 Patienten fortgeführt.

Sieht man sich nun die Kortisolkonzentrationen im Krankheitsverlauf an, so fällt auf, dass es innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem bedeutenden Abfall der durchschnittlichen Kortisolspiegel von 1919,89 nmol/l auf 599,06 nmol/l kommt, der mittlere Wert 24 Stunden nach Aufnahme also in den Referenzbereich zurückkehrt. Diese Entwicklung ist signifikant, der p-Wert liegt bei 0,0006.

Vergleicht man nun die Patientengruppe, die eine Hydrocortison- bzw. Prednisolontherapie erhielt mit dem restlichen Patientenkollektiv, so fällt auf, dass sowohl zum Aufnahmezeitpunkt, als auch im Verlauf die Mittelwerte der Kortisolspiegel kaum voneinander differieren (2305,83 nmol/l bzw. 2319,1 nmol/l).

Zur besseren Vergleichbarkeit werden nun in der weiteren Betrachtung Patienten, die eine Hydrocortison- bzw. Prednisolontherapie erhielten, von der Analyse ausgeschlossen. Ein Patient wurde hierdurch komplett aus der Betrachtung genommen (P 94-KK, Pulmicort und intravenöse Prednisolontherapie zum Aufnahmezeitpunkt), während sechs weitere (14,7%) erst mit Beginn der Kortikoidtherapie (4 Patienten mit Hydrocortisongabe, 2 erhielten Prednisolon i. v.) ausgeschlossen wurden.

Teilt man die Patienten in die Gruppen Survivor und Non-Survivor, wird es offensichtlich, dass die Überlebenden zu jeden Zeitpunkt einen niedrigeren Kortisolspiegel haben als die Non-Survivor (vgl. Abb. 4.21). Während der Durchschnittswert der Survivor innerhalb der ersten 24 Stunden bereits den Normbereich wieder erreicht (389,75 nmol/l), bleibt der Mittelwert der Non-Survivor bis 120 Stunden nach Aufnahme noch oberhalb des Referenzbereichs (729,66 nmol/l). Der Unterschied ist zu Beginn nur als Tendenz feststellbar (p-Wert: 0,29), wird aber 24 bzw. 48 Stunden nach Aufnahme statistisch relevant (p-Werte: 0,003 bzw. 0,020). Von den späteren Messzeitpunkten stehen (durch Entlassungen, Verlegungen, Todesfälle) nicht ausreichend Daten zur Verfügung um einen signifikanten Unterschied belegen zu können.

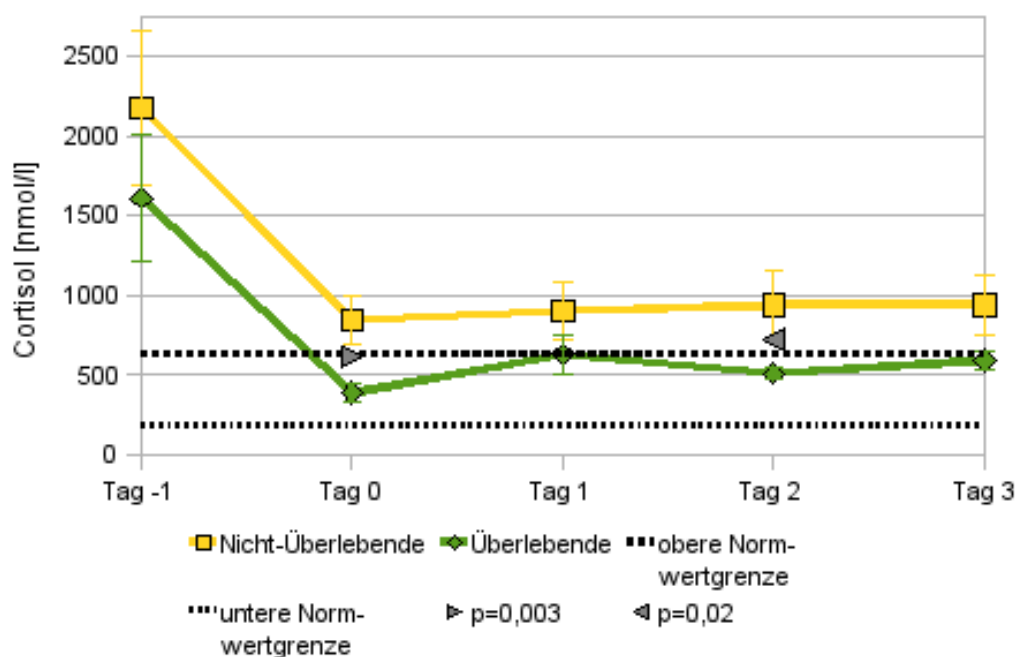


Abbildung 4.21: Konzentration des Kortisol, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden.

Durch diese Ergebnisse stellt sich die Frage, ob der Kortisolspiegel der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt eine Aussagekraft bezüglich der Mortalitätswahrscheinlichkeit hat? Um dies zu beurteilen, wurden die Patienten wie in bekannten

Studien mit Patienten im septischen Schock (Sam et al. 2004) in drei Gruppen unterteilt (siehe Abb. 4.22):

- Aufnahmekortisol unter 552 nmol/l: 6 Patienten
- Aufnahmekortisol zwischen 552 nmol/l und 1240 nmol/l: 18 Patienten
- Aufnahmekortisol über 1240 nmol/l: 15 Patienten

Es fällt auf, dass die Patienten mit den niedrigsten Kortisolkonzentrationen die höchsten Überlebensraten haben: Während in der Gruppe mit Aufnahmewerten unter 552 nmol/l 83 % überleben, sind es in der zweiten Gruppen nur noch 61 % und bei den Patienten mit Konzentrationen über 1240 nmol/l lediglich 40 %. In dieser Registergruppe korreliert also ein hoher Kortisolspiegel umgekehrt mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten.

	Tag -1	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
weiblich	2345,00 ± 520,59	690,39 ± 111,61	727,00 ± 86,98	829,83 ± 128,44	742,42 ± 114,16
männlich	2299,00 ± 750,56	597,48 ± 114,05	818 ± 156,87	517,00 ± 87,26	649,1 ± 78,88
< 70	2776,63 ± 1010,25	583,11 ± 128,58	753,44 ± 171,56	638,36 ± 124,12	715,71 ± 97,65
> 70	1949,10 ± 392,59	678,94 ± 106,26	806,05 ± 117,17	654,00 ± 100,75	660,81 ± 89,66

Tabelle 4.8: Mittelwerte (± Standardfehler) der Kortisolkonzentrationen in nmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

Die Betrachtung der Subgruppen männlich/weiblich und unter/über 70 Jahre zeigt auch im Falle der Kortisolspiegel keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 4.8).

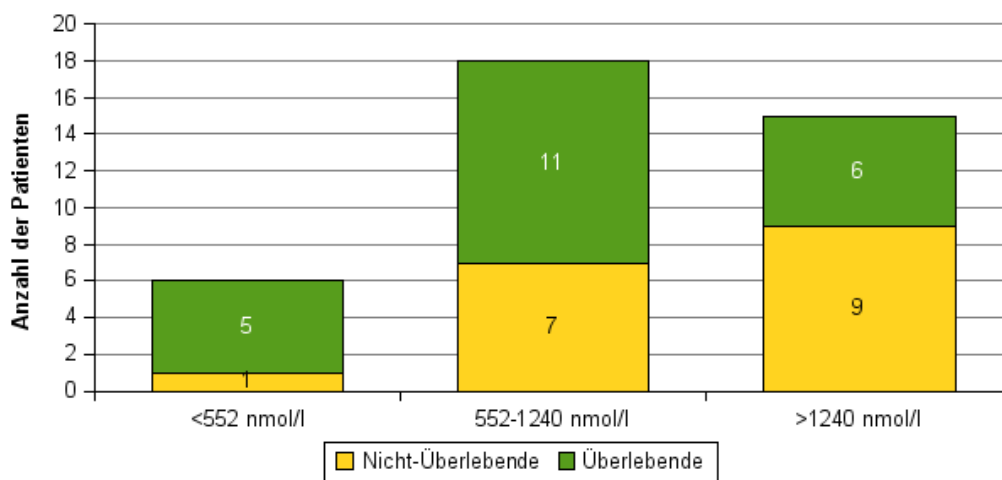


Abbildung 4.22: Mortalität, unterteilt nach Aufnahmekortisolspiegeln.

4.5 Diabetes mellitus und Blutglukose

Bei Aufnahme in das Universitätsklinikum lag der mittlere Blutzuckerwert bei $12,99 \pm 1,25$ mmol/l; der Median bei 12,40 mmol/l mit einem Minimum bei 4,70 mmol/l und einem Maximum bei 40,2 mmol/l (Normbereich: < 6,1 mmol/l). Lediglich vier der aufgenommenen Patienten wiesen einen Aufnahmeglukosewert von unter 6,1 mmol/l auf. 24 der 41 Patienten in der Studiengruppe litten bei Aufnahme bereits an einem diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2, bei gleichem Anteil an Frauen und Männern (je 12). In der Gruppe der Erkrankten verstarben 10/24 Patienten (= 41,7 %), während bei den nicht an Diabetes mellitus leidenden 8/17 (= 47,1 %) der Patienten verstarben (s. Abb. 4.23).

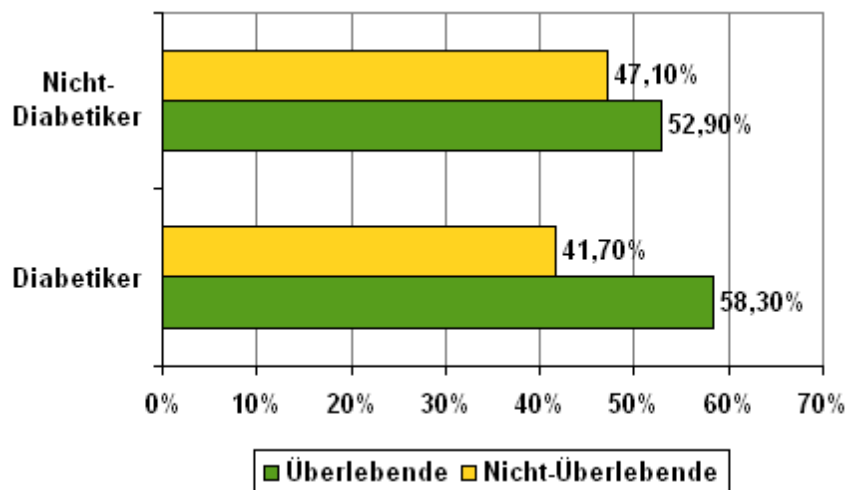


Abbildung 4.23: Mortalität, unterteilt nach vorbestehendem Diabetes mellitus.

37 der 41 Patienten wurden im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes mit Insulin behandelt, zwei der unbehandelten verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden (eine Therapie mit Insulin wurde wahrscheinlich deshalb nicht begonnen), während die anderen beiden maximale Blutzuckerwerte von nur 8,1 mmol/l bzw. 8,8 mmol/l erreichten.

Im Verlauf zeigt der durchschnittliche Zuckerspiegel eine sinkende Tendenz, wobei es morgens bzw. mittags täglich erneut zu einem Anstieg der Werte kommt. Betrachtet man diese Kurve getrennt nach Survivor und Non-Survivor, so zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Die Graphen unterscheiden sich kaum voneinander (s. Abb. 4.24). Der minimale gemessene Wert lag bei 3,4 mmol/l, Werte unter 5,0 mmol/l wurden insgesamt an 9 Zeitpunkten gemessen (bei insgesamt 500 Messungen). Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie zwischen den Altersgruppen gab es kaum (s. Tab. 4.5).

	männlich	weiblich	< 70	> 70
Tag 0 Glukose I	13,10 ± 1,45	17,33 ± 3,24	16,17 ± 4,51	14,32 ± 1,43
Tag 0 Glukose II	10,83 ± 0,97	17,36 ± 2,30	12,89 ± 2,40	13,95 ± 1,27
Tag 0 Glukose III	10,03 ± 1,06	13,09 ± 0,74	9,89 ± 1,17	12,46 ± 0,87
Tag 0 Glukose IV	8,56 ± 1,09	9,72 ± 0,75	6,66 ± 0,64	11,12 ± 1,05
Tag 1 Glukose I	9,15 ± 0,58	9,33 ± 0,71	8,08 ± 0,40	10,18 ± 0,67
Tag 1 Glukose II	9,40 ± 0,59	10,38 ± 0,64	8,97 ± 0,58	10,44 ± 0,61
Tag 1 Glukose III	8,44 ± 0,45	10,34 ± 0,86	8,77 ± 0,59	9,49 ± 0,67
Tag 1 Glukose IV	8,41 ± 0,33	8,61 ± 0,63	7,79 ± 0,34	9,12 ± 0,47
Tag 2 Glukose I	8,56 ± 0,51	11,37 ± 1,51	9,83 ± 1,45	9,61 ± 0,63
Tag 2 Glukose II	8,63 ± 0,39	10,44 ± 0,99	9,87 ± 1,04	9,04 ± 0,39
Tag 2 Glukose III	8,67 ± 0,44	8,73 ± 0,87	9,57 ± 0,80	8,11 ± 0,48
Tag 2 Glukose IV	8,14 ± 0,41	8,48 ± 0,56	8,79 ± 0,47	7,91 ± 0,45
Tag 3 Glukose I	8,84 ± 0,40	8,76 ± 1,16	9,21 ± 0,42	8,51 ± 0,81
Tag 3 Glukose II	8,94 ± 0,86	8,00 ± 1,00	9,51 ± 1,09	7,94 ± 0,79
Tag 3 Glukose III	8,39 ± 0,64	8,73 ± 0,54	9,41 ± 0,83	8,00 ± 0,44
Tag 3 Glukose IV	7,78 ± 0,49	8,58 ± 0,85	7,81 ± 0,77	8,31 ± 0,56

Tabelle 4.9: Mittelwerte (± Standardfehler) der Glukosespiegel in mmol/l, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter.

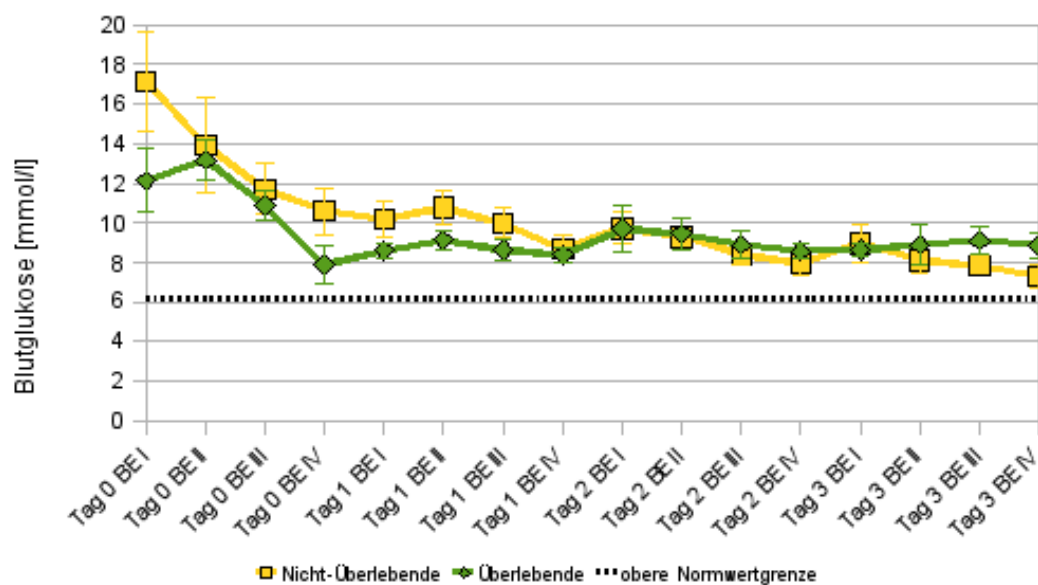


Abbildung 4.24: Blutzuckerspiegel, aufgeteilt nach Überlebenden/Nicht-Überlebenden. Blutentnahme (BE) I: 0–6 Uhr, II: 6–12 Uhr, III: 12–18 Uhr, IV: 18–24 Uhr.

Für die weitere Betrachtung wird die Patientenpopulation nun, unabhängig von einem eventuell vorbestehendem Diabetes mellitus, nach dem Aufnahmeglukosespiegel in drei Untergruppen gesplittet:

- Gruppe 1: Aufnahmeblutglukose < 10 mmol/l (11 Patienten)
- Gruppe 2: Aufnahmeblutglukose 10-15 mmol/l (16 Patienten)
- Gruppe 3: Aufnahmeblutglukose > 15 mmol/l (14 Patienten)

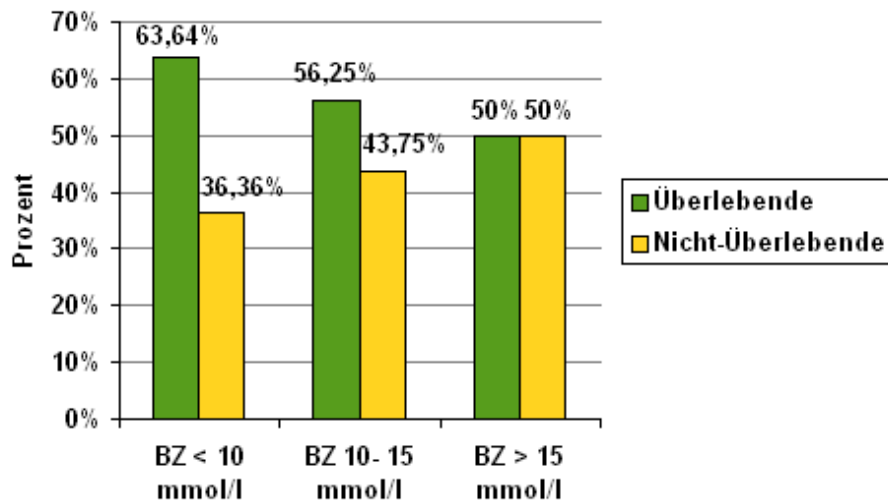


Abbildung 4.25: Mortalitätsraten, unterteilt nach Aufnahmeblutzuckerspiegel.

Sieht man sich nun die Sterblichkeitsraten der unterschiedlichen Gruppen an, so fällt auf, dass mit steigendem Aufnahmezuckerspiegel auch die Gesamtmortalität der Subgruppe ansteigt. Während in Gruppe 1 nur 4/11 Patienten (= 36,36 %) verstarben, waren es in Gruppe 2 schon 7/16 (= 43,75 %) und in der dritten Gruppe sogar die Hälfte (7/14) (siehe Abb. 4.25).

5 Diskussion

5.1 Kurzzusammenfassung der Stammdaten der Patienten

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden 45 Patienten mit kardiogenem Schock in das Kardiogene-Schock-Register Halle eingeschlossen. 44 dieser Patienten litten an einem kardiogenen Schock als Komplikation eines akuten Myokardinfarktes, 3 wurden in die Kardiochirurgie überwiesen und fielen deshalb aus der Betrachtung.

Die Gruppe der Patienten teilt sich in 15 weibliche (36,6 %) und 26 männliche (63,4 %) Patienten, die Gesamtmortalität betrug 44 %. Das Durchschnittsalter lag bei 67,5 Jahren.

Im Krankheitsverlauf erhielten 40 der 41 Erkrankten eine Koronarangiographie, darunter 27 mit Stentimplantation, 31 Patienten erhielten Kreislaufunterstützung mittels IABP und 18 bekamen Levosimendan intravenös über 24 Stunden. Insgesamt waren über 80 % der Studienpopulation bereits bei Aufnahme katecholaminpflichtig.

5.2 GH und IGF im kardiogenen Schock

Betrachtet man nun die Veränderung der hormonellen Parameter GH und IGF-1, so kann man zusammenfassend sagen, dass der durchschnittliche GH-Aufnahmewert der Patientenpopulation mit 2,86 µg/l innerhalb des Normwerts liegt (Referenzbereich: 0 µg/l–5 µg/l). Ähnliches trifft für den Aufnahmewert des IGF-1 zu (Durchschnittswert 76,34 µg/l; Referenzwert: 70 µg/l–270 µg/l). Im Verlauf bleiben die Mittelwerte des GH durchweg im Normbereich, signifikante Unterschiede in der Subgruppenanalyse zwischen Survivor und Non-Survivor, männlich und weiblich sowie älter bzw. jünger als 70 Jahre sind nicht zu erkennen.

Bezüglich des IGF-1 fällt auf, dass am Aufnahmetag der Mittelwert im unteren Referenzbereich liegt, um dann im Verlauf unterhalb der 70-µg/l-Grenze zu fallen. In der Subgruppenanalyse fällt ein Trend auf: die Werte der männlichen Studienpatienten bleiben relativ konstant im unteren Normbereich, während die Werte der Frauen im Verlauf unter die Normwertgrenze abfallen. Ähnlich verhält sich der Verlauf der Non-Survivor und der Patienten oberhalb des 70. Lebensjahrs: sie fallen auf Konzentrationen unterhalb des Referenzbereichs ab, während ihre Vergleichsgruppe konstant normale Werte aufweist.

Weder die GH- noch die IGF-1-Serumkonzentrationen sind bei einer Teilung des Kollektivs in Survivor und Non-Survivor also signifikant verschieden. Es ist jedoch denkbar, dass es für die Entfaltung des kardioprotektiven Effekts weniger auf die Serumspiegel der Hormone als vielmehr auf die Gewebskonzentrationen im Myokard selbst ankommt (Wollert, Drexler 2000).

In der aktuellen Literatur wird innerhalb der ersten Stunden nach Entstehung eines Myokardinfarktes ein um das zwei- bis dreifache erhöhter GH-Spiegel beschrieben, der in den folgenden 24 bis 48 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau abfällt. Am deutlichsten ist dieser Verlauf bei Patienten mit großer Ausdehnung des Infarktes (Friberg et al. 2000).

Dieser charakteristische Anstieg in der Akutphase mit nachfolgendem Abfall ist in diesem Patientenkollektiv nicht in bekanntem Ausmaß nachweisbar. Selbst in Subgruppenanalysen nach Survivor/Non-Survivor, Geschlecht und Alter kommt es zu keinem signifikanten Abfall.

Dies könnte mehrere Ursachen haben: Der beschriebene Anstieg des GH erfolgt in einer sehr frühen Phase nach Eintreten des Infarktes. Nach sechs Stunden ist bereits das Maximum erreicht, die Werte fallen wieder ab. Die Zeitspanne zwischen Beginn der Symptome und Aufnahme in das Universitätsklinikum ist bei Patienten im kardiogenen Schock schwer nachvollziehbar, so dass die GH-Spitze eventuell schon vor der ersten Blutentnahme erreicht wurde. Außerdem wurde die Studie von Friberg et al. im Gegensatz zu diesem Register an durchweg kreislaufstabilen Patienten ohne den Bedarf einer inotropen Unterstützung durchgeführt.

Das IGF-1 weist in den meisten Studien keine signifikanten Veränderungen auf, lediglich ein abfallender Trend im Verlauf der ersten Tage wurde beschrieben. Erklärt wird dies durch die lange Halbwertszeit des IGF-1, bedingt durch lange Eliminationsdauer und starke Proteinbindung. Veränderungen dieses Hormons auf akute Reize sind deshalb schwer feststellbar (Friberg et al. 2000).

Diese Tendenz wird auch hier sichtbar. Vor allem in den Subgruppen der weiblichen Patienten und der Patienten über 70 Jahre ergeben sich Abfälle auf Werte unterhalb des Normbereichs. Ein signifikanter Unterschied zwischen Survivor und Non-Survivor ist nicht nachweisbar.

Insgesamt kommt es zu keinen starken Veränderungen der GH-IGF-1-Achse, eine prognostische Aussage aufgrund dieser Hormone ist nicht möglich. Es ist jedoch möglich, dass nicht so sehr die Serumhormonspiegel wie die schwer messbaren lokalen Gewebskonzentrationen im Myokard für die positive, kardioprotektive Wirkung von hoher Relevanz sind (Wollert, Drexler 2000).

5.2.1 Therapeutische Implikationen und Ausblick

Die katabole Reaktion des Körpers auf eine kritische Erkrankung führt zu einem erhöhten Proteinabbau und einer negativen Stickstoffbilanz im Patienten. Diese Reaktion resultiert langfristig in Organversagen und Muskelschwund und dadurch in einer Verlängerung der Beatmungsdauer. Diese katabole Reaktion kann durch parenterale und enterale Ernährung nicht verhindert werden. GH kann diese Reaktion umkehren, sogar zu einer positiven Stickstoffbilanz führen. Deshalb war im Laufe der letzten Jahrzehnte die GH-Therapie von kritisch Kranken ein großer Hoffnungsträger (Ruokonen 2002).

Zusätzlich gibt es zahlreiche günstigen Wirkungen der GH/IGF-1-Achse auf das Herz-Kreislaufsystem: Das GH führt direkt zu einer gesteigerten Sensitivität des Myokards auf Kalzium, was wiederum zu einer Steigerung der Kontraktilität führt. Zudem senkt GH aus noch nicht vollständig geklärten Gründen den Gefäßwiderstand. Nach einem Myokardinfarkt wirken hohe GH-Spiegel positiv auf das Remodeling, das nicht-infarzierte Myokard hypertrophiert anstatt nur zu dilatieren, systolische und diastolische Funktion des geschädigten Herzens werden verbessert. Schließlich führt GH zu einer vermehrten Ausschüttung von IGF-1 und schränkt somit sowohl die leukozyteninduzierten Nekrose als auch den Reperfusionsschaden, und die daraus resultierende Apoptose, ein (s. Abb. 5.1) (Cittadini et al. 1997, Buerke et al. 1995).

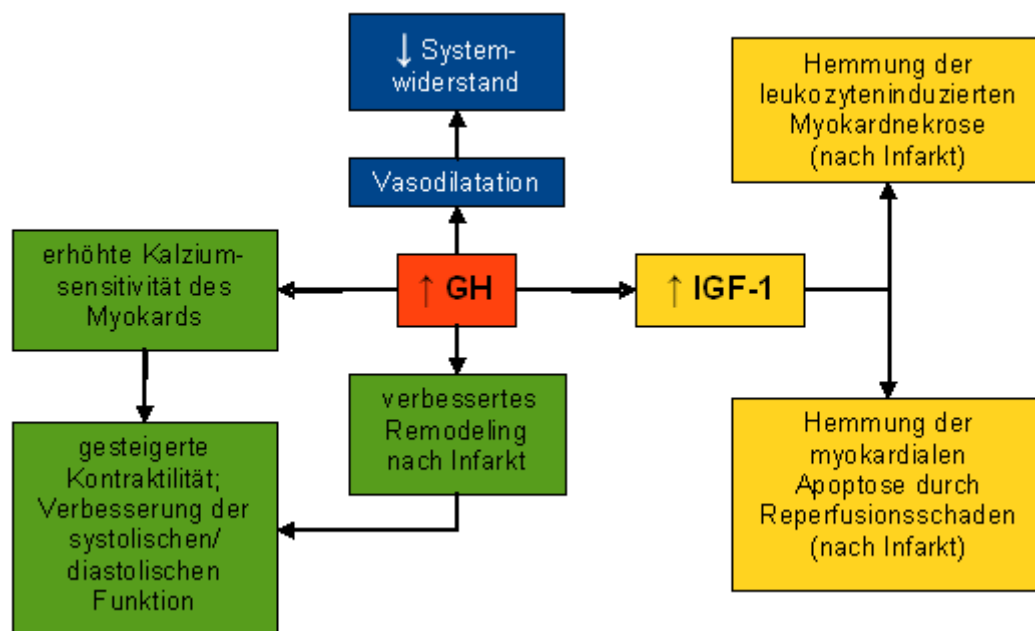


Abbildung 5.1: Direkte und indirekte Wirkungen des Wachstumshormons auf das Herz-Kreislauf-System.

Die therapeutische Gabe von rekombinantem GH und IGF-1 nach akuten Myokardinfarkten ergab in tierexperimentellen Modellen vielversprechende Ergebnisse:

In einer Studie an Laborratten verblieb die Ejektionsfraktion durch Applikation von 2 mg GH je kg KG und Tag mit oder ohne zusätzliche Gabe des β -Blockers Metoprolol nach dem Myokardinfarkt auf einem signifikant höheren Niveau als in der Vergleichsgruppe. Ein Rückgang der Herzfunktion nach dem Infarkt konnte also verhindert werden (Bollano et al. 2001).

Eine andere Studie an Ratten zeigte, dass eine dreiwöchige Therapie mit 3 mg GH je kg KG und Tag in der Frühphase nach großen Myokardinfarkten einen positiven Einfluss auf das Remodeling und die Herzfunktion hat (Cittadini et al. 1997).

Auch der kardioprotektive Effekt des IGF-1 konnten in Tiermodellen gezeigt werden: In einer Studie von Buerke et al. an Ratten wurde durch die Gabe von IGF-1 sowohl die leukozyteninduzierte Nekrose, als auch die durch den Reperfusionsschaden entstehende Apoptose der kardialen Myozyten gehemmt (Buerke et al. 1995). Mäuse, die IGF-1 überexprimieren, haben einen Überlebensvorteil nach Herzinfarkten, da hier ebenso die Aktivierung der Apoptose von myokardialen Zellen verhindert wird (Qiong et al. 1997).

Im Kontrast dazu stehen zwei große multizentrisch angelegte prospektive Studien an Patienten, die nach Herz- oder Bauchoperationen, Polytraumata oder Atemversagen intensivpflichtig wurden. Die Patienten erhielten GH in einer Tagesdosis von 0,1 mg/kg KG oder ein Placebomedikament bis zur Verlegung von der Intensivstation bzw. maximal 21 Tage. Die Mortalität in der GH-Gruppe lag signifikant höher, die Liegedauer auf der Intensivstation wurde, ebenso wie die Beatmungsdauer, durch die GH-Gabe verlängert (Takala et al. 1999). Auch Ibe et al. fanden in einer multizentrischen klinischen Studie an Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie keinen signifikanten Einfluss einer therapeutischen GH-Applikation auf Ventrikelgröße und -funktion (Ibe et al. 2007).

Der Pathomechanismus dieser negativen Ergebnisse ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass eine Aktivierung des Immunsystems und folglich eine Verstärkung der Inflammationsreaktion ebenso dafür verantwortlich sein könnten wie die Hemmung der Freisetzung von Aminosäuren (speziell Glutamin), die Veränderung des Säure-Basen-Haushalt und der dadurch resultierende gestörte Zellstoffwechsel. Eine generelle Empfehlung zur GH-Therapie kritischer Patienten gibt es demzufolge derzeit nicht. Für die Zukunft bleibt zu hoffen, dass randomisierte Studien an dem spezifischen Krankheitsbild des kardiogenen Schocks vielleicht auch durch die spezifischen, lokalen Effekte des

GH und IGF-1 auf das Myokard positiv Ergebnisse für die GH-Therapie erzielen können (Carroll et al. 2001).

5.3 Schilddrüsenhormone und kardiogener Schock

Betrachtet man nun die Resultate aus der Analyse der thyreotrope Achse als Gesamtes, so fällt auf, dass der Großteil der Werte sowohl des TSH als auch des fT_3 und fT_4 im Normbereich liegt und zwar sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf. Während die TSH-Spiegel im Krankheitsverlauf annähernd gleich bleiben, fallen die Effektorhormone fT_4 und fT_3 im Verlauf ab. Teilt man das Patientenkollektiv in Survivor und Non-Survivor, so zeigt sich bei den Überlebenden ein TSH-Anstieg, während die Werte der Non-Survivor abfallen und ab 48 Stunden nach der Aufnahme signifikant unter den der Survivor liegen. Bei der Analyse der Effektorhormone dieser beiden Subgruppen fällt zu den Abnahmezeitpunkten kein signifikanter Unterschied der Einzelwerte auf. Der Abfall innerhalb der ersten 48 Stunden ist jedoch in der Gruppe der Non-Survivor mit einer Differenz von 1,1 pmol/l signifikant ($p = 0,011$), während er bei den Überlebenden mit 0,7 pmol/l weitaus kleiner ist und keine Signifikanz erreicht ($p = 0,073$). Der initiale Abfall des fT_3 - Spiegels scheint also in direkter Korrelation mit der Mortalität zu stehen. Zudem fällt auf, dass die Rate der Patienten, die an einem Low- T_3 -Syndrom litten mit 29,4 % in der Gruppe der Non-Survivor mehr als dreimal so hoch war als in der Gruppe der Survivor (8,7 %).

In der Literatur wird seit einigen Jahren ein niedriges fT_3 mit normalem TSH bei Krankheiten, die nicht die Schilddrüse betreffen (v.a. kardiale Erkrankungen), beschrieben: das Euthyroid Sick Syndrome oder Low- T_3 -Syndrom. Mehrfach wurde schon eine direkte Korrelation mit einer erhöhten Mortalitätsrate beschrieben. Einerseits scheint dieses Syndrom bei kritischen Erkrankungen Teil eines komplexen Anpassungsvorgangs des Körpers zu sein um Energie zu sparen. Andererseits wird, vor dem Hintergrund, dass Schilddrüsenhormone auch einen direkten Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem haben, dies oft als direkter Zusammenhang zwischen erniedrigtem Effektorhormon und schlechter Prognose gedeutet (Iervasi et al. 2003). In diesem Patientenkollektiv ist die Prävalenz eines Low- T_3 -Syndroms in der Gruppe der Non-Survivor gegenüber den Überlebenden um mehr als das Dreifache erhöht. Dies unterstützt den oben beschriebenen Zusammenhang.

Laut der Studie von Türe et al. an intensivpflichtigen ARDS-Patienten aus dem Jahre 2005 korreliert das Ausmaß des Abfalls von fT_3 mit der Mortalität. Dieser Zusammenhang wird auch bei Patienten im kardiogenen Schock deutlich: die

Non-Survivor weisen einen signifikanten Abfall der fT_3 -Konzentration über die ersten 48 Stunden nach Aufnahme aus, die Survivor nicht. Die pathophysiologische Rolle dieses Abfalls ist noch nicht vollständig geklärt. Eventuell ist er nur eine Messgröße für die Schwere einer Krankheit oder aber der Abfall selbst trägt zur Entstehung der reduzierten Herz-Kreislauffunktion bei. Letzteres wird unterstützt durch die vielfältigen Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf das Myokard selbst, die Gefäße und das sympathische Nervensystem (Pingitore et al. 2008) (vgl. Abb. 5.2).

5.3.1 Therapeutische Implikationen und Ausblick

Aufgrund der zahlreichen Effekte der Schilddrüsenhormone auf das kardiovaskuläre System (v.a. auf die Kontraktilität des Herzens) und die enge Korrelation zwischen erniedrigtem fT_3 und Mortalität liegt die Vermutung nahe, dass kardiologische Patienten mit niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln von einer therapeutischen Gabe profitieren könnten. (s. Abb. 5.2). Das T_3 bewirkt über die Erhöhung der β -Rezeptordichte und die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur eine indirekte, über die Erhöhung der Expression der Myosinketten und der Aktivierung der sarkoplasmatischen Ca^{2+} -ATPase eine direkte Erhöhung des CO.

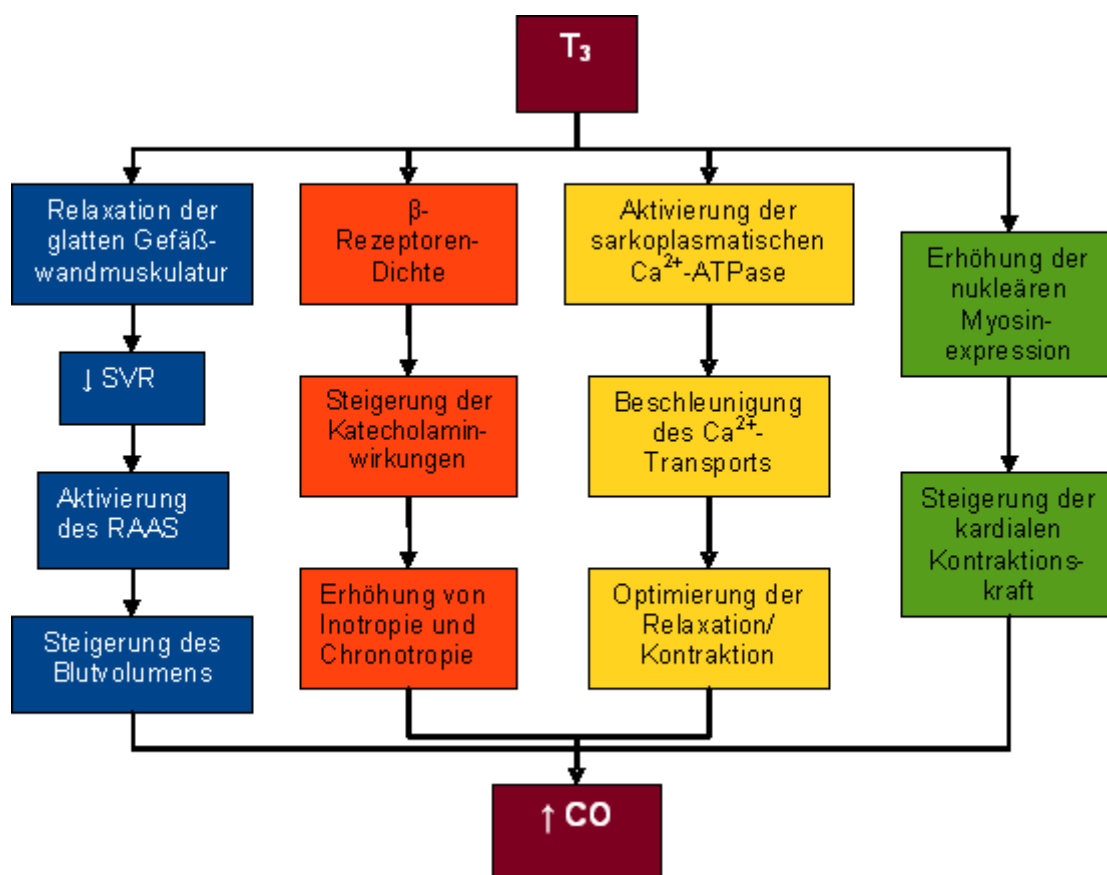


Abbildung 5.2: Effekte des Trijodthyronin auf das Herz-Kreislauf-System.

Diese hämodynamisch wirksamen Effekte der Schilddrüsenhormone konnten in der klinischen Studie von Pingitore et al. 2008 an 20 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln nachgewiesen werden. Die Patienten bekamen eine Kurzinfusion mit synthetischem Schilddrüsenhormon wodurch sich das HMV bei erniedrigtem systemischem Widerstand, und damit die Herzarbeit, deutlich verbesserten (Pingitore et al. 2008).

Ähnliche Ergebnisse ergab auch die Studie von Carrel et al.: Hämodynamisch instabile kardiochirurgische Patienten wurden mit T_3 substituiert. 45 der Patienten profitierten von der Gabe, die Unterstützung durch inotrope Medikamente konnten reduziert werden, während es bei 11 Patienten zu keiner Verbesserung kam (Carrel et al. 2002).

Da das fT_3 bei schweren Erkrankungen nicht der einzige veränderte Parameter ist, sondern vielleicht ein Teil eines komplexen Anpassungsvorgangs des Körpers darstellt, scheint die fT_3 -Substitution eine sehr einseitige und umstrittene Therapie (Utiger 1995).

In naher Zukunft werden größere, randomisierte Studien benötigt um den Nutzen (oder Schaden) der Substitution von Schilddrüsenhormonen speziell bei kardialen Erkrankungen endgültig klären zu können (Wyne 2005).

5.4 Kortisol im kardiogenen Schock

Kortisol als Stresshormon ist, wie erwartet, bei Aufnahme der Patienten in die Universitätsklinik im Durchschnitt stark erhöht: So liegt der Mittelwert mit 2316,89 nmol/l fast 5fach höher als die obere Normwertgrenze (486 nmol/l). Man erkennt deutlich, dass der Körper der Patienten auf die akute Stresssituation des Myokardinfarktes mit nachfolgendem kardiogenem Schock reagiert. Studien an Patienten im septischen Schock haben sehr viel niedrigere Aufnahmekortisolwerte ergeben: 938 nmol/l (Annane et al. 2000), 1532 nmol/l (Ray et al. 2002), 793 nmol/l (Bendel et al. 2008).

Folgende Graphik aus Ho et al. (2006) zeigt den direkten Vergleich der basalen Kortisolkonzentrationen bei Patienten im septischen Schock, in der Sepsis und in der gesunden Vergleichsgruppe. Während der Mittelwert der Patienten im septischen Schock Werte von 880 ± 79 nmol/l erreicht, liegen die Durchschnittswerte der septischen Patienten bei 417 ± 45 nmol/l, die der Vergleichsgruppe bei 352 ± 34 nmol/l (s. Abb 5.3) (Ho et al. 2006).

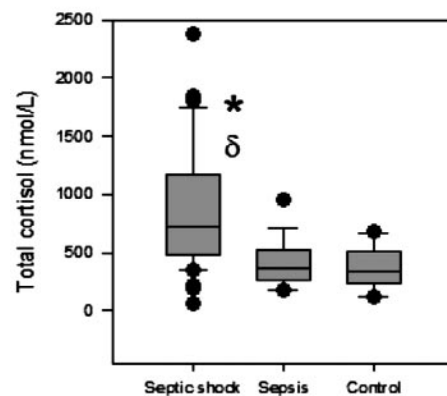


Abbildung 5.3: Basale Kortisolspiegel bei Patienten im septischen Schock, bei septischen Patienten und bei der Kontrollgruppe (aus: Ho et al. 2006: 108).

Im Gegensatz dazu liegen die basalen Kortisolwerte bei Patienten im kardiogenen Schock dieses Registers um ein Vielfaches höher. Bei Aufnahme liegt der Mittelwert bei $2316,89 \pm 482,11$ nmol/l, der Median bei 1109 nmol/l, die 25. und 75. Perzentile bei 747,5 nmol/l bzw. 3261 nmol/l (s. Abb 5.4).

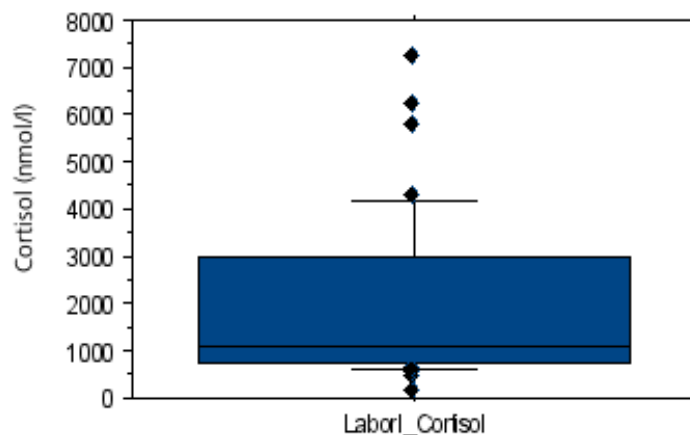


Abbildung 5.4: Box-Whisker-Plot der Aufnahmekortisolspiegel. In dem Plot sind der Median, die 25. und die 75. Perzentile als Box und die 10. und 90. Perzentile als Whisker dargestellt.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eintritt des Myokardinfarktes kommt es mit dem Ende der Akutphase zu einem starken und schnellen Abfall der Kortisolwerte, die ein signifikantes Ausmaß erreichen. Teilt man diese Verlaufsbeobachtung in die Subgruppen Survivor und Non-Survivor, so zeigt sich bei den Überlebenden ein gegenüber den Versterbenden durchschnittlich erniedrigter Hormonspiegel. Während die Werte der Survivor abfallen und schnell den Normbereich erreichen (innerhalb der ersten 24 Stunden), stabilisieren sich die Werte der Non-Survivor bei knapp dem Doppeltem des oberen Normwerts. Eine Aufteilung in drei Gruppen

nach Aufnahmekortisolspiegel ergibt eine Korrelation von Mortalität und Aufnahmekortisol. Eine hohe Kortisolkonzentration, nicht eine erniedrigte, ist hier mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Innerhalb der letzten Jahrzehnte gab es mehrfach Studien, die die Korrelation von Kortisolspiegel und Prognose in der Sepsis bzw. an kritisch kranken Patienten analysierten z. B. Finlay und McKee 1982, Journey et al. 1987, Soni et al. 1995. Dabei wurde eine Assoziation sowohl stark erniedrigter als auch stark erhöhter Kortisolwerte mit einer schlechten Prognose beschrieben.

Pene et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen relativer Nebennierenrindeninsuffizienz und Mortalität bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Stilstand außerhalb des Krankenhauses (Pene et al. 2005). Eine Studie von Sam et al. aus dem Jahr 2003 mit Patienten in schwerem septischem Schock und erhöhtem Kortisolspiegel beschreibt eine Korrelation von schlechter Prognose und extrem erhöhten Hormonspiegeln. Anhand dieser Studienergebnisse wurde die Gruppeneinteilung in die drei Untergruppen nach Kortisolkonzentrationen gewählt.

Die Ergebnisse bei den Patienten dieser Studie im kardiogenen Schock weisen analoge Ergebnisse auf: Patienten mit überhöhten Kortisolwerten hatten die schlechtere Prognose.

5.4.1 Therapeutische Implikationen und Ausblick

Die Applikation von 200–300 mg Hydrocortison bei Patienten im septischen Schock gehört seit Jahren bereits zu den verbreiteten Therapieempfehlungen, wird aber immer wieder kontrovers diskutiert. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der CORTICUS-Studie Anfang des Jahres ist die Diskussion erneut aufgekommen: die Gabe von Hydrocortison im septischen Schock hat, weder insgesamt, noch bei den Patienten, die nicht auch Corticotropin ansprachen, zu einer Senkung der Mortalitätswahrscheinlichkeit geführt. Die Therapie hat jedoch die Schockdauer bei einigen Patienten verkürzen können (Sprung et al. 2008).

Studien, die eine Gabe von Hydrocortison im kardiogenen Schock untersuchen, gibt es derzeit nicht. Die Ergebnisse dieses Registers deuten darauf hin, dass Patienten mit normalen Kortisolspiegeln eine bessere Überlebenschancen haben, als die mit höheren Werten. In diesem Patientenkollektiv erhielten 6 Patienten Hydrocortison. Die Mortalitätsrate in dieser Subgruppe lag bei 16,7 % (im Vergleich zu 44 % im Gesamtkollektiv). Messungen zu Nebennierenrindeninsuffizienz durch Stimulationstests (ACTH/Synacten-Test) wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Ein positiver Effekt einer therapeutischen Applikation von Hydrocortison im kardiogenen Schock ist hieraus jedoch nicht zu beweisen.

5.5 Blutzuckerspiegel und kardiogener Schock

Der durchschnittliche Blutglukosespiegel bei Aufnahme der Patienten lag mit 13,52 mmol/l über dem Doppelten der oberen Normwertgrenze; nur vier der Patienten hatten einen normalen Wert. Innerhalb der ersten Stunden kommt es zu einem Abfall der Konzentrationen, der Normbereich wird jedoch selbst vier Tage nach Aufnahme noch nicht erreicht. Unterschiedliche Verläufe zwischen Survivor und Non-Survivor sind nicht erkennbar. Der Großteil der Patienten (37/41) wurde im Verlauf mit Insulin therapiert.

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten litten an einem vorbestehenden Diabetes mellitus (24/41). Ein Mortalitätsunterschied zwischen Erkrankten und Gesunden ergab sich nicht.

Bei der Teilung des Kollektivs in drei Gruppen nach Aufnahmeglukosewerten fällt auf, dass die Gruppe mit den niedrigsten Zuckerspiegeln (< 10 mmol/l) die niedrigste Mortalitätsrate hat (36,36 %), während die Gruppe mit den höchsten Glukosekonzentrationen (> 15 mmol/l) die schlechteste Prognose hat (Non-Survivor: 50 %). Der Aufnahmeglukosespiegel scheint also indirekt proportional zur Überlebenswahrscheinlichkeit zu verlaufen. Zu diesem Schluss kamen auch Fefer et al. in einer Studie an 376 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Fefer et al. 2008).

Patienten mit Diabetes mellitus haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation an Begleiterkrankungen zu leiden, die ihre Prognose verschlechtern können, wie Störungen der Magenentleerung, Thromboembolismen, lebensbedrohliche Infektionen. Trotzdem ergaben die Ergebnisse des Registers keine erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit für Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus.

Das Ausmaß der Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Aufnahme gilt als Maß für die Stressreaktion des Körpers in Akutsituationen. Whitcomb et al. veröffentlichten im Jahre 2005 eine retrospektive Studie an 2713 intensivpflichtigen Patienten auf herz- und thoraxchirurgischen, neurochirurgischen, allgemein chirurgischen und internistischen Intensivstationen. Diese ergab für nicht an Diabetes mellitus erkrankte Patienten eine enge Korrelation zwischen Blutzuckerspiegel bei Aufnahme und Prognose. Diese Assoziation konnte für Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus nicht nachgewiesen werden (Whitcomb et al. 2005).

Capes et al. führten zum Thema Aufnahmeblutzuckerspiegel und deren prognostische Aussagekraft bei Patienten nach Myokardinfarkt eine Medline Metaanalyse durch. Diese ergab, dass in der Gruppe der Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus diejenigen mit einem erhöhten Blutglukose-

spiegel eine signifikant schlechtere (um den Faktor 3,9) Prognose hatten als diejenigen mit Normwerten bei Aufnahme. In der Gruppe der Diabetiker kam es erst ab Aufnahmespiegeln über 10 mmol/l zu einem mäßigen Anstieg der Mortalität (relatives Risiko 1,7) (Capes et al. 2000).

Die Daten dieses Registers ergaben einen Zusammenhang zwischen Aufnahme-glukosewerten und Mortalität in allen Gruppen im Gesamten, also auch in der Subgruppe der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus.

Es ist also weniger ein vorbestehender Diabetes mellitus selbst als eben diese Konstellation der Stresshyperglykämie die in Studien an Myokardinfarkt- und Schlaganfallpatienten mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. Der Aufnahmeglukosespiegel hat sich bei Patienten mit und ohne bekannten Diabetes mellitus als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des Überlebens etabliert (Marik et al. 2004, Goyal et al. 2006).

5.5.1 Therapeutische Implikationen und Ausblick

Eine intensivierete Insulintherapie, die auf das schnelle Erreichen und Erhalten eines normalen Glukosewertes ausgelegt ist, bringt Überlebensvorteile. Dabei werden nicht nur die negativen Effekte einer Hyperglykämie (siehe Kapitel 1.2.4) minimiert, der hohe Insulinspiegel an sich hat eine Vielzahl an kardioprotektiven Effekten: über eine verstärkte Ausschüttung von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) und NO kommt es zu einer Vasodilatation, eine Hemmung der Ausschüttung von CRP und ICAM-1 führt zu einer Verminderung der Inflammationsreaktion. Zudem wirkt Insulin antithrombotisch und antioxidativ (Kloner et al. 2008) (vgl. Abb. 5.5).

Derzeit hat sich für die intensivierten Insulintherapie folgende Titration bewährt (Van den Berghe et al. 2003):

- Bei Blutglukose > 6,1 mmol/l: Beginn der Insulingabe mit 2 IU/h (bei Initialwerten > 12,2 mmol/l mit 4 IU/h)
- Bei Folgewerten > 7,8 mmol/l: Erhöhung um 1-2 IU/h (bei weiteren Werten > 6,1 mmol/l: weitere Erhöhung um 0,5 bis 1 IU/h)
- Bei Werten < 6,1 mmol/l: Anpassen der Insulingabe um 0,1 bis 0,5 IU/h

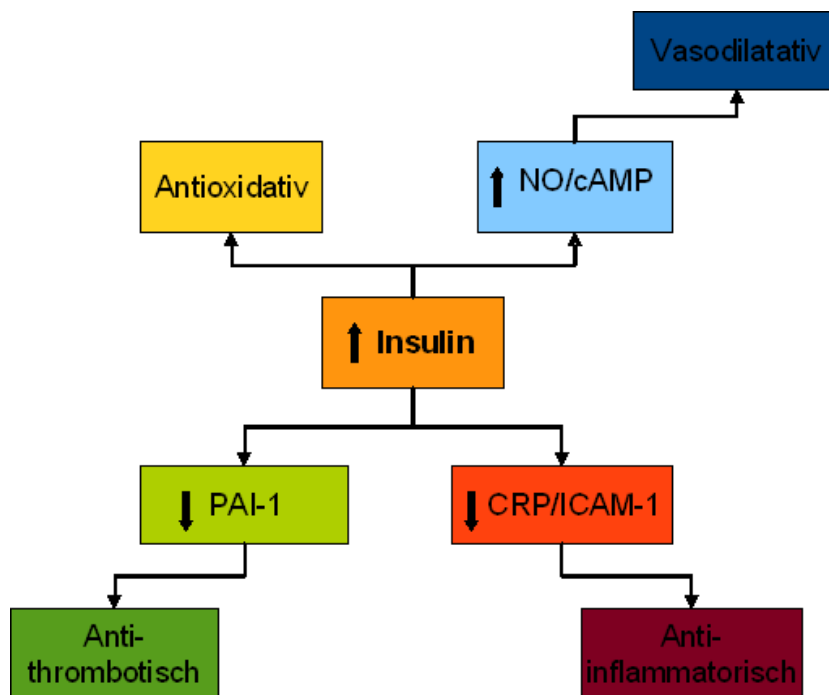


Abbildung 5.5: Effekte des Insulins auf das Herz-Kreislauf-System (modifiziert nach Kloner & Nesto 2008).

Auch die große randomisierte Studie von Van den Berghe et al. 2003 an 1548 kritisch kranken Patienten ergab ein ähnliches Ergebnis. Die intensivpflichtigen Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, eine Insulingabe in der intensivierten Gruppe wurde bei Überschreiten der oberen Normwertgrenze von 6,1 mmol/l, bei der konventionellen Gruppe erst ab 12 mmol/l initiiert. Patienten, bei denen mittels intensiver Insulintherapie innerhalb der ersten 24 Stunden normoglykämie Werte erreicht wurden, hatten gegenüber den konventionell Behandelten eine deutlich bessere Prognose. Wie dies erreicht wurde, ob die Patienten enterale bzw. parenterale ernährt wurden und wie viel Insulin benötigt wurde hatte auf dieses Ergebnis keinen Einfluss (Van den Berghe et al. 2003).

Problematisch bleibt hierbei die Findung des optimalen Blutzuckerwertes, um eine optimale Prognose auf der einen Seite und möglichst wenig Nebenwirkungen auf der anderen Seite zu erreichen. Ein Glukosespiegel von unter 6,1 mmol/l gilt derzeit als Bestfall um Organschäden (akutes Nierenversagen, Polyneuropathie), Bakteriämie und Inflammation zu verhindern und damit die Prognose zu optimieren. Nebenwirkungen, vor allem Hypoglykämien kamen bei diesem Zielwert zwar gehäuft vor (11,8 % gegenüber 1,8 % in der konventionellen Therapiegruppe), hatten aber keine schweren Zwischenfälle zur Folge (Van den Berghe et al. 2006).

Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus kam es durch die intensivierete Insulintherapie zu keiner Verbesserung der

Prognose. Im Gegenteil, hier hatten die Patienten mit Blutzuckerwerten unter 6,1 mmol/l die schlechteste Prognose (wenngleich kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war). Ein Erklärungsansatz hierfür ist die wahrscheinlich schon vor Aufnahme dauerhaft erhöhte Blutglukose, die zu einem Gewöhnungseffekt im Körper führt und bei zu rapider Absenkung die erhöhte Mortalität erklären könnte. In diesem Fall sollte eine Senkung nur auf die bereits angestrebten Zielwerte vor Aufnahme erfolgen (ähnlich der Therapie von Hypertension bei Patienten mit bekanntem, langjährigem Bluthochdruck) (Van den Berghe et al. 2006).

Aber auch die Mortalitätsvorteile einer intensivierten Insulintherapie sind nicht durchweg nachweisbar: Brunkhorst et al. beendeten ihre Studie über intensivierte Insulintherapie an Patienten mit schwerer Sepsis verfrüht, da auch nach 28 Tagen kein Unterschied in Mortalität und Organversagen zu verzeichnen war, wohl aber eine erhöhte Rate an unerwünschten Zwischenfällen (meist schwere bis lebensbedrohliche Hypoglykämien) in der Gruppe der Patienten mit intensivierter Insulintherapie (Brunkhorst et al. 2008).

Ähnlich kontroverse Ergebnisse haben Studien zur Gabe von Glukose-Insulin-Kalium-Lösungen bei Patienten mit Myokardinfarkt ergeben. Der Grundgedanke ist die kardioprotektiven Effekte des Insulins auszunutzen, gleichzeitig der Entstehung eines metabolischen Ungleichgewichts durch Kombination mit Glukose und Kalium entgegenzuwirken und so z.B. Hypokaliämien und dem damit verbundenen Risiko von Arrhythmien vorzubeugen sowie das Myokard optimal mit Substraten zu versorgen (Kloner et al. 2008). Eine der umfangreichsten Studien, CREATE-ECLA (2005), hat jedoch keinen Unterschied bezüglich Mortalität, Entstehung eines kardiogenen Schocks, sowie Reinfarktraten gezeigt. Auch eine Subgruppenanalyse der diabetischen Patienten ergab keine signifikante Differenz (Mehta et al. 2005). Insgesamt gibt es bisher keine einheitliche Empfehlung zur Therapie mit Glukose-Insulin-Kalium-Lösungen bei Myokardinfarkt (Kloner et al. 2008).

Momentan ist also eine möglichst optimale Insulintherapie mit möglichst normalen Werten für den Blutzucker bei kritisch Kranken (und folglich also auch im kardiogenen Schock) anzustreben ohne dabei das Risiko an Hypoglykämien durch zu starke Senkung unverhältnismäßig zu erhöhen. Es ist also von höchster Bedeutung verbesserte, risikoärmere und einfacher umsetzbare Möglichkeiten der Insulinapplikation zu entwickeln und die Blutglukosespiegel engmaschig zu kontrollieren um dieses Risiko, bei gleichzeitiger optimaler Glukoseeinstellung, weitgehend zu reduzieren. Ein früher Wechsel von intravenöser auf subkutane Insulinapplikation oder die Verwendung von computergestützten Applikations-schemata stellen nur einige vorstellbare Möglichkeiten dar (Braithwaite 2008).

Erste Studien, die die Vorteile einer computergestützten Insulingabe an Intensivpatienten analysieren laufen derzeit (Dortch et al. 2008).

Derzeit läuft die Endphase der prospektiven, internationalen, randomisierten Multicenterstudie NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation). Dem Einschlussende mit dem 6100. Patienten und der Veröffentlichung der Ergebnisse wird mit großer Erwartung entgegengeblickt. Die Hoffnung, dass diese Studie eine ausreichend hohe Patientenzahl und statistische Aussagekraft ausweist um alle verbleibenden Fragen zu beantworten ist hoch (Vanhorebeek 2007).

5.6 Methodenkritik

In dieser Studie handelt es sich um ein Register, in das im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 konsekutiv alle Patienten mit kardiogenem Schock eingeschlossen wurden, die in das Universitätsklinikum in Halle-Kröllwitz aufgenommen wurden. Dabei handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, die zu analysierenden Parameter des Patientenkollektivs wurden zumeist täglich erfasst und dokumentiert. Alle dafür notwendigen Daten, Messungen und Kalkulationen konnten dank des prospektiven Studiendesigns zeitgerecht und vollständig erhoben werden. Serum- und Plasmaproben für weitere Bestimmungen wurden zu jedem Abnahmezeitpunkt beschriftet und eingefroren. Auf diese Weise entstand ein vollständiges Patientenregister; Lücken in Daten und Laborbestimmungen, die zur Verfälschung der Daten führen könnten, gibt es keine.

Generell wäre ein größeres Patientenkollektiv nötig, um bei vielen Werten und Tendenzen signifikante Aussagen erreichen und diese damit verallgemeinern zu können. Viele interessante Subgruppenanalysen waren aus Gründen der zu kleinen Gruppenstärken nicht möglich (z. B. nur jeweils 6 Patienten bei der Teilung nach Beatmungspflichtigkeit oder nach Hydrocortisongabe), da bei diesen geringen Gruppenstärken schon ein einziger weiterer Patient die Werte derart beeinflussen könnte, dass sich die Gesamtaussage verändern würde.

Hormonspiegel, insbesondere der Kortisolspiegel, unterliegen einer starken tageszeitlichen Schwankung. Nicht alle Blutentnahmen konnten von uns stets zur gleichen Zeit durchgeführt werden, wobei der Großteil der Entnahmen in die Morgenstunden fiel. Tageszeitliche Schwankungen und der zirkadiane Rhythmus des Kortisols sind jedoch in den ersten Tagen einer kritischen Erkrankung weitgehend aufgehoben, sodass dieser Faktor keinen signifikanten Einfluss haben dürfte (Cooper et al. 2003). Eine bessere Vergleichbarkeit wäre eventuell mittels Stimulationstests, z.B. ACTH-Test, gewährleistet gewesen.

Zudem kommt die teils problematische Erfassung nicht messbarer Daten (Risikofaktoren wie beispielsweise Nikotinabusus), da ein Großteil der Nicht-Überlebenden während des gesamten Krankenhausaufenthaltes sediert und beatmet waren, eine Erfassung der Daten somit nicht möglich war oder über Fremdanamnese erfolgte.

Eine Grenze dieser Studie ist das monozentrische Design. Studien mit therapeutischem Ansatz benötigen ein multizentrisches Studiendesign. Deshalb ist hier lediglich die Beschreibung von endokrinologischen Veränderungen im kardiogenen Schock möglich, Medikamentenapplikationen (wie beispielsweise eine T₃-Gabe im kardiogenen Schock) waren hier nicht durchführbar.

6 Schlussbetrachtung

6.1 Zusammenfassung

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden in das **Kardiogene-Schock-Register** der Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Halle-Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 45 konsekutive Patienten mit diagnostiziertem kardiogenen Schock aufgenommen, 26 Männer und 15 Frauen. Die Hälfte der Patienten hatte das 70. Lebensjahr noch nicht vollendet. 44 der Patienten erlitten als Ursache des kardiogenen Schocks einen akuten Myokardinfarkt, während ein Patient ein zugrundeliegendes Long-QT-Syndrom hatte. Die Hauptaufgabe dieser Arbeit war es, Patienten vom Aufnahmezeitpunkt in die Klinik über das Herzkatheterlabor bis hin zur Entlassung zu erfassen und hierbei eine serielle Bestimmung der endokrinologischen Parameter GH, IGF-1, Schilddrüsenhormone, Kortisol und Blutzucker unter der Hauptfragestellung der prognostischen Aussagekraft durchzuführen.

Betrachtet man die Ergebnisse der **GH-IGF-1-Achse**, so muss man feststellen, dass in diesem Patientenkollektiv unter Zuhilfenahme der verwendeten Materialien und Methoden der bei anderen schweren Krankheitsbildern bereits beschriebene GH-Peak innerhalb der ersten Stunden nicht messbar ist. Vielmehr bleiben die Spiegel selbst in den Subgruppenanalysen relativ konstant. Der Abfall des IGF-1 im Laufe der ersten Tage nach Krankheitsbeginn ist lediglich als Trend nachweisbar, wobei er beim weiblichen Geschlecht und bei Patienten älter als 70 Jahre weitaus deutlicher ausprägt ist als beim männlichen Geschlecht und den jüngeren Patienten. Man geht jedoch davon aus, dass für den kardioprotektiven Effekt der Wachstumshormone vielmehr die lokalen Gewebespiegel als die Serumkonzentration relevant sind. Für die Zukunft wäre also zu hoffen, dass in einer Analyse lokaler Gewebeproben dieser Zusammenhang nachgewiesen werden kann.

Die Analyse der **Schilddrüsenhormone** ergab eine typische Konstellation: während die TSH-Werte im Verlauf konstant bleiben bzw. ansteigen, fallen die Werte des fT_3 und fT_4 ab. Survivor und Non-Survivor sind anhand der TSH-Werte signifikant voneinander zu unterscheiden. Ein hoher TSH-Spiegel scheint demzufolge ein Überlebensvorteil im kardiogenen Schock darzustellen.

Ebenso unterscheidet das Ausmaß des Abfalls des fT_3 -Spiegels innerhalb der ersten Tage diese beiden Gruppen: die Non-Survivor weisen einen signifikanten Abfall der Konzentrationen auf, während die Werte der Survivor nur leicht abnehmen. In der Gruppe der Survivor kam es außerdem deutlich seltener zu

einer Entstehung eines Low-T₃-Syndroms als in der Gruppe der Non-Survivor. Eine Assoziation zwischen Low-T₃-Syndrom und Mortalität ist somit denkbar.

Auffällig ist ein extrem überhöhter **Kortisolwert** zum Aufnahmezeitpunkt. Das Stresshormon Kortisol ist bei der ersten Blutentnahme um das fast Fünffache im Vergleich zum Normwert erhöht. Zudem wird ein deutlicher Unterschied zwischen den Subgruppen Survivor und Non-Survivor offensichtlich: die Überlebenden haben ab 24 Stunden nach Aufnahme in die Klinik einen signifikant niedrigeren Kortisolspiegel als die Vergleichsgruppe. Die Höhe der Kortisolkonzentration korreliert hier also direkt proportional mit der Mortalitätsrate.

Auf diese Erkenntnis hin wurde eine Aufspaltung des Patientenkollektivs nach dem Aufnahmekortisolspiegel in drei Gruppen durchgeführt: unter 552 nmol/l, zwischen 552 nmol/l und 1240 nmol/l sowie über 1240 nmol/l. Die Mortalität lag in Gruppe 1 bei 17 %, in der zweiten Gruppe bei 39 % und in der dritten Gruppe bei 60 %. Der Aufnahmekortisolspiegel könnte also eine Möglichkeit sein, schon bei Aufnahme der Patienten ihre Prognose abzuschätzen.

Betrachtet man nun die Aussagekraft von **Blutzuckerspiegel** und **vorbestehendem Diabetes mellitus**, so fällt auf, dass es zwischen Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, und ihrer Vergleichsgruppe keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität gibt. Die Erkrankung Diabetes mellitus ist somit zwar ein Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und damit auch des kardiogenen Schocks; hat sie sich jedoch manifestiert, haben diabetische Patienten keinen Überlebensnachteil.

Teilt man das Patientenkollektiv anhand des Aufnahmeglukosespiegels in drei Subgruppen, eine mit Konzentrationen unter 10 mmol/l, die zweite zwischen 10 und 15 mmol/l und die dritte mit Werten über 15 mmol/l, so wird erkenntlich, dass vielmehr die Qualität der Glukoseeinstellung der entscheidende prognostische Faktor ist: Patienten mit einem Blutzuckerwert von unter 10 mmol/l haben eine Mortalitätsrate von 36,36 %, in Gruppe 2 sind es schon 43,75 %, während in der dritten Gruppe sogar die Hälfte der Patienten den kardiogenen Schock nicht überleben. Diese Beobachtung trifft für diabetische und nichtdiabetische Patienten gleichermaßen zu.

Eine Untersuchung der **hormonellen Veränderung** (und ggf. therapeutische Intervention) im kardiogenen Schock und ihrer prognostischen Relevanz mit einem größeren Patientenkollektiv als in der vorliegenden Arbeit bleibt ein Desiderat künftiger medizinischer Forschung.

6.2 Beantwortung der Hypothesen

Als Abschluss dieses Abschnitts werden nun speziell die in Kapitel 2 aufgestellten Hypothesen betrachtet und auf ihre Haltbarkeit/Verwerfbarkeit überprüft, die zu Anfang gestellten Fragen werden beantwortet.

1. *GH und IGF-1 scheinen laut neuester Studien einen kardioprotektiven Effekt zu haben. Hohe Spiegel dieser Hormone im Verlauf des kardiogenen Schocks könnten also einen positiven Einfluss auf das Überleben haben. Ist diese Korrelation in der betrachteten Patientengruppe nachweisbar?*

Weder die GH- noch die IGF-1-Serumkonzentrationen sind bei einer Teilung des Kollektivs in Survivor und Non-Survivor signifikant verschieden. Es ist jedoch denkbar, dass es für den kardioprotektiven Effekt weniger auf die Serumspiegel der Hormone als vielmehr auf die lokalen Gewebskonzentrationen der Hormone ankommt.

2. *In Studien mit Myokardinfarktpatienten wurde ein starker Anstieg des GH innerhalb der ersten Stunden nach Manifestation des Infarktes gemessen. Findet diese GH-Spitze auch bei Patienten im kardiogenen Schock statt?*

Ein starker Anstieg mit nachfolgendem Abfall des GH nach der Aufnahme konnte bei den Patienten im kardiogenen Schock nicht nachgewiesen werden. Dies könnte eventuell mit einer Zeitverzögerung zwischen Manifestation des Infarktes und Einlieferung in die Klinik zu erklären sein.

3. *Bei männlichen Patienten sind Schwankungen der GH-IGF-1-Achse deutlicher zu beobachten als bei Frauen. Ist dies in der untersuchten Gruppe ähnlich?*

In der Subgruppenanalyse der GH-IGF-1-Achse fällt auf, dass in diesem Patientenkollektiv die typischen Veränderungen deutlicher bei den weiblichen Patienten zu beobachten sind.

4. *Hat das Patientenalter bei Aufnahme einen Einfluss auf die Höhe der GH/IGF-1- Spiegel?*

Die Patienten, die bei Aufnahme das 70. Lebensjahr überschritten hatten, zeigen im Krankheitsverlauf einen Abfall der IGF-1-Werte, der gegenüber den jüngeren Patienten signifikant verschieden ist, während die GH-Spiegel der beiden Subgruppen annähernd gleich verlaufen.

5. *Können die typischen Veränderungen der Schilddrüsenparameter (s. o.) auch bei Patienten im kardiogenen Schock beobachtet werden?*

Während des kardiogenen Schocks bleiben die TSH-Werte konstant bzw. steigen an, während die fT_3 -/ fT_4 -Werte abfallen. Diese Konstellation deutet

auf eine periphere Toleranzentwicklung hin. Ein deutlicher Unterschied besteht zwischen Survivor und Non-Survivor: Während das TSH in ersterer Gruppe ansteigt, bleibt es bei zweiterer annähernd konstant.

6. *Kritisch kranke Patienten mit Low-T₃-Syndrom haben eine wesentlich schlechtere Prognose als Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion. Ist diese Beobachtung auch auf den kardiogenen Schock übertragbar?*

In der Gruppe der Survivor kam es bei deutlich weniger Patienten zu einer Entstehung eines Low-T₃-Syndroms als in der Gruppe der Non-Survivor. Eine Assoziation zwischen Low-T₃-Syndrom und Mortalität ist somit denkbar.

7. *Hat der Abfall der Schilddrüsenhormonspiegel eine prognostische Relevanz im kardiogenen Schock?*

Betrachtet man die fT₃-Spiegel, so kann man innerhalb der ersten Tage in der Gruppe der Non-Survivor einen signifikanten Abfall der Werte erkennen, der bei den Überlebenden nicht dieses Ausmaß annimmt. Eine Korrelation zwischen Stärke des initialen fT₃-Abfalls und Überlebenswahrscheinlichkeit ist demnach sehr wahrscheinlich.

8. *Kortisol ist ein Stresshormon und steigt proportional zur Schwere einer Krankheit an. Kortisolspiegel müssten also auch im kardiogenen Schock proportional zur Mortalitätsrate steigen. Ist das zutreffend?*

In den ersten Stunden nach Manifestation des kardiogenen Schocks kommt es zu einem starken Anstieg der Kortisolwerte auf knapp das Fünffache des Normwertes. Splittet man die Patienten nach Überleben, fällt im Verlauf ein signifikanter Unterschied der Kortisolkonzentrationen auf: die Non-Survivor liegen im gesamten Verlauf deutlich oberhalb der Survivor.

9. *Andererseits gibt es Studien die niedrige Kortisolkonzentrationen mit einer schlechten Prognose in Verbindung bringen. Kortisol führt zu einem wesentlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, des Gefäßwiderstandes, des Plasmavolumens und der Sensitivität des Körpers gegenüber Katecholaminen und ist somit für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes von ausschlaggebender Bedeutung. Hohe Kortisolspiegel könnten also im kardiogenen Schock zur Stabilisierung des Blutdrucks beitragen und damit tatsächlich die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern. Haben Patienten mit hohen Kortisolspiegeln eine günstigere Prognose?*

Teilt man das Patientenkollektiv nach Aufnahmekortisolwerten in drei Gruppen, so fällt auf, dass mit zunehmendem Kortisolspiegel auch die Mortalitätswahrscheinlichkeit der Subgruppe zunimmt. Eine schlechtere

Prognose ist demzufolge mit stark überhöhten Kortisolwerten (nicht mit erniedrigten) assoziiert.

10. *Patienten mit einem vorbekannten Diabetes mellitus haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Haben Sie deshalb im kardiogenen Schock eine schlechtere Prognose?*

Ein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen Patienten mit und ohne vorbestehendem Diabetes mellitus Typ 2 konnte nicht nachgewiesen werden.

11. *Unterscheiden sich die Blutzuckerkonzentrationen der Subgruppen Survivor gegenüber Non-Survivor im Krankheitsverlauf?*

Der Blutzuckerspiegel im Verlauf ist für Non-Survivor und Survivor annähernd identisch.

12. *Korreliert der Aufnahmeglukosespiegel, als Maß der Stressreaktion des Körpers bei Akutbelastung, mit der Mortalität der Patienten im kardiogenen Schock?*

Teilt man die Patienten nach Aufnahmespiegel in drei Subgruppen, so fällt auf, dass die Patienten mit dem höchsten Glukosespiegel auch die höchste Mortalitätsrate haben. Die Prognose ist also nicht mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus assoziiert, sondern vielmehr mit dem Blutzuckerspiegel bei Aufnahme.

7 Literaturverzeichnis

- Alexander, J., Reynolds, H., Stebbins, A. et al. (2007): Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: The TRIUMPH Randomized Controlled Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 297 (15): 1657-1666.
- Anderson, R. D., Ohman, E. M., Holmes, D. R. et al. (1997): Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: Observations from the GUSTO-I study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 708-715.
- Annane, D., Sébille, V., Troché, G. et al. (2000): A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 283 (8): 1038-1045.
- Antman, E. M., Anbe, D. T., Armstrong, P. W. (2004): ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 588-636.
- Archan, S., Toller, W. (2008): Levosimendan: current status and future prospects. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2008; 21: 78-84.
- Armstrong, P. W., Granger, C. B., Adams, P. X. and the APEX AMI Investigators (2007): Pexelizumab for Acute ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association* 2007; 297 (1): 43-51.
- Ashby, D. T. et al. (2003): Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. *Catherization and Cardiovascular Interventions* 2003; 59: 34-43.
- Babaev, A., Frederick, P., Pasta, D. et al. (2005): Trends in Management and Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 294 (4): 448-454.
- Bendel, S., Karlsson, S., Pettilä, V. et al. (2008): Free cortisol in sepsis and septic shock. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106 (6): 1813-1819.
- Bollano, E., Bergh, C.-H., Kjellström, C. et al. (2001): Growth hormone alone or combined with metoprolol preserves cardiac function after myocardial infarction in rats. *European Journal of Heart Failure* 3 2001; 651-660.
- Bondanelli, M., Zatelli, M. C., Ambrosio, M. R. et al. (2008): Systemic illness. *Pituitary* 2008; 11: 187-207.
- Bornstein, S. R. et al. (1998): Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 280-283.
- Braithwaite, S. S. (2008): Inpatient insulin therapy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2008; 15 (2): 159-166.

- Brunkhorst, F. M., Werdan, K. (2006): Intensivmedizin - Nach den positiven Studien kommen die Fragen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131: 1441-1444.
- Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F. et al. (2008): Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 125-139.
- Buerke, M., Murohara, T., Skurk, C. et al. (1995): Cardioprotective effect of insulin-like growth factor 1 in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1995; 92: 8031-8035.
- Buerke, M., Ruß, M., Werdan, K. (2007): Neue pharmakologische Therapieansätze bei kardiogenem Schock. *Internist* 2007; 48: 1442-1449.
- Buerke, M., Ruß, M., Werdan, K. (2008): Infarktbedingter kardiogener Schock: Revaskularisation, mechanische Unterstützung und medikamentöse Therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133: 2516-2521.
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K. et al. (2000): Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-778.
- Carrel, T., Eckstein, F., Englberger, L. et al. (2002): Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature. *The European Journal of Heart Failure* 4 2002; 577-582.
- Carroll, P. V., Van den Berghe, G. (2001): Safety aspects of pharmacological GH therapy in adults. *Growth Hormone & IGF Research* 2001; 11: 166-172.
- Christoph, A., Prondzinsky, R., Russ, M. et al. (2008): Early and sustained hemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Cardiac Care* 2008; 10 (1): 49-57.
- Cittadini, A., Grossman, J., Napoli, R. (1997): Growth Hormone Attenuates Early Left Ventricular Remodeling and Improves Cardiac Function in Rats with Large Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 29 (5): 1109-1116.
- Conti, E., Andreotti, F., Sciahbasi, A. et al. (2001): Markedly Reduced Insulin-Like Growth Factor-1 in the Acute Phase of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38 (1): 26-32.
- Cooper, M. S., Stewart, P. M. (2003): Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 727-734.
- Cotter, G., Kaluski, E., Milo, O. et al. (2003): LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the Treatment of Refractory Cardiogenic Shock. A prospective randomized study. *European Heart Journal* 2003; 24:1287-1295.
- Davenpeck, K. L., Gauthier, T.W., Lefer, A. M. (1994): Inhibition of endothelial-derived nitric oxide promotes P-selectin expression and actions in the rat microcirculation. *Gastroenterology* 1994; 107 (4): 1050-1058.

- Delle Karth, G., Buberl, A., Geppert, A. et al. (2003): Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47 (10): 1251-1256.
- Dortch, M., Mowery, N., Ozdas, A. et al. (2008): A Computerized Insulin Infusion Titration Protocol Improves Glucose Control with less Hypoglycemia compared to a Manual Titration Protocol in a Trauma Intensive Care Unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2008; 32 (1): 18-27.
- Dzavik, V., Cotter, G., Reynolds, H. et al. (2007): Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *European Heart Journal* 2007; 28: 1109-1116.
- Feng, Q., Lu, X., Jones, D. L. et al. (2001): Increased Inducible Nitric Oxide Synthase Expression Contributes to Myocardial Dysfunction and Higher Mortality After Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 2001; 104: 700-704.
- Fefer, P., Hod, H., Ilany, J. et al. (2008): Comparison of Myocardial Reperfusion in Patients With Fasting Blood Glucose <100, 101 to 125, and >125 mg/dl and ST-Elevation Myocardial Infarction With Percutaneous Coronary Intervention. *American Journal of Cardiology* 2008; 102: 1457-1462.
- Finlay, W. E., McKee, J. I. (1982): Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet* 1982; 1: 1414-1415.
- Follath, F., Cleland, J. G. F., Just, H. et al. (2002): Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- Friberg, L., Werner, S., Eggertsen, G. et al. (2000): Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2000; 21: 1547-1554.
- Goldberg, R. J., Samad, N. A. S., Yarzebski, J. et al. (1999): Temporal Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1162-1168.
- Gowda, R., Fox, J., Khan, I. (2008): Review Cardiogenic Shock. Basics and clinical Considerations. *International Journal of Cardiology* 2008; 123: 221-228.
- Goyal, A. et al. (2006): Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *European Heart Journal* 2006; 27: 1289-1297.
- Ho, J. T., Al-Musalhi, H., Chapman, M. J. et al. (2006): Septic Shock and Sepsis. A Comparison of Total and Free Plasma Cortisol Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (1): 105-114.
- Hochman, J. et al. (1995): Current Spectrum of Cardiogenic Shock and Effect of Early Revascularization on Mortality. *Circulation* 1995; 91: 873-881.

- Hochman, J., Buller, C. E., Sleeper, L. A. et al. (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* 2000; 36 (Suppl): 1063-1070.
- Hochman, J., Sleeper, L., White, H. et al. (2001): Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries For Cardiogenic Shock: one-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *The Journal of the American Medical Association* 2001; 285: 190-192.
- Hochman, J. (2003): Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm. *Circulation* 2003; 107: 2998-3002.
- Hollenberg, S., Kavinsky, C., Parrillo, J. (1999): Cardiogenic Shock. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 47-59.
- Holmes, D. Jr., Bates, E., Kleimann, N. et al. (1995): Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-I Trial experience. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26 (3): 668-674.
- Ibe, W., Saraste, A., Lindemann, S. et al. (2007): Cardiomyocyte apoptosis is related to left ventricular dysfunction and remodelling in dilated cardiomyopathy, but is not affected by growth hormone treatment. *European Journal of Heart Failure* 2007; 9: 160-167.
- Iervasi, G., Pingitore, A., Landi, P. et al. (2003): Low-T3 Syndrome - A Strong Prognostic Predictor of Death in Patients With Heart Disease. *Circulation* 2003; 107: 708-713.
- Isgaard, J. (2004): Cardiovascular Disease and Risk Factors: The Role of Growth Hormone. *Hormone Research* 2004; 62 (suppl 4): 31-38.
- Jurney, T. H. et al. (1987): Spectrum of serum cortisol responses to ACTH in ICU patients. *Chest* 1987; 92: 292-295.
- Kahaly, G. J., Dillmann, W. H. (2005): Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocrine Reviews* 2005; 26 (5): 704-728.
- Kaplan, R., Strickler, H., Rohan, T. et al. (2005): Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiology in Review* 2005; 13 (1): 35-39.
- Klein, I., Ojamaa, K. (2001): Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine* 2001; 344 (7): 501-509.
- Kloner, R., Nesto, R. (2008): Glucose-Insulin-Potassium for Acute Myocardial Infarction: Continuing Controversy Over Cardioprotection. *Circulation* 2008; 117:2523-2533.
- Lindholm, M. G., Køber, L., Boesgaard, S. et al. (2003): Cardiogenic shock complication acute myocardial Infarction: Prognostic impact of early and late shock development. *European Heart Journal* 2003; 24: 258-265.
- Löffler, G., Petrides, P. (2003): *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer.

- Low, R. (2003): Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: too few or too many? *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41: 1946-1947.
- Marik, P., Raghavan, M. (2004): Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 748-756.
- Menon, V., Hochman, J. (2002): Management of Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 2002; 88: 531-537.
- Mesotten, D. et al. (2004): Contribution of Circulating Lipids to the Improved Outcome of Critical Illness by Glycemic Control with Intensive Insulin Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89 (1): 219-226.
- Michaels, A. D., McKeown, B., Kost, M. et. al. (2005): Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress and Myocardial Oxygen Uptake. *Circulation* 2005; 111: 1504-1509.
- Pene, F., Hyvernât, H., Mallet, V. et al. (2005): Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 627-633.
- Peschel, T., Schönauer, M., Thiele, H. et al. (2003): Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2003; 5 (5): 609-614.
- Pingitore, A., Galli, E., Barison, A. et al. (2008): Acute Effects of Triiodothyronine (T3) Replacement Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and Low-T3-Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (4): 1351-1358.
- Prondzinsky, R., Werdan, K., Buerke, M. (2004): Kardiogener Schock. *Internist* 2004; 45: 284-295.
- Qiong, L., Baosheng, L., Leri, A. et al. (1997): Overexpression of Insulin-like Growth Factor-1 in Mice Protects from Myocyte Death after Infarction, Attenuating Ventricular Dilation, Wall Stress, and Cardiac Hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation* 1997; 100: 1991-1999.
- Ray, D. C., Macduff, A., Drummond, G. B. et al. (2002): Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Medicine* 2002; 28: 1301-1308.
- Reynolds, H., Hochman, J. (2008): Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation* 2008; 117: 686-697.
- Ruokonen, E., Takala, J. (2002): Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 5: 199-209.
- Russ, M., Prondzinsky, R., Christoph, A. et. Al (2007): Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 2732-2739.
- Sam, S., Corbridge, T., Mokhles, B. et al. (2004): Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 29-35.

- Sanborn, T. A., Sleeper, L. A., Bates, E. R. et al. (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. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36 (Suppl A): 1223-1229.
- Schwartz, H., Müller-Werdan, U., Prondzinsky, R. et al. (2004): Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich, nutzlos oder gefährlich? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004; 129: 1925-1930.
- Slawsky, M. T., Colucci, W. S., Gottlieb, S. S. et al. (2000): Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
- Soni, A. et al. (1995): Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *American Journal of Medicine* 1995; 98 (3): 266-271.
- Sprung, C., Annane, D., Keh, D. et al. (2008): Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358 (2): 111-124.
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2007): Herz-/Kreislaufkrankungen weiterhin häufigste Todesursache. Pressemitteilung Nr. 385, 21.09.2007.
- Stone, G. W., Ohman, E. M., Miller, M. F. et al. (2003): Contemporary Utilization and Outcomes of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Acute Myocardial Infarction- The Benchmark Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41 (11): 1940-1945.
- Takala, J., Ruokonen, E., Webster, N. et al. (1999): Increased Mortality Associated With Growth Hormone Treatment in Critically Ill Adults. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 785-792.
- The CREATE-ECLA Trial Group Investigators (2005): Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association* 2005; 293 (4): 437-446.
- Topalian, S., Ginsberg, F., Parrillo, J. (2008): Cardiogenic Shock. *Critical Care Medicine* 2008; 36 (Suppl.): S66-S74.
- Türe, M., Memis, D., Kurt, I. et al. (2005): Predictive value of thyroid hormones on the first day in adult respiratory distress syndrome patients admitted to ICU: comparison with SOFA and APACHE II scores. *Annals of Saudi Medicine* 2005; 25 (6): 466-472.
- Utiger, R. (1995): Altered Thyroid Function in Nonthyroidal Illness and Surgery – To Treat or Not to Treat? *The New England Journal of Medicine* 1995; 333 (23): 1562-1563.
- Vakeva, A. P., Agah, A., Rollins, S. A. et al. (1998): Myocardial Infarction and Apoptosis After Myocardial Ischemia and Reperfusion: Role of the Terminal Complement Components and Inhibition by Anti-C5 Therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259-2267.

- Van den Berghe, G. (2000a): A Paradoxical Gender Dissociation within the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor I Axis during Protracted Critical Illness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85 (1): 183-192.
- Van den Berghe, G. (2000b): Invited Review: Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 1-13.
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. et al. (2001): Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1359-1367.
- Van den Berghe, G. (2002): Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2002; 370-391.
- Van den Berghe, G., Wouters, P., Bouillon, R. (2003): Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Critical Care Medicine* 2003; 31 (2): 359-366.
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Milants, I. et al. (2006): Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units - Benefit versus Harm. *Diabetes* 2006; 55: 3151-3159.
- Vanhorebeek, I., Langouche, L., Van den Berghe, G. (2007): Tight Blood Glucose Control With Insulin in the ICU: Facts and Controversies. *Chest* 2007; 132: 268-278.
- Werdan, K. (2007): Intensivmedizin 2007. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132: 1383-1387.
- Whitcomb, B., Pradhan, E., Pittas, A. et al. (2005): Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Critical Care Medicine* 2005; 33 (12): 2772-2777.
- Whitworth, J., Williamson, P., Mangos, G. et al. (2005): Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1 (4): 291-299.
- Wollert, K., Drexler, H. (2000): Growth hormone and insulin-like growth factor - friends of the infarcted heart? *European Heart Journal* 2000; 21: 1499-1501.
- Wyne, K. L. (2005): The role of thyroid hormone therapy in acutely ill cardiac patients. *Critical Care* 2005; 9: 333-334.
- Zeller, M., Cottin, Y., Brindisi, M. C. et al. (2004): Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2004; 00: 1-5.

Anhang A: Faksimiles der Erfassungsbögen



BEKS-Studie

Beatmung-Endokrinologie im Kardiogenem Schock
- Tagesübersicht I -

Initialen:
Geburtsdatum:

BEKS-Patientennummer:
oder Etikett aufkleben

Tagesübersicht <i>-Zutreffendes ankreuzen-</i>		Datum [tt/mm/jj]:							
Für Zeitraum von [tt/mm/jj] [hh:mm]:		bis							
Scores									
Apache II	<input type="text"/>	Elebute-Stoner	<input type="text"/>						
SOFA	<input type="text"/>	SAPS II	<input type="text"/>						
Hausmann-IABP-Score	<input type="text"/>	Apache III	<input type="text"/>						
Muskelsauerstoffpartialdruck									
Mittelwert:	<input type="text"/>	10.00- 16.00	<input type="text"/>						
Minimum:	<input type="text"/>	16.00- 22.00	<input type="text"/>						
Maximum:	<input type="text"/>	22.00- 04.00	<input type="text"/>						
<input type="text"/>	<input type="text"/>	04.00- 10.00	<input type="text"/>						
Cum. Tagesurinproduktion [ml]:		Stündliche Urinproduktion [ml]:							
<input type="checkbox"/> Dialyse	Dialysedauer [h]:	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00	17.00
<input type="checkbox"/> Beatmung: Folgeblatt	Dauer [d]:								
Tagesbilanz [ml]:		18.00	19.00	20.00	21.00	22.00	23.00	00.00	01.00
		02.00	03.00	04.00	05.00	06.00	07.00	08.00	09.00
Labor (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	Zeit	10.00 - 16.00 Uhr	16.00 - 22.00 Uhr	22.00 - 4.00 Uhr	4.00 - 10.00 Uhr
Na ⁺ [mmol/l]					Bili [µmol/l]				
K ⁺ [mmol/l]					ASAT [µmol/l*s]				
Ca ²⁺ [mmol/l]					ALAT [µmol/l*s]				
Crea [µmol/l]					GGT [µmol/l*s]				
HrSt [mmol/l]					AP [µmol/l*s]				
					Amylase [µmol/l*s]				
					Lipase [µmol/l*s]				
CK [µmol/l*s]					Albumin [g/l]				
CK-MB [µmol/l*s]					CRP [mg/l]				
Mb [µg/l]					Glucose [mmol/l]				
Trop. I [ng/ml]					Laktat [mmol/l]				
LDH [µmol/l*s]									

Abbildung A.1: Bogen für die täglich erfassten Patientendaten, Teil 1.



BEKS-Studie

Beatmung-Endokrinologie im Kardiogenem Schock
- Tagesübersicht II -

Initialen:
Geburtsdatum:

BEKS-Patientennummer:

oder Etikett aufkleben

Tagesübersicht					Datum [tt/mm/jj]:				
Für Zeitraum von [tt/mm/jj] [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 [%]					Leukos [Gpt/l]				
PTT [sec]					Erys [Tpt/l]				
TZ [sec]					Hb [mmol/l]				
Fibr. [g/l]					Hk [l/l]				
AT III [%]					Thromb [Gpt/l]				
D-Dimer [mg/l]									
pH					IL-6 [pg/ml]				
p _a CO ₂ [kPa]					PCT [ng/ml]				
p _a O ₂ [kPa]					CHE [μmol/l*s]				
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]					NSE [μg/l]				
FiO ₂ [%]					TSH [mU/l]				
Cortisol [nmol/l] 8 Uhr					Cortisol [nmol/l] 16 Uhr				
T ₃ [nmol/l]					fT ₃ [pmol/l]				
T ₄ [nmol/l]					fT ₄ [pmol/l]				
BNP [pmol/l]					nTprcBNP [pmol/l]				
<i>Hämodynamik Pulmonalis-Katheter (bitte Wert in das entsprechende Zeitintervall eintragen)</i>									
	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 ²]								
	PCW-Druck [mmHg]								
	HZV [l/min]								
	PAP [mmHg]								
	SVR [dyne*sec/cm ⁵]								
	SVRI [dyne*sec/cm ⁵]								
	LVSWI [GM-M/m ² /B]								

Abbildung A.2: Bogen für die täglich erfassten Patientendaten, Teil 2.



BEKS-Studie

Beatmung-Endokrinologie im Kardiogenem Schock
-Tageübersicht III-

Initialen:
Geburtsdatum:

BEKS-Patientennummer:
oder Etikett aufkleben

Für Zeitraum von [tt/mm/jj] [hh:mm]:	bis			
Zeitpunkt der Messung	10.00-16.00 Uhr	16.00-22.00 Uhr	22.00-04.00 Uhr	04.00-10.00 Uhr
Beatmungsform				
Tidalvolumen [l]				
Beatmungsfrequenz				
FiO ₂ [%]				
P _{max} [mmHg]				
Peep [mmHg]				
P _{resp.} [mmHg]				
I:e				
λ				
Arterieller pH max.				
Arterieller pH min.				
O ₂ [kPa] max.				
O ₂ [kPa] min.				
CO ₂ [kPa] max.				
CO ₂ [kPa] min.				
HCO ₃ ⁻ [mmol] max.				
HCO ₃ ⁻ [mmol] min.				
BE [mmol] max.				
BE [mmol] min.				
Periphere O ₂ - Sättigung [%].				
Periphere O ₂ - Sättigung [%] min.				

Abbildung A.3: Bogen für die täglich erfassten Patientendaten, Teil 3.

Anhang B: Bildschirmfotos der Datenbank

Pat-Nummer: [REDACTED] ITS-Score-Nr: [0] Aufnahme Datum: [] Einwilligungserklärung: []

Stammdaten/Diagnosen/Vorerkrankungen | Befunde vor/bei Aufnahme | LaborI | Therapie | Levosimendan | Tag 0 | Tag 1 | Tag 2 | Tag 3 | Tag 4 | Tag 5 | Tag 6 | Tag 7 | Tag 14 | Tag 4

Stammdaten

Geburtsdatum: []
 Alter: [0]
 Gewicht: [0,00]
 Größe: [0]
 BMI: [0]
 Geschlecht: []

Diagnose Myokardinfarkt

Infarktsymptomatik >30 min Datum: []
 Beginn innerhalb 48 h Uhrzeit: []
 ST-Hebung ST-Senkungen
 Linksschenkelblock nicht vorbekannt unspez EKG-Veränderungen
 neue path Q-welle CK-Erhöhung
 agraph Gefäßverschlüß pos. Troponin

Diagnose kardiogener Schock

Datum: []
 Uhrzeit: []
 RR syst <90 mmHg für 30 Min.
 Katecholamingabe
 HI < 2,2l/min/m²
 Herzfrequenz >60/min (inklusive Schrittmacher)

Vorerkrankungen

Vor_Raucher Vor_art Hypertonus
 Vor_Hypercholesterinämie
 Vor_Diabetes Vor_Zn Infarkt
 Vor_Herzinsuff
 HYHA Grad: [0] EF: [0]
 Vor_Hypo/Hypothyreose
 Thyroxintherapie Thyreostatikatherapie
 Immunsuppressive Ther
 seit wann: []
 warum: []

Apache-relevante Vorerkrankungen

Leberzirrhose
 Leberversagen
 Ösophagusvarizenblutung
 Ruhebesch bei Herzinsuffizienz
 chron restriktive/obstruktive/vaskuläre Lungenerkrankung
 chron Niereninsuffizienz/Dialysebehandlung
 Immunsuppression bei Malignom/durch Therapie
 keine der genannten
 Art der Aufnahme: []

andere Schockursachen

Perikardtamponade
 Ruptur der freien Wand
 VSD
 Lungenembolie
 dekomp. Herzinsuffizienz
 Hochgrad Mitralkalpeninsuffizienz
 Endokarditis
 Myokarditis
 andere Schockursachen:
 []

Abbildung B.1: Eingabemaske für die Patienten-Stammdaten.

Pat-Nummer: [REDACTED] ITS-Score-Nr: [0] Aufnahme Datum: [] Einwilligungserklärung: []

Stammdaten/Diagnosen/Vorerkrankungen | Befunde vor/bei Aufnahme | LaborI | Therapie | Levosimendan | Tag 0 | Tag 1 | Tag 2 | Tag 3 | Tag 4 | Tag 5 | Tag 6 | Tag 7 | Tag 14 | Tag 4

Diagnostik

Koronarangiographie Akut (<24h)
 Datum: []
 Uhrzeit: []
 Koronarangiographie Subakut (24-48h)
 Datum: []
 Uhrzeit: []
 Koronarangiographie elektiv
 Datum: []
 Uhrzeit: []

Infarkt-Behandlung

ASS Nitrate
 Heparin Betablocker
 GPIIb/IIIa-Inh. Iscover
 ACE-Hemmer Amiodaron
 Sedativum NMH
 Atropin
 Xylocain
 andere: []

Herzkatheterbefund

KHK-Befund: [] KHK
 Untersuchungsdatum: []

Gefäß	Stenosegrad in % vor PCI			Stenosegrad in % nach PCI		
	prox	med	dist	prox	med	dist
LM	0	0	0	0	0	0
LAD	0	0	0	0	0	0
RCX	0	0	0	0	0	0
RCA	0	0	0	0	0	0

augmentierter diastolischer Druck unter IABP
 Druck-Reg im Modus: []
 aug. diast. Druck: [0]
 MAP vor IABP: [0]
 MAP unter IABP: [0]
 Ort der RR-Messung: []

Revaskularisationstherapie

Revaskularisation durchgeführt
 Lyse Stent
 Datum: [] Datum: []
 Uhrzeit: [] Uhrzeit: []
 PTCA OP
 Datum: [] Datum: []
 Uhrzeit: [] Uhrzeit: []
 TIMI: []

IABP

IABP-Platzierung erfolgreich
 Implantation
 Datum: []
 Uhrzeit: []
 Explantation
 Datum: []
 Uhrzeit: []
 Dauer: [0] h

Abbildung B.2: Eingabemaske für die angewandten Therapieverfahren.

Pat-Nummer: XXXXXXXXXX ITS-Score-Nr: Aufnahme Datum: Einwilligungserklärung:

LaborI Therapie Levosimendan Tag 0 Tag 1 Tag 2 Tag 3 Tag 4 Tag 5 Tag 6 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Ereignisse nach Aufnahme BNP Labornachtrag Clearance

Apachell: Elebute: SOFA: SAPS: Apachell: Hausmann: haken

TAG 0

		10-16Uhr	16-22Uhr	22-4Uhr	4-10Uhr
kumul. Urinpro	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Tagesurinproduktion	<input type="text" value="0"/> ml	<input type="text" value="0"/> ml	<input type="text" value="0"/> ml	<input type="text" value="0"/> ml	<input type="text" value="0"/> ml
Tagesbilanz	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Dialyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dialyse-Dauer	<input type="text" value="0"/> h	<input type="text" value="0"/> h	<input type="text" value="0"/> h	<input type="text" value="0"/> h	<input type="text" value="0"/> h

		10-16Uhr	16-22Uhr	22-4Uhr	4-10Uhr
CK:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
CKMB:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
MB:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Trop:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
LDH:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Gluc:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Insulin cumulativ:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Insulin Index:	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
Quick:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
PTT:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
TZ:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Fibr:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
AT III:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
D-Dimere:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Heparin cumulativ:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
Heparin Index:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>

Hämodynamik

	10-16Uhr	16-22Uhr	22-4Uhr	4-10Uhr
HI:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
PCW:	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
HZV:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
PAP:	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>
SVR:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
SVRI:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
LVSWI:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>
CPI:	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>	<input type="text" value="0,00"/>

	Start-Dosis	Max-Dosis	Mittel-Dosis in µg/kg/min
Dopamin:	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>
Dobutrex:	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>
Noradrena:	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>
Adrenalin:	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>	<input type="text" value="0,0000"/>

Katecholamintherapie Dauer:	<input type="text" value="0"/>
Katecholamin Score 48h:	<input type="text" value="0,00"/>
Katecholamin Score Gesamt:	<input type="text" value="0,00"/>

Beatmungs Modus:	<input type="text"/>
Tidalvolumen:	<input type="text" value="0"/>
Beatmung-Frequenz:	<input type="text" value="0"/>
FiO2:	<input type="text" value="0,00"/>
Pmax:	<input type="text"/>
Tag0_PEEP:	<input type="text" value="0"/>
Pisnp:	<input type="text" value="0"/>
Insp/Exp:	<input type="text"/>
art pH max:	<input type="text" value="0,000"/>
art pH min:	<input type="text" value="0,000"/>
O2 max:	<input type="text" value="0,00"/>
O2 min:	<input type="text" value="0,00"/>
Co2 max:	<input type="text" value="0,00"/>
Co2min:	<input type="text" value="0,00"/>
HCO3 max:	<input type="text" value="0,00"/>
HCO3 min:	<input type="text" value="0,00"/>
BEmax:	<input type="text" value="0,00"/>
BEmin:	<input type="text" value="0,00"/>
SpO2 max:	<input type="text" value="0"/>
SpO2 min:	<input type="text" value="0"/>

Tag0_TG:	<input type="text" value="0,00"/>
Tag0_HDL:	<input type="text" value="0,00"/>
Tag0_LDL:	<input type="text" value="0,00"/>

Abbildung B.3: Eingabemaske der täglich erfassten Patientendaten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Buerke, der mir im Verlauf meiner Arbeit stets zur Seite gestanden hat und ohne dessen kontinuierliche Unterstützung und Kritik diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich danke

- Herrn Chefarzt Dr. R. Prondzinsky, der die Arbeit initiiert und mitbetreut hat,
- dem Leiter der Inneren Klinik III des Universitätsklinikums Halle-Kröllwitz, Prof. Dr. K. Werdan, dessen Ideen und Denkanstöße während der Planungs- und Umsetzungsphase diese Arbeit maßgeblich beeinflusst haben,
- Herrn Dr. A. Christoph, der mich in allen endokrinologischen Fragen geduldig beraten hat, sowie den Mitarbeitern des Endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik II der Universität zu Köln,
- den Ärzten und Schwestern der internistischen Intensivstation KIM 1 und des Herzkatheterlabors, deren freundliche Kooperation uns den Einschluss der Patienten und die tägliche Arbeit deutlich erleichtert haben,
- meinen Co-Investigatoren Patrick Kellner und Stefan Siegmann für die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Motivation,
- meinen Eltern, meinen Großeltern und meinem Freund Nicolas Freier, für ihre Unterstützung und ihren Rückhalt während der Entstehung dieser Arbeit,
- Martin Bayer für seine geduldige Hilfe bei all meinen Computerproblemen und
- den Korrektoren.

Tabellarischer Lebenslauf

Laura Maria Pallmann, Schlossstraße 129, 12163 Berlin

Geburtsdatum: 06.01.1982

Geburtsort: Nürnberg

Schullaufbahn

09/1988-07/1992 Pestalozzi-Grundschule, Oberasbach
 09/1992-07/1993 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium, Oberasbach
 09/1993-06/1996 Atlanta International School, Atlanta, USA
 09/1996-07/2001 Wolfgang-Borchert-Gymnasium, Langenzenn
 07/2001 Abitur; Gesamtnote: 1,8

Hochschulausbildung

10/2001-11/2007 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 11/ 2007 Abschluss des Medizinstudiums mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen); Gesamtnote: „sehr gut“

Praktika

02/2002-03/2002 Pflegepraktikum, Cnopfsche Kinderklinik, Nürnberg
 09/2002 Pflegepraktikum, Plastische Chirurgie, Klinikum Nürnberg

Famulaturen

02/2004-03/2004 Innere Medizin, Fachbereich Kardiologie, Klinikum Nürnberg-Süd unter Prof. Dr. M. Gottwik
 09/2004 Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz unter Prof. Dr. J. Radke
 02/2005- 03/2005 Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz unter Prof. Dr. H. Dralle
 09/2005 Praxis für Innere Medizin, Auslandsfamulatur in Atlanta, USA, unter Dr. U. Korte, MD

Praktisches Jahr

08/2006-12/2006 Innere Medizin, Medical College der Virginia Commonwealth University, Richmond, USA in den Fachrichtungen:
 Infektiologie unter Dr. G. Childress, MD
 Gastroenterologie/Hepatology unter Dr. D. BouHaidar, MD
 Pneumologie und Intensivmedizin unter Dr. P. Fairman, MD
 Rheumatologie/Allergologie unter Dr. F. Constantinescu, MD
 12/2006-04/2007 Kinder- und Jugendmedizin, St. Elisabeth Krankenhaus, Halle unter Priv.-Doz. Dr. L. Patzer
 04/2007-07/2007 Gefäßchirurgie, St.-Elisabeth-Krankenhaus, Halle unter Dr. U. Wollert

Berufliche Tätigkeit

seit 08/2008 Assistenzärztin am Helios-Klinikum Emil-von-Behring, Berlin, Abteilung für Innere Medizin

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- 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 § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Publikationen:

Auszüge aus der Arbeit wurden nicht veröffentlicht.

Frühere Promotionsversuche:

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche durchgeführt habe.

Berlin, den 29. Dezember 2008