

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Abteilung für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. Werdan

**Diskrimination von Scoringsystemen
beim infarktbedingten kardiogenen Schock
unter Berücksichtigung der Inflammation**

Dissertation

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

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

von Patrick Kellner
geboren am 21.07.1977 in Nürnberg

Betreuer: Prof. Dr. med. Michael Buerke
Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Buerke
Gutachter: Prof. Dr. med. Lothar Engelmann
Eröffnung des Promotionsverfahrens: 03.03.2009
Verteidigung: 03.07.2009

Meiner Familie

Bei etwa 10% der Patienten mit der Diagnose Myokardinfarkt kommt es zu einem kardiogenen Schock, der mit einer Mortalität von 40- 70% behaftet ist. Diese konnte durch verbesserte therapeutische Verfahren in der Vergangenheit nicht maßgeblich gesenkt werden. Ein Faktor, der mitbestimmend für das Outcome ist, ist eine systemische inflammatorische Reaktion, die derzeit Gegenstand intensiver Forschung ist. Im Zusammenhang mit kritisch Kranken und einer Risikostratifizierung finden in der heutigen Zeit verschiedene Scoringssysteme zur Prognosebestimmung Anwendung. Der Zusammenhang zwischen Scoringssystemen und Inflammation im kardiogenen Schock war Inhalt einer, im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 durchgeführten Studie an der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg. Hierbei wurden 45 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks erfasst. Nach Ausschluss von 4 Patienten, verblieben 41 untersuchte Patienten. Diese teilten sich in 15 Frauen (37 %) und 26 (63 %) Männern auf. Das Durchschnittsalter lag bei $67,5 \pm 11,3$ Jahren (Median: 70,0 Jahre). Im Zeitraum der Betrachtung lag die Mortalität bei 43,9 %. Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf einem standardisierten Protokoll vom Aufnahmetag bis Tag 4 nach begleitet, das eine invasive hämodynamische Messung, das Scoring nach APACHE II, III, Elebute- Stoner, SOFA, SAPS II und einer Blutentnahme mit IL-6 und PCT vorsah. Alle Parameter wurden der Mortalität nach untersucht. Bei Betrachtung der Scoringssysteme im CS sind die allgemeinen Schweregradscores denen der Inflammation überlegen. Der APACHE III und SAPS II zeigten sich im Bezug auf die Diskrimination als nahezu äquivalent. Der APACHE II war diesen unterlegen. In Fragen der Sensitivität und Spezifität im Bezug auf die Mortalität zeigte der APACHE III die besten Werte, gefolgt vom SAPSII und dem APACHE II. In Punkto Einfluss der Reanimation, der Mortalität und des generellen zeitlichen Verlaufes waren in allen allgemeinen Schweregradscores klare Signifikanzen zu sehen. Es zeigte sich ein Trend im Vergleich der Inflamationsparameter und der Mortalität, dem aber eine Signifikanz fehlt. So gab es beim IL-6 nach 24 h und PCT nach 96 h eine Assoziation beider Parameter. Im Rahmen einer Korrelation der Scoringinstrumente und Inflamationsparameter konnte kein aussagekräftiger Zusammenhang des SVRI mit den Scores gefunden werden. Im Gegensatz hierzu war bei den inflammatorischen Scoringinstrumenten (Elebute-Stoner und SOFA) eine mittlere bis gute Korrelation vor allem mit dem PCT erkennbar. Bei den allgemeinen Schweregradscores (APACHE II, III und dem SAPS II) zeigten sowohl PCT, als auch das IL-6 ähnlich gute Werte. Ein weiteres Merkmal stellte die Korrelation nach 96 Stunden dar, bei der die signifikantesten Zusammenhänge deutlich wurden. Der APACHE III und SAPS II zeichneten sich als am sensitivsten für das Krankheitsbild des CS heraus.

Kellner, Patrick: Diskrimination von Scoringssystemen im infarktbedingten kardiogenen Schock unter Berücksichtigung der Inflammation.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2009

Inhaltsverzeichnis

Widmung	I
Referat und bibliographische Beschreibung	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Erläuterungen.....	1
1.2. Kardiogener Schock	1
1.2.1. Definition und Epidemiologie.....	1
1.2.2. Klinik und Diagnostik.....	2
1.2.3. Pathophysiologie und Hämodynamik	3
1.2.4. Therapieverfahren.....	5
1.2.5. Komplikationen, deren Diagnose und Therapie.....	12
1.3. Scoring	18
1.3.1. APACHE II- Score.....	19
1.3.2. APACHE III-Score.....	19
1.3.3. Elebute/Stoner- Score.....	19
1.3.4. SOFA- Score	20
1.3.5. SAPS II- Score.....	20
2. Hypothesen und Fragestellungen	21
3. Material und Methoden	22
3.1. Register	22
3.2. Case report forms und Verlauf	22
3.3. Bestimmung der hämodynamischen Parameter	23
3.4. Blutentnahmen und Scoring.....	23
3.4.1. Die Blutentnahmen	23
3.4.2. Das Scoring	24
3.5. Die Datenbank und Auswertung	25
4. Ergebnisse	26
4.1. Charakterisierung des Patientenkollektives.....	26
4.1.1. Altersstruktur.....	26
4.1.2. Mortalität.....	27
4.1.3. Risikofaktoren	28
4.1.4. Therapieverfahren.....	30
4.2. Scoringsysteme	32

4.2.1. APACHE II	32
4.2.2. APACHE III	34
4.2.3. Elebute- Stoner	37
4.2.4. SOFA - Score	39
4.2.5. SAPS II- Score.....	41
4.2.6. Zusammenfassung der Scoringsysteme	44
4.3. Betrachtung der Inflammationsparameter	44
4.3.1. Interleukin 6	45
4.3.2. Procalcitonin	47
4.3.3. SVRI	48
4.4. Korrelation zwischen den Scores und der Inflammation.....	50
5. Diskussion	51
5.1. Zusammenfassung der Studienpopulation	51
5.2. Scoringsysteme	51
5.2.1. APACHE II	52
5.2.2. APACHE III	54
5.2.3. Elebute-Stoner	55
5.2.4. SOFA- Score	56
5.2.5. SAPS II- Score.....	57
5.3. Interpretation der Scoringergebnisse und Ausblick	59
5.4. Betrachtung der Inflammation	61
5.6. Methodenkritik	62
6. Zusammenfassung	64
7. Beantwortung der Fragen und Hypothesen	65
8. Quellen	67
9. Anhang	72
10. Thesen.....	80
11. Danksagung.....	81
12. Lebenslauf	82
Selbständigkeitserklärung.....	84

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1: Ätiologien des kardiogenen Schocks	2
Abb. 2: Pathophysiologie des kardiogenen Schock	3
Abb. 3: Hämodynamik und Pathologie des kardiogenen Schocks	4
Abb. 4: konservatives therapeutisches Procedere im CS	5
Abb. 5: Druckprofil einer IABP	6
Abb. 6: interventionelles Procedere im kardiogenen Schock	8
Abb. 7: Wirkungen von Levosimendan	11
Abb. 8: Pathophysiologie des kardialen Vor- und Rückwärtsversagens	12
Abb. 9: Ätiologie des MODS	13
Abb. 10: Geschlechterverteilung in der Studienpopulation	26
Abb. 11: Alterstruktur der Studienpopulation	26
Abb. 12: Geschlechtsspezifische Altersverteilung	27
Abb. 13: Gesamt- und geschlechtsspezifische Mortalität	27
Abb. 14: Mortalitätsunterschied im Bezug auf Lebensalter	28
Abb. 15: Anzahl der Risikofaktoren im Bezug auf Überleben	30
Abb. 16: Maßnahmen vor Einschluß im Bezug auf Überleben	30
Abb. 17: Maßnahmen nach Einschluß im Bezug auf Überleben	31
Abb. 18: APACHE II im zeitlichen Verlauf	33
Abb. 19: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und APACHE II	33
Abb. 20: ROC-Kurve des APACHE II zum Zeitpunkt 0 h	34
Abb. 21: ROC-Kurve des maximalen APACHE II	34
Abb. 22: APACHE III im zeitlichen Verlauf	35
Abb. 23: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und APACHE III	36
Abb. 24: ROC-Kurve des APACHE III zum Zeitpunkt 0 h	36
Abb. 25: ROC-Kurve des maximalen APACHE III	36
Abb. 26: Elebute im zeitlichen Verlauf	38
Abb. 27: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und Elebute	38
Abb. 28: ROC-Kurve des Elebute zum Zeitpunkt 0 h	38
Abb. 29: ROC-Kurve des maximalen Elebute	38
Abb. 30: SOFA im zeitlichen Verlauf	40
Abb. 31: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und SOFA	40
Abb. 32: ROC-Kurve des SOFA zum Zeitpunkt 0 h	41
Abb. 33: ROC-Kurve des maximalen SOFA	41
Abb. 34: SAPS II im zeitlichen Verlauf	42
Abb. 35: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und SAPS II	43

Abb. 36:	ROC-Kurve des SAPS II zum Zeitpunkt 0 h	43
Abb. 37:	ROC-Kurve des maximalen SAPS II	43
Abb. 38:	Verlauf des Interleukin-6 Spiegels bei reanimierten Patienten	46
Abb. A1:	Datenbank- Stammdaten	72
Abb. A2:	Datenbank- Ereignisse vor und bei Aufnahme	72
Abb. A3:	Datenbank- Labor I	73
Abb. A4:	Datenbank- Therapie	73
Abb. A5:	Datenbank- Ereignisse nach Aufnahme	73
Abb. A6:	Datenbank- Tagesprotokoll	74
Abb. A7:	APACHE II- Protokoll	74
Abb. A8:	SAPS II- Protokoll	77

Tabellenverzeichnis	Seite
Tab. 1: Klinische Definition des kardiogenen Schocks	2
Tab. 2: Hämodynamische Effekte der IABP	7
Tab. 3: Organdysfunktionen im MODS	14
Tab. 4: Hämodynamische Effekte der Katecholamine	17
Tab. 5: Scores für Multiorgandysfunktion und MOV	18
Tab. 6: Einschlusskriterien der Studie	22
Tab. 7: Studienprotokoll; Mess- und Untersuchungszeitpunkte	22
Tab. 8: gemessene hämodynamische Parameter und deren Berechnung	23
Tab. 9: Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechts und Überlebens	27
Tab. 10: geschlechtsspezifische Mortalität	28
Tab. 11: Verteilung von Risikofaktoren nach Geschlecht	28
Tab. 12: BMI-Verteilung nach Geschlecht	29
Tab. 13: BMI-Verteilung nach Mortalität	29
Tab. 14: BMI-Grenze von 25 kg/m ² und Mortalitätsunterschied	29
Tab. 15: Zusammenhang: Anzahl der Risikofaktoren und Mortalität	30
Tab. 16: Therapieverfahren im geschlechtsspezifischen Vergleich	31
Tab. 17: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des APACHE II	32
Tab. 18: APACHE II Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität	32
Tab. 19: APACHE II maximaler Punktwert- Vergleich mit der Mortalität	32
Tab. 20: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des APACHE II bei Aufnahme- und Maximalscore	34
Tab. 21: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des APACHE III	34
Tab. 22: APACHE III Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität	35
Tab. 23: APACHE III maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität	35
Tab. 24: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des APACHE III bei Aufnahme- und Maximalscore	36
Tab. 25: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des Elebute-Stoner	37
Tab. 26: Elebute-Stoner Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität	37
Tab. 27: Elebute-Stoner maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität	37
Tab. 28: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des Elebute-Stoner bei Aufnahme- und Maximalscore	39
Tab. 29: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des SOFA	39
Tab. 30: SOFA Punktwerte bei Aufnahme -Vergleich mit der Mortalität	39
Tab. 31: SOFA maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität	39

Tab. 32:	Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des SOFA bei Aufnahme- und Maximalscore	41
Tab. 33:	Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des SAPS II	41
Tab. 34:	SAPS II Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität	42
Tab. 35:	SAPS II maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität	42
Tab. 36:	Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des SAPS II bei Aufnahme- und Maximalscore	43
Tab. 37:	Zusammenfassung der Scoringsysteme I	44
Tab. 38:	Zusammenfassung der Scoringsysteme II	44
Tab. 39:	Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit des Überlebens	45
Tab. 40:	Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit des Geschlechts	45
Tab. 41:	Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit von Levosimendangabe	46
Tab. 42:	Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit von Reanimation	46
Tab. 43:	PCT Spiegel in Abhängigkeit des Überlebens	47
Tab. 44:	PCT Spiegel in Abhängigkeit von Reanimation	47
Tab. 45:	PCT Spiegel in Abhängigkeit des Geschlechts	48
Tab. 46:	PCT Spiegel in Abhängigkeit von Levosimendangabe	48
Tab. 47:	SVRI in Abhängigkeit des Überlebens	48
Tab. 48:	SVRI in Abhängigkeit von Reanimation	49
Tab. 49:	SVRI in Abhängigkeit des Geschlechts	49
Tab. 50:	SVRI in Abhängigkeit von Levosimendangabe	49
Tab. 51:	Korrelation zwischen den verschiedenen Scoringinstrumenten und den untersuchten Infalammationsparametern	50
Tab. 52:	Vergleich von Studien zur Validierung des APACHE II	53
Tab. 53:	Vergleich von Studien zur Validierung des APACHE III	55
Tab. 54:	Vergleich von Studien zur Validierung des SOFA	57
Tab. 55:	Vergleich von Studien zur Validierung des SAPS II	59
Tab. A1:	APACHE III-Protokoll	75
Tab. A2:	Protokoll des Elebute-Stoner	75
Tab. A3:	SOFA- Protokoll	76
Tab. A5:	Aufnahmescore und Geschlechtervergleich	78
Tab. A6:	Maximalscore und Geschlechtervergleich	79
Tab. A7:	Aufnahmescore und Levosimendantherapie	79
Tab. A8:	Maximalscore und Levosimendantherapie	79

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

ACVB	Aorto-Koronarer-Venen-Bypass
ALAT	Alanin- Aminotransferase
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASAT	Aspartat- Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain-Natriuretic-Peptide
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase, kardiale Subgruppe
CRF	Case Record Form
CRP	C- reaktives Protein
CS	Cardiogenic Shock
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Glasgow-Coma-Scale
HI	Herzindex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMV/HZV	Herzminutenvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
IL-6	Interleukin 6
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase
ITS	Intensivstation
KÖF	Körperoberfläche
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LVAD	Linksventrikuläres Assistdevice
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MODS	MultiOrganDystressSyndrom

NS	nicht signifikant
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NSTEMI	nonST elevated Myocardinfarkt
O ₂	Chemisches Zeichen für Sauerstoff
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCT	Procalcitonin
PCWP	pulmonal capillary wedge pressure
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PNS	peripheres Nervensystem
PTCA	Perkutane-transluminale-Koronarangioplastie
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
PVRI	Index des pulmonal vaskulären Widerstandes
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
Sens.	Sensibilität
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
Spez.	Spezifität
STEMI	ST elevated Myokardinfarkt
S.O.B.	shortness of breath
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
SVRI	Index des systemisch vaskulären Widerstandes
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TNF α	Tumornekrosefaktor Alpha
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Erläuterungen

Allen Formen des Schocks gemein ist der pathophysiologische Endpunkt der Minderversorgung des Organismus mit Sauerstoff, der mit einer Störung der Mikro- und Makrozirkulation einhergeht. Als Folge zeigt sich eine hypoxisch- metabolische Störung der Zellfunktion - eine Gewebsnekrose. Besonders betroffen von dieser Problematik sind die Niere, die Lunge, das Herz, der Darm und die Blutgerinnung. In früheren Untersuchungen konnte im Verlauf des kardiogenen Schocks gezeigt werden, dass dieser mit einem erhöhten IL-6 Spiegel und konsekutive einem Systemic Inflammatory Respons Syndrom und einem MODS einhergeht. (Werdan 2003) Dieser Umstand ist im Bezug auf die Mortalität von besonderem Interesse. Ein erhöhter IL-6 Spiegel stellt im Rahmen einer Sepsis einen prognostischen Parameter im Bezug auf das Outcome dar. (Geppert, Dorninger et al. 2006; Buerke, Russ et al. 2007) Auch das C-reaktive Protein, das Procalcitonin, die Leukozytenzahl und die Temperatur können als Verlaufparameter der Inflammation betrachtet werden. (Castelli, Pognani et al. 2006) Als weiteren prognostischen Parameter finden auf Intensivstationen verschiedene Scoringsysteme Anwendung. Im Bezug auf Sepsis und den kardiogenen Schock sind hierbei vor allem der SAPS II, der SOFA, der Elabute-Stoner und der Apache II bzw. III Score zu nennen.

1.2. Kardiogener Schock

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Der kardiogene Schock wird als akute Erkrankung definiert, die abgesehen von den klinischen Symptomen, eine kritisch eingeschränkte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels mit einhergehender Verminderung des Herzminutenvolumens und des arteriellen Blutdruckes zeigt. (Hochman, Sleeper et al. 1999) Ätiologisch von Bedeutung sind vor allem myokardiale Ursachen, an vorderster Stelle der akute Myokardinfarkt, an dem im Jahre 1997 82.883 Personen verstarben, aber auch Myokarditiden, Kardiomyopathien und auf das Myokard toxisch wirkende Medikamente. Weitere Auslöser eines kardiogenen Schocks stellen mechanische und rhythmogene Ursachen dar. Dies ist in Abbildung 1 in prozentualer Verteilung dargestellt. Hierbei zeigen sich im Rahmen der invasiven und nicht invasiven Diagnostik die in Tabelle 1 aufgeführten Messwerte.

Tab. 1: Klinische Definition des kardiogenen Schocks (Califf and Bengtson 1994; Reynolds and Hochman 2008)

Herzindex (HI in l/min./m ²) kleiner 2,2
Systolischer Blutdruck kleiner 90 mmHg (> 30 min.)
Pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP) größer 15 mmHg
Verminderte Organperfusion

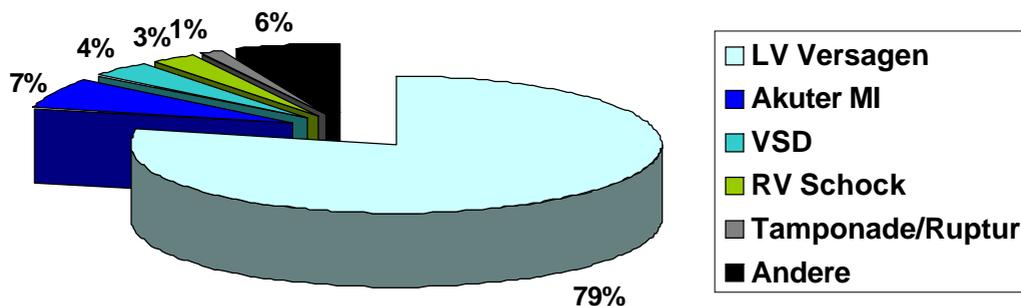


Abb. 1: Ätiologien des kardiogenen Schocks (Hochman, Buller et al. 2000)

Im Vergleich hierzu werden in der Literatur auch andere Werte bei der Definition angegeben. (Hochman, Sleeper et al. 1999) Auch nach Einführung neuer Therapieregime und -verfahren kommt es bei etwa 10% der Patienten im Rahmen eines Myokardinfarktes zu einem kardiogenen Schock. Hierbei liegt die Mortalität bei 40-70%. (Goldberg RJ 1999; Hochman, Sleeper et al. 1999) Dieser Wert konnte in der GUSTO-I Studie mit einem Infarktkollektiv von 40.000 Patienten bestätigt werden. (Holmes, Bates et al. 1995)

1.2.2. Klinik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik des kardiogenen Schocks hebt sich im Wesentlichen nicht von der einer akuten globalen Herzinsuffizienz ab. Hierbei kommt es vor allem zu einem Vorwärtsversagen mit den Zeichen einer Organhypoperfusion. Diese ist gekennzeichnet durch eine Reduktion bzw. Verlust der Nierenfunktion mit einhergehender Oligo- oder Anurie. Eine zerebrale Minderversorgung zeigt sich in Form von Agitiertheit, Somnolenz oder Verwirrtheit. Weitere Zeichen des kardialen low-outputs sind die periphere Vasokonstriktion, Zyanose und die Anhäufung von anaeroben Metaboliten. Andererseits kommt es aber auch zu einem, möglicherweise konsekutiven, Rückwärtsversagen des Herzens, das sich in Form eines Lungenödems, gestauten Halsvenen und einer Leberstauung zeigt. Bei Vorliegen

eines kardiogenen Schocks im Rahmen eines Myokardinfarktes treten infarkttypischen Symptome auf: pektanginöse, zum Teil ausstrahlende Schmerzen, Dyspnoe, blasses Hautkolorit und emetische Beschwerden. Mit Hilfe der Labordiagnostik kann eine Erhöhung der kardialen Enzyme (CK, CK-MB und Troponin I/T) gezeigt werden. Außerdem sind bei eingeschränkter Nierenfunktion die Retentionsparameter (Harnstoff und Kreatinin) erhöht. Im Rahmen eines hepatischen Rückstaus kommt es zu einem Anstieg der Transaminasen (ASAT, ALAT). Neben den Laborparametern und dem klinischen Bild stellt die invasive hämodynamische Messung, die im nächsten Kapitel Erwähnung findet, ein wichtiges diagnostisches Kriterium dar.

1.2.3. Pathophysiologie und Hämodynamik

In der Pathophysiologie des Schocks spielt der Sauerstoffmangel im Gewebe eine zentrale Rolle. Das Angebot an O₂ wird durch den Sauerstoffgehalt des Blutes und das Herzminutenvolumen bestimmt. Im Rahmen des kardiogenen Schocks findet eine kritische Verminderung der myokardialen Pumpfunktion mit konsekutiver Verminderung des HMV statt, was systemisch eine Unterversorgung mit O₂ und eine Reduktion des systemischen Blutdruckes zur Folge hat. Die insuffizienten Kompensationsmechanismen (Frank-Starling-Mechanismus, RAAS und sympathogene Reaktion) führen zu einer vermehrten Vasokonstriktion. Folglich erhöhen sich Afterload, die Herzarbeit und der myokardiale

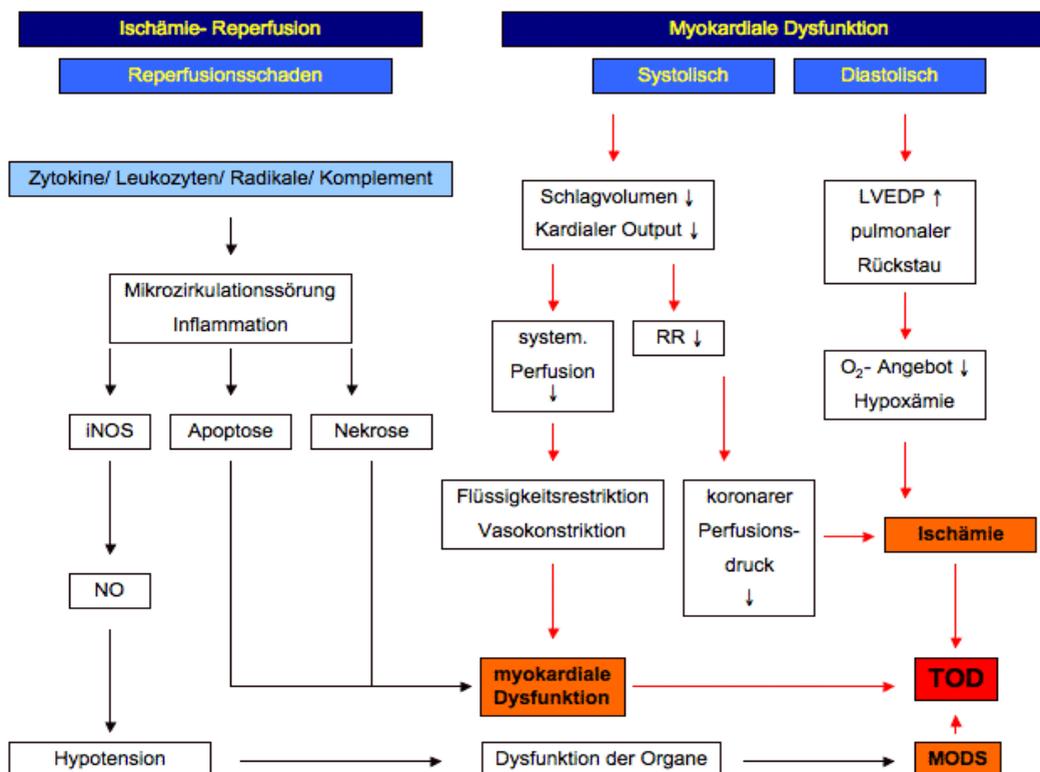


Abb.2: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

Sauerstoffverbrauch, wobei nahezu kein Anstieg des HMV zu verzeichnen ist. Im Rahmen der Vasokonstriktion und des weiterhin eingeschränkten HMV kommt es zu einer weiteren Zunahme der Sauerstoffschuld in den schockgefährdeten Organen unter Anhäufung von anaeroben Metaboliten. Es kann zu einer Translokation von Bakterien aus dem Intestinaltrakt kommen. (Price and Evans 1999) Die Folge sind Gerinnungsstörungen, SIRS und MODS und ein septisches Krankheitsbild im Verlauf. (Link and Bohm 2004)

Aber auch die bei allen Myokardinfarkten ablaufende, normalerweise begrenzte Entzündung ist nach heutiger Meinung von zentraler Bedeutung. So führt eine linksventrikuläre Dysfunktion und Gewebsischämie zu einer überschießenden inflammatorischen Reaktion. Auch die Reperfusion zeigt einen kaskadenartigen Ablauf einer Entzündung, die mit der Bildung von Sauerstoffradikalen, der Aktivierung von Zytokinen, Komplement und Leukozyten einhergeht. (Siehe Abbildung 2) Diese Entwicklung verstärkt die bereits bestehende ischämisch bedingte kardiale Schädigung und kann, wie in Abbildung 3 ersichtlich, zum Multiorgandysfunktionssyndrom und Multiorganversagen führen. Eine weitere Rolle spielt die induzierbare Stickoxidsynthase, die verschiedene myokardiale und zirkulatorische Stellgrößen direkt beeinflussen kann. (Schmeißer 2005; Buerke, Schwertz et al. 2006) Auf kardialer Ebene zeigt sich dieser Effekt durch das so genannte „myocardial stunning“, das eine Verringerung der myokardialen Kontraktilität nach sich zieht. Außerdem kann es zu Reperfusionsarrhythmien und einem so genannten „slow-flow Phänomen“ kommen. Das Vor- und Rückwärtsversagen des Herzens spiegelt sich abgesehen von den klinischen Symptomen sehr gut im Rahmen des invasiven hämodynamischen Monitorings

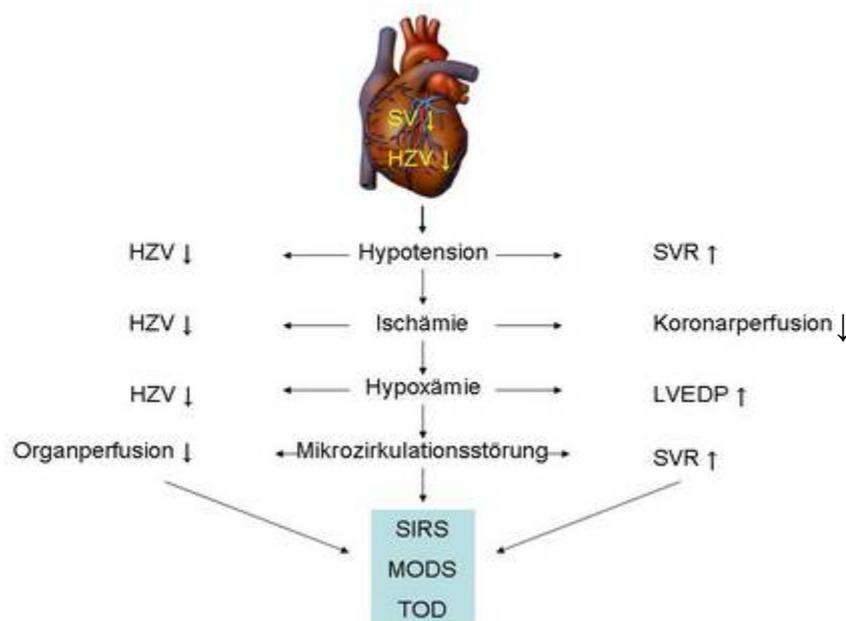


Abb. 3: Hämodynamik und Pathologie des kardiogenen Schock

wieder. Hierbei findet vor allem der Swan- Ganz- Katheter Anwendung. Im Gegensatz zum PICCO- Verfahren können hierbei der PCWP und der pulmonal- arterielle Druck gemessen werden. Die Messung des systemisch vaskulären Widerstandes ist mit beiden Systemen möglich. Durch die Insuffizienz des linken Ventrikels steigt der pulmokapilläre Verschlussdruck an, der nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entspricht. Mit Hilfe der Thermodilutionsmethode kann das Absinken des Herzminutenvolumens registriert werden. Der Abfall des systemischen Blutdruckes wird durch Anlage eines arteriellen Zugangs in Form der blutigen Blutdruckmessung dargestellt. In der Diagnostik der exakten Funktion des Ventrikels in Form von Ejektionsfraktion und Kinetikstörungen findet die transthorakale und besser die transösophageale Echokardiographie Anwendung.

1.2.4. Therapieverfahren

In folgendem Abschnitt sollen die derzeit gängigen und sich in der Entwicklung befindlichen Therapien dargestellt werden. Eine Zusammenschau des konservativen therapeutischen Ablaufplans zeigt Abbildung 4.

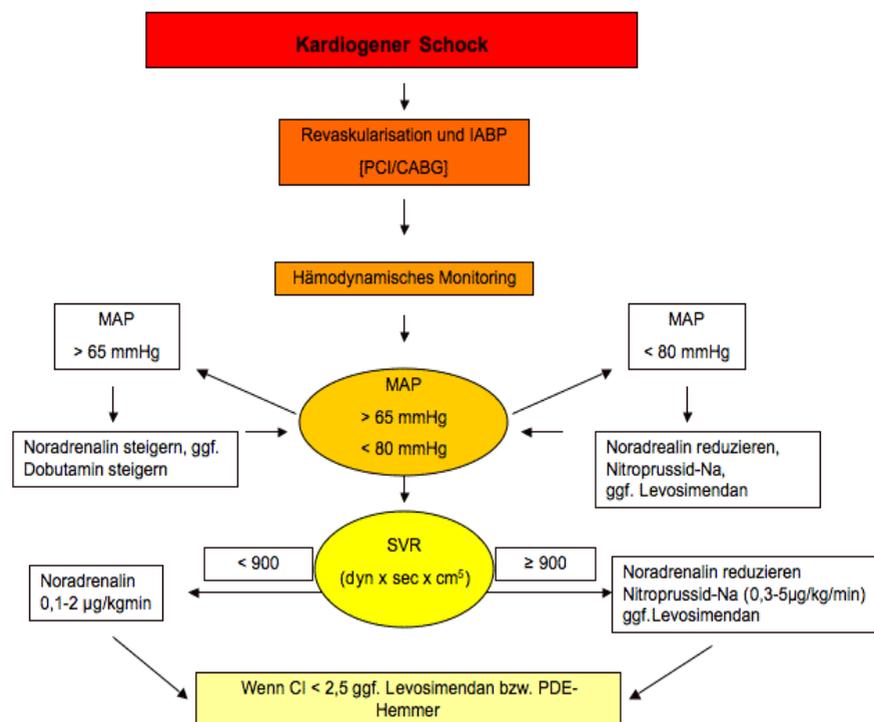


Abb. 4: konservatives therapeutisches Procedere im kardiogenen Schock (Buerke M 2006)

Interventionell kommt die IABP zum Einsatz, die nach dem Prinzip der mechanischen Unterstützung arbeitet und heute das am häufigsten verwendete kardiale Unterstützungssystem weltweit ist. Aktuell findet es mehr als 100.000-mal pro Jahr Anwendung. (Mehlhorn

2001) Das Prinzip der Gegenpulsation basiert auf dem theoretischen Konzept von Spyridon Mouloupoulos und seine erstmalige klinische Anwendung geht auf die polnischen Brüder Arthur und Adrian Kantrowitz zurück. Hierbei findet eine getriggerte In- und Deflation des mit Heliumgas gefüllten Ballons statt. Als Trigger können hierbei das EKG, die arterielle Druckkurve oder ein Schrittmacher fungieren. Der therapeutische Nutzen beruht hauptsächlich auf zwei Wirkweisen, die in Abbildung 5 als Druckprofil ersichtlich sind:

1. Diastolische Augmentation

Während der Diastole wird der Ballon aufgepumpt (Inflation). Dadurch findet eine teilweise retrograde Strömung des Blutes statt, die zu einer verbesserten, bis zu 50 % erhöhten, diastolischen Koronardurchblutung führt und konsekutiv das Sauerstoffangebot vergrößert. Außerdem kommt es zu einer Verbesserung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet, cerebral und zu einer Nierenperfusionserhöhung. Die hierbei stattfindende Augmentation kann anhand des abgeleiteten Druckprofils dargestellt und dokumentiert werden.

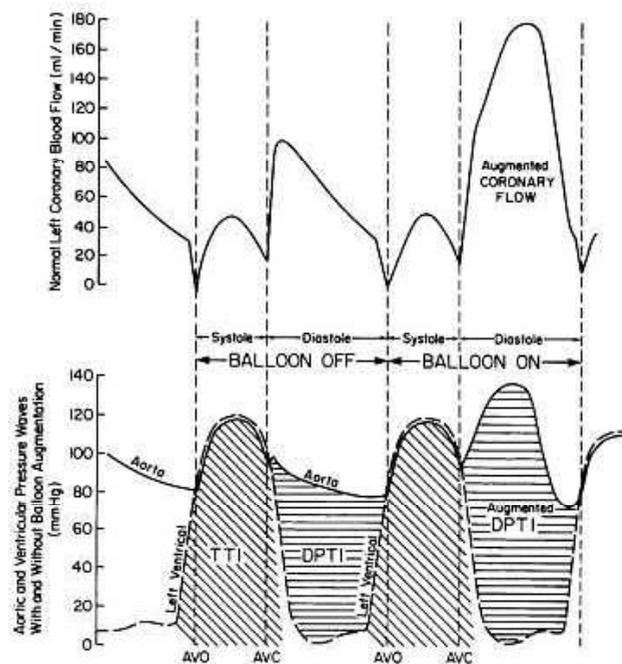


Abb. 5: Druckprofil einer IABP

2. Systolische Entlastung

In der Systole findet die Entleerung (Deflation) des Ballons statt. Dabei kommt es zu einer Sogwirkung, die die Nachlast des Herzens vermindert und den Auswurf steigert. Folglich kann hierdurch der Sauerstoffverbrauch am geschädigten Myokard reduziert werden. Außerdem zeigen sich eine Erhöhung des diastolischen Druckes und eine Zunahme der systemischen Perfusion.

Tab.2: Hämodynamische Effekte der IABP

aortaler Druck	kardiale Wirkung	Blutfluß	linksventrikulärer Druck	linkerVentrikel
systolisch ↓	Afterload ↓	koronarer Blutfluss ↑	systolisch ↓	Volumen ↓
diastolisch ↔	Preload ↓	kardialer Auswurf ↑	enddiastolisch ↓	Wandspannung ↓
		renaler Blutfluss ↑		kardialer Auswurf ↑
				Ejektionsfraktion ↑

In Tabelle 2 sind die hämodynamischen Effekte dargestellt: Die Wirkweise der IABP bewirkt im Gegensatz zu anderen, unten dargestellten Verfahren, lediglich eine Druckentlastung des Herzens und damit keine aktive Blutförderung. In bisherigen Studien konnte vor allem ein Benefit für Patienten gezeigt werden, die einer vorherigen thrombolytischen Therapie zugeführt wurden. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Patienten nach PCI kein eindeutiger Vorteil. (Anderson, Ohman et al. 1997; Ohman, Nanas et al. 2005)

Die Verwendung von Vasopressoren und Inotropika im kardiogenen Schock ist die weit verbreitetste therapeutische Maßnahme, was im Shock-Trial gezeigt werden konnte. Am häufigsten finden Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin Anwendung, um die kardiale Pumpfunktion und den systemischen Blutdruck aufrecht zu erhalten. Die Dosierung sollte anhand der oben erwähnten Parameter eingestellt werden. Hierbei sind vor allem die Einstellung des Herzindex, des SVR und der systemische Mitteldruck von Bedeutung. Auch der Preload sollte adäquat sein. Zur Abschätzung des Volumenbedarfs haben sich der PCWP und der ZVD als zu ungenau gezeigt. Deswegen kann hier die transthorakale oder transösophageale Echokardiographie als diagnostisches Mittel dienen. Bei der Einstellung des SVR ist idealer Weise ein Wert zwischen 800 und 1000 $\text{dyn}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-5}$ anzustreben. Beim HI gilt als Zielwert 2,5 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$. Bei zu hohen peripheren Widerständen kann der Einsatz von Nitroprussid oder Nitro angezeigt sein. Der Einsatz von Inotropika bedarf aber einer kritischen Betrachtung. Sie sind das Mittel der Wahl um den kardialen Auswurf und systemischen Druck zu gewährleisten, dennoch kommt es unter zunehmender Verwendung dieser Medikamente zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf am Myokard. Außerdem zeigen sich hierbei gehäuft Arrhythmien, eine Steigerung der Entzündungsreaktion, Vorhofflimmern und lokal toxische Effekte am Myokard. (Schwertz H 2004) Da das Auftreten eines kardiogenen Schocks meist in engem Zusammenhang mit der Thrombosierung eines Koronargefäßes steht, kommen gelegentlich noch Thrombolytika zum Einsatz. Allerdings sollten sie auch bei fehlender Interventionsmöglichkeit und einer zu großen Zeitspanne bis zur möglichen PCI, wie zum Beispiel in der Notfallmedizin, nach der Katheterintervention stehen. Auch hier zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum Therapiebeginn und der zu erreichenden Reperfusion und Mortalität. So konnte gezeigt werden, dass in den ersten zwei Stunden nach Symptombeginn eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit erzielt werden kann. (GISSI 1987; ISIS 1988; Steg, Bonnefoy et al. 2003)

Im Rahmen eines infarktbedingten kardiogenen Schocks stellt die PTCA heute den Goldstandard dar. Im Gegensatz zur Fibrinolysetherapie lässt sich hierbei der Erfolg in Form des TIMI Grades unmittelbar und objektiv darstellen. Weitere Unterschiede zu Gunsten der PTCA im Gegensatz zur Lysetherapie stellen die Re-Okklusionsrate, Frühsterblichkeit, Re-Infarktrate und der Bedarf an einer erneuten Intervention dar. In Deutschland wurden im Jahre 2004 in 470 Institutionen 248 909 Koronarinterventionen durchgeführt. (van Buuren and Horstkotte 2006) Die bisherige Datenlage im Bezug auf den akuten Myokardinfarkt zeigt eine signifikante Reduktion der Mortalität im Vergleich mit der Thrombolysetherapie, welche durch eine additive Anwendung von Stents und GIIa/IIIb- Inhibitoren weiter gesenkt werden kann. (Mannebach H 2000) In der Zusammenschau aller Reperfusionverfahren bietet sie die gebotene Schnelligkeit, vollständige und dauerhafte Wiedereröffnung der Okklusion; sie ist bei nahezu allen Patienten anwendbar und im Bezug auf die Alternativen relativ nebenwirkungsarm. Wie bei der Fibrinolysetherapie spielt auch hier der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle. Dies konnte im Rahmen einer tierexperimentellen Studie deutlich gemacht werden. (Reimer, Lowe et al. 1977) Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine schnelle und vor allem vollständige Wiedereröffnung des okkludierten Koronargefäßes (TIMI III- Fluß) eine über den myokarderhaltenden Nutzen mit sich bringt. So gelten die ersten 90 Minuten nach Infarkt als idealer Zeitpunkt zur Katheterintervention- „time is muscle“. Beim Erfolg der Intervention spielt auch die Erfahrung und Routine des Katheterteams eine

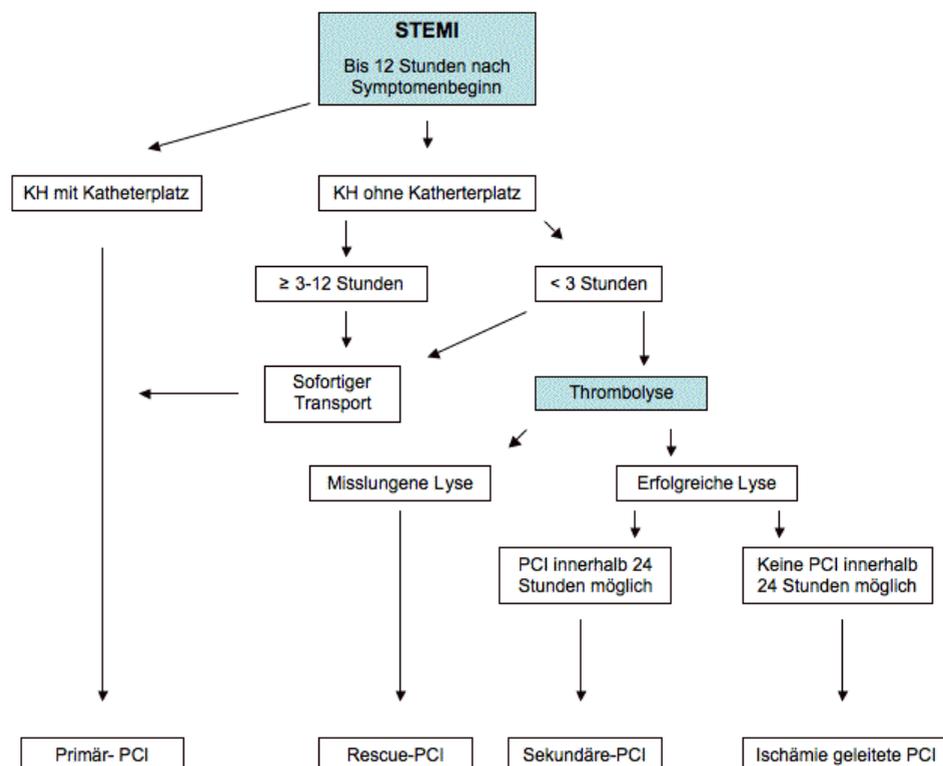


Abb. 6: interventionelles Procedere im kardiogenen Schock

entscheidende Rolle. (Silber, Albertsson et al. 2005) Dies macht die Entwicklung und den Aufbau von „STEMI“- und „Schocknetzwerken“ sinnvoll. Zu unterscheiden sind hierbei drei Formen der Koronarintervention: die Primär- PCI, die Sekundär- PCI und die Rescue- PCI. Abbildung 6 soll die Zeitzusammenhänge in Verbindung mit der fibrinolytischen Therapie deutlich machen. Bei Patienten im kardiogenen Schock stellt eine zeitnahe PTCA eine oft lebensrettende Therapieform dar, was zu einer Reduktion der Mortalität führt. Ein Vergleich mit einer rein medikamentösen Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage- Sterblichkeit, allerdings konnte im Rahmen eines 6-Monats-Followup ein Vorteil zu Gunsten der Revaskularisierung gezeigt werden, was besonders in der Subgruppe der Patienten unter 75 Jahren zum tragen kam. (Hochman, Sleeper et al. 1999)

Eine suffiziente Oxygenierung des Organismus ist im Rahmen des kardiogenen Schocks unerlässlich, dennoch zeigen aktuelle Studien, dass sich ein Überangebot für das Outcome nicht förderlich ist. Dem Patienten sollte mit Hilfe einer Sauerstoffmaske bzw. einer gleichwertigen Alternative in Abhängigkeit der SpO₂-Sättigung 2-10 l/min. O₂ angeboten werden. Bei protrahiertem Verlauf und/ oder einer durch nicht invasive Beatmung zu gewährleistende Oxygenierung sollte eine invasive maschinelle Beatmung zur Anwendung kommen. Im Rahmen dieser zeigt sich die Verwendung eines PEEP als vorteilhaft. Hierbei kommt es zu einer Reduktion der Vor- und Nachlast des Herzens. Sie führt zu einer Verbesserung der Druck-Volumen-Beziehung, zu einer Verminderung der linksventrikulären Wandspannung und somit zu einem geringeren Sauerstoffbedarf des Myokards. Auch kann mit deren Hilfe eine Reduktion der Atemarbeit herbeigeführt werden, was besonders bei Patienten mit Ruhedyspnoe und respiratorischer Erschöpfung, zu einer Verbesserung der Sauerstoffbilanz führt. (A.M.Brambrink 2002; Antman, Anbe et al. 2004; Buerke M 2006) Ein weiterer zu beachtender Punkt ist der Säure-Basen-Haushalt. So sollte eine Azidose vermieden werden, da es hierunter zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, einem Kaliumausstrom aus der Zelle mit konsekutiver Hyperkaliämie und einer verminderten Ansprechbarkeit von Katecholaminen kommt.

Die routinemäßige operative Versorgung in Form eines ACVB spielt in der heutigen Zeit eine untergeordnete Rolle in der Therapie des kardiogenen Schocks. Gründe hierfür bestehen vor allem in der Zeitverzögerung und der Komplikationsrate von Akuteingriffen. Allerdings bestehen dennoch Indikationen zur Operation:

- Komplikationen im Rahmen der PTCA, wie zum Beispiel eine Koronarperforation
- Bei hämodynamischer Instabilität und einem chirurgischen Risiko, das unter der zu erwartenden Letalität liegt

- Einer schweren Infarkt komplikation, die chirurgischer Intervention bedarf, wie zum Beispiel einer Ventrikelperforation oder Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelabriss (Antman, Anbe et al. 2004; Hamm 2004)

Eine weitere Option in der Therapie bieten die herzunterstützenden Systeme, die teils durch chirurgische Implantation oder neuerdings durch minimal- invasive Anlage die kardiale Funktion unterstützen bzw. übernehmen. Durch Anwendung solcher Systeme kann der kardiale Output gesteigert werden, der myokardiale Sauerstoffverbrauch sinkt und die Peripherie wird vermehrt perfundiert, was einen reduzierten Anfall von proinflammatorischen und anaeroben Metaboliten nach sich zieht. Als Beispiel sollen hier verschiedene Systeme aufgeführt werden: Hierbei bietet die Firma Impella[®] drei verschiedene Systeme an, die alle auf dem Prinzip der axialen Rotationspumpe beruhen:

1. Impella[®]elect- ein biventrikuläres System als Alternative für die Herz-Lungen-Maschine
Eine große randomisierte Multicenter-Studie ergab Gleichwertigkeit zur konventionellen HLM bezüglich Outcome und Bypasszeit. Das Impella[®]-System zeigte jedoch im Vergleich eine deutlich reduzierte Entzündungsreaktion (Granulozytenelastase). (Meyns, Autschbach et al. 2002)
2. Impella[®]recover– LVAD als Alternative zur IABP zur Kreislaufunterstützung < 7d
3. Impella[®]acute– ein System, dass auch für die Notfallmedizin geeignet ist, da es interventionell platzierbar (Ø 4 mm) ist

Das Krauth Cardiac Assist wird über eine transseptale Kanülierung des linken Vorhofes über die Leistenvene platziert und arbeitet mit Hilfe einer Rückführung des arteriellen Blutes über die Arteria femoralis. Anwendung findet auch die ECMO, bei der ein kompletter kardialer Bypass zur Entlastung des Herzens stattfindet. Dies geschieht meist als überbrückende Maßnahme bis zur Erholung der kardialen Funktion oder einer Versorgung mit einem Assist Device. In einer Studie an 131 Patienten im kardiogenen Schock mit einer Gesamtmortalität von 40 %, von denen 58 (44 %) an einem akuten kardialen Ereignis eingeliefert wurden, konnte gezeigt werden, dass in der Subgruppe derer mit akutem Ereignis 22,4 % erfolgreich gewent werden konnten. (Hoefler, Ruttman et al. 2006) Ähnliches zeigte ein Case-report, der sich mit der Verwendung der ECMO bei einem Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt und einhergehender linksventrikulärer Ruptur beschäftigt. Hier konnte die ECMO auch als überbrückende Maßnahme bis zur definitiven chirurgischen Versorgung lebenserhaltend dienen. (Formica, Corti et al. 2005)

Levosimendan stellt einen neuen medikamentösen Weg in der Therapie des kardiogenen Schocks dar. Hierbei handelt es sich um ein Medikament aus der Gruppe der Calciumsensitizer, dessen Wirkung auf einer Steigerung der Sensitivität der kardialen Myofilamente im Bezug auf Calcium beruht. Dies geschieht durch Bindung von Levosimendan an das N-terminale Ende des mit Calcium gesättigte Troponin C. Dabei kommt es zu einer Wirkungsverstärkung und –verlängerung dieser Verbindung. (Haikala, Nissinen et al. 1995) Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Öffnung von Kalium-Kanälen. An den kleinen Widerstandsgefäßen der glatten Muskelzellen findet eine Aktivierung von ATP-sensitiven Kalium-Kanälen statt. In den großen Leitungsgefäßen geschieht diese Aktivierung über Calcium- und spannungsabhängige Kalium-Kanäle. (Yokoshiki and Sperelakis 2003) Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass es unter Verwendung dieser Substanz zu einer Zunahme der Inotropie, einer positiven Auswirkung auf die diastolische Compliance und einer Gefäßdilataion der Gefäßmuskulatur kommt. (M. Buerke 2007; Rehberg, Ertmer et al. 2007) Die Wirkung dieser Mechanismen ist auf der Abbildung 7 zu sehen. In der Kurzzeittherapie der dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz besteht in einigen europäischen Ländern schon eine Zulassung. Aufgrund der Wirkmechanismen und des Forschungsstandes ist eine Erweiterung der Therapieanwendung bei pulmonaler Hypertonie, RV-Belastung und bei ischämischer, septischer und perioperativer Herzinsuffizienz abzusehen. (Swedberg, Cleland et al. 2005) Speziell im Rahmen des kardiogenen Schocks konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass es durch die Verwendung von Levosimendan zu einer Erhöhung des Herzindex und zu einer Verringerung des SVR kommt. (Russ, Prondzinsky et al. 2007; Christoph, Prondzinsky et al. 2008).

Einen weiteren in der Entwicklung befindlichen therapeutischen Ansatz stellt die Beeinflussung des inflammatorischen Pathways im Rahmen des kardiogenen Schocks dar. Ziel hierbei ist die in der myokardialen Schädigung entstehenden proinflammatorischen Zytokine und konsekutive der Entstehung von radikalen Sauerstoffspezies

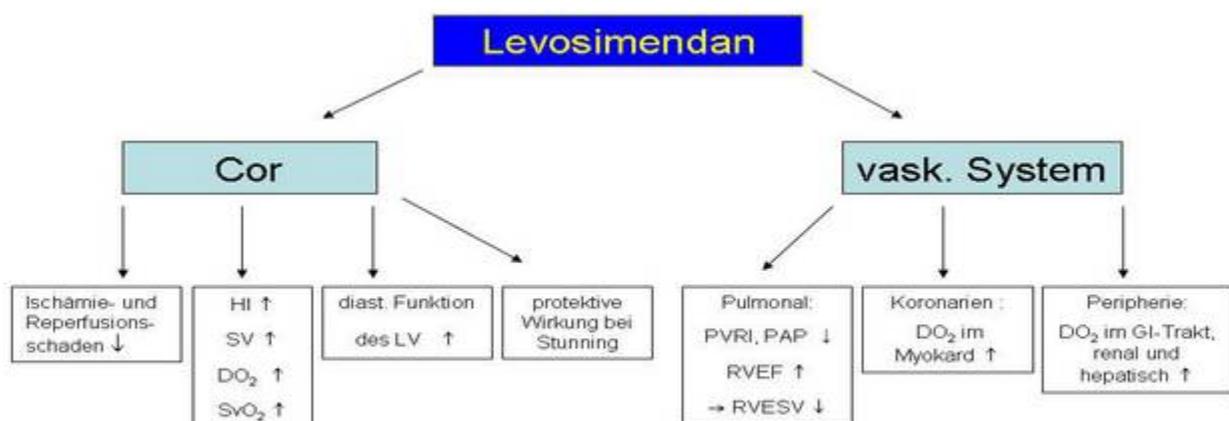


Abb.7: Wirkungen von Levosimendan

entgegenzuwirken. Eine Inhibition der Stickoxidbildung soll diesen Ansatz realisieren und wurde im Rahmen der Schock-2-Studie auf seine Wirksamkeit getestet. Das Medikament L-NAME (ein nitrit oxide syntase inhibitor) zeigte hierbei eine Reduktion der Patienten mit MODS, einen Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes und damit eine Reduktion der Letalität. (Cotter, Kaluski et al. 2003) Die Hemmung des Komplementsystems, das durch eine unspezifische Entzündungsreaktion aktiviert wird und durch Zytokinaktivierung und deren toxische Effekte negativ auf die Entwicklung eines MODS und die Schädigung im Rahmen des Reperfusionsschadens wirkt, zeigt einen weiteren viel versprechenden Ansatz in der Therapie des kardiogenen Schocks. Durch Verwendung eines C₅- Inhibitors zeigen sich hierbei eine Reduktion der Mortalität und ein verbessertes Outcome des kardiogenen Schocks. (Granger, Mahaffey et al. 2003)

1.2.5. Komplikationen, deren Diagnose und Therapie

In den vorherigen Kapiteln wurde bereits auf die Probleme des kardiogenen Schocks eingegangen. In diesem soll nun eine vertiefende Darstellung der Komplikationen, speziell der Übergang der systemischen Inflammation, gezeigt werden.

Die Pathophysiologie des kardialen Vor- und Rückwärtsversagens wird in Abbildung 8 dargestellt. Diagnostisch kann durch ein Röntgenbild der Lunge, die invasive hämodynamische Messung und des BNP der kardiale Funktionszustand dargestellt werden. Auffälligster Parameter hierbei ist der PCWP, der mit zunehmend insuffizienten linken Ventrikel steigt. Auch mit

Hilfe der TTE bzw. TEE kann dies deutlich gemacht werden. Das Brain-Natriuretic-Petide stellt einen zuverlässigen laborchemischen Parameter zur Identifizierung einer akuten Herzinsuffizienz und im kardiogenen Schock dar. (Dao, Krishnaswamy et al. 2001)

Abgesehen von der kardialen Situation, spielt die Funktionseinschränkung oder das

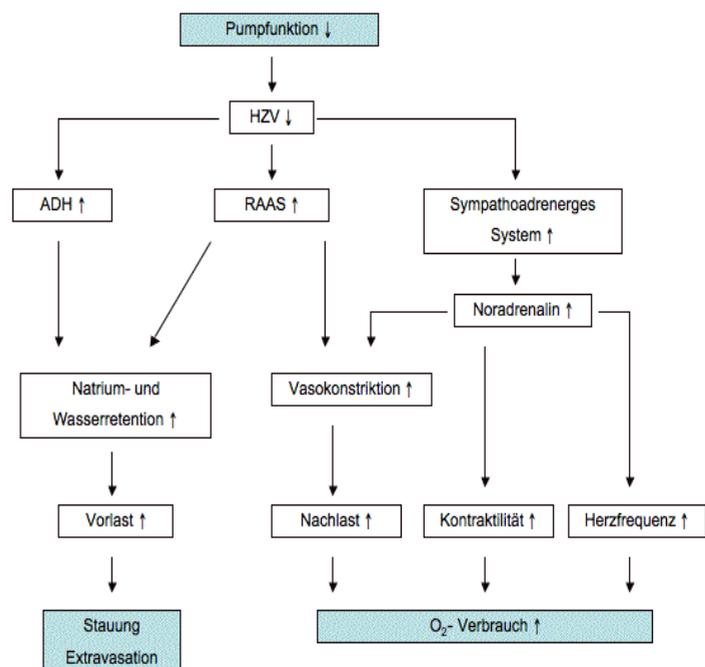


Abb. 8: Pathophysiologie des kardialen Vor- und Rückwärtsversagens

Versagen verschiedener Organe eine entscheidende Rolle auf das Outcome des Patienten im kardiogenen Schock. Von besonderer Relevanz sind hierbei die Niere, der Intestinaltrakt, die Lunge, das Gerinnungssystem und auch das Herz selbst. Die sowohl systemisch wie kardial ablaufende inflammatorische Kaskade bietet Grundlage und Unterhaltung sowohl der kardialen Depression, als auch der systemischen Reaktion.

Das SIRS nicht-infektiöser Genese wird nach der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (DSG) folgendermaßen definiert, wobei zwei der vier Kriterien mindestens erfüllt sein müssen: (Reinhart, Brunkhorst et al. 2006)

- Fieber (größer oder gleich 38,0°C) oder Hypothermie (kleiner oder gleich 36,0°C) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie mit Herzfrequenz größer oder gleich 90/min
- Tachypnoe (Frequenz größer oder gleich 20/min) oder Hyperventilation (bestätigt durch Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse mit PaCO₂ weniger oder gleich PaCO₂ 4,3 kPa bzw. 33 mmHg)
- Leukozytose (mind. 12000/mm³) oder Leukopenie (4000/mm³ od. weniger) oder 10% oder mehr unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Abzugrenzen vom Begriff der SIRS ist der der Sepsis, einer systemischen Entzündungsreaktion, die zwar ebenfalls durch zwei oder mehr der oben genannten Symptome der SIRS charakterisiert ist, jedoch durch eine Infektion hervorgerufen wird. Trotz der Differenzierung besteht ein enger Zusammenhang bzw. Übergang der beiden Krankheitsbilder. Auch

der Begriff des MODS ist eng mit der Sepsis und dem des SIRS verbunden, was in Abbildung 9 ersichtlich wird. Das MODS ist international nicht eindeutig definiert und es fehlen bis dato einheitliche diagnostische Kriterien. Allgemein wird der Ausdruck MODS für die Fortentwicklung eines

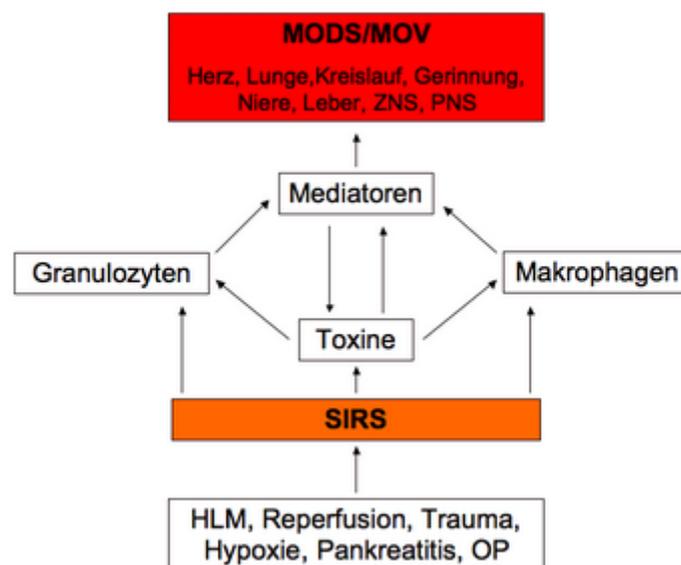


Abb.9: Ätiologie des MODS

primär reversiblen Krankheitszustandes, bei dem in Folge zwei oder mehrere Organsysteme Schaden nehmen, angewandt. Auch der Begriff MOV beschreibt diese Situation, mit dem

Unterschied des völligen Versagens mehrerer Organsysteme. Die Grundlage im Rahmen des kardiogenen Schocks spielen hierbei die herabgesetzte kardiale Funktion, der erniedrigte systemische Blutdruck und die Störung der Mikrozirkulation. Die therapierefraktäre Hypotension und das konsekutive MODS stellen die häufigste Todesursache auf Intensivstationen dar. (Parrillo, Parker et al. 1990) Das SIRS stellt epidemiologisch eine Erkrankung mit hoher Prävalenz dar. Während eines stationären Krankenhausaufenthaltes beträgt diese bis zu 33 %, bei Patienten auf einer Intensivstation sogar bis zu 80 %. Hierbei ist meist kein eigentlicher mikrobiologischer Fokus der auslösende Faktor. Mit Hilfe der Definition des SIRS ist es im klinische Alltag möglich, eine Abschätzung zu treffen, in wie weit eine drohende Sepsis bzw. ein septischer Schock zu erwarten ist. (Rangel-Frausto, Pittet et al. 1995; Werdan K 2005)

Die Klinik des SIRS und einer möglichen konsekutiven Sepsis umfasst, abgesehen von dargestellter Definition zusätzlich die Funktionsstörungen des Gerinnungssystems, des zentralen und peripheren Nervensystems und der Niere. Das MODS ist gekennzeichnet durch die Symptome, die durch die Funktionsstörung bzw. den Ausfall des jeweiligen Organs, auftreten. Hierbei sind, ähnlich wie bei einem septisch verlaufenden Krankheitsbild, die in Tabelle 3 ersichtlichen Organe bzw. deren Funktionseinschränkung involviert.

Tab.3: Organdysfunktionen im MODS

Organ	Dysfunktion/Ausfall
Niere	Rindennekrose, akute Tubulusnekrose, prärenales Nierenversagen
Gehirn	Enzephalopathie
Lunge	Lungenödem bis ARDS
PNS	Polyneuropathie und Myopathie
Herz	Ischämie, septische Myopathie, Myokarddepression, Arrhythmien
Kreislauf	Sepsis
Leber	Schockleber, Cholestase, Hepatitis
Gastrointestinaltrakt	Ileus, Gastritis, Ulkus, Pankreatitis, Cholezystitis, Darmblutung, bak. und Endotoxintranslokation
Stoffwechsel	O ₂ - Angebot ↓, Aggressionsstoffwechsel, Hyperglykämie
Gerinnungssystem	DIC, Verdünnungsthembozytopenie
Immunsystem	Supprimierte Darmimmunbarriere, Immunparalyse, Störung der zellulären und humoralen Immunantwort
Organinteraktion	Autonome Dysfunktion

Die diagnostischen Kriterien des SIRS leiten sich hauptsächlich von denen in der Definition genannten, klinischen Symptomen ab. Auch die Diagnostik des MODS/MOV bezieht sich auf die in Tabelle 3 dargestellten Organdysfunktionen. Abgesehen davon spielen

Laborparameter und apparative Mittel einen entscheidenden Faktor bei der Verifizierung und der Abschätzung des Verlaufes. So kann das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung durch eine Hypoxämie oder ein pathologischer radiologischer Befund im Thoraxbild, klarer dargestellt werden. Die Kreislauffunktion kann durch Feststellen eines Kreislaufschocks, einer arteriellen Hypotension trotz Volumensubstitution und der Notwendigkeit einer Katecholamintherapie eingeschätzt werden. Die Nierenfunktion lässt sich abgesehen von der Tagesbilanz, der Urinausscheidung und möglicher Wasserretention mit Hilfe der Kreatininclearance und dem Wert bzw. Anstieg der Retentionswerte (Serumkreatinin und Harnstoff) aufzeigen. Weitere Laborparameter die eine Funktionseinschränkung der Organe anzeigen sind die Thrombozytenzahl, die Fibrinogenkonzentration, pathologische plasmatische Gerinnungstests, das Serumbilirubin und die Transaminasen (ASAT und ALAT). Mit Hilfe der invasiven hämodynamischen Messung kann unter anderem der SVR berechnet werden, der einen Surroganten für das Vorliegen eines SIRS oder einer Sepsis widerspiegelt. Er wird analog zum Ohmschen Gesetz bestimmt und repräsentiert die Gesamtheit aller Gefäßwiderstände im systemischen Kreislauf. Seine Berechnung kann aus Tabelle 8 entnommen werden. Die physiologischen Grenzen liegen als Index bezogen auf die KÖF zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{cm}^{-5}$. Eine hyperdynamische Reaktion mit Zunahme des HZV und Abnahme des SVR ist charakteristisch für ein SIRS bzw. eine Sepsis, wohingegen eine hypodynamische Reaktion mit erniedrigtem HZV und erhöhtem SVR zum Beispiel pathognomonisch für einen kardiogenen Schock ist. (Hintzenstern and Sakka 2006) So konnten Pilz et al. anhand des SVR zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden in der Sepsis bzw. zwischen Respondern und Non-Respondern in der Therapie dieser gab. (Pilz and Werdan 1990) Im speziellen Fall des kardiogenen Schocks konnten Kohsaka et al. zeigen, dass bei 18 % von 302 Patienten im Rahmen des SHOCK-Trails eine unklare Sepsis diagnostiziert wurde. Dies ging mit einer signifikanten Reduktion des SVR einher und hatte direkten Einfluss auf das Outcome dieser. (Kohsaka, Menon et al. 2005) Wie in Abbildung 9 zu sehen spielen in der Entwicklung des SIRS und des MODS Mediatoren eine entscheidende Rolle. Hierbei gibt es eine Fülle an pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. In der heutigen Medizin spielen vor allem das CRP, das Interleukin 6 und das Procalcitonin im Rahmen einer systemischen Infektion oder SIRS eine entscheidende Rolle. Auch weitere Zytokine und Mediatoren dienen der Diagnose und Verlaufsbeobachtung, wie der Tumornekrosefaktor α , das LBP, das IL-18 oder das IL-10.

Interleukin- 6, ein Polypeptid bestehend aus 184 Aminosäuren, ist ein wichtiger Mediator des Immunsystems mit diversen Effekten auf andere biologische Systeme. IL- 6 wird in verschiedenen Zellarten wie T- Zellen, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten, Keratinozyten, Mastzellen, Adipozyten etc. gebildet. Erhöhte IL- 6 Werte im

Serum oder Plasma werden bei Infektionen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, AIDS und Organabstoßung gefunden. Als Hauptinduktor der „Akut- Phase- Reaktion“ stimuliert IL- 6 die CRP- Synthese in der Leber und ist somit ein früher Indikator einer systemischen Entzündung, Hypoxie und Gewebeschädigung. Durch den schnellen Anstieg bei Entzündungsreaktionen und den raschen Abfall bei Abnahme der Entzündungsaktivität stellt IL- 6 einen dynamischen Marker zur Diagnostik und zum Monitoring eines entzündlichen oder septischen Zustandsbildes dar. Hier liegt der Referenzwert für gesunde Menschen bei kleiner 5-10 pg/ml. Eine entscheidende Rolle auf das Outcome spielt die Höhe des IL- 6 Wertes im kardiogenen Schock, was eine Verknüpfung von Inflammation, kardialen Geschehen und Mortalität aufzeigt. (Geppert, Steiner et al. 2002; Geppert, Dorninger et al. 2006) Ein neuerer Parameter zur Diagnose der Infektion in der Sepsis ist das Procalcitonin, ein Propeptid des Calcitonins, das aus 116 Aminosäuren besteht. Während die PCT- Spiegel im Blut bei Gesunden sehr niedrig sind (<0,1 ng/ml), wird das Peptid bei schweren Infektionen von extrathyreoidalen Geweben (z.B. Leber, Lunge und Nieren) produziert, sezerniert und kann bei der schweren bakteriellen Sepsis Werte von bis zu >100 ng/ml erreichen. (Reinhart 2001) Die Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Die Referenzwerte des IL-6 betragen für:

Normalpersonen:	< 0,5 ng/ml
SIRS, Polytrauma, Verbrennungen:	0,5 – 2,0 ng/ml
Schwere bakterielle Infektion, Sepsis:	> 2,0 ng/ml
Multiorganversagen:	häufig 10 - 100 ng/ml

Zwar spielt beim PCT eine bakterielle Infektion die entscheidende Rolle, dennoch ist es für die Differenzierung zum nicht- infektiösen SIRS und beim Übergang in eine Sepsis von diagnostischer Relevanz. (G.P.Molter 2003; Kumar 2006; Xing, Dai et al. 2008) In verschiedenen Studien konnte auch ein Anstieg des PCT im Rahmen nicht-infektiöser Prozesse aufgezeigt werden, wie zum Beispiel dem kardiogenen Schock. (Castelli, Pognani et al. 2006) Hierbei war aber auch ersichtlich, dass der Zusammenhang eher auf die Verbindung mit einem MODS, als mit einer systemischen Inflammation zurückzuführen ist. (Geppert, Steiner et al. 2003)

Die systemische Entzündung wird durch eine Aktivierung des unspezifischen Immunsystems hervorgerufen: Neutrophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und die von ihnen gebildeten Zytokine (TNF- α , IL- 1, IL- 6 und IL- 8) nehmen dabei eine zentrale Rolle bei der Vermittlung und Unterhaltung des inflammatorischen Prozesses und der Initiierung des Multi-Organ-Dysfunktions-Syndroms (MODS) ein. Bei der Aktivierung dieses Prozesses spielen abgesehen von der Reaktion auf Bakterien die in Abbildung 9 dargestellten Prozesse, die entscheidende Rolle. Das Krankheitsbild des SIRS entsteht durch eine an sich sinnvolle Abwehrreaktion, die außerhalb der Kontrolle der physiologischen Inhibitormechanismen

gerät und damit in unkontrollierter, überschießender und generalisierter Form nicht mehr nur die auslösenden Pathogene eliminiert, sondern autodestructive Schädigungen körpereigener Zellsysteme und Organe verursacht. (Werdan K 2005) Unabhängig von der auslösenden Ursache laufen im Rahmen des SIRS die Mediatorbildung und -freisetzung analog zu dem der Sepsis ab und manifestieren sich als mediatorinduzierte Multiorgan dysfunktion und Multiorganversagen. Die geschädigten Organe bzw. Funktionsstörungen werden in Tabelle 3 ersichtlich. Im Rahmen der frühen Reaktion spielen vor allem Interleukine und TNF- α eine besondere Rolle. Die Wirkung dieser primären Zytokine ruft eine Expressierung sekundärer Mediatoren hervor, was eine kaskadenartige Reaktion zur Folge hat. Hierbei sind vor allem NO, Metaboliten der Arachidonsäure und O₂- Radikale zu nennen. Von besonderem Interesse ist das Endothel, das in großen Mengen Mediatoren und NO freisetzt. Außerdem werden Adhäsionsmoleküle exprimiert, die für die Bindung und Extravasation von Entzündungszellen eine wichtige Rolle spielen. Durch die Störung dieser Komponenten kommt es zu einer Permeabilitätsstörung, einer überschießenden Vasodilatation und einer Ödembildung. Diese Reaktion wird durch eine insuffiziente Sezernierung von antiinflammatorischen Mediatoren verstärkt und nimmt somit überhand. (Nystrom 1998)

Da im Gegensatz zum infektions- assoziierten SIRS im Rahmen des kardiogenen Schocks zu Beginn keine systemische Infektion nachzuweisen ist, bezieht sich die Therapie auf das Ziel der hämodynamischen Stabilisierung und das Erreichen eines adäquaten zellulären O₂- Angebotes. (Reinhart, Brunkhorst et al. 2006) Hierbei stehen vor allem die Aufrechterhaltung des systemischen Blutdruckes und eine suffiziente Gewebsoxygenierung im Vordergrund. Das Ziel der Blutdruckstabilisierung wird mit Hilfe von Volumentherapie und dem Einsatz von Katecholaminen realisiert. Zur Anwendung kommen hierbei kristalloide und kolloidale Lösungen, die in Abhängigkeit des arteriellen Mitteldrucks substituiert werden. Dadurch kommt es zu einer Optimierung der myokardialen Vorlast, Erhöhung des HZV und des systemische Sauerstoffangebotes. (Roberts, Alderson et al. 2004) Weitere Zielgrößen stellen das Laktat, die Diurese und die zentralvenöse Sättigung dar, die einen Wert größer 70 betragen sollte. (Rivers, Coba et al. 2008) Bei Verifizierung genannter Parameter muss allerdings eine Volumenüberladung des Körpers und im Falle eines kardiogenen Schocks des Herzens vermieden werden. Dies kann mit Hilfe von Echokardiographie und invasivem hämodynamischen Monitoring sichergestellt werden. Die Anwendung von Katecholaminen ist laut der Deutschen Sepsisgesellschaft differenziert zu betrachten. Nach Ausgleich des Volumenbedarfs und immer noch anhaltendem reduziertem HZV sollte Dobutamin zur Anwendung kommen. Bei weiterhin bestehender Hypotension sollte ein Vasopressor mit in die Therapie eingebunden werden. Mittel der Wahl ist hierbei Noradrenalin. Die Verwendung von Adrenalin, Phosphodiesterasehemmern und Vasopressin sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen genau bedacht werden. (Reinhart, Brunkhorst et al. 2006) Die

hämodynamischen Eigenschaften der zur Anwendung kommenden Katecholamine stellt Tabelle 4 dar.

Tab.4: Hämodynamische Effekte der Katecholamine

	HF	HZV	Kontraktilität	SVR	PVR	PaO ₂ /FiO ₂	Laktat
Dobutamin	↑	↑↑↑	↑	↓	↓	↑↓	↓
Noradrenalin	↑↓	↑	↑	↑↑	↑↓		↓
Dopamin							
0-3 µg/kg/min	↑	↑	↑	↓	↓	↓	
3-8 µg/kg/min	↑	↑↑	↑	↓	↓		
> 8 µg/kg/min	↑	↑↑	↑	↑	↑↓		
Adrenalin	↑	↑↑	↑	↑			↑

Zur Aufrechterhaltung der Oxygenierung der Organe spielt abgesehen von der erwähnten Perfusion auch die Ventilation eine entscheidende Rolle. Die Lunge ist nicht nur das zentrale Atmungsorgan, sondern auch einer der Hauptschädigungsorte des SIRS bzw. der Sepsis. Die periphere Sauerstoffsättigung sollte 90 % nicht unterschreiten. Ist dies dennoch der Fall und eine muskuläre Erschöpfung absehbar oder eine Tachypnoe festzustellen, so sollte großzügig intubiert und maschinell beatmet werden. (Reinhart, Brunkhorst et al. 2006) Hierbei hat sich die Verwendung von kleinen Tidalvolumina, hohen Atemfrequenzen und der Verwendung eines PEEP als Vorteil herauskristallisiert.

1.3. Scoring

Scoringssysteme dienen heute in vielen Disziplinen der Medizin als Instrument zur Abschätzung und Objektivierung von Risiken und Outcome der Patienten. Besonders in der Intensivmedizin sind sie weit verbreitet. Im Verlauf wurden krankheitsspezifische Scores entwickelt, wie zum Beispiel für das Krankheitsbild der Sepsis, aber auch allgemeingültige Instrumente im Sinne der Mortalitätsabschätzung. Hierbei können verschiedene Scoresysteme Anwendung finden. (siehe Tabelle 5) Hiermit wird eine quantitative Aussage über den Schweregrad einer Erkrankung, deren Prognose und Verlauf gemacht, um von der subjektiven Sichtweise eines Arztes zu einer objektiven Aussage zu kommen. Hier soll im speziellen auf folgende Scores eingegangen werden:

Tab.5: Scores für Multiorgandysfunktion und MOV (Pilz and Werdan 1998)

Allgemeine Schweregrad- Scores
APACHE II
APACHE III
SAPS II
Sepsis- Scores
Elebute- Stoner (Servery of Sepsis Grading)
Sepsis Score
MOD- Scores
SOFA
MOD

1.3.1. APACHE II- Score

Die von Knaus et al. entwickelten Scoringsysteme dienen der Mortalitätsabschätzung von Patienten und der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Patientenkollektiven und Therapieregimen. (Knaus, Draper et al. 1985) Grundlage dieser Systeme ist der 1981 entwickelte APACHE- Score. (Knaus, Draper et al. 1983; Wagner, Draper et al. 1984)

Beim, weltweit am meisten angewandten, APACHE II werden Punkte auf 12 verschiedene physiologische Parameter vergeben, wobei jeweils der schlechteste Wert in die Bewertung eingeht. Dazu addiert werden Punkte für das Patientenalter und den vorher bereits bestehenden Gesundheitsstatus. Die Summe ergibt einen Wert zwischen 0 und 71. In der Originalevaluation wurde ersichtlich, dass ein Anstieg des Zahlenwertes um jeweils 5 Punkte einen signifikanten Anstieg in der Mortalität nach sich zog. So war diese bei einem Wert von 0 bis 4 1,9 %; 3,9% bei 5-9 und bei 35 oder mehr Punkten 84 %. Außerdem konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines septischen Schocks ein Wert größer 40 immer den Tod des Patienten zur Folge hatte. (Knaus, Draper et al. 1985) (siehe Anhang)

1.3.2. APACHE III-Score

Dieses 1991 entwickelte Scoringelement stellt die Fortführung des bewährten APACHE II- Systems dar. Knaus und seine Mitarbeiter versuchen, mit Hilfe einer Neuvalidierung das APACHE II, eine Erhöhung der Vorhersage der Letalitätswahrscheinlichkeit und eine Verbesserung der Klassifikation der Erkrankungsschwere zu erzielen. (Knaus, Wagner et al. 1991; von Bierbrauer, Riedel et al. 1998) Hierbei werden die zu betrachtenden physiologischen Parameter auf 17 erhöht und es findet eine Addition von gewerteten Komorbiditäten statt. So erhält man maximal 299 Punkte. Wie beim APACHE II zeigt sich auch hier bei Erhöhung des Scorewertes um 5 Punkte ein signifikant höheres Letalitätsrisiko. (Knaus, Wagner et al. 1991) Die Berechnung des Scores ist aber aufgrund der Fülle der zu erhebenden Daten weit komplexer als das Vorgängermodell, so dass es hierfür einer Unterstützung der speziellen Software bedarf. (Berechnung im Anhang)

1.3.3. Elebute/Stoner- Score

Das 1983 veröffentlichte Scoringsystem zielt vor allem auf Patienten mit systemischer Inflammation und/ oder Sepsis ab. (Elebute and Stoner 1983) Das System dient dazu, verschiedene Patienten in der Sepsis und Studien, die sich mit diesem Patientenkollektiel beschäftigen miteinander zu vergleichen. Hierzu greifen die Entwickler vier Gesichtspunkte der Sepsis auf und versehen diese mit gewichteten Punktwerten: Lokale Effekte der Infektion, Körpertemperatur, Sekundäre Sepsiseffekte und Laborparameter. Elebute und Stoner eruierten einen Wert von 20 Punkten, über dem es keine Survivor gab. (Elebute and Stoner 1983) Eine differenzierte Betrachtung des Scores wurde durch Grundmann et al.

vorgenommen. Dabei wurde zur Unterscheidung von septischen und nicht-septischen Patienten in einem chirurgischen Kollektiv der Scorewert 12 festgestellt. Außerdem wurde gezeigt, dass der Score aufgrund seiner Sensitivität und Spezifität geeignet ist, den Schweregrad einer Sepsis zu definieren. (Grundmann R 1988) (Scoringprotokoll im Anhang)

1.3.4. SOFA- Score

Der 1996 von J.-L. Vincent et al. entwickelte Score wurde unter folgenden Gesichtspunkten erarbeitet: 1. Die Entwicklung eines MODS oder MOV spiegelt einen kontinuierlichen, fortlaufenden Prozess wieder und ist kein singuläres Ereignis. 2. Der Score soll auf Grundlage einer Skala aufgebaut werden. 3. Der zeitliche Verlauf als die zentrale Rolle, aufgrund von Entwicklung der Organdysfunktionen, Multimodalität unter klinischen Bedingungen und einem größeren Verständnis für den Krankheitsverlauf und den Einfluss von therapeutischen Regimen. 4. Messung von objektiv und einfach zu messenden Parametern, die in jeder Klinik täglich verfügbar sind. Sie sollten unabhängig von der Therapie und zwischen den Patienten valide Aussagen liefern.

Hieraus ergab sich ein Score, der täglich durchgeführt wird und durch sechs Organparameter gekennzeichnet ist, die jeweils Werte zwischen 0 (normal) und 4 (hoch pathologisch) ergeben. (Vincent, Moreno et al. 1996) (Verteilung im Anhang)

1.3.5. SAPS II- Score

SAPS steht für „Simplyfied Acute Physiology Score“, ein von Jean- Roger Le Gall 1984 veröffentlichtes Schweregradklassifikationssystem, bei dem eine erneute Validierung und Weiterentwicklung im Jahre 1993 stattfand. Seither wird er als SAPS II benutzt. (Le Gall JR 1984; Le Gall, Lemeshow et al. 1993) Der SAPS entstand als Vereinfachung des APACHE, er arbeitet mit Daten, die als Routinemessgrößen täglich bei allen Patienten auf Intensivstationen erhoben werden. Im Unterschied zum APACHE, der außer für 34 physiologische Messwerte noch Punkte für Vorerkrankungen und Alter von Patienten vergibt, kommt der SAPS II mit der Bewertung von 12 physiologischen Messwerten aus. Außerdem werden das Patientenalter, der Aufnahmegrund und drei Krankheitsvariablen als Punktwerte hinzugefügt. Hierbei werden sämtlichen im SAPS II verwendeten physiologischen Messwerten ein Punktwert zugeordnet, wobei der Punktwert umso höher ausfällt, je mehr der gemessene Wert von der Norm abweicht. Wie beim APACHE- Score wird der jeweils, im Zeitverlauf von 24 Stunden gemessene, schlechteste Wert für die Einstufung herangezogen. Ein nicht erruierbarer Wert wird mit 0 bewertet. Die Vorteile dieses Systems erklären sich aus der einfachen und damit preiswerten Anwendung sowie der Zuverlässigkeit bei Verwendung von nur wenigen Messgrößen. (Le Gall JR 1984; Le Gall, Lemeshow et al. 1993) (Berechnung im Anhang)

2. Hypothesen und Fragestellungen

Der kardiogene Schock stellt ein Krankheitsbild dar, das trotz vieler Untersuchungen und Therapieversuchen nach wie vor eine Mortalität von 40-70 % aufweist. Therapeutische Neuerungen und Überarbeitung der bestehenden Konzepte konnte diese bis dato nicht signifikant reduzieren. In letzter Zeit rückte die lokal kardiale und systemische Inflammation immer mehr in den Vordergrund der Forschung, was durch pharmakologische Neuerungen untermauert wurde. Dennoch bleibt die Frage in welchem Rahmen die systemische Inflammation Einfluss auf das Outcome dieser Patientengruppe hat. Einen weiteren Punkt stellt die Einschätzung des möglichen Outcomes bei Aufnahme und im Verlauf des Klinikaufenthaltes dar. Hierzu sind in der Vergangenheit verschiedene Scoringssysteme entwickelt worden.

Die in dieser Studie erhobenen Daten dienen als Grundlage einer langfristig angelegten Dokumentation und Analyse von Patienten im kardiogenen Schock. Dazu soll die erstellte Datenbank ergänzt, bis in die Gegenwart erweitert und in die Zukunft fortgeführt werden, um daraus Prognosen, Therapievergleiche dieser Patienten und die daraus gewonnenen Erkenntnisse in die Verbesserung der Behandlung des kardiogenen Schocks einfließen zu lassen.

In Anbetracht der bestehenden Literatur stellen sich folgende Fragen:

1. Besteht in Fragen der Mortalität ein Unterschied in der systemischen Inflammation? Welchen Beitrag trägt diese dazu bei?
2. Gibt es ein signifikant überlegenes Scoringinstrument bei der Vorhersage des Outcomes und Verlaufes des kardiogenen Schocks?
3. Welcher der Betrachtungszeitpunkte ist besser für eine Mortalitätsabschätzung geeignet: Aufnahme- oder Maximalscore?
4. Bieten Scoringssysteme, die primär angelegt sind auf das MODS oder MOV auch im kardiogenen Schock eine verlässliche Aussage?
5. Können bestehende Scoringssysteme von einer Verbindung mit inflammatorischen Parametern profitieren?
6. Wie stellt sich die Sensitivität und Spezifität der Scoringinstrumente im Bezug auf die Mortalität dar?
7. Welchen Einfluss haben eine durchgeführte Levosimendantherapie, das Geschlecht, das Alter und eine stattgehabte Reanimation auf das Outcome?

3. Material und Methoden

3.1. Register

In der Klinik für Kardiologie der Medizinischen Klinik III der Universität Halle- Wittenberg wurden in der Zeit von Juni 2004 bis Juli 2005 45 Patienten mit der Diagnose „kardiogener Schock“ prospektiv, analog zur IABP-Schock-Studie in ein Register aufgenommen.

Als Einschluss in die Studie galten die von Hochman et al. vorgegeben Kriterien:

Tab.6: Einschlusskriterien der Studie (Califf and Bengtson 1994; Reynolds and Hochman 2008)

Herzindex (HI in l/min./m ²) kleiner 2,2
Systolischer Blutdruck kleiner 90 mmHg über mehr als 30 Min., bzw. der Bedarf an Katecholaminen oder IABP, um den systolischen Blutdruck größer 90 mmHg zu halten
Pulmonalkapillärer Verschußdruck (PCWP) größer 15 mmHg
Verminderte Organperfusion, die durch eine verminderte kardiale Auswurfleistung begründbar ist

Ausgeschlossen aus der Studie wurden die Patienten, die oben genannte Kriterien nicht erfüllten und diejenigen, die im Verlauf einer chirurgischen Versorgung bedurften. Das Register wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt.

3.2. Case report forms und Verlauf

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf einem standardisierten Protokoll vom Aufnahmetag (Tag 0) bis einschließlich Tag 4 nach begleitet. Dieses sah die in Tabelle 7 entnehmbaren Untersuchungs- und Messzeitpunkte vor.

Tab.7: Studienprotokoll; Mess- und Untersuchungszeitpunkte

Zeitpunkt	vor HK	nach HK	6h nach HK	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
Blutentnahme	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Tages CRF				x	x	x	x	x
Scoring				x	x	x	x	x
Routinelabor				x	x	x	x	x

Das CRF wurde analog des Ablaufplans erstellt.

Dabei wurden während der Aufnahme folgende Daten erhoben:

- Stammdaten des Patienten (Geschlecht, Alter, Codierungs-Nr., usw.)
- Wichtige Vorkommnisse (vorh. Therapie, Reanimation, Kammerflimmern)
- Vorerkrankungen und vorhandene Medikation

- Aufnahmebefunde und deren Verlauf im sechsstündigen Abstand
- Therapeutisches Regime bei Herzinfarkt und stattgefundenere Revaskularisierungstherapie
- Beatmungsparameter bei maschinell beatmeten Patienten, außerdem Blutgasanalysen im Abstand von sechs Stunden
- Platzierung einer IABP

An den Folgetagen (Tag 1- 4) wurde festgehalten:

- Laborparameter (siehe unten)
- Ggf. Beatmungsparameter
- Katecholamin- und Levosimendantheapie
- Stündliche Urinproduktion, Bilanz und ggf. Dialysebilanz
- Hämodynamikparameter (HZV, HI, SVR, PCWP, PAP usw.)
- Berechnete Scores (siehe unten)

3.3. Bestimmung der hämodynamischen Parameter

Wie in der Einleitung erwähnt findet die Messung und Berechnung der hämodynamischen Parameter mit Hilfe eines Swan- Ganz- Katheters der Firma Edwards Lifesciences® (Nr.: 131F7- Standard Four Lumen Catheter) statt. Dieser wird in eine zentrale, suprakardiale Vene eingebracht und unter EKG- und Druckkontrolle in einen Ast der Arteria pulmonalis vorgeschoben. Hier kann der PAP gemessen werden. Durch Okklusion des oben genannten Astes, mit Hilfe eines distal am Katheter angebrachten Ballons, kann der PCWP gemessen werden. Außerdem wird auf Grundlage der Thermodilutionsmethode das Herzminutenvolumen bestimmt. Unter zu Hilfenahme verschiedener anderer Messwerte (ZVD, MAP usw.) lassen sich folgende für die Untersuchung wichtige Werte errechnen:

Tab.8: gemessene hämodynamische Parameter und deren Berechnung

Parameter	Berechnungsformel	Einheit
HI	$HMV \times \text{Körperoberfläche}^{-1}$	$l \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$
SVR	$MAP - ZVD \times HZV^{-1} \times 80$	$\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$
PVR	$PAP - PCWP \times HZV^{-1} \times 80$	$\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$
SVRI	$MAP - ZVD \times HI^{-1} \times 80$	$\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{m}^2 \times \text{cm}^{-5}$
PVRI	$PAP - PCWP \times HI^{-1} \times 80$	$\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{m}^2 \times \text{cm}^{-5}$
SVI	HZV / HF	$\text{ml} / \text{Schlag} \times \text{m}^2$

3.4. Blutentnahmen und Scoring

3.4.1. Die Blutentnahmen

Die Blutentnahmen wurden ebenfalls analog dem Ablaufplan vorgenommen. Hierbei wurden

für mögliche Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt 40 ml Vollblut entnommen. Diese wurden in je zwei Sarstedt Monovetten EDTA und Serum zu je 9 ml gefüllt. Anschließend wurden diese zehn Minuten bei 7200U/Min. zentrifugiert. Das gewonnene Serum und Plasma wurde milliliterweise in 2ml Sarstedt Mikro-Schraubröhrchen abpipettiert (Art.Nr.: 72.609). Schließlich wurden die Schraubröhrchen in Boxen nach Patient und Entnahmezeitpunkt geordnet und bei - 80°C eingefroren. Ein kleiner Teil des EDTA-Blutes wurde für die Durchführung eines Cardioprofiler™ bzw. Profiler S.O.B.™ Test Devices verwendet. Unter Einbeziehung eines Triage® Meter Plus der Firma Biosite konnten folgende bestimmt werden:

Profiler S.O.B.™	Troponin I (ng/ml), D- Dimere (ng/ml), Myoglobin (ng/ml), CK-MB (ng/ml) und BNP (pg/ml)
Cardioprofiler™	Troponin I (ng/ml), Myoglobin (ng/ml), CK- MB (ng/ml) und BNP (pg/ml)

Folgende Werte wurden an den Tagen 0 bis 4 um 5 Uhr im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle/Saale bestimmt: Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kalzium (mmol/l), Harnstoff (mmol/l), Kreatinin (mmol/l), Bilirubin gesamt ($\mu\text{mol/l}$), Gamma- GT ($\mu\text{mol/l*s}$), ASAT ($\mu\text{mol/l*s}$), ALAT ($\mu\text{mol/l*s}$), alkalische Phosphatase ($\mu\text{mol/l*s}$), Lipase ($\mu\text{mol/l*s}$), Amylase ($\mu\text{mol/l*s}$), Cholinesterase ($\mu\text{mol/l*s}$), LDH ($\mu\text{mol/l*s}$), Albumin (g/l), Glukose (mmol/l), Laktat (mmol/l), Quick (%), PTT (sek.), TZ (sek.), AT III (%), Fibrinogen (g/l), D-Dimere (mg/l), Erythrozyten (Tpt/l), Hämoglobin (mmol/l), Hämatokrit (l/l), Leukozyten (Gpt/l), Thrombozyten (Gpt/l), CRP (mg/l), IL-6 (pg/ml), PCT (ng/ml), NSE ($\mu\text{g/l}$), TSH (mU/l), T_3 (nmol/l), T_4 (nmol/l), fT_3 (pmol/l), fT_4 (pmol/l), Cortisol (nmol/l) und Cholesterin gesamt (mmol/l). Analog der klinischen Routine wurden um 5 Uhr, 12 Uhr, 18 Uhr und 0 Uhr PTT (s), Myoglobin ($\mu\text{g/l}$), CK ($\mu\text{mol/l*s}$), CK- MB ($\mu\text{mol/l*s}$) und Troponin I (ng/ml) bestimmt.

Außerdem wurde täglich mehrfach eine arterielle Blutgasanalyse mit Hilfe eines Radiometers ABL 725 durchgeführt, bei denen der pH- Wert, pO_2 (kPa), pCO_2 (kPa), Baseexcess (mmol/l), HCO_3^- (mmol/l), SpO_2 (%), CO- Hb (%), Methämoglobin (%), Hämoglobin (mmol/l), Hämatokrit (%), Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kalzium (mmol/l), Chlorid (mmol/l), Laktat (mmol/l), Glukose (mmol/l) und die Anionen Gap_c und K^+_c (mmol/l) ermittelt wurden.

3.4.2. Das Scoring

Mit Hilfe der im Rahmen der täglichen Laboranalyse und Erfassung der Routineparameter gewonnenen Daten wurden die Patienten verschiedenen Scoring- Systemen zugeführt. Hierbei wurden der Elebute- Stoner- Score, der SOFA- Score, der SAPS II- Score und der Apache II- und III- Score ermittelt. Die Grundlage der einzelnen Systeme ist im Anhang aufgeführt.

3.5. Die Datenbank und Auswertung

Alle erhobenen Werte und Daten wurden in eine Datenbank eingegeben, die mit Hilfe von Microsoft® Access 2003 erstellt wurde. (siehe Anhang- Abbildung A1-A6) Die Daten wurden analog zum oben ersichtlichen Studienablauf täglich übertragen. Patientenbezogene Daten wurden anonymisiert und ebenso wie Aufnahmebefunde, Stammdaten, Herzkatheterbefunde, Vorerkrankungen usw. der Datenbank hinzugefügt. Die hinterlegten Daten ließen sich problemlos durch Abfragens im Microsoft® Access 2003 in das Programm SPSS® 16.0 überführen. Quantitative Größen wie Alter und BMI sowie die untersuchten Scores wurden beschreibend anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen dargestellt und mittels Kolmogorov- Smirnov- Test oder Shapiro- Wilk- Test auf Normalverteilung geprüft. Zur weiteren statistischen Analyse wurden der Verteilung entsprechende Verfahren gewählt. Um die Veränderung der Scores im zeitlichen Verlauf auf Signifikanz zu prüfen wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen eingesetzt, die es zusätzlich erlaubten, Faktoren wie Tod, Reanimation, Geschlecht oder Levosimendan- Therapie einzubeziehen. Im Falle signifikanter Globaleffekte (Veränderung im Beobachtungszeitraum) erfolgten Post- Hoc- Paarvergleiche mittels linearer Kontraste. Anhand von Fehlerbalkendiagrammen wurden die Ergebnisse grafisch dargestellt. Eine ROC- Analyse wurde eingesetzt, um für die fünf untersuchten Scores Apache II und III, Elebute, SOFA und SAPS Cut-Off-Werte zu ermitteln, die eine Eingrenzung der Überlebenschance zum Zeitpunkt der Aufnahme und des Maximalwertes anhand der Scores erlaubten. (Hanley and McNeil 1983) Eine ROC = 0,5 bedeutet, dass das gefundene logistische Regressionsmodell genauso gut wie die Ergebnisse eines Münzwurfes ist. Wenn die AUC der ROC 0,7-0,8 ist kann man von einer akzeptablen Diskrimination sprechen, bei 0,8 = ROC < 0,9 von einer sehr guten und ROC > 0,9 von einer hervorragenden Diskrimination. Der Zusammenhang zwischen IL- 6, PCT, SVRI und Tod, Reanimation, Levo- Therapie und Geschlecht wurde der Verteilung entsprechend mit dem U-Test nach Mann und Whitney oder dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Darüber hinaus erfolgte eine Korrelationsanalyse nach Spearman für IL-6 und PCT mit den untersuchten Scores sowie eine Korrelationsanalyse nach Pearson für SVRI mit den fünf untersuchten Scores im Beobachtungsverlauf. Bezüglich des Korrelationskoeffizienten [r] wurde die Einteilung nach Brosius angewandt. (Brosius 1998) Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS für Windows, Version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL). Zur graphischen Darstellung wurde ebenfalls Microsoft® Excel 2003 und SPSS für Windows, Version 16 verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung des Patientenkollektives

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 in der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Halle- Wittenberg 45 Patienten mit der Diagnose eines infarktbedingten kardiogenen Schocks eingeliefert. Vier Patienten wurden ausgeschlossen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten:

- drei Patienten, die kurz nach Ankunft zur chirurgischen Intervention in die Klinik für Herz- Thorax- Chirurgie überwiesen wurden und
- ein Patient, der als Ursprung des kardiogenen Schocks ein long- QT- Syndrom aufwies.

Alle anderen 41 Patienten zeigten als auslösenden Faktor einen STEMI bzw. NSTEMI und bilden somit die zu untersuchende Gesamtheit.

Geschlechtsspezifisch teilt sich diese in einen Anteil von 15 Frauen, was 37 % und einem Anteil von 26 Männern, was 63 % entspricht und der Abbildung 10 entnommen werden kann.

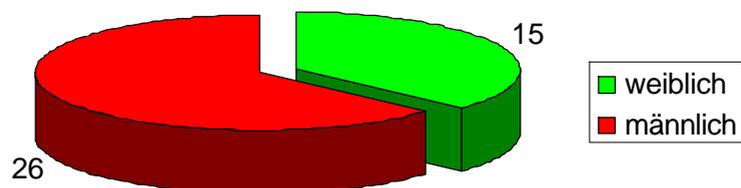


Abb. 10: Geschlechterverteilung der Studienpopulation

4.1.1. Altersstruktur

Das Alter des Patientenkollektives verteilte sich wie folgt:

(siehe Abb. 11, 12 und Tab.9)

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektives war zum Aufnahmezeitpunkt 67,4949 Jahre (Median: 70,0 Jahre), wobei es einen geschlechtspezifischen Unterschied zu Gunsten der weiblichen Patienten

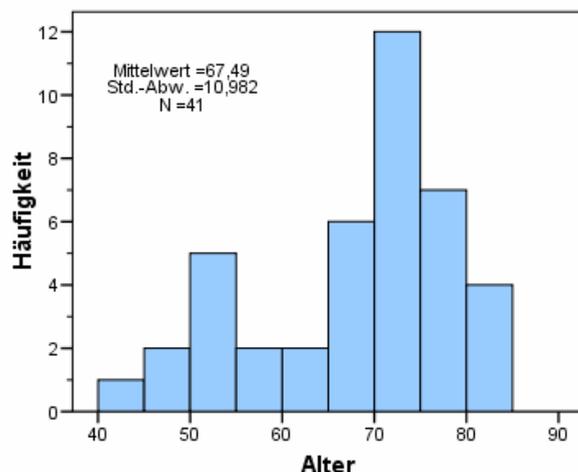


Abb.11: Altersstruktur der Studienpopulation

von 3,44 Jahren gab. Die Männer waren im Durchschnitt 66,23 Jahre (Median: 69,5 Jahre), die Frauen 69,67 Jahre (Median: 76 Jahre). Die Minimal- und Maximalwerte waren nahezu gleich, so waren diese bei den Männern 43 und 84 Jahre, bei den Frauen 46 und 85 Jahre. Beim Vergleich der Altersverteilung der Survivor mit den Non-Survivor zeigt sich eine Differenz von 5,87 Jahren (Median: 6,00 Jahre). Auch hier zeigt sich im Vergleich der Minimal- und Maximalwerte nahezu kein Unterschied.

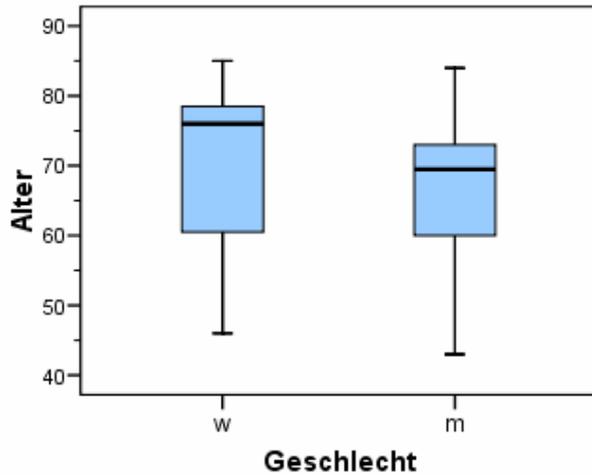


Abb.12: Geschlechtsspezifisch Altersverteilung (NS)

Tab.9: Altersverteilung in Abhängigkeit des Geschlechts und Überlebens

Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile			
						25.	50. (Median)	75.	
w	Alter	15	69,67	12,48	46	85	55,00	76,00	79,00
m	Alter	26	66,23	10,061	43	84	59,25	69,50	73,25
Überleben									
Survivor	Alter	23	64,91	11,91	43	84	54,00	66,00	76,00
Non-Survivor	Alter	18	70,78	8,94	46	85	68,75	72,00	75,25
Gesamt	Alter	41	67,49	10,98	43	85	58,50	70,00	75,50

4.1.2. Mortalität

Im Zeitrahmen der Beobachtung des Patientenkollektives war eine Sterblichkeit von 43,9 % zu verzeichnen. Geschlechtsspezifisch zeigte sich bei den Frauen eine Mortalität von 40 %, bei den Männern von 46,20 %. (siehe Abb. 13 und Tab. 10) Im Bezug auf den Altersunterschied zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten zeigt sich ein

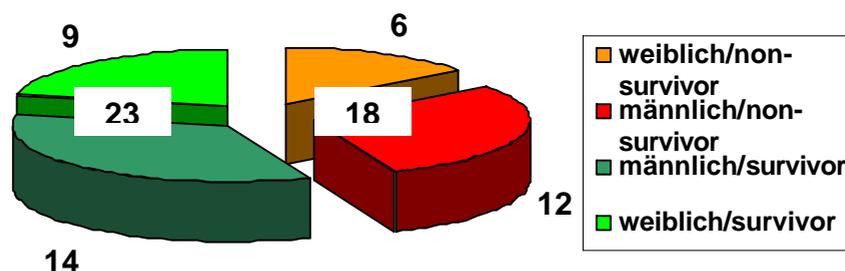
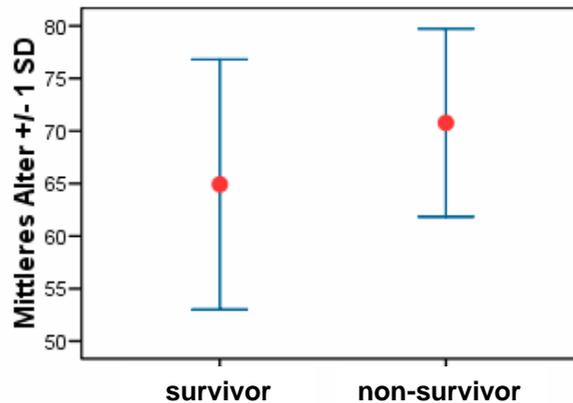


Abb. 13: Gesamt- und geschlechtsspezifische Mortalität

Tab.10: geschlechtsspezifische Mortalität (NS)

		Geschlecht		Gesamt
		w	m	
non-survivor	nein	9 (60,0%)	14 (53,8%)	23 (56,1%)
	ja	6 (40,0%)	12 (46,2%)	18 (43,9%)

Trend, allerdings lässt sich keine Signifikanz nachweisen. (t-Test für unabhängige Stichproben, $p=0,079$; Abbildung 14)

Abb.14:Mortalitätsunterschied im Bezug auf Lebensalter; $p= 0,079$

4.1.3. Risikofaktoren

Die typischen Risikofaktoren einer kardiovaskulären Erkrankung wurden im Rahmen der Aufnahmeanamnese erfasst. (Heidrich, Wellmann et al. 2003)

Hierbei zeigte sich folgende Verteilung (siehe Tabelle 11):

Tab.11: Verteilung von Risikofaktoren nach Geschlecht

		Geschlecht		Gesamt	Signifikanz (p-Wert)
		w	m		
Nikotinabusus	nein	13 (86,7%)	19 (73,1%)	32 (78,0%)	0,470
	ja	2 (13,3%)	7 (26,9%)	9 (22,0%)	
Hypertonus	nein	5 (33,3%)	10 (38,5%)	15 (36,6%)	0,115
	ja	10 (66,7%)	16 (61,5%)	26 (63,4%)	
Hypercholesterinämie	nein	13 (86,7%)	20 (76,9%)	33 (80,5%)	0,429
	ja	2 (13,3%)	6 (23,1%)	8 (19,5%)	
Diabetes	nein	3 (20,0%)	14 (53,8%)	17 (41,5%)	0,732
	ja	12 (80,0%)	12 (46,2%)	24 (58,5%)	
Z.n. Infarkt	nein	12 (80,0%)	19 (73,1%)	31 (75,6%)	0,467
	ja	3 (20,0%)	7 (26,9%)	10 (24,4%)	
Herzinsuffizienz	nein	10 (66,7%)	14 (53,8%)	24 (58,5%)	0,732
	ja	5 (33,3%)	12 (46,2%)	17 (41,5%)	
Gesamt		15 (100,0%)	26 (100,0%)	41 (100%)	

In Zusammenschau der Daten aus Tabelle 11 ist vor allem der geschlechtsspezifische Unterschied beim Diabetes mellitus auffällig. Hierbei zeigen die Frauen 80 %, wohin gegen die Männer nur 46,2 % aufweisen. In den folgenden beiden Tabellen (Tab. 12 und 13) wird die Gewichtsverteilung der Population aufgezeigt. Hierbei sieht man in der weiblichen Subgruppe einen Durchschnitts- BMI von 31,4 kg/m², was einer Adipositas entspricht. In der Gruppe der Männer liegt dieser bei 28,7 kg/m², was einer Präadipositas entspricht. Ein Zusammenhang mit dem Alter ist bei diesem Parameter nicht ersichtlich.

Tab.12: BMI-Verteilung nach Geschlecht

Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile			
						25.	50. (Median)	75.	
w	BMI	15	31,42	6,72	22,3	44,3	26,11	30,920	36,69
m	BMI	26	28,72	5,30	20,7	46,9	25,00	28,090	31,21
Gesamt	BMI	41	29,71	5,93	20,7	46,9	25,20	29,00	33,00

Tab.13: BMI-Verteilung nach Mortalität

non-survivor	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile			
						25.	50. (Median)	75.	
nein	BMI	23	29,19	6,01	21,0	44,3	24,80	27,78	31,86
ja	BMI	18	30,38	5,92	20,7	46,9	25,63	30,43	33,30

Legt man den Maßstab der Deutschen Adipositas- Gesellschaft an und teilt das Kollektiv bei einem BMI von 25 kg/m², was der Grenze zum Übergewicht entspricht, so zeigt sich sowohl in der Verteilung innerhalb der Population (24,4 % zu 75,6 %) als auch der Mortalität eine deutlicher Unterscheid zu Ungunsten der Gruppe mit BMI größer 25 kg/m². Dies kann der Tabelle 14 entnommen werden.

Tab.14: BMI-Grenze von 25 kg/m² und Mortalitätsunterschied keine Abhängigkeit nachweisbar (Exakter Fisher-Test, p=0,467)

			Ereignis Tod		Gesamt
			survivor	non-survivor	
BMI	<25	Anzahl (%)	7 (30,4)	3 (16,7)	10 (24,4)
	>25	Anzahl (%)	16 (69,6)	15 (83,3)	31 (75,6)
Gesamt		Anzahl (%)	23 (100)	18 (100)	41 (100)

Eine Betrachtung der Summe aller Risikofaktoren eines Patienten und der Vergleich der einzelnen Gruppen zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und der Mortalität. Siehe Abbildung 15 und Tabelle 15.

Tab.15: Zusammenhang: Anzahl der Risikofaktoren und Mortalität

Anzahl Risikofaktoren		Ereignis Tod		Gesamt
		survivor	non-survivor	
0	Anzahl (%)	2 (8,7)	1 (5,6)	3 (7,3)
1	Anzahl (%)	2 (8,7)	6 (33,3)	8 (19,5)
2	Anzahl (%)	4 (17,4)	6 (33,3)	10 (24,4)
3	Anzahl (%)	11 (47,8)	3 (16,7)	14 (34,1)
4	Anzahl (%)	4 (17,4)	2 (11,1)	6 (14,6)
Gesamt	Anzahl (%)	23 (100)	18 (100)	41 (100)

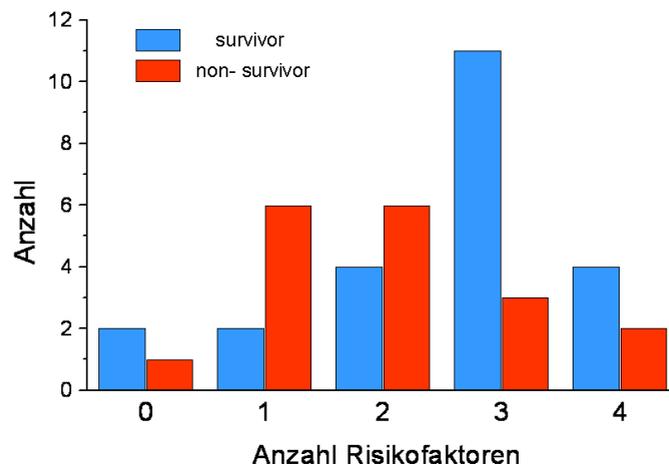


Abb.15: Anzahl der Risikofaktoren im Bezug auf Überleben

4.1.4. Therapieverfahren

Das therapeutische Regime dieses komplexen Krankheitsbildes begann schon meist vor der Aufnahme ins UKH und den Einschluss in die Studie. Anhand der Tabelle 16 ist ersichtlich, dass der Großteil der Patienten (78 %) bereits bei Aufnahme intubiert und maschinell beatmet war. Auch mit Hilfe von Reanimation (34,1%), Lysetherapie (29,3%) und PTCA (12,2%) wurde versucht den Patienten zu stabilisieren.

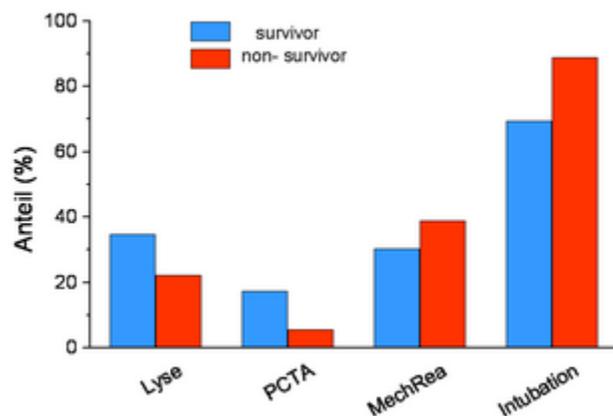


Abb.16: Maßnahmen vor Einschluss im Bezug auf Überleben

Eine Betrachtung des Überlebensvorteils, durch diese Maßnahmen vor Einschluss, bringt jedoch kein signifikantes Ergebnis (siehe Abbildung 16).

Tab.16: Therapieverfahren im geschlechtsspezifischen Vergleich

			Geschlecht		Gesamt
			weiblich	männlich	
Lysetherapie	nein	Anzahl (%)	9 (60,0)	20 (76,9)	29 (70,7)
	ja	Anzahl (%)	6 (40,0)	6 (23,1)	12 (29,3)
PTCA	nein	Anzahl (%)	13 (86,7)	23 (88,5)	36 (87,8)
	ja	Anzahl (%)	2 (13,3)	3 (11,5)	5 (12,2)
Reanimation	nein	Anzahl (%)	12 (80,0)	15 (57,7)	27 (65,9)
	ja	Anzahl (%)	3 (20,0)	11 (42,3)	14(34,1)
Intubation	nein	Anzahl (%)	6 (40,0)	3 (11,5)	9 (22,0)
	ja	Anzahl (%)	9 (60,0)	23 (88,5)	32 (78,0)
Gesamt		Anzahl (%)	15 (100)	26 (100)	41 (100)

Nach Aufnahme an der MLU, Halle-Wittenberg wurden folgende Therapiestrategien angewandt:

- Herzkatheteruntersuchung: 98 % (entspricht 40 Patienten)
- Implantation einer IABP: 75,6% (entspricht 31 Patienten)
- Maschinelle Beatmung: 75,6% (entspricht 31 Patienten)
- PTCA: 70,7% (entspricht 29 Patienten)
- Stent- Implantation: 65,9% (entspricht 27 Patienten)
- Levosimendantherapie: 43,9% (entspricht 18 Patienten)
- Reanimation: 39% (entspricht 16 Patienten)
- Nierenersatzverfahren: 24,2% (entspricht 8 Patienten)
- Lysetherapie: 9,8% (entspricht 4 Patienten)

Bei Betrachtung der Mortalität der einzelnen Therapieformen wird ersichtlich, dass diese nahezu der des Gesamtkollektives von 43,9% entspricht. So beträgt die Mortalität innerhalb der IABP- Gruppe 41,9%, in der PTCA- Gruppe 44,8% und in der Lyse- Gruppe 50%. Von dieser abweichend ist

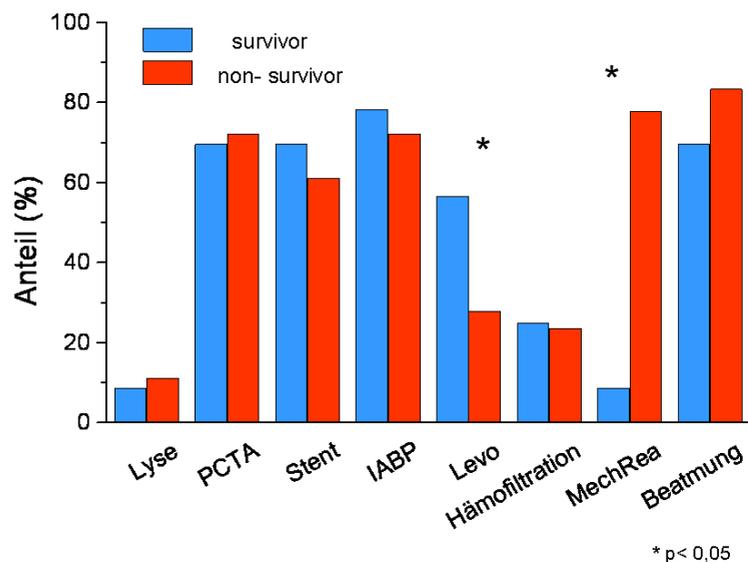


Abb.17: Maßnahmen nach Einschluss im Bezug auf Überleben

auffällig und signifikant unterschiedlich die Gruppe derer, die mit Levosimendan (Mortalität = 27,8%) therapiert wurden und diese, die Reanimiert (Mortalität = 77,8%) werden mussten. (siehe Abbildung 17)

4.2. Scoringsysteme

In verschiedenen Studien wurden bisher Scoringsysteme auf verschiedene Krankheitsbilder validiert. Im Rahmen des kardiogenen Schocks wurde bis dato hauptsächlich der APACHE II verwendet. In folgendem Kapitel sollen der APACHE II, APACHE III, Elebute-Stoner, SOFA und SAPS II auf das Patientenklientel und deren Prognose abgebildet werden.

4.2.1. APACHE II

Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $27,1 \pm 9,1$ bzw. $29,1 \pm 8,4$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese mit $33,2 \pm 8,4$ und $36 \pm 7,2$ bedeutend höher. Deskriptiv lässt sich eine Signifikanz von $p=0,035$ für den Aufnahmescore und $p=0,009$ für den Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen. Siehe hierzu Tabelle 17. Bei Unterteilung der Scoringwerte in Gruppen von jeweils 5 Punkten und der Verknüpfung mit dem Aufnahme- bzw. dem Maximalscore im Verlauf, zeigt sich im Bezug auf die Mortalität aus Tabelle 18 und 19 entnehmbares Bild.

Tab. 17: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des APACHE II ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tod	Ausgangsscore	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
nein	Apache II	27,09*	9,095	12	39	21,00	29,00	33,00
ja	Apache II	33,24*	8,363	18	46	27,50	34,00	40,00
Maximalscore								
nein	Apache II	29,09**	8,361	14	42	21,00	30,00	38,00
ja	Apache II	36,00**	7,246	21	48	30,50	35,00	42,00

Tab.18: APACHE II Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität

Apache II Oh	Tod		Gesamt
	nein	ja	
11-15	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
16-20	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)
21-25	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
26-30	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
31-35	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
36-40	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
>40	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Tab.19: APACHE II maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität

Apache II Max.	Tod		Gesamt
	nein	ja	
11-15	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
16-20	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
21-25	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (100,0%)
26-30	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)
31-35	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100,0%)
36-40	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)
>40	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Der APACHE II verringert sich signifikant im zeitlichen Verlauf (ANOVA für Messwiederholungen, $p=0,001$; siehe Abbildung 18).

Es lässt sich zusätzlich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod und Reanimation nachweisen. Die Reanimation wirkt sich signifikant auf die Veränderung des APACHE II im Verlauf aus (Wechselwirkungen, $p=0,009$), weiterhin unterscheidet sich der APACHE II signifikant zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen (Zwischensubjekteffekt, $p=0,017$; Abbildung 19).

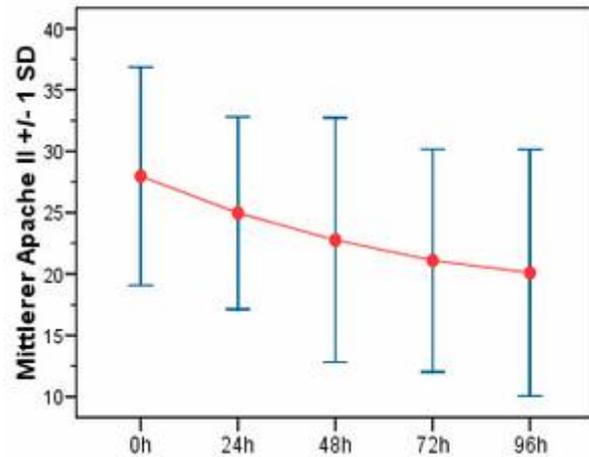


Abb.18: APACHE II im zeitlichen Verlauf; $p=0,001$

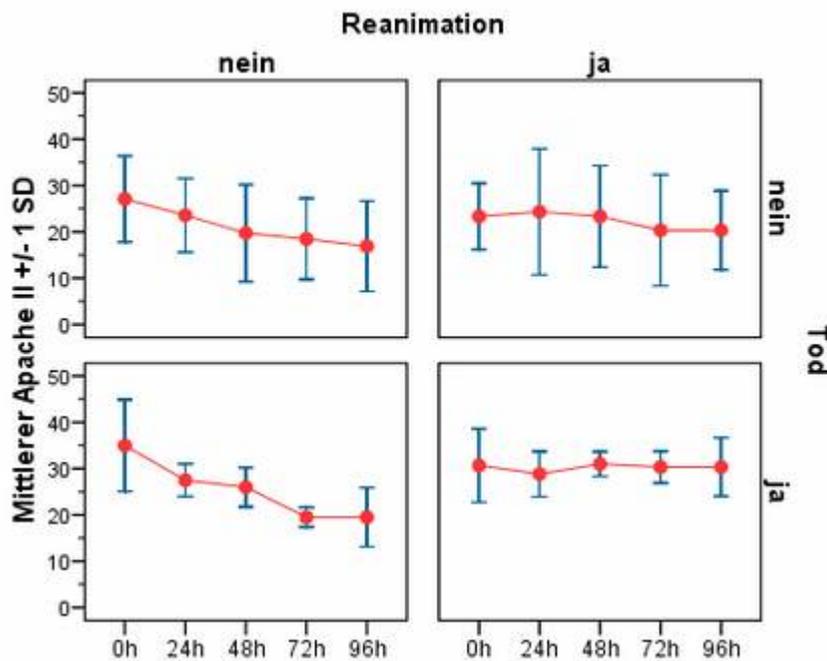


Abb.19: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und APACHE II im Verlauf; Signifikant: Rea/nicht Rea ($p=0,009$) und survivor/non-survivor ($p=0,017$)

Ein Einfluss des Geschlechts zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,026$). Die Levosimendan- Therapie konnte dies nicht nachgewiesen werden. (siehe Anhang)

Bei Betrachtung der ROC- Analyse der Aufnahme- und Maximalscores zeigt sich eine höhere Sensitivität für den Maximalwert (70,6% zu 64,7%). Auch die AUC der ROC ist für den Maximalscore aussagekräftiger (0,726 zu 0,691). Die zugehörige graphische Darstellung der ROC- Kurven ist in Abbildung 20 und 21 zu sehen.

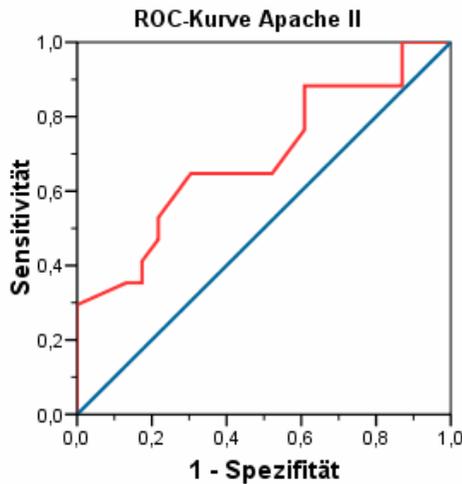


Abb.20: ROC-Kurve des APACHE II zum Zeitpunkt 0 h; AUC 0,691

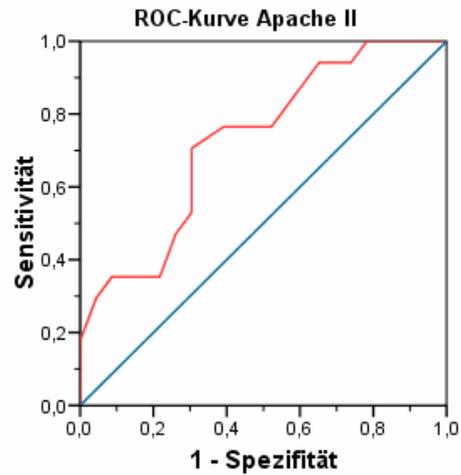


Abb.21: ROC-Kurve des maximalen APACHE II ; AUC 0,726

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 20 ersichtlich.

Tab.20: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des APACHE II bei Aufnahme- und Maximalscore

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC	95%-CI (AUC)
Apache II-Aufnahme	31,5	64,71%	69,57%	0,691	0,520-0,861
Apache II-Maximal	32,5	70,59%	69,57%	0,726	0,569-0,883

4.2.2. APACHE III

Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $96,4 \pm 33,9$ bzw. $104,4 \pm 29,9$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese mit $127,9 \pm 26,8$ und $139,2 \pm 23,0$ bedeutend höher. Deskriptiv lässt sich eine Signifikanz von $p=0,003$ für den Aufnahmescore und $p<0,001$ für den Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen. Siehe hierzu Tabelle 21

Tab. 21: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des APACHE III, * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Tod	Ausgangsscore	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
nein	Apache III	96,35*	33,998	29	167	66,00	96,00	121,00
ja	Apache III	127,94*	26,836	84	172	108,50	127,00	147,00
Maximalscore								
nein	Apache III	104,35**	29,870	63	167	83,00	102,00	122,00
ja	Apache III	139,24**	23,042	87	172	123,50	132,00	161,50

Bei Unterteilung der Scoringwerte in Gruppen von jeweils 20 Punkten und der Verknüpfung mit dem Aufnahme- bzw. dem Maximalscore im Verlauf, zeigt sich im Bezug auf die Mortalität folgendes Bild:

Tab.22: APACHE III Punktwerte bei Aufnahme- Vergleich mit der Mortalität

Apache III 0h	Tod		Gesamt
	nein	ja	
21-40	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
41-60	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
61-80	4 (60,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
81-100	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
101-120	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
121-140	4 (33,3%)	8 (66,6%)	12 (100,0%)
141-160	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
161-180	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Tab.23: APACHE III maximaler Punktwert- Vergleich mit der Mortalität

Apache III Max.	Tod		Gesamt
	nein	ja	
61-80	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
81-100	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
101-120	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100,0%)
121-140	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13 (100,0%)
141-160	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
161-180	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Der Apache III verringert sich signifikant im zeitlichen Verlauf (ANOVA für Messwiederholungen, $p=0,007$; siehe Abbildung 22).

Es lässt sich zusätzlich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod und Reanimation nachweisen. Die Reanimation wirkt sich signifikant auf die Veränderung des Apache III im Verlauf aus (Wechselwirkungen, $p=0,012$), weiterhin unterscheidet sich der Apache III signifikant zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen (Zwischensubjekteffekt, $p=0,011$). Siehe hierzu Abbildung 23

Ein Einfluss von Geschlecht oder Levosimendan-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. (siehe Anhang)

Bei Betrachtung der ROC- Analyse der Aufnahme- und Maximalscores zeigt sich eine höhere Sensitivität für den Maximalwert (82,4% zu 70,6%), bei gegenläufiger Spezifität zu Gunsten des Aufnahmescores (82,6% zu 78,3%). Die AUC der ROC ist für den Maximalscore aussagekräftiger (0,827 zu 0,786). Die zugehörige graphische Darstellung der ROC- Kurven ist in Abbildung 24 und 25 zu sehen.

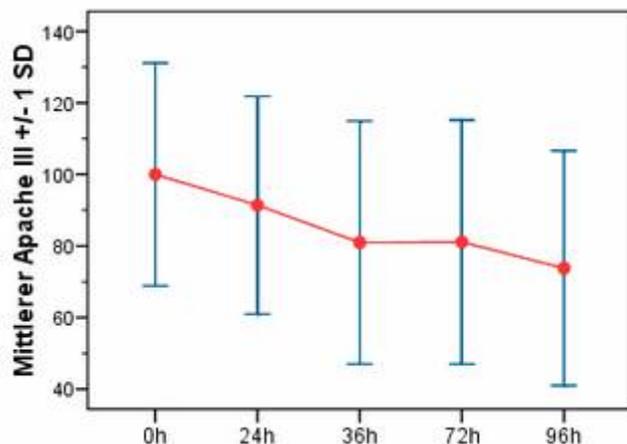


Abb.22: APACHE III im zeitlichen Verlauf; $p=0,007$

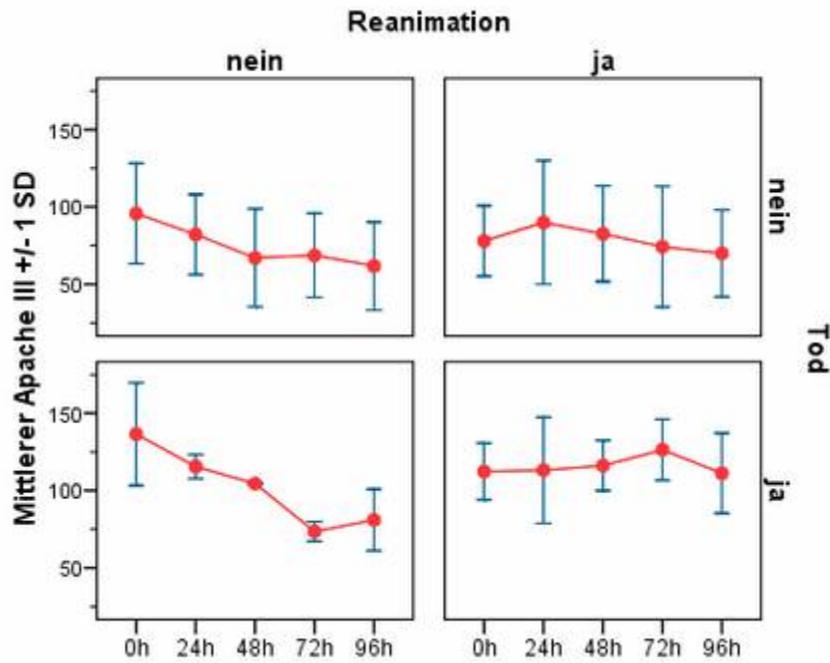


Abb.23: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und APACHE III im Verlauf; Signifikant: Rea/nicht Rea (p=0,012) und survivor/non-survivor (p=0,011)

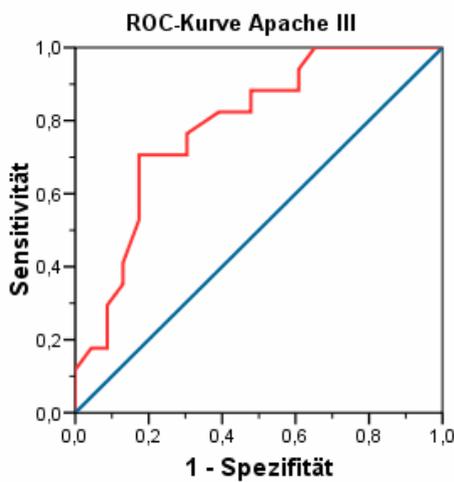


Abb.24: ROC-Kurve des APACHE III zum Zeitpunkt 0 h; AUC 0,786

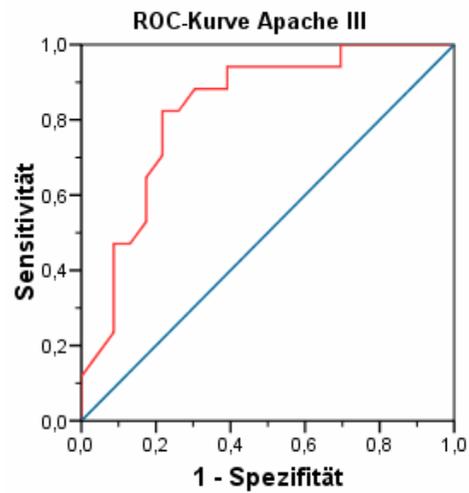


Abb.25: ROC-Kurve des maximalen APACHE III ; AUC 0,827

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 24 ersichtlich:

Tab.24: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des APACHE III bei Aufnahme- und Maximalscore

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC	95%-CI (AUC)
Apache III-Aufnahme	122,5	70,59%	82,61%	0,786	0,645-0,928
Apache III-Maximal	122,5	82,35%	78,26%	0,827	0,697-0,958

4.2.3. Elebute- Stoner

Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $10,6 \pm 4,1$ bzw. $13,00 \pm 3,8$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese mit $11,1 \pm 4,1$ und $14,1 \pm 4,5$ geringgradig höher. Deskriptiv lässt sich keine Signifikanz für den Aufnahme- und Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen. Siehe hierzu Tabelle 25.

Tab.25: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des Elebute-Stoner; *= NS

Tod	Ausgangsscore	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
nein	Elebute	10,65*	4,130	4	18	7,00	11,00	14,00
ja	Elebute	11,06*	4,145	6	21	7,00	10,00	13,50
Maximalscore								
nein	Elebute	13,00*	3,790	6	22	11,00	13,00	16,00
ja	Elebute	14,06*	4,465	7	23	10,50	14,00	17,00

Bei Unterteilung der Scoringwerte in Gruppen von jeweils 5 Punkten und der Verknüpfung mit dem Aufnahme- bzw. dem Maximalscore im Verlauf, zeigt sich im Bezug auf die Mortalität folgendes Bild:

Tab.26: Elebute Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität

Elebute 0 h	Tod		Gesamt
	nein	ja	
0-5	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
6-10	8 (47,1%)	9 (52,9%)	17 (100,0%)
11-15	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)
16-20	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)
21-25	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Tab.27: Elebute maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität

Elebute Max.	Tod		Gesamt
	nein	ja	
6-10	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
11-15	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (100,0%)
16-20	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100,0%)
21-25	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Der Elebute-Stoner zeigt keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf (ANOVA für Messwiederholungen; $p > 0,05$). Abbildung 26 auf der Folgeseite.

Hier lässt sich eine signifikante Wechselwirkungen zwischen dem Verlauf des Elebute-Stoner und dem Versterben (Wechselwirkungsterm, $p = 0,011$), sowie der Reanimation ($p < 0,001$) nachweisen lassen. Abbildung 27 auf der Folgeseite.

Ein Einfluss von Geschlecht oder Levosimendan- Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. (siehe Anhang)

Bei Betrachtung der ROC- Analyse zeigt sich, dass die ROC mehrfach die Gerade schneidet und eine AUC von 0,509 hat, folglich zur Diskriminierung nicht benutzt werden kann. Die Sensitivität und Spezifität für den Maximalwert betragen 47,1% und 69,6%, ihre AUC der ROC 0,574. Die zugehörige graphische Darstellung der ROC- Kurven ist in Abbildung 28 und 29 zu sehen.

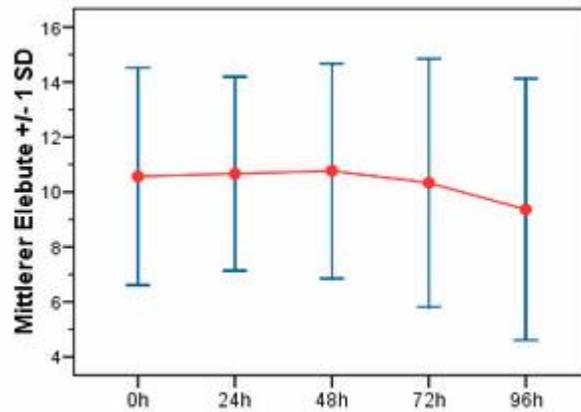


Abb.26: Elebute-Stoner im zeitlichen Verlauf: $p > 0.05$

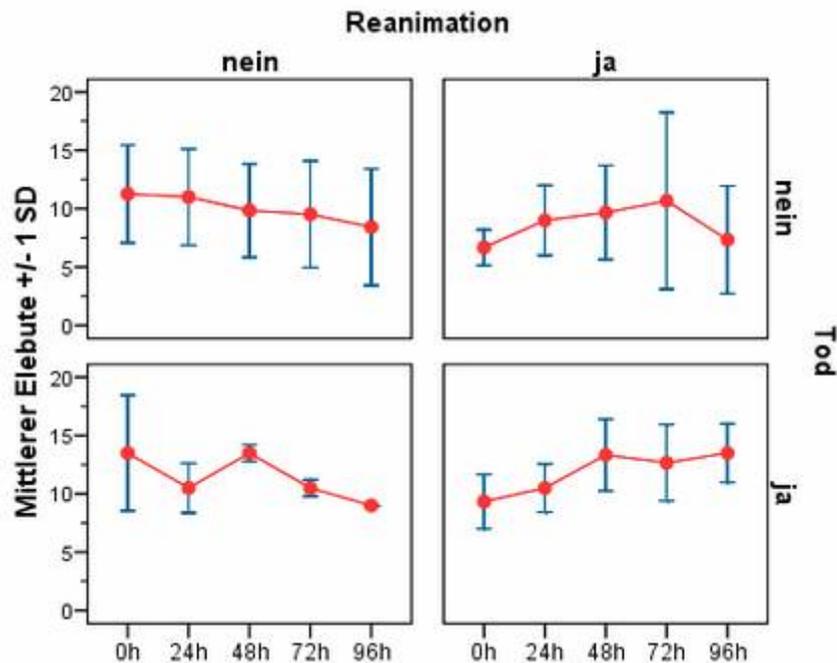


Abb.27: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und Elebute im Verlauf; Signifikant: Rea/nicht Rea ($p < 0,001$) und survivor/non-survivor ($p = 0,011$)

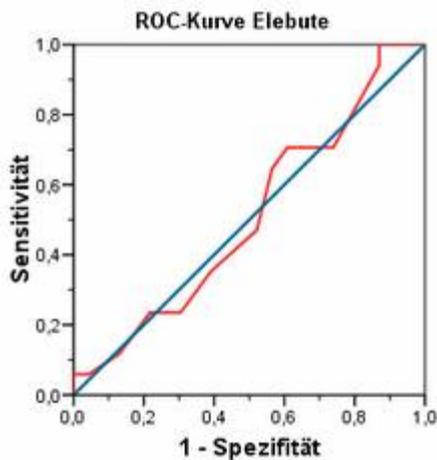


Abb.28: ROC-Kurve des Elebute zum Zeitpunkt 0 h; AUC 0,509

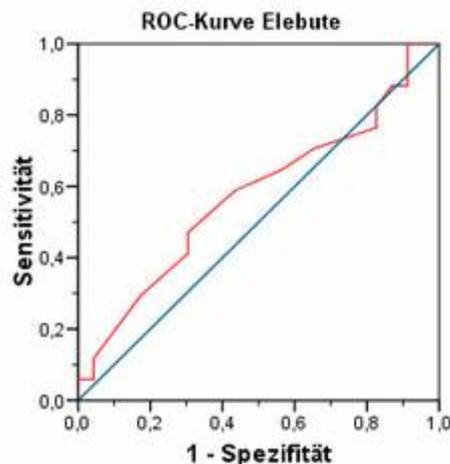


Abb. 29: ROC-Kurve des maximalen Elebute; AUC 0,574

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 28 ersichtlich.

Tab. 28: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des Elebute-Stoner bei Aufnahme- und Maximalscore

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC	95%-CI (AUC)
Elebute-Aufnahme	-	-	-	0,509	0,327-0,691
Elebute- Maximal	14,5	47,06%	69,57%	0,574	0,389-0,759

4.2.4. SOFA - Score

Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $9,8 \pm 3,2$ bzw. $12,4 \pm 7,1$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese mit $11,8 \pm 2,8$ und $13,4 \pm 4,1$ höher. Deskriptiv lässt sich eine Signifikanz von $p=0,042$ für den Aufnahmescore nachweisen. Der Maximalscore zeigt keine Signifikanz in der Unterscheidung der Mortalität. Siehe hierzu Tabelle 29.

Tab.29: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des SOFA; * $p<0,05$; **= NS

Tod	Ausgangsscore	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
nein	SOFA	9,78*	3,190	2	16	8,00	10,00	12,00
ja	SOFA	11,82*	2,811	7	16	9,50	11,00	14,50
Maximalscore								
nein	SOFA	12,43**	7,076	6	42	10,00	12,00	13,00
ja	SOFA	13,35**	4,061	7	23	10,50	14,00	15,50

Bei Unterteilung der Scoringwerte in Gruppen von jeweils 3 Punkten und der Verknüpfung mit dem Aufnahme- bzw. dem Maximalscore im Verlauf, zeigt sich im Bezug auf die Mortalität folgendes Bild:

Tab.30: SOFA Punktwerte bei Aufnahme-Vergleich mit der Mortalität

SOFA 0h	Tod		Gesamt
	nein	ja	
0-3	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
4-6	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
7-9	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)
10-12	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)
13-15	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)
16-18	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Tab.31: SOFA maximaler Punktwert-Vergleich mit der Mortalität

SOFA Max.	Tod		Gesamt
	nein	ja	
4-6	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
7-9	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)
10-12	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100,0%)
13-15	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100,0%)
16-18	0 (0,0%)	2 (100%)	2 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Der SOFA-Score zeigt keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf (ANOVA für Messwiederholungen, $p > 0,05$). Siehe hierzu Abbildung 30.

Dennoch zeigte sich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod (Zwischensubjekteffekt, $p = 0,009$) und Reanimation ($p = 0,033$) auf den SOFA-Score. Siehe hierzu Abbildung 31.

Ein Einfluss von Geschlecht oder Levosimendan- Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. (siehe Anhang)

Bei Betrachtung der ROC- Analyse des Aufnahmescores zeigt sich eine höhere Sensitivität bei einem cut-off von 7,5 zugunsten einer herabgesetzten Spezifität (94,1% und 21,7%). Bei einem cut-off von 13,5 Punkten verkehrt sich dieses Verhältnis (Sensitivität 29,4%, Spezifität 86,9%). Die AUC der ROC sind für beide Betrachtungszeitpunkte nahezu gleich (AUC der ROC für den Aufnahmescore 0,680; AUC der ROC für den Maximalscore 0,646). Die zugehörige graphische Darstellung der ROC- Kurven ist in Abbildung 32 und 33 zu sehen.

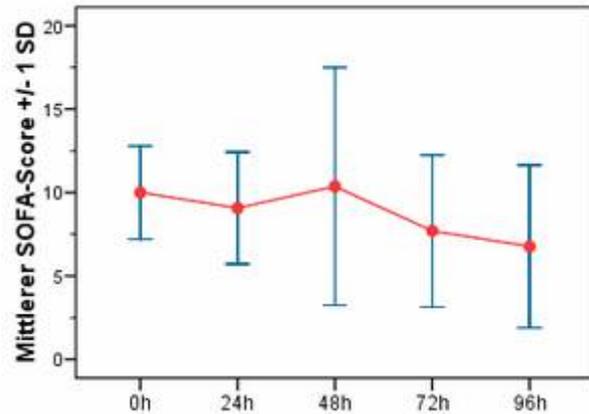


Abb.30: SOFA im zeitlichen Verlauf; $p > 0,05$

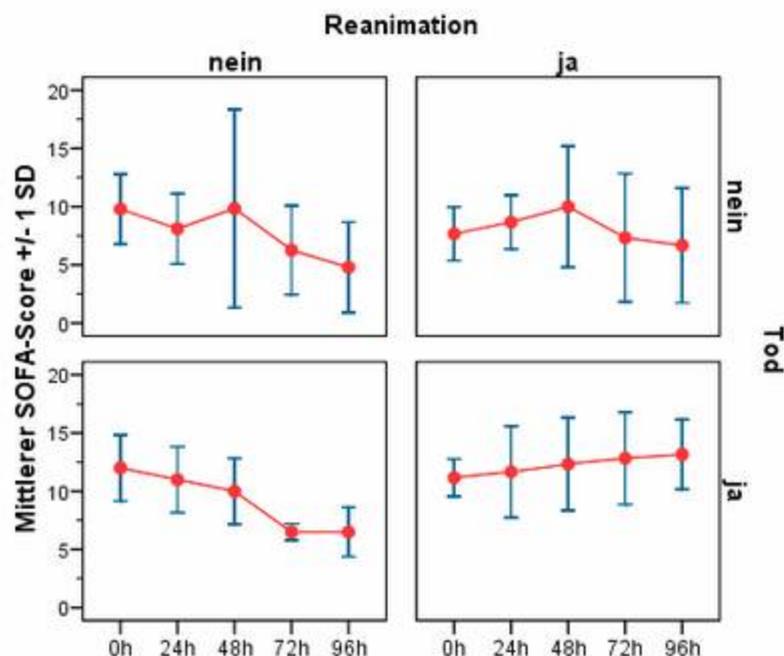


Abb.31: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und SOFA im Verlauf
Signifikant: Rea/nicht Rea ($p = 0,033$) und survivor/non-survivor ($p = 0,009$)

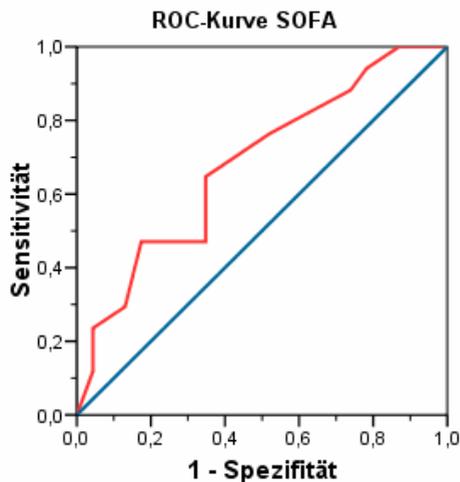


Abb.32: ROC-Kurve des SOFA zum Zeitpunkt 0 h; AUC 0,680

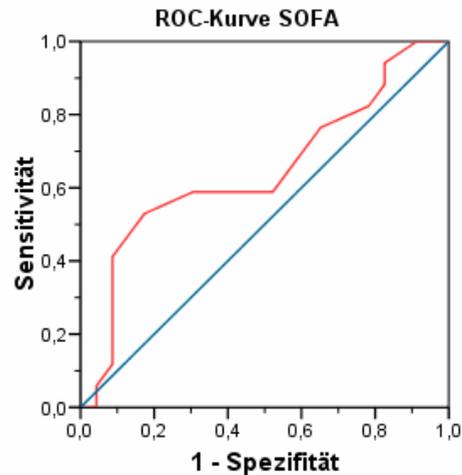


Abb.33: ROC-Kurve des maximalen SOFA AUC 0,646

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 32 ersichtlich.

. Tab.32: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des SOFA bei Aufnahme- und Maximalscore

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC	95%-CI (AUC)
SOFA-Aufnahme	7,5 13,5	94,12% 29,41%	21,74% 86,96%	0,680	0,513-0,848
SOFA-Maximal	13,5	52,94%	82,61%	0,646	0,465-0,827

4.2.5. SAPS II- Score

Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $57,0 \pm 16,7$ bzw. $60,1 \pm 15,6$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese mit $74,8 \pm 14,4$ und $79,8 \pm 13,6$ bedeutend höher. Deskriptiv lässt sich eine Signifikanz von $p=0,001$ für den Aufnahmescore und $p<0,001$ für den Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen. Siehe hierzu Tabelle 33.

Tab.33: Deskriptive Statistik des Aufnahme- und Maximalscores des SAPS II; * $p=0,001$ ** $p<0,001$

Tod	Ausgangsscore	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
nein	SAPS II	57,00*	16,709	18	84	46,00	56,00	72,00
ja	SAPS II	74,76*	14,368	52	94	62,50	78,00	85,50
Maximalscore								
nein	SAPS II	60,09**	15,632	32	88	47,00	63,00	73,00
ja	SAPS II	79,82**	13,357	52	104	69,00	81,00	88,50

Bei Unterteilung der Scoringwerte in Gruppen von jeweils 10 Punkten und der Verknüpfung mit dem Aufnahme- bzw. dem Maximalscore im Verlauf, zeigt sich im Bezug auf die Mortalität folgendes Bild:

Tab.34: SAPS II Punktwerte bei Aufnahme- Vergleich mit der Mortalität

SAPS 0h	Tod		Gesamt
	nein	ja	
11-20	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
31-40	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
41-50	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
51-60	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
61-70	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)
71-80	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
81-90	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)
91-101	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Tab.35: SAPS II maximaler Punktwert- Vergleich mit der Mortalität

SAPS Max.	Tod		Gesamt
	nein	ja	
31-40	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
41-50	5 (100,0%)	0 (0,0%)	5 (100,0%)
51-60	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
61-70	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)
71-80	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
81-90	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)
91-101	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Gesamt	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100,0%)

Der SAPS II -Score verändert sich signifikant im zeitlichen Verlauf (ANOVA für Messwiederholungen, $p=0,013$; siehe Abbildung 34).

Außerdem lässt sich zusätzlich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod (Zwischensubjekteffekt, $p=0,001$) und Reanimation ($p=0,019$) nachweisen.

Die Reanimation wirkt sich signifikant auf die Veränderung des SAPS II- Scores im Verlauf aus (Wechselwirkungen, $p<0,001$). Siehe hierzu Abbildung 35. Ein Einfluss von Geschlecht oder Levosimendan- Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. (siehe Anhang)

Bei Betrachtung der ROC- Analyse der Aufnahme- und Maximalscores zeigt sich eine gleich hohe Sensitivität für beide Messzeitpunkte (70,6%). Allerdings ist die Spezifität für den Maximalscore höher (82,6% zu 73,9%). Die AUC der ROC ist für den Maximalscore aussagekräftiger (0,832 zu 0,790). Die zugehörige graphische Darstellung der ROC- Kurven ist in Abbildung 36 und 37 zu sehen.

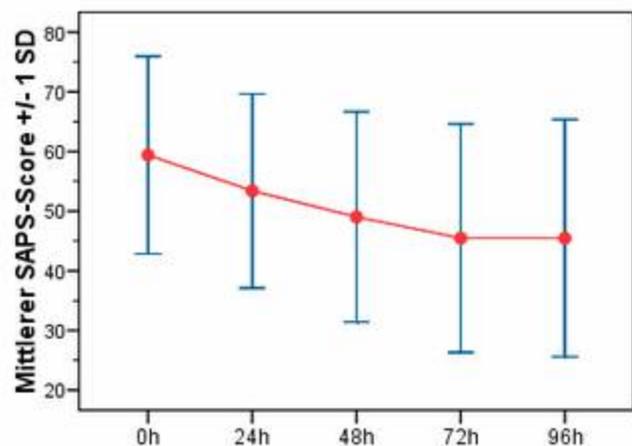


Abb.34: SAPS II im zeitlichen Verlauf; $p=0,013$

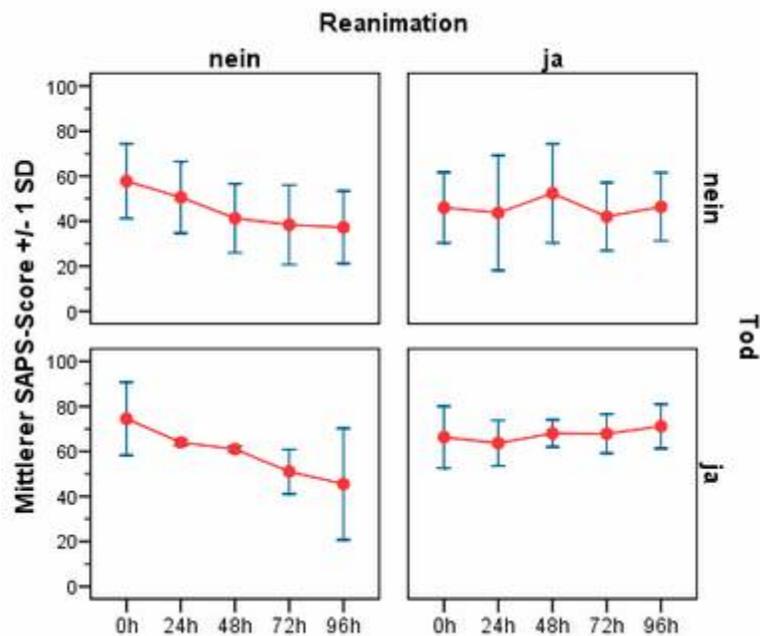


Abb.35: Zusammenhänge zwischen Mortalität, Reanimation und SAPS II im Verlauf
Signifikant: Rea/nicht Rea ($p=0,019$) und survivor/non-survivor ($p=0,001$)

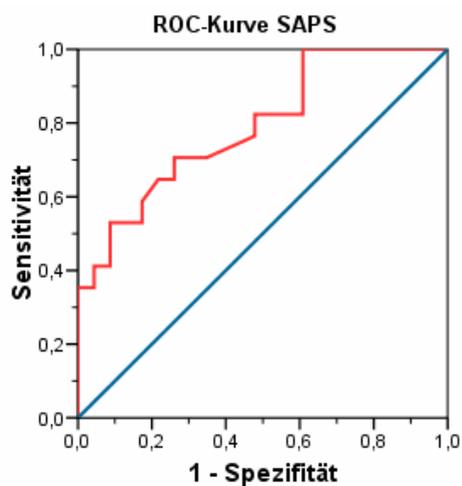


Abb.36: ROC-Kurve des SAPS II zum
Zeitpunkt 0 h; AUC 0,790

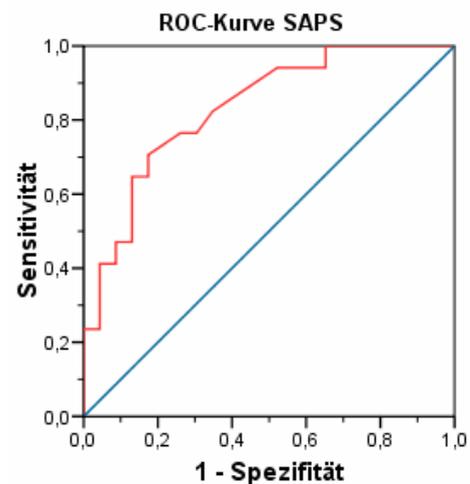


Abb.37: ROC-Kurve des maximalen
SAPS II; AUC 0,832

Die Zusammenhänge sind in Tabelle 36 ersichtlich.

Tab.36: Sensitivität, Spezifität und AUC der ROC des SAPS II bei Aufnahme- und Maximalscore

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC	95%-CI (AUC)
SAPS II-Aufnahme	66	70,59%	73,91%	0,790	0,650-0,931
SAPS II-Maximal	74,0	70,59%	82,61%	0,832	0,708-0,957

4.2.6. Zusammenfassung der Scoringsysteme

Anhand der folgenden Tabellen soll ein Überblick über die Scoringsysteme verschafft werden.

Tab.37: Zusammenfassung der Scoringsysteme I

Score	zeitlicher Verlauf	Tod	Reanimation	Levosimendan	Geschlecht
APACHE II	p= 0,001	p= 0,017	p= 0,009	n.s.	P=0,026
APACHE III	p= 0,007	p= 0,011	p= 0,012	n.s.	n.s.
Elebute	n.s.	p= 0,011	p< 0,001	n.s.	n.s.
SOFA	n.s.	p= 0,009	p= 0,033	n.s.	n.s.
SAPS II	p= 0,013	p= 0,001	p= 0,019	n.s.	n.s.

Tab.38: Zusammenfassung der Scoringsysteme II

Score	Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC
Apache II- Aufnahme	31,5	64,71%	69,57%	0,691
Apache II- Maximal	32,5	70,59%	69,57%	0,726
Apache III- Aufnahme	122,5	70,59%	82,61%	0,786
Apache III- Maximal	122,5	82,35%	78,26%	0,827
Elebute- Aufnahme	-	-	-	0,509
Elebute- Maximal	14,5	47,06%	69,57%	0,574
SOFA- Aufnahme	7,5 13,5	94,12% 29,41%	21,74% 86,96%	0,680
SOFA- Maximal	13,5	52,94%	82,61%	0,646
SAPS II- Aufnahme	66	70,59%	73,91%	0,790
SAPS II- Maximal	74,0	70,59%	82,61%	0,832

4.3. Betrachtung der Inflammationsparameter

Wie in der Einleitung beschrieben spielt die lokale Inflammation einen entscheidenden Faktor im Rahmen des kardiogenen Schocks. Auch ein systemischer Anstieg, vor allem des IL-6, ist mit einer größeren Mortalität vergesellschaftet. (Geppert, Steiner et al. 2002; Geppert, Dorninger et al. 2006) Dagegen erwies sich das PCT als ungeeignet um die systemische Inflammation als komplizierenden Faktor darzustellen. (Geppert, Steiner et al. 2003)

Im Folgenden soll nun ein besonderer Blick auf den IL6-, den PCT- Spiegel und den SVRI, als Parameter der systemischen Inflammation geworfen werden. Hierbei wurden die jeweiligen Werte in Anhängigkeit von Überleben, Reanimation, Geschlecht und stattgefundener Levosimendantherapie betrachtet.

4.3.1. Interleukin 6

Es konnte bei diesem Parameter kein Unterschied in den Gruppen Geschlecht und Levosimendantherapie nachgewiesen werden (U-Test; $p > 0,05$). Bei Betrachtung der Überlebenden fällt nach 24 Stunden ein rein deskriptiver Unterschied von $p = 0,035$ auf, der aber aufgrund der vielfachen Testung mit diesem Parameter nicht valide genug erscheint. Siehe hierzu die Werte in Tabelle 39- 41. Es zeigte sich jedoch eine Signifikanz bei Betrachtung der reanimierten Patienten. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied nach 24h (U-Test, $p = 0,011$), nach 72h ($p = 0,002$) und nach 96h ($p = 0,006$). Dies wird in Abbildung 38 und Tabelle 42 ersichtlich.

Tab.39: Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit des Überlebens; U-Test; $p > 0,05$

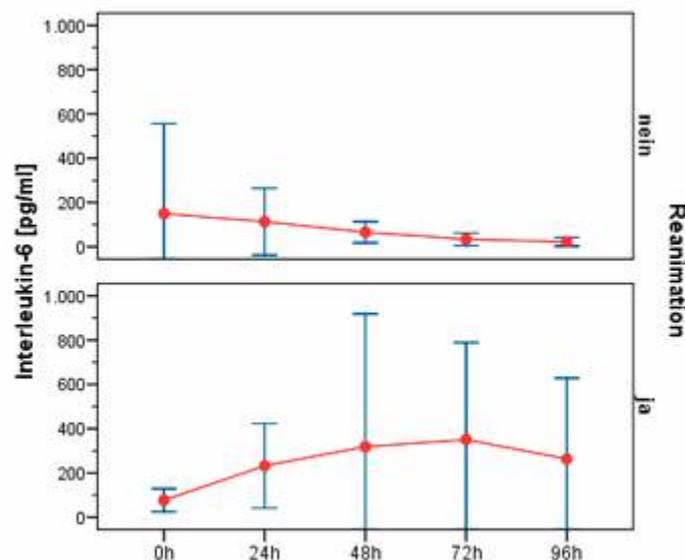
Tod	IL-6	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	23	169,59	345,02	6,70	1663,00	20,10	64,20	146,00
	24h	23	195,68	375,98	2,75	1755,00	29,60	67,50	166,00
	48h	22	65,80	54,52	3,40	209,00	20,30	53,85	99,63
	72h	22	54,79	71,43	4,60	324,00	13,93	31,45	75,60
	96h	18	46,34	95,76	7,00	422,00	9,78	15,05	50,20
ja	0h	15	1466,33	3468,46	25,80	10000,00	45,90	145,60	349,00
	24h	12	1227,82	2848,28	19,80	10000,00	79,65	204,00	594,25
	48h	9	281,43	516,62	9,20	1535,00	28,55	61,60	378,35
	72h	9	441,29	812,05	6,30	2338,00	13,75	52,50	732,50
	96h	5	222,52	404,87	6,00	944,00	11,00	50,00	520,30

Tab.40: Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit des Geschlechts; U-Test; $p > 0,05$

Geschlecht	IL-6	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
w	0h	14	105,74	119,14	19,50	475,00	27,90	61,85	152,00
	24h	14	373,23	772,08	18,80	2548,00	32,82	53,80	191,00
	48h	12	164,63	432,61	4,40	1535,00	18,33	31,50	75,05
	72h	12	133,88	345,91	6,30	1223,00	11,60	17,35	56,70
	96h	8	139,98	325,56	7,20	944,00	9,73	15,85	61,25
m	0h	24	1017,30	2787,99	6,70	10000,00	28,90	95,90	316,00
	24h	21	667,11	2147,97	2,75	10000,00	67,25	140,00	381,50
	48h	19	105,52	150,96	3,40	689,00	30,80	61,60	116,00
	72h	19	187,92	526,99	4,60	2338,00	17,90	43,00	84,80
	96h	15	55,13	104,73	6,00	422,00	10,00	16,00	52,00

Tab.41: Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit von Levosimendangabe; U-Test; $p > 0,05$

Levo	IL-6	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	20	1137,91	3052,12	11,80	10000,00	24,55	57,75	158,75
	24h	18	259,35	590,35	2,75	2548,00	33,30	81,00	167,50
	48h	16	95,67	164,97	3,40	689,00	19,55	48,10	106,38
	72h	16	187,25	576,55	4,60	2338,00	11,60	18,65	77,38
	96h	13	33,58	27,29	7,00	96,60	12,30	17,20	51,00
ja	0h	18	174,29	174,61	6,70	645,00	47,55	125,50	218,95
	24h	17	856,84	2394,06	18,80	10000,00	49,05	136,00	511,50
	48h	15	163,31	382,74	14,60	1535,00	20,50	64,80	98,50
	72h	15	145,40	309,02	9,00	1223,00	25,70	43,00	90,70
	96h	10	151,01	306,63	6,00	944,00	8,18	13,55	151,78

Abb. 38: Verlauf des Interleukin-6 Spiegels bei reanimierten Patienten nach 24h (U-Test, $p=0,011$), 72h ($p=0,002$) und 96h ($p=0,006$)

Tab.42: Interleukin-6 Spiegel in Abhängigkeit von Reanimation

Reanimation	IL-6	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	24	165,11	338,48	6,70	1663,00	20,88	57,75	145,90
	24h	23	174,76	367,80	2,75	1755,00	33,90	67,50	140,00
	48h	22	59,40	44,10	3,40	172,00	19,98	53,85	97,60
	72h	22	30,70	24,73	4,60	90,70	12,40	22,55	42,55
	96h	17	21,62	19,20	6,00	65,00	8,80	13,40	28,75
ja	0h	14	1566,63	3576,69	25,80	10000,00	61,13	122,90	423,00
	24h	12	1267,93	2834,06	19,80	10000,00	101,53	275,50	620,00
	48h	9	297,08	511,48	9,20	1535,00	25,25	64,80	449,00
	72h	9	500,17	783,91	6,30	2338,00	57,70	168,00	773,50
	96h	6	263,18	365,62	14,50	944,00	41,13	74,30	552,50

4.3.2. Procalcitonin

Es konnte bei diesem Parameter kein Unterschied in den Gruppen der Reanimierten, Geschlecht und Levosimendantherapie nachgewiesen werden (U-Test; $p > 0.05$). Bei Betrachtung der Überlebenden fällt nach 96 Stunden ein rein deskriptiver Unterschied von $p = 0,035$ auf, der aber aufgrund der vielfachen Testung, ähnlich dem II-6 mit diesem Parameter nicht valide genug erscheint.

Siehe hierzu die Werte in Tabelle 43- 46.

Tab.43: PCT Spiegel in Abhängigkeit des Überlebens; U-Test; $p > 0,05$

Tod	PCT	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	23	4,07	6,61	0,10	27,99	0,47	1,75	4,29
	24h	23	3,52	6,13	0,14	28,74	0,30	1,53	3,62
	48h	22	2,41	3,68	0,10	14,83	0,33	1,25	2,65
	72h	22	0,94	0,98	0,11	4,28	0,29	0,65	1,16
	96h	18	0,64	0,64	0,10	2,42	0,21	0,36	0,96
ja	0h	15	13,57	43,72	0,00	171,40	0,31	2,50	4,08
	24h	13	21,60	63,56	0,20	232,40	1,07	2,26	6,33
	48h	9	3,24	5,56	0,15	17,89	0,71	1,42	2,44
	72h	9	4,93	8,70	0,16	26,49	0,45	0,95	6,68
	96h	5	6,41	11,18	0,31	26,31	0,41	1,83	14,72

Tab.44: PCT Spiegel in Abhängigkeit von Reanimation; U-Test; $p > 0,05$

Reanimation	PCT	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	24	4,12	6,45	0,10	27,99	0,37	2,09	3,95
	24h	24	3,56	5,99	0,14	28,74	0,27	2,11	3,62
	48h	22	2,35	3,69	0,10	14,83	0,25	1,25	2,20
	72h	22	0,87	0,93	0,11	4,28	0,23	0,65	0,98
	96h	17	0,62	0,63	0,10	2,42	0,25	0,36	0,84
ja	0h	14	14,18	45,32	0,00	171,40	0,41	0,87	4,54
	24h	12	23,03	66,17	0,46	232,40	0,90	1,49	7,35
	48h	9	3,38	5,51	0,29	17,89	0,69	2,12	2,59
	72h	9	5,10	8,63	0,28	26,49	0,42	1,75	6,68
	96h	6	5,49	10,26	0,21	26,31	0,21	1,55	8,92

Tab.45: PCT Spiegel in Abhängigkeit des Geschlechts; U-Test; $p > 0,05$

Geschlecht	PCT	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
w	0h	14	1,99	3,56	0,00	13,65	0,41	0,76	2,11
	24h	14	3,87	5,71	0,16	20,29	0,42	1,47	4,95
	48h	12	2,61	4,95	0,13	17,89	0,29	1,11	2,15
	72h	12	2,91	7,47	0,11	26,49	0,22	0,52	1,58
	96h	7	4,36	9,74	0,10	26,31	0,15	0,29	3,12
m	0h	24	11,23	34,66	0,10	171,40	0,39	2,48	6,36
	24h	22	13,98	49,15	0,14	232,40	0,68	2,11	3,78
	48h	19	2,67	3,85	0,10	14,83	0,52	1,49	2,60
	72h	19	1,58	2,38	0,16	10,49	0,40	0,83	1,75
	96h	16	0,81	0,69	0,19	2,42	0,27	0,48	1,21

Tab.46: PCT Spiegel in Abhängigkeit von Levosimendangabe; U-Test; $p > 0,05$

Levo	PCT	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	20	12,20	37,73	0,11	171,40	0,45	2,20	7,62
	24h	18	2,70	2,79	0,14	11,60	0,62	1,70	3,78
	48h	16	2,32	2,69	0,10	11,30	0,70	1,78	2,60
	72h	16	1,66	2,50	0,16	10,49	0,37	0,79	1,96
	96h	12	0,90	0,93	0,15	3,12	0,26	0,40	1,68
ja	0h	18	2,96	6,40	0,00	27,99	0,33	0,76	2,98
	24h	18	17,40	54,21	0,16	232,40	0,47	2,10	7,32
	48h	15	3,00	5,50	0,13	17,89	0,29	1,10	1,68
	72h	15	2,56	6,70	0,11	26,49	0,24	0,64	1,02
	96h	11	2,98	7,77	0,10	26,31	0,21	0,46	1,03

4.3.3. SVRI

Auch bei diesem Parameter konnte kein Unterschied in den Gruppen Überleben, Reanimierten, Geschlecht und Levosimendantherapie nachgewiesen werden (U-Test; $p > 0,05$). Siehe hierzu die Werte in Tabelle 47- 50.

Tab.47: SVRI in Abhängigkeit des Überlebens; U-Test; $p > 0,05$

Tod	SVRI	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	23	2060,95	483,39	923,00	3120,00	1730,50	2179,00	2395,00
	24h	23	1743,78	422,25	977,67	2597,00	1354,33	1752,25	1950,25
	48h	16	1861,98	402,48	1284,50	2776,33	1568,83	1826,67	2002,83
	72h	10	1649,70	203,05	1419,00	1949,00	1442,75	1607,00	1828,88
	96h	7	1725,83	626,30	926,67	2957,67	1305,50	1740,00	1790,00
ja	0h	16	1917,08	557,08	1005,67	3144,00	1478,25	1930,58	2251,88
	24h	14	1712,27	640,97	971,00	3528,00	1289,75	1606,25	1921,27
	48h	11	1606,98	496,67	720,00	2554,33	1301,67	1547,00	1883,00
	72h	6	1525,53	479,93	969,00	2205,67	1077,38	1447,67	2028,67
	96h	7	1519,71	451,52	666,50	2084,33	1347,00	1531,00	1836,00

Tab.48: SVRI in Abhängigkeit von Reanimation; U-Test; $p > 0,05$

Reanimation	SVRI	N	Mittelwert	Standardab weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	24	2097,05	539,09	923,00	3144,00	1618,75	2223,50	2404,33
	24h	24	1695,38	426,00	977,67	2597,00	1349,77	1703,38	1935,85
	48h	18	1800,73	505,95	720,00	2776,33	1454,25	1816,67	1992,25
	72h	12	1621,17	289,03	969,00	1969,67	1439,75	1607,00	1892,63
	96h	8	1801,08	493,89	1305,50	2957,67	1548,75	1731,75	1782,25
ja	0h	15	1849,72	442,56	1005,67	2638,25	1472,50	1950,67	2131,25
	24h	13	1799,21	645,96	971,00	3528,00	1358,00	1659,00	2040,29
	48h	9	1672,81	329,88	1137,00	2105,33	1405,83	1671,00	1960,83
	72h	4	1549,04	464,06	1113,50	2205,67	1189,88	1438,50	2018,75
	96h	6	1385,03	533,74	666,50	2084,33	861,63	1398,33	1898,08

Tab.49: SVRI in Abhängigkeit des Geschlechts; U-Test; $p > 0,05$

Geschlecht	SVRI	N	Mittelwert	Standardab weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
w	0h	15	2166,65	471,99	923,00	3120,00	1984,00	2227,25	2396,33
	24h	14	1803,24	424,65	977,67	2597,00	1601,13	1720,25	2205,69
	48h	11	1749,17	309,47	1301,67	2320,00	1458,00	1812,00	1875,00
	72h	4	1516,67	579,01	969,00	2205,67	1005,13	1446,00	2098,88
	96h	4	2062,67	650,51	1449,67	2957,67	1527,00	1921,67	2739,33
m	0h	24	1898,97	519,65	1005,67	3144,00	1512,25	1795,67	2339,94
	24h	23	1688,41	556,49	971,00	3528,00	1290,00	1659,00	1892,67
	48h	16	1764,23	539,21	720,00	2776,33	1459,75	1758,67	2005,75
	72h	12	1631,96	220,52	1419,00	1969,67	1439,75	1539,00	1892,63
	96h	10	1446,82	390,48	666,50	1836,00	1210,79	1566,50	1752,50

Tab.50: SVRI in Abhängigkeit von Levosimendangabe; U-Test; $p > 0,05$

Levo	SVRI	N	Mittelwert	Standardab weichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
nein	0h	21	1857,09	487,32	923,00	2744,50	1529,00	1840,00	2221,00
	24h	19	1642,69	365,50	971,00	2221,75	1348,25	1659,00	1879,00
	48h	14	1630,95	392,36	720,00	2320,00	1425,38	1609,00	1877,00
	72h	8	1476,81	371,94	969,00	2205,67	1192,63	1442,17	1640,00
	96h	8	1763,71	639,70	666,50	2957,67	1487,75	1756,75	2022,25
ja	0h	18	2170,90	502,17	1228,50	3144,00	1895,63	2223,50	2399,00
	24h	18	1825,98	621,05	977,67	3528,00	1369,50	1720,25	2245,67
	48h	13	1895,01	487,26	1137,00	2776,33	1576,67	1859,50	2300,50
	72h	8	1729,46	225,79	1419,00	1969,67	1478,50	1787,75	1942,88
	96h	6	1434,86	313,09	926,67	1759,00	1210,79	1439,00	1744,75

4.4. Korrelation zwischen den Scores und der Inflammation

Bei der Berechnung von Scores stellt die systemische Inflammation einen Einflussfaktor dar. Dies ist speziell beim Elebute-Stoner und SOFA, als Sepsis- bzw. MOV-Scores, von Relevanz. Dennoch gehen die, in den letzten Jahren in den Vordergrund getretenen, laborchemischen und hämodynamischen Parameter nicht direkt in das Bewertungssystem ein. Im Folgenden sollen diese Parameter darauf überprüft werden, ob eine Beziehung zwischen dem absoluten Scorewert und dem IL-6, PCT und SVRI besteht.

Generell zeigt sich, dass der SVRI keinen aussagekräftigen Zusammenhang mit den Scores hat. Im Gegensatz hierzu ist bei den inflammatorischen Scoringinstrumenten (Elebute-Stoner und SOFA) eine mittlere bis gute Korrelation vor allem mit dem PCT erkennbar. Bei den allgemeinen Schweregradscores (APACHE II, III und dem SAPS II) zeigen sowohl PCT, als auch das IL-6 ähnlich gute Werte. Ein weiteres Merkmal stellt die Korrelation nach 96 Stunden dar, bei der die signifikantesten Zusammenhänge deutlich werden. Vergleiche hierzu sind in Tabelle 51 ersichtlich.

Tab.51: Korrelation (R) zwischen den verschiedenen Scoringinstrumenten und den untersuchten Inflamationsparametern und die zugehörigen p-Werte

Korrelation		0h		24h		48h		72h		96h	
		R	p-Wert	R	p-Wert	R	p-Wert	R	p-Wert	R	p-Wert
Apache II	PCT	0,478	0,002	0,462	0,005	0,354	0,051	0,548	0,001	0,591	0,003
	IL-6	0,186	0,264	0,558	0,001	0,369	0,041	0,459	0,009	0,690	<0,001
	SVRI	-0,203	0,214	-0,157	0,354	-0,180	0,369	0,031	0,910	-0,232	0,424
Apache III	PCT	0,399	0,013	0,373	0,025	0,361	0,046	0,514	0,003	0,641	0,001
	IL-6	0,127	0,446	0,513	0,002	0,252	0,171	0,316	0,083	0,690	<0,001
	SVRI	-0,147	0,372	-0,074	0,663	-0,267	0,177	-0,075	0,783	-0,156	0,594
Elebute	PCT	0,581	<0,001	0,373	0,025	0,412	0,021	0,563	0,001	0,644	0,001
	IL-6	0,177	0,288	0,086	0,623	0,354	0,051	0,446	0,012	0,541	0,008
	SVRI	-0,354	0,027	-0,16	0,325	-0,259	0,192	0,337	0,201	-0,480	0,083
SOFA	PCT	0,479	0,002	0,355	0,034	0,291	0,113	0,418	0,019	0,609	0,002
	IL-6	0,104	0,532	0,590	<0,001	0,188	0,310	0,415	0,020	0,723	<0,001
	SVRI	-0,263	0,106	-0,180	0,288	0,211	0,290	0,328	0,215	-0,174	0,552
SAPS	PCT	0,402	0,012	0,376	0,024	0,260	0,158	0,456	0,010	0,466	0,025
	IL-6	0,162	0,332	0,497	0,002	0,270	0,142	0,410	0,022	0,766	<0,001
	SVRI	-0,168	0,306	-0,226	0,178	-0,169	0,400	0,064	0,813	-0,195	0,504

r=0 – keine Korrelation

0 < r < 0,2 – sehr schwache Korrelation

0,2 < r < 0,4 – schwache Korrelation

0,4 < r < 0,6 – mittlere Korrelation

0,6 < r < 0,8 – starke Korrelation

0,8 < r < 1,0 – sehr starke Korrelation

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Studienpopulation

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden in die III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg 45 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks eingeliefert und in das Register aufgenommen. Ein Ausschluss erfolgte bei 4 Patienten, so dass 41 das untersuchte Patientengut bildet. Dies teilt sich in einen Anteil von 15 Frauen, was 37 % und einem Anteil von 26 Männern, was 63 % entspricht. Das Durchschnittsalter lag bei 67,5 Jahren. Im Zeitraum der Betrachtung lag die Mortalität bei 43,9 %. Im Vergleich hierzu werden in der Literatur im Bezug auf das Krankheitsbild der kardiogenen Schocks Werte von 46 % bis 80% angegeben. (Goldberg, Gore et al. 1991; Bengtson JR 1992; Holmes, Bates et al. 1995; Webb, Lowe et al. 2003) Bei Betrachtung der Risikofaktoren war ein erhöhter Anteil an Patientinnen mit Diabetes mellitus (80% für Frauen, 46,2% für Männer) und eine erhöhter BMI (31,4 kg/m² für Frauen, 28,7 kg/m² für Männer) festzustellen. Bei der Anwendung von Therapieverfahren wurden 100% medikamentös mit Hilfe von Katecholaminen unterstützt, 98% einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt, wovon 70,7% eine PTCA erhielten. 75,6% wurden maschinell beatmet und 43,9% wurden mit Hilfe von Levosimendan therapiert.

5.2. Scoringsysteme

In verschiedenen Untersuchungen wurden diverse Scoringverfahren auf spezielle Krankheitsbilder validiert. Hierbei ist im Rahmen der Geburt der APGAR zu nennen, der einer objektiven Beurteilung des Neugeborenen dient oder die GCS, mit deren Hilfe Bewusstseinsstörungen quantifiziert werden können. (Apgar 1953; Teasdale and Jennett 1974) Dennoch gibt es bis dato nur wenige (Pilz, Stablein et al. 1989; Schuster, Schuster et al. 1997; Janssens, Graf et al. 2000; Werdan 2003) die auf Koronarpatienten abzielen. Meist finden sich Krankheitsbilder wie Sepsis, SIRS oder postoperative Patienten in den Betrachtungen wieder. Der kardiogene Schock stellt eine spezielle kardiologische Gruppe dar, die vor allem durch ihre immer noch hohe Mortalitätsrate von besonderem Interesse ist. Ein spezielles Scoringverfahren ist für dieses Krankheitsbild noch nicht verfügbar. Deswegen scheint es sinnvoll bestehende Instrumente auf dieses zu validieren. Da in vorausgegangenen Studien eine lokale und systemische Inflammationsreaktion im Rahmen des kardiogenen Schocks nachgewiesen werden konnte, sollten in dieser Untersuchung auch die Scores, die pathognomonisch für das Bild eines SIRS sind, mit einbezogen werden. Bis dato entwickelte Scoringsysteme benutzen organspezifische pathophysiologische Parameter, um eine Aussage über den Funktionszustand treffen zu können. Doch aufgrund der Komplexität

und dem Fortschreiten der intensivtherapeutischen Maßnahmen, wie differenzierter Volumen- und Katecholamintherapie, Beatmung, Nierenersatzverfahren oder einer IABP, stellt sich die Frage nach der Anwendbarkeit und Validität in der heutigen Zeit. (Oda, Hirasawa et al. 2000) Von weiterem Interesse ist in der heutigen Zeit ist die sinnvolle Verwendung von verfügbaren Ressourcen. Speziell bei der hohen Mortalität des kardiogenen Schocks sollte differenzierte und objektive Betrachtung mit Hilfe von Scores gewährleistet werden. So ist eine Validierung nur auf den betreffenden Zeitpunkt und auf das untersuchte Patientengut gültig und bedarf einer erneuten Anpassung bei veränderten Verfahren und Strukturen. (Schuster 1997) Einen unverfälschten Wert ergeben diese noch bei Aufnahme in das Krankenhaus. Deswegen wurde die Validierung der Scoringinstrumente zu diesem Zeitpunkt vorgenommen.

5.2.1. APACHE II

In vorliegender Arbeit betrug der Mittelwert des Aufnahme- und des Maximalscores im Verlauf, in der Gruppe der Überlebenden $27,1 \pm 9,1$ bzw. $29,1 \pm 8,4$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese bedeutend höher. Deskriptiv ließen sich eine Signifikanz von $p=0,035$ für den Aufnahmescore und $p=0,009$ für den Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen. Der APACHE II verringerte sich signifikant im zeitlichen Verlauf ($p=0,001$). Die Reanimation wirkte sich signifikant auf die Veränderung des APACHE II aus, weiterhin unterschied sich der APACHE II signifikant zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen. Bei Betrachtung der ROC- Analyse der Aufnahme- und Maximalscores zeigte sich eine höhere Sensitivität für den Maximalwert. Auch die AUC der ROC war für den Maximalscore aussagekräftiger. Beim Vergleich verschiedener Scorepunktegruppen konnte gezeigt werden, dass bei einem Aufnahmescore ab 30 Punkten die Mortalität bei 50%, größer 40 Punkten bei 100% lag. Bei Betrachtung des Maximalscores betrug die Mortalität bei ≥ 30 Punkten 56 % Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass ein höherer APACHE II- Score eine erhöhte Mortalität nach sich zieht und eine Überlebenschance maßgeblich ab einem Aufnahmescorewert von 30 Punkten sinkt. Im Vergleich hierzu zeigte Knaus et al. in der Originalarbeit eine Mortalität in der Subgruppe des kardiogenen Schocks von 33 % und eine AUC der ROC für den Aufnahmescore von 0,86. (Knaus, Draper et al. 1985) In einer Vergleichsstudie des Aufnahme- und Maximalscores zeigten Ho et al. an 11107 Patienten ein Durchschnittsscore für die Aufnahme von 12,7 und für den Maximalwert von 15,4. Die Gesamtmortalität betrug 16,3%, der Anteil an kardiologischen Patienten 33,2%. Bei Betrachtung der AUC der ROC waren beide Werte höher als in dieser Arbeit (Aufnahme: 0,838, Maximal: 0,846). (Ho, Dobb et al. 2006) Teskey et al. zeigten an 386 kardiologischen Patienten eine AUC der ROC für den Aufnahmescore von 0,75. Der durchschnittliche Aufnahmescore betrug 9,6 Punkte, für die Gruppe der

Überlebenden 8,5 und die Gruppe der Verstorbenen 16,5. Hier lag die Gesamtmortalität bei 13%. (Teskey, Calvin et al. 1991) Auch Moreau et al. untersuchte den APACHE II an 76 kardiologischen Patienten, von denen 5% einen kardiogenen Schock aufwiesen. Die Gesamtmortalität betrug 21%, in der Gruppe des kardiogenen Schocks 87,5%. Der durchschnittliche Aufnahmescore betrug 8,7, für die Gruppe der Überlebenden 8,1 und die Gruppe der Verstorbenen 11,9 ($p < 0,05$). Es konnte bei einem cut-off von 9 Punkten eine Sensitivität von 81,2% und Spezifität von 61,1% gezeigt werden. Bei der ROC- Analyse wurde eine AUC von 0,823 für den Aufnahmescore festgestellt. (Moreau, Soupison et al. 1989) Im Rahmen einer Vergleichsstudie mit dem SOFA an 1311 interdisziplinären Intensivpatienten kam Ho et al. zu dem Ergebnis, dass die Genauigkeit der Unterscheidung mittels ROC- Analyse für den APACHE II größer als die des SOFA- Scores ist (0,858 zu 0,829). Der APACHE II-Mittelwert der Überlebenden unterschied sich signifikant von dem der Verstorbenen (15,4 zu 26,2; $p = 0,01$). Im Gegensatz zu vorliegender Untersuchung ist hier das Alter signifikant verschieden zu Gunsten der Überlebenden. (Ho, Lee et al. 2007) Livingston et al. zeigte im Rahmen einer großen multizentrischen Studie an 10393 Patienten eine AUC der ROC von 0,805. Die Gesamtmortalität betrug 29,4%. (Livingston, MacKirdy et al. 2000) In einem aktuellen Vergleich des APACHE II mit dem SAPS II und III an 1851 Patienten einer chirurgischen Intensivstation wurde eine AUC der ROC von 0,80 für den Aufnahmescore des APACHE II evaluiert. Im Durchschnitt betrug der Aufnahmescore 22 Punkte, eine Unterscheidung in Überlebende und Verstorbene war nicht erruierbar. Die Krankenhausletalität betrug in dieser Untersuchung 9% (Sakr, Krauss et al. 2008) An einem kleinen Patientenkollektiv wurde der Verlauf des APACHE II an Patienten im kardiogenen Schock im Vergleich zu Patienten mit elektiver PCI und Akut-PCI nach Myokardinfarkt verglichen. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Scores im Verlauf, im Gegensatz zu den nahezu konstanten Werten in den anderen beiden Gruppen. (Werdan 2003) (Tabelle 52)

Tab.52: Vergleich von Studien zur Validierung des APACHE II

Studie	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC d. ROC-Aufnahme	AUC d. ROC-Maximal	Patientengut
Knaus et al.	-	-	-	0,86	-	5030 interdiszi. ITS Pat.
Ho et al. 2006	-	-	-	0,838	0,846	11107 chir. ITS Pat.
Teskey et al.	-	-	-	0,75	-	386 kardiolog. Pat.
Ho et al. 2007	-	-	-	0,858	-	1311 interdiszi. ITS Pat.
Moreau et al.	9	81,2%	61,1%	0,823	-	76 kardiolog. Pat.
Livingston et al.				0,805		10393 interdiszi. ITS Pat.
Sakr et al.				0,80		1851 chir. ITS Pat.
Eigene Studie-Auf	31,5	64,71%	69,57%	0,691	-	
Eigene Studie-Max	32,5	70,59%	69,57%	-	0,726	

5.2.2. APACHE III

Das 1991 weiterentwickelte APACHE III Scoringinstrument wurde um bestimmte Algorithmen erweitert, die es ermöglichen eine relative Letalitätswahrscheinlichkeit zu berechnen. Allerdings wird der Score dadurch zeitaufwendiger und kostenintensiver, da eine spezielle Software für die Berechnung nötig ist. (Knaus, Wagner et al. 1991; von Bierbrauer, Riedel et al. 1998) In der Originalarbeit von Knaus et al. konnte durch Subgruppenanalyse eine Mortalität von 65,9% bei Diagnose eines kardiogenen Schocks gezeigt werden. Der durchschnittliche APACHE III bei Aufnahme betrug für das gesamte Kollektiv 50 Punkte. Die AUC der ROC betrug 0,90. (Knaus, Wagner et al. 1991)

In vorliegender Arbeit ließ sich eine Signifikanz von $p=0,003$ für den Aufnahmescore und $p<0,001$ für den Maximalscore in der Unterscheidung der Mortalität darstellen.

Der Apache III verringerte sich, bei Betrachtung aller eingeschlossenen Patienten, signifikant im zeitlichen Verlauf. Es ließ sich zusätzlich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod und Reanimation im Bezug auf die Mortalität nachweisen. Die Reanimation wirkte sich signifikant auf die Veränderung des Apache III aus, weiterhin unterschied sich der Apache III signifikant zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen. Bei Betrachtung der ROC- Analyse der Aufnahme- und Maximalscores zeigte sich eine höhere Sensitivität für den Maximalwert, bei gegenläufiger Spezifität zu Gunsten des Aufnahmescores. Die AUC der ROC war für den Maximalscore aussagekräftiger. Beim Vergleich verschiedener Scorepunktgruppen konnte gezeigt werden, dass bei einem Aufnahmescore = 120 Punkten, 12 von 18 Patienten verstarben, was 67 % entspricht. Bei Betrachtung des Maximalscores betrug die Mortalität bei = 120 Punkten 68 %. Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass ein höherer APACHE III- Score eine erhöhte Mortalität nach sich zieht und eine Überlebenschance maßgeblich ab einem Aufnahme- und Maximalscorewert von 120 Punkten sinkt.

An einem 531 großen Kollektiv internistischen Intensivpatienten wurde gezeigt, dass der APACHE III besser geeignet ist als der APACHE II. Allerdings wurde auch in Frage gestellt, ob der Mehraufwand diesen Nutzen rechtfertigt. Hierbei zeigten die Autoren eine AUC der ROC für die Krankenhausletalität von 0,873. Die Gesamtmortalität betrug 13,4 %, in der kardiovaskulären Subgruppe 13,9%. (von Bierbrauer, Riedel et al. 1998) Auch in einer von Markgraf et al. vorgelegten Studie an 2661 ITS- Patienten wurde ein Vergleich der beide APACHE Systeme durchgeführt. Nach Teilung des Kollektivs zeigte er an 1772 Patienten eine AUC der ROC 0,846 für den APACHE III. Hier lag die Gesamtmortalität bei 18,5%, der Anteil an kardiologischen Patienten im Gesamtkollektiv bei 38,9%. (Markgraf, Deuschinoff et al. 2001) Im Rahmen einer groß angelegten multizentrischen Studie von Wagner et al. an 17440 Patienten betrug die Gesamtmortalität 17%, die für die Subgruppe der

Herzinfarktpatienten 9,7% am Tag 3 und 18,6 % am Tag 6. Für die Gruppe der Reanimierten 50,6 am Tag 3 und 56,9% am Tag 6. Der durchschnittliche Aufnahme- APACHE III betrug 49,2 Punkte, was weit unter dem hier Evaluierem lag. Die AUC der ROC wurde mit 0,90 für den Aufnahmetag beziffert. Zum Ausschluss kamen Patienten, die kardiochirurgisch versorgt wurden und die mit fraglichen Infarktbeschwerden. Im Unterschied zu vorliegender Studie fand die Untersuchung an einem gemischt internistisch-chirurgischen Patientenkollektiv statt. (Wagner, Knaus et al. 1994) Eine 1997 von Reina et al. veröffentlichte Arbeit an 1711 Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte bei Vergleich des Aufnahmescores eine höhere Sensitivität (75,80% zu 70,59%) bei gleichzeitig niedriger Spezifität (75,90% zu 82,61%). Die AUC der ROC war mit 0,842 geringgradig höher. Die Mortalität betrug 13%. In der Gruppe der Verstorbenen waren Frauen und Patienten größer 70 Jahre signifikant häufiger vorhanden. Der durchschnittliche Aufnahme- APACHE III war signifikant unterschiedlich bezüglich der Mortalität ($p < 0,001$). Er betrug für die Gruppe der Überlebenden $37,5 \pm 15,7$ und $62,5 \pm 22,1$ für die Verstorbenen, was im Vergleich mit vorliegender Studie um mehr als die Hälfte niedriger war. (Reina, Vazquez et al. 1997) Eine weitere Studie an 3398 interdisziplinären Intensivpatienten ergab einen durchschnittlichen Aufnahme- APACHE III-Score von 47,6 und eine Gesamtmortalität von 16%. Hier wurde eine AUC der ROC von 0,92 für den Aufnahmescore ermittelt. (Cook 2000)

Eine Zusammenschau der aufgeführten Studien bietet Tabelle 53.

Tab.53: Vergleich von Studien zur Validierung des APACHE III

Studie	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC d. ROC-Aufnahme	AUC d. ROC-Maximal	Patientengut
Von Bierbrauer et al.	-	-	-	0,873	-	531 intern. ITS Pat.
Markgraf et al.	-	-	-	0,846	-	2661 interdiszi. ITS Pat.
Wagner et al.	-	-	-	0,90	-	17440 interdiszi. Pat.
Reina et al.	46	75,80%	75,90%	0,842	-	1711 Pat mit AMI
Knaus et al.				0,90		17440 interdiszi. ITS Pat.
Cook				0,92		3398 interdiszi. ITS Pat.
Eigene Studie-Auf	122,5	70,59%	82,61%	0,786	-	
Eigene Studie-Max	122,5	82,35%	78,26%	-	0,827	

5.2.3. Elebute-Stoner

Der 1983 entwickelte Score zur Verifizierung und Klassifizierung von Sepsispatienten zeigte einen deutlichen Unterschied in der Mortalität bei einem cut-off von 20 Scorepunkten. (Elebute and Stoner 1983)

Die 1988 veröffentlichte Studie von Grundmann und Hornung zeigte eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 80% für den Elebute-Stoner bei einem cut-off von 19 Punkten. (Grundmann R 1988) In der Untersuchung von Pilz et al. an 110 postoperativen kardiochirurgischen Patienten wurde festgestellt, dass ab einem Wert von 12 Scoringpunkten die Möglichkeit einer konsekutiven septischen Komplikation signifikant ansteigt. (Pilz, Kaab et al. 1994) Allerdings waren in beiden Studien Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis eingeschlossen worden und keine, wie in diesem Fall, mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks. Im Gegensatz hierzu zeigte sich die Validierung des Elebute im Bezug auf den kardiogenen Schock als ungeeignet, da die ROC mehrfach die Gerade schneidet, eine AUC von 0,509 hat und damit eine geringe Trennschärfe anzeigt. Auch bei Betrachtung des Maximalwertes ergab sich keine wesentliche Verbesserung. Hier betrug die AUC der ROC 0,547, die Sensitivität und Spezifität bei einem cut-off von 14,5 47,06% und 69,57%. In vorliegender Untersuchung wurde eine Einteilung der Scorewerte in Gruppen im Abstand von je 5 Punkten vorgenommen. Dies geschah zum Zeitpunkt der Aufnahme und bezüglich des maximalen Scorewertes. Es konnte gezeigt werden, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang gab. Allerdings war auffällig, dass die Mortalität in der Gruppe von 21-25 Punkten 100% zum Zeitpunkt der Aufnahme betrug. Ähnlich verhielt sich dies in der Gruppe des Maximalscores.

5.2.4. SOFA- Score

In der untersuchten Patientengruppe zeigte der SOFA-Score keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf. Es konnte allerdings ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod und Reanimation auf den SOFA-Score festgestellt werden. Bei Validierung auf das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks zeigte sich bei einem cut-off von 7,5 Punkten eine hohe Sensitivität bei einer jedoch weitaus kleineren Spezifität. Genau gegenteilig verhielt sich die Situation bei einem cut-off von 13,5 Punkten. Hier wurde eine hohe Spezifität bei niedriger Sensitivität erzielt (siehe Tabelle 32). Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $9,8 \pm 3,2$ bzw. $12,4 \pm 7,1$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese höher. Deskriptiv ließ sich eine Signifikanz von $p=0,042$ für den Aufnahmescore nachweisen. Der Maximalscore zeigte keine Signifikanz in der Unterscheidung der Mortalität. Im Gegensatz hierzu beschrieb Oda et al. 2000 bei einem cut-off von 14 Punkten eine Sensitivität von 71,3% und Spezifität von 76,9% für den SOFA-Score von MODS Patienten. (Oda, Hirasawa et al. 2000) In einer weiteren Studie von Moreno et al. 1999 zeigte sich ein AUC der ROC von 0,847 (SE 0.0012) beim Vergleich des maximalen SOFA-Scores und der Mortalität. Hierbei konnte auch gezeigt werden, dass bereits mit dem Aufnahmescore eine verlässliche Aussage bezüglich der Mortalität getroffen werden kann (AUC der ROC 0,772; $p<0001$). Außerdem war ein signifikanter Unterschied im

Maximalscore ($13,6 \pm 5,4$ vs. $6,7 \pm 4,5$; $p < 0,001$) zu erkennen. (Moreno, Vincent et al. 1999) Bei einem ähnlichen Studienaufbau an 303 kardiologischen und pulmonalen Intensivpatienten konnte Janssens et al. 2000 eine AUC der ROC für den maximalen SOFA-Score von 0,86 und am Tag 1 von 0,82 zeigen. (Janssens, Graf et al. 2000) Auch Ho et al. kam zu einem ähnlichen Ergebnis in seiner Untersuchung an 1311 Patienten in einem Vergleich mit dem APACHE II. Er zeigte eine AUC der ROC für den Aufnahmewert von 0,791 und den Maximalwert von 0,829, kam aber zu dem Ergebnis, dass die Validität des APACHE II höher war (0,858). (Ho, Lee et al. 2007) Auch hier wurde die Untersuchung an einem gemischten Patientengut vorgenommen. Zygun et al. konnte diesen Wert im Rahmen seiner Untersuchung an 1436 ITS-Patienten nicht bestätigen. Seine AUC der ROC ergab für den Aufnahmescore nahezu den gleichen Wert (0,67) und für den Maximalwert einen geringgradig höheren (0,69). Interessant an dieser Arbeit ist die getrennte Betrachtung der einzelnen Scorekomponenten, bei der ein enger Zusammenhang zwischen der Mortalität und der kardialen Scorekomponente gezeigt werden konnte. (Zygun, Laupland et al. 2005) Eine 2001 veröffentlichte Studie von Ferreira et al. an 352 interdisziplinären ITS-Patienten ergab eine AUC der ROC für den Maximalwert von 0,9 und den Aufnahmewert von 0,79. Hier konnte auch gezeigt werden, dass ein Aufnahmescore von ≥ 11 Punkten mit einer Mortalität von 95% behaftet ist. Beim Maximalwert betrug diese bei gleichem Wert 80%. Hier war die Gesamtmortalität mit 23% etwa halb so groß wie die in vorliegender Studie. (Ferreira, Bota et al. 2001) Eine Zusammenschau der aufgeführten Studien bietet Tabelle 54.

Tab.54: Vergleich von Studien zur Validierung des SOFA-Scores

Studie	Cut-Off	Sens.	Spez.	AUC d. ROC-Aufnahme	AUC d. ROC-Maximal	Patientengut
Oda et al.	14	71,3%	76,9%	-	-	47 Pat. interdiszi. ITS Pat. im MODS
Moreno et al.	-	-	-	0,772	0,847	1449 interdiszi. ITS Pat.
Janssens et al.	-	-	-	-	0,86	303 kardiolog. und pulmo. ITS Pat.
Ho et al.	-	-	-	0,791	0,829	1311 interdiszi. ITS Pat.
Zygun et al.	-	-	-	0,67	0,69	1436 interdiszi. ITS Pat.
Ferreira et al.	-	-	-	0,79	0,9	352 interdiszi. ITS Pat.
Eigene Studie-Auf	7,5 13,5	94,12% 29,41%	21,74% 86,96%	0,680	-	
Eigene Studie-Max	13,5	52,94%	82,61%	-	0,646	

5.2.5. SAPS II- Score

In der Originalarbeit von LeGall et al. an 679 Intensivpatienten wurde für das Vorgängermodell des heutigen SAPS II eine Sensitivität von 0,56 und Spezifität von 0,82

feststellt. (Le Gall JR 1984) Die Neuvalidierung des Systems (SAPS II) 1993 im Rahmen einer multizentrischen Studie an 13152 Patienten ergab eine AUC der ROC von 0,86 im Gegensatz zum bis dato geläufigen SAPS (AUC der ROC 0,8). Allerdings wurde dies ohne den Einschluss kardialer Patienten validiert. (Le Gall, Lemeshow et al. 1993) Eine Untersuchung dieser Art machte erstmals Schuster et al. 1997 an einer Gruppe von 274 Patienten mit akutem Myokardinfarkt. In dieser Subgruppe mit einer intrahospitalen Mortalität von 15,6%, ergab sich ein Durchschnittsscorewert von $28,3 \pm 15,5$ und eine AUC der ROC von 0,905. Im Vergleich hierzu betrug der Durchschnittsscorewert $31,6 \pm 20,1$ und die AUC der ROC der gesamten Studienpopulation 0,888. (Schuster, Schuster et al. 1997)

In vorliegender Studie veränderte sich der SAPS II signifikant im zeitlichen Verlauf des Beobachtungszeitraumes. Es ließ sich weiterhin ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod und Reanimation nachweisen. Der Mittelwert des Aufnahmescores und des Maximalscores im Verlauf in der Gruppe der Überlebenden betrug $57,0 \pm 16,7$ bzw. $60,1 \pm 15,6$. In der Gruppe der Verstorbenen waren diese bedeutend höher. Eine stattgefundene Reanimation wirkte sich signifikant auf die Veränderung des SAPS II im weiteren Verlauf aus. Beim Krankheitsbild des kardiogenen Schocks zeichnete er sich durch eine Sensitivität (70,59%) und Spezifität (73,91%) bei einem cut-off von 66 Punkten zu Aufnahmezeitpunkt aus. Im Vergleich hierzu beträgt die Sensitivität 70,59% und Spezifität 82,61% für den Maximalwert bei einem cut-off von 74 Scoringpunkten. Beim Vergleich verschiedener Scorepunktgruppen konnte gezeigt werden, dass bei einem Aufnahmescore > 70 Punkten, 11 von 17 Patienten verstarben, was 65 % entspricht, bei einem Wert von > 90 Punkten sogar 100 %. Bei Betrachtung des Maximalscores betrug die Mortalität bei > 70 Punkten 63 %, bei > 90 Punkten ebenfalls 100 %. Diese Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass ein höherer SAPS II-Score eine erhöhte Mortalität nach sich zieht und eine Überlebenswahrscheinlichkeit maßgeblich ab einem Aufnahme- und Maximalscore von 70 Punkten sinkt. Metnitz et al. untersuchte in einer multizentrischen Studie 1733 Patienten. Er kam im Rahmen einer Subgruppenanalyse zu dem Ergebnis, dass der SAPS II eine gutes Mittel zur Mortalitätsabschätzung bei primär kardiologischen Patienten ist. (Metsnitz, Valentin et al. 1999) Janssens et al. zeigten eine AUC der ROC für den SAPS II von 0,77 und damit ein schwächeres prognostisches Instrument als den hierbei verglichenen SOFA-Score. (Janssens, Graf et al. 2000) Markgraf et al. kam zu dem Ergebnis, dass bezüglich der AUC der ROC der SAPS II dem APACHE II und III nahezu äquivalent ist (0,846; 0,846; 0,832), was auch die übrigen Aussagen der Studie widerspiegelt. (Markgraf, Deutschinoff et al. 2001) Eine von Capuzzo et al. durchgeführte Single-Center-Studie an 1721 hauptsächlich chirurgischen ITS-Patienten verglich den APACHE II mit dem SAPS II. Hierbei zeigte sich, wie in der vorher angeführten Studie, eine nahezu gleiche AUC der ROC von 0,816 für den SAPS II und 0,805 für den APACHE II. In dieser Studie wurde eine höhere Spezifität zu

Kosten einer verminderten Sensitivität erzielt. (Capuzzo, Valponi et al. 2000) Der Untersuchungsansatz von Reina et al. eines Vergleichs des APACHE III zum SAPS II an 1711 Patienten mit AMI und einer Mortalität von 13,03%, zeigte eine geringgradig höhere Sensitivität und Spezifität als in vorliegender Untersuchung. Die AUC der ROC betrug 0,828. Der durchschnittliche SAPS II war in der Gruppe der Survivor $33,3 \pm 10,0$ und in der Gruppe der Non-Survivor $49,2 \pm 15,9$; $p < 0,001$. (Reina, Vazquez et al. 1997) Eine Zusammenschau der aufgeführten Studien bietet Tabelle 55.

Tab.55: Vergleich von Studien zur Validierung des SAPS II-Scores

Studie	Sens.	Spez.	AUC d. ROC-Aufnahme	AUC d. ROC-Maximal	AUC d. ROC-Ø	Patientengut
Markgraf et al.	-	-	-	0,846	-	2661 interdiszi. ITS Pat.
Jannsens et al.	-	-	-	0,77	-	303 kardiolog. und pulmo. ITS Pat
LeGall et al.	-	-	-	0,86	-	13152 ITS Pat.
Capuzzo et al.	39,4%	95,6%	0,816	-	-	1721 interdiszi. ITS Pat.
Schuster et al. (kardiologisch)	-	-	-	-	0,908	274 Pat. mit AMI
Schuster et al. (Gesamtheit)	-	-	-	-	0,888	1587 intern. ITS Pat.
Reina et al.	72,2%	75,9%	0,828	-	-	1711 Pat. mit AMI
<i>Eigene Studie-Auf</i>	70,59%	73,91%	0,790	-	-	
<i>Eigene Studie-Max</i>	70,59%	82,61%	-	0,832	-	

5.3. Interpretation der Scoringergebnisse und Ausblick

Markgraf et al. äußerten in ihrer Veröffentlichung, dass die Anwendbarkeit eines Scoringystems bei einem bestimmten Krankheitsbild nur Gültigkeit besitzt, wenn es speziell auf dieses validiert wurde. (Markgraf, Deuschinoff et al. 2001) Dies ist bis dato noch nicht geschehen und soll durch vorliegende Ergebnisse für das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks erweitert werden. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 5 Scoringssysteme auf die Anwendbarkeit und Diskrimination des kardiogenen Schocks untersucht. Wie in Tabelle 37 und 38 ersichtlich gibt es teils gravierende Unterschiede in Diskriminationsqualität und Aussagekraft dieser. Trotz eines in der Literatur beschriebenen systemisch-inflammatorischen Effektes im Rahmen des kardiogenen Schocks zeichnen sich bei Betrachtung der ROC Werte vor allem die für die Sepsis und das MOV (siehe Tabelle 5) entwickelten Scoringssysteme als ungeeignet ab. Dieses Bild spiegelt sich auch in Hinblick auf die Sensibilität und Spezifität ab. Allerdings zeigen sich beim SOFA-Score signifikante Effekte bei einem Vergleich der Überlebenden und der Verstorbenen in Hinblick auf den Aufnahme- und Maximalscore ab, was beim Elebute-Stoner nicht der Fall ist. Beide Systeme

können keinen Effekt im zeitlichen Verlauf aufzeigen. Dennoch zeigt sich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod ($p=0,009$) und Reanimation ($p=0,033$) auf den SOFA- Score. Gleiches gilt für den Elebute-Stoner ($p=0,011$ und $p<0,001$). Die Betrachtung der allgemeinen Schweregradscores lässt im Gegensatz dazu eine genauere Aussage über das Outcome im kardiogenen Schock zu. Die Diskriminationsqualität ist für den SAPS II, sowohl bei Betrachtung des Aufnahmescores, als auch bei der des Maximalwertes am höchsten und liegt bei einem Vergleich mit anderen Studien auf gleichem Niveau, was der Aussage von Schuster et al. widerspiegelt. (Schuster, Schuster et al. 1997) Nahezu gleiche Ergebnisse bietet der APACHE III, allerdings ist speziell seine AUC der ROC zum Zeitpunkt der Aufnahme geringer als die verglichene Literatur. Der weltweit meistverwendete APACHE II zeigt im Vergleich mit der Literatur geringere ROC- Werte und ist in vorliegender Untersuchung dem SAPS II und APACHE III in Punkto Diskrimination unterlegen. Auch in Punkto Sensitivität und Spezifität zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. Hier dominiert der APACHE III und übertrifft dabei sogar die Werte der Studie von Reina et al. Der SAPS II bietet dennoch gute Werte, die mit der Literatur in Einklang gebracht werden können. Der APACHE II zeigt hierbei die niedrigsten Werte im Vergleich der allgemeinen Schweregradscores. Im Vergleich mit der Untersuchung von Moreau et al., ergeben sich hier eine niedrigere Sensitivität bei höherer Spezifität. APACHE II, III und SAPS II zeichnen sich alle dadurch aus, dass es sowohl im zeitlichen Verlauf, als auch unter dem Einfluss von Reanimation einen signifikanten Verlaufsunterschied im Bezug auf die Mortalität gibt. Eine interessante Erkenntnis wurde durch Pilz et al. aufgeworfen. In einer Studie zur Untersuchung der Wertigkeit von Untersuchungsparametern in der Sepsis konnte gezeigt werden, dass ein Abfall des APACHE II um = 4 Punkte gut zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheidet (Sensitivität 88%, Spezifität 67%). (Pilz and Werdan 1990) Dies wurde in dieser Arbeit nicht weiter vertieft, stellt aber einen für die Zukunft zu untersuchenden Ansatz dar. Ein weiterer zu betrachtender Punkt spiegelt sich im Aufbau der Scoringssysteme wider. Es konnte zwar gezeigt werden, dass sich die kardialen Risikofaktoren nicht auf die Mortalität auswirken, aber dennoch bleibt die Frage bestehen, in wie weit diese Einfluss auf den Scorewert haben. In einigen Studien wurden die bestehenden Scores in Subgruppen unterteilt, und auf spezielle Krankheitsbilder hin untersucht, um den Einfluss von Vorerkrankungen, Ereignissen und Therapieverfahren herauszufiltern. Dies sollte auch in kommenden Untersuchungen angegangen werden. All diesen Ergebnissen muß kritisch entgegen gestellt werden, dass in den bisherigen Veröffentlichungen teils gravierend validere und signifikantere Ergebnisse gezeigt wurden. Allerdings bleibt auch zu Bedenken, dass keine dieser Untersuchungen elektiv an Patienten mit der Diagnose des infarktbedingten kardiogenen Schocks durchgeführt wurde, sondern an interdisziplinären ITS-Patienten oder an gemischten internistischen Patienten, was die

Pathophysiologie und hohe Mortalität des kardiogenen Schocks nicht widerspiegeln kann. Ein weiterer Grund für die Unterschiede zur aufgeführten Literatur ist die Kollektivgröße, mit deren Hilfe es möglich ist validere und genauere Aussagen treffen zu können. Dies führt zu den großen Unterschieden in Gesamtmortalität und dem Durchschnitt der Aufnahme- und Maximalscores. Mit Hilfe einer Vergrößerung der bestehenden Datenbank wird es in Zukunft möglich sein, auch im Krankheitsbild des infarktbedingten kardiogenen Schocks aussagekräftigere Daten zu erhalten. Was auch in vielen Arbeiten deutlich wird, ist die Neuvalidierung mit Hilfe von speziellen Abwandlungen schon vorhandener Systeme. Im Falle des kardiogenen Schocks könnten sich hierbei hämodynamische Parameter oder der Katecholaminbedarf, wie er schon im SOFA-Score Anwendung findet als nützlich erweisen. Allerdings muß hierzu erst die Wertigkeit der einzelnen Komponenten genauer untersucht werden.

5.4. Betrachtung der Inflammation

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass im Rahmen einer systemischen Inflammationsreaktion bestimmte laborchemisch nachweisbare Parameter analog zum Grad der Infektion ansteigen. Parameter wie die Leukozytenzahl oder das CRP wurden vor kurzem um das IL-6 und das PCT erweitert. Außerdem steht zur Objektivierung noch die hämodynamische Messung zu Verfügung. Diese „neuen“ Parameter sind im Hinblick auf einen Einfluss im kardiogenen Schock untersucht worden, dennoch gibt es bezüglich bestehender Scoringinstrumente und der Inflammation im kardiogenen Schock nur eine, am SOFA-Score validierte, Untersuchung. Diese von Geppert et al. durchgeführte Studie konnte einen signifikanten Unterschied in den IL-6 Konzentrationen von Patienten im kardiogenen Schock im Vergleich zu nicht kritisch Kranken zeigen. Allerdings waren die IL-6 Konzentrationen einer verglichenen Gruppe von Patienten im septischen Schock, auch signifikant höher als die, derer im kardiogenen Schock. Auch konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die im Rahmen eines Myokardinfarktes einen kardiogenen Schock erlitten, eine signifikant höhere IL-6 Konzentration aufwiesen. Bei einer linearen Regression des IL-6 mit dem aktuellen SOFA- Score wurde ein signifikanter Zusammenhang beider Parameter festgestellt ($r=0,57$; $p<0,001$). (Geppert, Steiner et al. 2002) In vorliegender Arbeit konnte bei der Untersuchung des IL-6, des PCT und des SVRI lediglich ein signifikanter Zusammenhang in der Subgruppe der Reanimierten Patienten im Bezug auf den Parameter IL-6 gezeigt werden. Hingegen gab es keinen signifikanten Zusammenhang von Mortalität, Geschlecht, stattgefundener Reanimation und Levosimendantherapie mit den Inflammationsparametern IL-6, PCT und SVRI. Auch das IL-6 zeigte keine weiteren Signifikanzen. Wie in der Studie von Geppert et al. konnte, im Rahmen einer linearen Regression der Inflammationsparameter mit den Scoringssystemen, eine signifikante

Aussage gefunden werden. Im Bezug auf den, in oben genannter Studie untersuchten, SOFA- Score zeigen sich vergleichbare Werte ($r=0,590$; $p<0,001$), die bei Betrachtung der Korrelation nach 96 Stunden einen größeren Zusammenhang aufweisen ($0,723$; $p<0,001$). Generell zeigte sich, dass der SVRI keinen aussagekräftigen Zusammenhang mit den Scores hatte. Im Gegensatz hierzu war bei den inflammatorischen Scoringinstrumenten (Elebute-Stoner und SOFA) eine mittlere bis gute Korrelation vor allem mit dem PCT erkennbar. Bei den allgemeinen Schweregradscores (APACHE II, III und dem SAPS II) zeigten sowohl PCT, als auch das IL-6 ähnlich gute Werte. Ein weiteres Merkmal stellte die Korrelation nach 96 Stunden dar, bei der die signifikantesten Zusammenhänge deutlich werden. Vergleiche hierzu sind in Tabelle 51 ersichtlich waren. Im Bezug auf die Inflammation im kardiogenen Schock gibt es weitere Vergleiche zur Literatur, so konnte Kohsaka et al. zeigen, dass nach 2 und 4 Tagen sowohl in kulturpositiven und kulturnegativen Patienten ein SIRS beobachtet werden konnte. Hier wurde ersichtlich, dass die Patienten mit SIRS einen signifikant niedrigeren SVR aufwiesen. Als weitere Einflussfaktoren stellten sich ein geringeres Alter und der Zustand nach ACVB- Operation heraus. (Kohsaka, Menon et al. 2005) Geppert et al. zeigte in einer Untersuchung zur 30-Tage Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock, dass es einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem IL-6 Spiegel gibt. Durch ROC- Analyse wurde bei einem cut-off von $= 200$ pg/ml eine Spezifität von 87% und Sensitivität von 74% festgestellt. Ein signifikanter Unterschied im Bezug auf den SOFA-Score konnte nicht gezeigt werden. Allerdings fiel bei Korrelation des kardialen SOFA- Subscores und den IL-6 Werten eine schwache Korrelation als signifikanter Zusammenhang auf ($r=0,42$; $p=0,008$). (Geppert, Dorninger et al. 2006) Im Rahmen einer Studie zur Bedeutung einer bakteriellen Translokation bei Patienten im kardiogenen Schock zeigte Brunkhorst et al. einen signifikanten Unterschied in den PCT- Werten im Bezug auf die Mortalität. Der erhobene APACHE II- Score war bei Aufnahme auf die ITS 10,5 Punkte und im Durchschnitt 19,6 Punkte, was unter den Werten vorliegender Studie lag. Es wurde weiterhin ersichtlich, dass es, wie in der Studie von Kohsaka et al., einen Zusammenhang zur Zeit gab. Erst nach einer Dauer von 12 Stunden waren hier ein Anstieg der Körpertemperatur und des PCT erkennbar. Eine durchgeführte Korrelation der PCT- Werte mit erhobenen IL-6 Werten erbrachte kein signifikantes Ergebnis. (Brunkhorst, Clark et al. 1999)

5.6. Methodenkritik

In dieser Beobachtungsstudie handelt es sich um ein Register. In dieses wurden im Verlauf von Juni 2004 bis Juli 2005 alle Patienten aufgenommen, die mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks eingeliefert wurden. Die zu analysierenden Parameter des Patientenkollektivs wurden täglich erfasst und dokumentiert. Alle Parameter des

Patientenkollektivs: konnten dank des prospektiven Studiendesigns zeitgerecht und vollständig erhoben werden. Im Rahmen jedes vorgegebenen Kontrollzeitpunktes wurden Serum- und Plasmaproben für weitere Bestimmungen zentrifugiert, beschriftet und eingefroren. Auf diese Weise entstand ein vollständiges Patientenregister; Lücken in Daten und Laborbestimmungen gab es keine. Als ersten kritischen Punkt gilt es die Größe des Patientenkollektives anzuführen. Im Gegensatz zur Literatur, in der speziell bei der Validierung und dem Vergleich von Scoringssysteme Kollektive von über 1000 Patienten angegeben werden, sind es hier nur 41 Untersuchte. Dem muß allerdings gegenübergestellt werden, dass es sich beim kardiogenen Schock um ein Krankheitsbild mit hoher Letalität handelt. Durch diese kleine Patientengruppe sind die Bildung von Subgruppen und die Aussagekraft verschiedener Merkmale eingeschränkt. Hier gilt allerdings zu erwähnen, dass es schwer ist ein genügend großes Kollektiv mit dem speziellen Krankheitsbild des kardiogenen Schocks zu bilden. Dieses Problem ließe sich durch Anwendung eines multizentrischen Ansatzes für zukünftige Untersuchung zu diesem Krankheitsbild verringern. Hierbei kommt der zweite anzuführende Punkt zu tragen- das monozentrische Design der Untersuchung. Bei einigen Parametern ist es schwer einen objektiven Zugang zu finden, wie zum Beispiel dem SVRI. Dieser wird durch verschiedene medikamentöse Therapien direkt beeinflusst und es ist nahezu nicht möglich diese durch mathematisch-statistische Methoden zu eliminieren.

6. Zusammenfassung

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juli 2005 wurden in die III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg 45 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks eingeliefert. Ein Ausschluss erfolgte bei 4 Patienten, so dass 41 das untersuchte Patientengut bildeten.

Diese teilten sich in einen Anteil von 15 Frauen (37 %) und einem Anteil von 26 (63 %) Männern. Das Durchschnittsalter lag bei 67,49 Jahren (Median: 70,0 Jahre). Im Zeitraum der Betrachtung lag die Mortalität bei 43,9 %.

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf einem standardisierten Protokoll vom Aufnahmetag bis Tag 4 nach begleitet, welches unter anderem eine invasive hämodynamische Messung, das Scoring nach APACHE II, III, Elebute- Stoner, SOFA, SAPS II und einer, das IL-6 und PCT umfassende, Blutentnahme vorsah.

Es ließen sich, entgegen der vorliegenden Literatur, keine signifikanten Ergebnisse in der Gegenüberstellung der Inflammationsparameter und der Mortalität zeigen. Dennoch gab es beim IL-6 nach 24 Stunden und beim PCT nach 96 Stunden einen Hinweis dafür, der aber für eine eindeutige Signifikanz nicht ausreicht.

Bei Betrachtung der Scoringsysteme im kardiogenen Schock waren die allgemeinen Schweregradscores denen für SIRS und Sepsis überlegen. Der APACHE III und SAPS II zeigten sich im Bezug auf die Diskrimination als nahezu äquivalent. Der APACHE II war diesen unterlegen. Bei Fragen der Sensitivität und Spezifität zeigte der APACHE III die besten Werte, gefolgt vom SAPSII und dem APACHE II. In Punkto Einfluss der Reanimation, der Mortalität und des generellen zeitlichen Verlaufes waren in allen allgemeinen Schweregradscores klare Unterschiede festzustellen. Der APACHE III-Score scheint der am meisten geeignete für das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks zu sein. Der SAPS II war diesem dennoch nahezu gleichzusetzen. Im Rahmen einer Regressionsanalyse zur Korrelation der Scoringinstrumente und der Inflammationsparameter konnte kein aussagekräftiger Zusammenhang des SVRI mit den Scores gefunden werden. Im Gegensatz hierzu war bei den inflammatorischen Scoringinstrumenten (Elebute-Stoner und SOFA) eine mittlere bis gute Korrelation vor allem mit dem PCT erkennbar. Bei den allgemeinen Schweregradscores (APACHE II, III und dem SAPS II) zeigten sowohl PCT, als auch das IL-6 ähnlich gute Werte. Ein weiteres Merkmal stellte die Korrelation nach 96 Stunden dar, bei der die signifikantesten Zusammenhänge deutlich wurden.

7. Beantwortung der Fragen und Hypothesen

1. *Besteht in Fragen der Mortalität ein Unterschied in der systemischen Inflammation? Welchen Beitrag trägt diese dazu bei?*

Es ließen sich keine signifikanten Ergebnisse in der Gegenüberstellung der Inflammationsparameter und der Mortalität zeigen. Dennoch gibt es beim IL-6 nach 24 Stunden und beim PCT nach 96 Stunden einen Hinweis, der aber für eine eindeutige Signifikanz nicht ausreicht. Deshalb ist eine Abschätzung, eines möglichen Beitrages zur Mortalität, nicht möglich. Im Gegensatz hierzu zeigt die Literatur eindeutigere Hinweise.

2. *Gibt es ein signifikant überlegenes Scoringinstrument bei der Vorhersage des Outcomes und Verlaufes des kardiogenen Schocks?*

Generell sind die allgemeinen Schweregradscores denen für SIRS und Sepsis überlegen. Bei Betrachtung des APACHE II, III und des SAPS II zeigen sich, im Bezug auf die Diskrimination, der SAPS II und APACHE III als nahezu äquivalent. Der APACHE II liegt mit einer AUC der ROC von 0,691 für den Aufnahmescore und 0,726 für den Maximalscore nahe an der 0,7 Grenze, die für eine ausreichende Aussagekraft steht. Bei Fragen der Sensitivität und Spezifität zeigt der APACHE III die besten Werte, gefolgt vom SAPSII und dem APACHE II.

In Punkto Einfluss der Reanimation, der Mortalität und des generellen zeitlichen Verlaufes sind in allen allgemeinen Schweregradscores Signifikanzen festzustellen.

Der APACHE III kristallisiert sich als am meisten geeignet für das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks heraus. Der SAPS II ist dennoch nahezu dem APACHE III gleichzusetzen.

3. *Welcher der Betrachtungszeitpunkte ist besser für eine Mortalitätsabschätzung geeignet: Aufnahme- oder Maximalscore?*

Sowohl bei Betrachtung der ROC-Analyse, als auch der Sensitivität und Spezifität zeichnen sich die Maximalwerte der Scores als überlegen ab. Dennoch muß dies kritisch betrachtet werden, da im Verlauf einer Behandlung schwer abzusehen ist, wann der Zeitpunkt des Maximalwertes erreicht ist, um rechtzeitig Konsequenzen daraus zu ziehen.

4. *Bieten Scoringssysteme, die primär angelegt sind auf das MODS oder MOV auch im kardiogenen Schock eine verlässliche Aussage?*

Trotz einem in der Literatur beschriebenen systemisch- inflammatorischen Effekt im Rahmen des kardiogenen Schocks, zeichnen sich bei Betrachtung der ROC- Werte vor allem die für die Sepsis und das MOV entwickelten Scoringssysteme als ungeeignet ab. Dieses Bild spiegelt sich auch in Hinblick auf die Sensibilität und Spezifität ab. Allerdings zeigen sich beim SOFA-Score signifikante Effekte bei einem Vergleich der Überlebenden und der Verstorbenen in Hinblick auf den Aufnahme- und Maximalscore ab, was beim Elebute-Stoner

nicht der Fall ist. Beide Systeme können keinen Effekt im zeitlichen Verlauf aufzeigen. Dennoch zeigt sich ein signifikanter Effekt der Ereignisse Tod ($p=0,009$) und Reanimation ($p=0,033$) auf den SOFA- Score. Gleiches gilt für den Elebute-Stoner ($p=0,011$ und $p<0,001$). Im Vergleich mit den allgemeinen Scoringsystemen zeigen sich diese aber unterlegen.

5. *Können bestehende Scoringsysteme von einer Verbindung mit inflammatorischen Parametern profitieren?*

Die Regressionsanalyse der Scoringinstrumente mit dem IL-6, dem PCT und dem SVRI lassen den Schluss nah, dass vor allem das PCT und mit Abstrichen das IL-6 einen Einfluss auf die Scoringwerte haben. Dies ist in vorliegender Untersuchung nur für das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks untersucht worden, was dennoch die Frage aufwirft inwiefern ein Zusammenhang mit anderen Krankheitsbildern, besonders der Sepsis besteht? Und ob es sinnvoll ist in Zukunft bei der Entwicklung neuer Scores diese mit einzubeziehen?

6. *Wie stellt sich die Sensitivität und Spezifität der Scoringinstrumente im Bezug auf die Mortalität dar?*

Bei Fragen der Sensitivität und Spezifität zeigt der APACHE III die besten Werte, gefolgt vom SAPSII und dem APACHE II. Dies ist sowohl bei Betrachtung des Aufnahmescores, als auch des Maximalscores der Fall. Beim Aufnahmescore des SOFA zeigt sich eine höhere Sensitivität bei einem cut-off von 7,5 zugunsten einer herabgesetzten Spezifität was sich bei einem cut-off von 13,5 Punkten verkehrt. Die Werte des Elebute-Stoner sind im Rahmen der Betrachtung des kardiogenen Schocks nicht valide genug.

7. *Welchen Einfluss haben eine durchgeführte Levosimendantherapie, das Geschlecht, das Alter und eine stattgehabte Reanimation auf das Outcome?*

Sowohl eine durchgeführte Levosimendantherapie, das Alter, als auch das Geschlecht zeigen keinen signifikanten Effekt auf das Outcome. Dennoch ist beim Alter ein Trend zu Ungunsten der älteren Patienten ($p=0,079$) erkennen. Auch auffällig war, dass in der Gruppe der Patienten, die einer Levosimendantherapie zugeführt wurden (43,9%) eine Mortalität von 27,8% zu erkennen war, was auf eine Prognoseverbesserung in dieser Subgruppe schließen lässt.

8. Quellen

1. A.M.Brambrink, R. N. (2002). "Präklinische Behandlung bei kardiogenem Schock." Notfall & Rettungsmedizin **5** 469-473.
2. Anderson, R. D., E. M. Ohman, et al. (1997). "Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries." J Am Coll Cardiol **30**(3): 708-15.
3. Antman, E. M., D. T. Anbe, et al. (2004). "ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)." J Am Coll Cardiol **44**(3): 671-719.
4. Bengtson JR, A. K., KS Pieper, NM Wildermann, DB Mark, DB Pryor, HR Phillips 3rd, and RM Califf (1992). "Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era.." J Am Coll Cardiol **20**: 1482-9.
5. Brosius (1998). SPSS 8.0, Professionelle Statistik unter Windows. Bonn, MITP Verlag.
6. Brunkhorst, F. M., A. L. Clark, et al. (1999). "Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation." Int J Cardiol **72**(1): 3-10.
7. Buerke M, R. M., Wedan K (2006). "Infarktbedingter kardiogener Schock- Diagnose, Monitoring und Therapie." Notfall Rettungsmed **9**: 522- 528.
8. Buerke, M., M. Russ, et al. (2007). "[New pharmacological treatment approaches to cardiogenic shock]." Internist (Berl) **48**(12): 1442-9.
9. Buerke, M., H. Schwertz, et al. (2006). "Proteome analysis of myocardial tissue following ischemia and reperfusion--effects of complement inhibition." Biochim Biophys Acta **1764**(10): 1536-45.
10. Califf, R. M. and J. R. Bengtson (1994). "Cardiogenic shock." N Engl J Med **330**(24): 1724-30.
11. Capuzzo, M., V. Valpondi, et al. (2000). "Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population." Intensive Care Med **26**(12): 1779-85.
12. Castelli, G. P., C. Pognani, et al. (2006). "Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis." Minerva Anesthesiol **72**(1-2): 69-80.
13. Christoph, A., R. Prondzinsky, et al. (2008). "Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction." Acute Card Care **10**(1): 49-57.
14. Cook, D. A. (2000). "Performance of APACHE III models in an Australian ICU." Chest **118**(6): 1732-8.
15. Cotter, G., E. Kaluski, et al. (2003). "LINCS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study." Eur Heart J **24**(14): 1287-95.
16. Dao, Q., P. Krishnaswamy, et al. (2001). "Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting." J Am Coll Cardiol **37**(2): 379-85.
17. Elebute, E. A. and H. B. Stoner (1983). "The grading of sepsis." Br J Surg **70**(1): 29-31.
18. Ferreira, F. L., D. P. Bota, et al. (2001). "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients." Jama **286**(14): 1754-8.
19. Formica, F., F. Corti, et al. (2005). "ECMO support for the treatment of cardiogenic shock due to left ventricular free wall rupture." Interact Cardiovasc Thorac Surg **4**(1): 30-2.
20. G.P.Molter, S. S., R.Kottke, W.Wilhelm, A.Biedler, M.Silomon2 (2003). "Procalcitoninplasmakonzentration und systemische inflammatorische Antwort nach verschiedenen operativen Eingriffen " Anaesthesist **52**: 210-217.

21. Geppert, A., A. Dorninger, et al. (2006). "Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction." *Crit Care Med* **34**(8): 2035-42.
22. Geppert, A., A. Steiner, et al. (2003). "Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock." *Intensive Care Med* **29**(8): 1384-9.
23. Geppert, A., A. Steiner, et al. (2002). "Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6." *Crit Care Med* **30**(9): 1987-94.
24. GISSI (1987). "Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochi-nasi nell'Infarto Miocardico (GISSI)." *Lancet* **2**(8564): 871-4.
25. Goldberg, R. J., J. M. Gore, et al. (1991). "Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988." *N Engl J Med* **325**(16): 1117-22.
26. Goldberg RJ, S. N., Yarzebski J, Gurwitz J, Bieglow C, Gore JM. (1999). "Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction." *N Engl J Med* **340**: 1162-8.
27. Granger, C. B., K. W. Mahaffey, et al. (2003). "Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial." *Circulation* **108**(10): 1184-90.
28. Grundmann R, H. M. (1988). "Verlaufskontrolle septischer Patienten auf der Intensivstation mit Hilfe von "Sepsisscore", Endotoxin- und AT-III-Bestimmung." *Langenbecks Archiv für Chirurgie* **373**: 166-172.
29. Haikala, H., E. Nissinen, et al. (1995). "Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation." *J Cardiovasc Pharmacol* **25**(5): 794-801.
30. Hamm, C. W. (2004). "[Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]." *Z Kardiol* **93**(4): 324-41.
31. Hanley, J. A. and B. J. McNeil (1983). "A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases." *Radiology* **148**(3): 839-43.
32. Heidrich, J., J. Wellmann, et al. (2003). "[Classical risk factors for myocardial infarction and total mortality in the community--13-year follow-up of the MONICA Augsburg cohort study]." *Z Kardiol* **92**(6): 445-54.
33. Hintzenstern v. U., Sakka S.G.: "Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring", Elsevier- Urban & Fischer, München, Jena, 2006, 178 Seiten
34. Ho, K. M., G. J. Dobb, et al. (2006). "A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study." *Crit Care* **10**(1): R4.
35. Ho, K. M., K. Y. Lee, et al. (2007). "Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality." *Anaesthesia* **62**(5): 466-73.
36. Hochman, J. S., C. E. Buller, 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?" *J Am Coll Cardiol* **36**(3 Suppl A): 1063-70.
37. Hochman, J. S., L. A. Sleeper, et al. (1999). "Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock." *N Engl J Med* **341**(9): 625-34.
38. Hofer, D., E. Ruttmann, et al. (2006). "Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock." *Ann Thorac Surg* **82**(1): 28-33.

39. Holmes, D. R., Jr., E. R. Bates, et al. (1995). "Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries." *J Am Coll Cardiol* **26**(3): 668-74.
40. ISIS (1988). "Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group." *Lancet* **2**(8607): 349-60.
41. Janssens, U., C. Graf, et al. (2000). "Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment." *Intensive Care Med* **26**(8): 1037-45.
42. Knaus, W. A., E. A. Draper, et al. (1983). "Toward quality review in intensive care: the APACHE system." *QRB Qual Rev Bull* **9**(7): 196-204.
43. Knaus, W. A., E. A. Draper, et al. (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." *Crit Care Med* **13**(10): 818-29.
44. Knaus, W. A., D. P. Wagner, et al. (1991). "The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults." *Chest* **100**(6): 1619-36.
45. Kohsaka, S., V. Menon, et al. (2005). "Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock." *Arch Intern Med* **165**(14): 1643-50.
46. Konstam, M. A., M. Gheorghiade, et al. (2007). "Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial." *Jama* **297**(12): 1319-31.
47. Kumar, A. e. a. (2006). "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock." *Crit. Care Med* **34**: 1589-1596.
48. Le Gall, J. R., S. Lemeshow, et al. (1993). "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study." *Jama* **270**(24): 2957-63.
49. Le Gall JR, L. P., Alperovitch A, Glaser P, et al. (1984). "A simplified acute physiology score for ICU patients." *Critical Care Medicine* **12**: 975- 977.
50. Link, A. and M. Bohm (2004). "[Cardiogenic shock -- case report, diagnostics, therapy]." *Dtsch Med Wochenschr* **129**(45): 2417-24; quiz 2425-8.
51. Livingston, B. M., F. N. MacKirdy, et al. (2000). "Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database." *Crit Care Med* **28**(6): 1820-7.
52. M. Buerke, M. R., K. Werdan (2007). "Neue pharmakologische Therapieansätze bei kardiogenem Schock." *Internist (Berl)* **48**: 1442–1449.
53. Mannebach H, H. D. (2000). "Therapy of acute myocardial infarction:.. interventional options." *Intensivmed.* **37**: 226-238.
54. Markgraf, R., G. Deutschinoff, et al. (2001). "Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization." *Crit Care* **5**(1): 31-6.
55. Mehlhorn, U. d. V., E. Rainer (2001). "Mechanische Herzunterstützung mit der intraaortalen Ballonpumpe." *Dtsch Arztebl* **98** (41): A-2653 / B-2276 / C-2118.
56. Metnitz, P. G., A. Valentin, et al. (1999). "Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score." *Intensive Care Med* **25**(2): 192-7.
57. Meyns, B., R. Autschbach, et al. (2002). "Coronary artery bypass grafting supported with intracardiac microaxial pumps versus normothermic cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial." *Eur J Cardiothorac Surg* **22**(1): 112-7.
58. Moreau, R., T. Soupison, et al. (1989). "Comparison of two simplified severity scores (SAPS and APACHE II) for patients with acute myocardial infarction." *Crit Care Med* **17**(5): 409-13.

59. Moreno, R., J. L. Vincent, et al. (1999). "The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM." Intensive Care Med **25**(7): 686-96.
60. Nolan, J. P., P. T. Morley, et al. (2003). "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation." Resuscitation **57**(3): 231-5.
61. Nystrom, P. O. (1998). "The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology." J Antimicrob Chemother **41 Suppl A**: 1-7.
62. Oda, S., H. Hirasawa, et al. (2000). "Comparison of Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS)." Intensive Care Med **26**(12): 1786-93.
63. Ohman, E. M., J. Nanas, et al. (2005). "Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS Trial." J Thromb Thrombolysis **19**(1): 33-9.
64. Parrillo, J. E., M. M. Parker, et al. (1990). "Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy." Ann Intern Med **113**(3): 227-42.
65. Pilz, G., S. Kaab, et al. (1994). "Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery." Infection **22**(1): 8-17.
66. Pilz, G., A. Stablein, et al. (1989). "The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock." Prog Clin Biol Res **308**: 625-31.
67. Pilz, G. and K. Werdan (1998). "[Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure]." Internist (Berl) **39**(5): 502-8.
68. Price, S. and T. Evans (1999). "Bacterial translocation in cardiopenic shock: the gastrointestinal tract as the motor of sepsis?" Int J Cardiol **72**(1): 11-2.
69. Rangel-Frausto, M. S., D. Pittet, et al. (1995). "The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study." Jama **273**(2): 117-23.
70. Rehberg, S., C. Ertmer, et al. (2007). "[Role of Levosimendan in intensive care treatment of myocardial insufficiency]." Anaesthesist **56**(1): 30-43.
71. Reimer, K. A., J. E. Lowe, et al. (1977). "The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs." Circulation **56**(5): 786-94.
72. Reina, A., G. Vazquez, et al. (1997). "Mortality discrimination in acute myocardial infarction: comparison between APACHE III and SAPS II prognosis systems. PAEEC Group." Intensive Care Med **23**(3): 326-30.
73. Reinhart, K. (2001). "Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters." Minerva Anesthesiol **67**(10): 675-82.
74. Reinhart, K., F. Brunkhorst, et al. (2006). "[Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]." Internist (Berl) **47**(4): 356, 358-60, 362-8, passim.
75. Reynolds, H. R. and J. S. Hochman (2008). "Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes." Circulation **117**(5): 686-97.
76. Rivers, E. P., V. Coba, et al. (2008). "Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature." Curr Opin Anaesthesiol **21**(2): 128-40.
77. Roberts, I., P. Alderson, et al. (2004). "Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients." Cochrane Database Syst Rev(4): CD000567.
78. Russ, M. A., R. Prondzinsky, et al. (2007). "Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock." Crit Care Med **35**(12): 2732-9.

79. Sakr, Y., C. Krauss, et al. (2008). "Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit." Br J Anaesth **101**(6): 798-803.
80. Schmeißer, A. S., Ruth H. (2005). "Kardiovaskuläre Notfälle - Pathophysiologie und Therapie des kardiogenen Schock." Kardiologie up2date **1**: 153-168.
81. Schuster, F. P. (1997). "Prognosestellung und Scoringsysteme in der Intensivmedizin." Intensivmedizin und Notfallmedizin **34**: 817-827.
82. Schuster, H. P., F. P. Schuster, et al. (1997). "The ability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients." Intensive Care Med **23**(10): 1056-61.
83. Schwertz H, M.-W. U., Prondzinsky R et al. (2004). "Katecholamine im kardiogenen Schock: Hilfreich, nutzlos oder gefährlich?" Dtsch Med Wochenschrift **129**: 1925-1930.
84. Silber, S., P. Albertsson, et al. (2005). "[Guidelines for percutaneous coronary interventions]." Ital Heart J Suppl **6**(7): 427-74.
85. Steg, P. G., E. Bonnefoy, et al. (2003). "Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial." Circulation **108**(23): 2851-6.
86. Swedberg, K., J. Cleland, et al. (2005). "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **26**(11): 1115-40.
87. Teskey, R. J., J. E. Calvin, et al. (1991). "Disease severity in the coronary care unit." Chest **100**(6): 1637-42.
88. van Buuren, F. and D. Horstkotte (2006). "[21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]." Clin Res Cardiol **95**(7): 383-7.
89. Vincent, J. L., R. Moreno, et al. (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Med **22**(7): 707-10.
90. von Bierbrauer, A., S. Riedel, et al. (1998). "[Validation of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scoring system and comparison with APACHE II in German intensive care units]." Anaesthesist **47**(1): 30-8.
91. Wagner, D. P., E. A. Draper, et al. (1984). "Initial international use of APACHE. An acute severity of disease measure." Med Decis Making **4**(3): 297-313.
92. Wagner, D. P., W. A. Knaus, et al. (1994). "Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis." Crit Care Med **22**(9): 1359-72.
93. Webb, J. G., A. M. Lowe, et al. (2003). "Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial." J Am Coll Cardiol **42**(8): 1380-6.
94. Werdan (2003). Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich, nutzlos oder gefährlich?, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung: Presstext DGK 04/2003.
95. Werdan K, M.-W. U. (2005). Sepsis und MODS. Heidelberg, Werdan K, Schuster H-P, Müller-Werdan U
96. Xing, Y. B., L. M. Dai, et al. (2008). "[Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and common inflammatory markers combining SOFA score in patients with sepsis in early stage]." Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue **20**(1): 23-8.
97. Yokoshiki, H. and N. Sperelakis (2003). "Vasodilating mechanisms of levosimendan." Cardiovasc Drugs Ther **17**(2): 111-3.
98. Zygun, D. A., K. B. Laupland, et al. (2005). "Limited ability of SOFA and MOD scores to discriminate outcome: a prospective evaluation in 1,436 patients." Can J Anaesth **52**(3): 302-8.

9. Anhang

The screenshot shows a medical database form titled 'Stammdaten'. At the top, there are fields for 'Pat-Nr.', 'ITS-Score-Nr.', 'Aufnahme Datum', and 'Erwägungserfüllung'. Below this is a navigation bar with tabs for 'Stammdaten/Diagnosen/Vorerkrankungen', 'Befunde vor/bel Aufnahme', 'Labor', 'Therapie', 'Lebenswandel', and a series of day tabs from 'Tag 0' to 'Tag 14'. The main content area is divided into several sections:

- Stammdaten:** Includes fields for 'Geburtsdatum', 'Alter', 'Gewicht', 'Größe', 'BMI', and 'Geschlecht'.
- Diagnose Myokardinfarkt:** Includes checkboxes for 'Infarktsymptomatik >30 min', 'Beginn innerhalb 48 h', 'ST-Hebung', 'Linksherzblock nicht vorbekannt', 'neue path-Q-welle', 'apograph Gefäßverschluss', 'ST-derkungen', 'unspec. EKG-Veränderungen', 'OK-Erhöhung', and 'pos. Troponin'.
- Diagnose kardiogener Schock:** Includes checkboxes for 'SR syst. <80 vorlag für 30 Min.', 'Kutschlerangabe', 'Hb < 2,2 (g/dl)', and 'Herzfrequenz >100/min (inkl. Sinuskammerflimmern)'.
- Vorerkrankungen:** Includes checkboxes for 'Vor_Baucher', 'Vor_arter Hypertonia', 'Vor_Hypercholesterämie', 'Vor_Diabetes', 'Vor_2h Infarkt', 'Vor_Herzinfarkt', 'HbA1c Grad', 'Vor_Hypothese', 'Thrombolysierung', 'Thrombozytopenie', 'Immunsuppressive Ther.', and 'wilt wann', 'warum'.
- Apocthe-relevante Vorerkrankungen:** Includes checkboxes for 'Lebererkrankung', 'Leberrisikofaktoren', 'Gicht/Arthritis', 'Aufbeobacht. bei Herzinsuffizienz', 'chron. Nierenerkrankung/dialysedialysebehandlung', 'Immunsuppression bei Malignom/and. Therapie', and 'keine der genannten'.
- andere Schockursachen:** Includes checkboxes for 'Pneukardionale', 'Ruptur der freien Wand', 'VSD', 'Lungenembolie', 'akute Myokardinfarkt', 'hochgradige Myokardperforation', 'Endokarditis', 'Myokarditis', and 'andere Schockursachen'.

At the bottom, there is a status bar with 'Datenakt: 28.1.14' and '47 / 14 / 14'.

Abb. A1: Datenbank- Stammdaten

The screenshot shows a medical database form titled 'Befunde vor und bei Aufnahme'. It has the same header and navigation bar as the previous form. The main content area is divided into several sections:

- Ereignisse vor Aufnahme:** Includes checkboxes for 'Intubation', 'Kammerflimmern', 'Defibrillation ohne mech. Resynchronisation', 'mech. Resynchronisation', 'Reinvasulärbildtherapie vor Aufnahme', 'Lyse', 'PTCA', and 'OP'. Each has fields for 'Datum' and 'Uhrzeit'. There is also a field for 'Infektlokalisation'.
- Messungen bei Aufnahme:** A table with columns 'vor Intervention', 'nach Intervention', and 'ab nach Intervention'. Rows include: HF, RRsys, RRdiast, augment Druck, MAP, HB, PCW, Tropp, OC, OK-MB, S-A, Cortisol, TSH, T3, T4, FT3, FT4, Cholesterin.
- Beatmungsparameter:** A table with columns 'vor Intervention', 'nach Intervention', and 'ab nach Intervention'. Rows include: Beatmungsmodus, Totvolumen, APM, Beatmungsfrequenz, P02, Pmax, PEEP, Pexp, Pmean, Insp/Esp, Harnvize Indizes, art pH, O2, Cst, HCO3, BE, SpO2, Laktat.

At the bottom, there is a grid of checkboxes for various lab tests: 'vork_TG', 'vork_CRP', 'vork_Hb', 'vork_Ca', 'vork_ASAT', 'vork_Amylase', 'vork_HK', 'vork_Thromb', 'vork_Hb', 'vork_Creat', 'vork_ALAT', 'vork_Lipase', 'vork_Laktat', 'vork_Bil', 'vork_Trot', 'vork_GGT', 'vork_Albumin', 'vork_Di', 'vork_Creat', 'vork_K', 'vork_PCT', 'vork_AP', 'vork_CHE'.

At the bottom, there is a status bar with 'Datenakt: 28.1.14' and '47 / 14 / 14'.

Abb. A2: Datenbank- Befunde vor und bei Aufnahme

The screenshot shows the 'LABOR I' section of the patient database. At the top, there are fields for 'Pat. Nummer', 'ITS-Score-Nr.', 'Aufnahme Datum', and 'Erwillingserklärung'. Below this is a navigation bar with buttons for 'H', '<', '>', 'H', and '>>'. The main area is titled 'LABOR I' and contains a grid of 40 laboratory test fields, each with a name and a numerical value (mostly 0). The tests include: Labor_Bla, Labor_Kr, Labor_Ca, Labor_Dwe, Labor_Hem, Labor_ASBT, Labor_NAT, Labor_GGT, Labor_AmWass, Labor_Ap, Labor_Labam, Labor_Albam, Labor_CHE, Labor_Jackon, Labor_Drye, Labor_Hb, Labor_Hk, Labor_Troch, Labor_Sa, Labor_PCT, Labor_CHE, Labor_TSH, Labor_T3, Labor_T4, Labor_TTG, Labor_TSH, Labor_TSHim, Labor_Cortest, Labor_CU, Labor_GMB, Labor_Pb, Labor_Trap, Labor_IDH, Labor_GAB, Labor_PTT, Labor_TZ, Labor_AITD, Labor_Pb, Labor_D-Dim, Labor_PDU, Labor_IDL, Labor_TG.

Abb. A3: Datenbank- Labor I

The screenshot shows the 'Therapie' section of the patient database. It contains several sub-sections: 'Diagnostik' (with checkboxes for 'Koronarangiographie Abut (<24h)', 'Koronarangiographie Subkut (24-48h)', 'Koronarangiographie elektiv'), 'Infarkt-Behandlung' (with checkboxes for 'ASD', 'Nivale', 'Heparin', 'Beta-Blocker', 'GPIIb/IIIa-Inh.', 'Eicover', 'ACE-Hemmer', 'Anionidren', 'Statine', 'MPP'), 'Herzkatheterbefund' (with a table for 'Gefäß' and 'Stenosegrad in % vor PCI' and 'Stenosegrad in % nach PCI'), 'Revascularisationstherapie' (with checkboxes for 'Revascularisation durchgeführt', 'Lyse', 'PCI', 'TMR'), and 'IABP' (with checkboxes for 'IABP-Platzierung erfolgreich', 'Zyklisation', 'Explantation').

Abb. A4: Datenbank- Therapie

The screenshot shows the 'Ereignisse nach Aufnahme' section of the patient database. It contains various checkboxes and input fields for recording events: 'Entlassung', 'Kammerflimmern', 'Defibrillation one-mechanische Reanimation', 'Mechanische Reanimation', 'Temporärer Pacer', 'Intubation', 'Beatmung', 'Aufenthalt auf ITS', 'Hemofiltration', 'Tod', 'Tod auf ITS', 'Tod auf Normalisation', 'Todesursache', 'Sektion durchgeführt', 'progredientes Linksherzversagen', 'MCV', 'hypoxischer Hirnschaden', 'Sepsis', and 'IABP-Komplikation'.

Abb. A5: Datenbank- Ereignisse nach Aufnahme

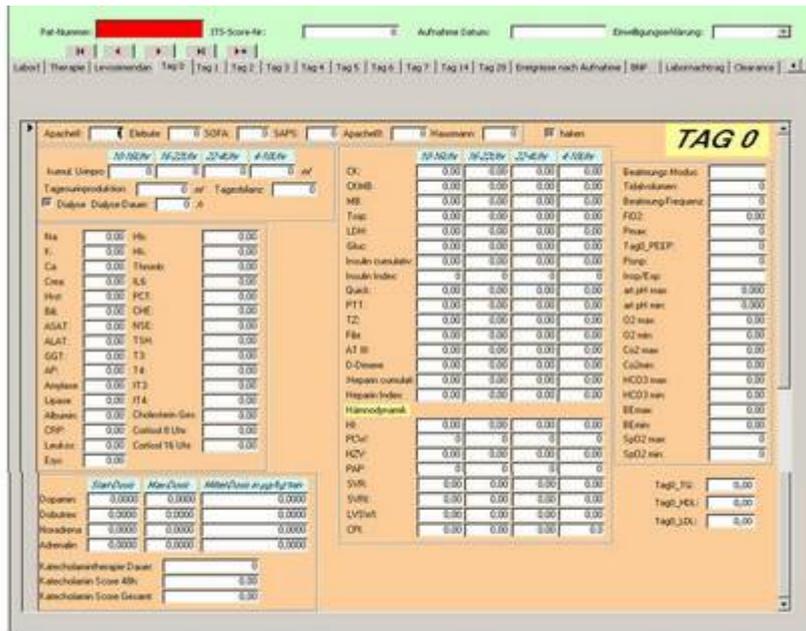


Abb. A6: Datenbank- Tagesprotokoll

APACHE II:

Meßwerte	Punkte	ERNIEDRIGT				Normal	ERHOHT			
		4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkte		0 Punkte	1 Punkte	2 Punkte	3 Punkte
Rektale Temperatur (oC)		> = 41	39.0-40.9		38.5 - 38.9	36.0-38.4	34.0 - 35.9	32.0 - 33.9	30.0-31.9	< = 29.9
Mittlerer Arterieller Blutdruck (mmHg)		> = 160	130 - 159	110 - 129		70-109		50 - 69		< = 49
Herzfrequent		> = 180	140 - 179	110 - 139		70-109		55 - 69	40-54	< = 39
Atemfrequent		> = 50	35 - 49		25 - 34	12.0-24.0	10.0 - 11.0	6.0 - 9.0		< = 5
Oxygenierung: If FiO2 >= 50%										
A-aD02 = FiO2(713)-PaC02-Pa02		> = 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
Oxygenierung: If FiO2 < 50%, record PaO2						P02 > 70	61 - 70			< 55
ph		> = 7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33-7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	< 7.15
Na+ (mmol/L)		> = 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130-149		120 - 129	111 - 119	< = 110
K+ (mmol/L)		> = 7	6.69		5.5 - 5.9	3.5-5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		< 2.5
Krea (mg/dl)		> = 3.5	2.0 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Hk (%)		> = 60		50.0 - 59.9	46.0 - 49.9	30.0-45.9		20.0 - 29.9		< = 20
Lenkos (Total/cu.mm.in1,000s)		> = 40		20.0 - 39.9	15 - 19.9	3.0-14.9		1.0 - 2.9		< = 1.0
Neurologisch Punkte Glasgow Coma Score = 15										
Meßwerte in SI Units										
Oxygenierung: If FiO2 >= 50%, A-aD)2 =										
FiO2(101)-PaC02-Pa02		> = 66.5	46.5 - 66.4	26.6 - 46.4		< 26.6				
Oxygenierung: If FiO2 < 50%, Record PaO2						9.3	.1 - 9.3		7.3 - 8.0	< 7.3
Krea (mmol/L)		> = 318	180 - 317	136 - 179		54-135		< 54		

The weightings shown in the table MUST be used when collecting data. Raw data should be entered onto the forms, not the weights

Abb. A7: APACHE II- Protokoll

Downloaded:

http://images.google.de/imgres?imgurl=http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/kern-hartmut-2001-12-04/HTML/objct7.png&imgrefurl=http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/kern-hartmut-2001-12-04/HTML/kern-ch2.html&usq=__OPIhKANJe-voEU-MfifsmN12RAW=&h=877&w=541&sz=356&hl=de&start=5&um=1&tbnid=O9BFb19RuBOY_M:&tbnh=146&tbnw=90&prev=/images%3Fq%3Dapache%2BII%2BProtokoll%26um%3D1%26hl%3Dde%26sa%3DN

APACHE III:

Tab.A1: APACHE III-Protokoll

Fill in shaded areas to obtain APACHE III Score

Age of patient		Points	Total age points:
<i>Select one</i>	Under age 16	do not score	<input type="text"/>
	<=44	0	
	45-59	5	
	60-64	11	
	65-69	13	
	70-74	16	
	75-84	17	
	>=85	24	
Chronic Health Items present on admission		Points	Total chronic health points
<i>If more than one is present, apply the one with highest point value.</i>			<input type="text"/>
<i>Select for non-operative or emergency surgical patients only, otherwise 0</i>	AIDS	23	
	Hepatic Failure	16	
	Lymphoma	13	
	Metastatic cancer	11	
	Leukemia/multiple myeloma	10	
	Immunosuppression	10	
	Cirrhosis	4	
	None/not available	0	
Acute Physiology Score			Total APS score
			<input type="text"/>
			APACHE III Score
			<input type="text" value="0"/>

Downloaded: www.apache-web.com/public/CalcAP3Score.xls**Elebute/Stoner:**

Tab.A2: Protokoll des Elebute-Stoner

Lokale Infektionseffekte			Punkte
	Wundinfektion mit eitriger Sekretion oder Fistel	leichter Verband Wechsel bis 1x täglich	2
		dicker Verband Wechsel > 1x täglich Absaugung erforderlich	4
	Peritonitis	lokal	2
		generalisiert	6
	Pulmonale Infektion	klinisch oder radiologisch Zeichen einer Infektion, ohne prod. Husten	2
		klinisch oder radiologisch Zeichen einer Infektion, mit prod. Husten	4
		Ausgeprägte klinische Zeichen einer Lobär- oder Bronchopneumonie	6
	Tiefe Infektion (z.B. subphrenischer Abszess, pelviner Abszess, Thoraxempyem, akute oder chron. Osteomyelitis)		6
Temperatur (oral)			

	Maximale tägl. Temperatur (°C)	36- 37,4	0
		37,5- 38,4	1
		38,5- 39	2
		> 39	3
		< 36	3
	Minimale tägl. Temperatur > 37,5 °C		+ 1
	≥ 2 Temperaturspitzen pro Tag über 38,4 °C bei Schüttelfrost ≥ 1x pro Tag		+ 1
Sekundäre Sepsiseffekte			
	Beobachteter Ikterus (wenn keine hepatobil. Erkrankung vorbestehed)		2
	Metabolische Azidose	kompensiert	1
		unkompensiert	2
	Nierenversagen		3
	Neurologische Störung im Sinne von Bewusstsein (Koma oder Delir) und/oder fokal neurologische Manifestation von Fieber oder Sepsis (nach Ausschluss anderer Gründe)		3
	hämorrhagische Diathese (im Sinne diss. intravasalen Gernnung)		3
Laborwerte			
	Blutkulturen (BK)	1 malig positive BK	1
		≥ 2 malig positive BK/ 24 h	3
		1 malig positive BK und invasives Vorgehen	3
		1 malig positive BK und Herzgeräusch und/ oder massive Splenomegalie	3
	Leukozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	12- 30	1
		> 30	2
		< 2,5	3
	Hb (g/dl), bei Ausschluß von Blutungen in der Anamnese	7-10	1
		< 7	2
	Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	100- 150	1
		< 100	2
		Plasmaalbumin (g/l)	31- 35
25- 30	2		
< 25	3		
	Bilirubin gesamt (µmol/l), bei Fehlen eines klinisch sichtbaren Ikterus	> 25	1
Summe			

SOFA :

Tab.A3: SOFA- Protokoll

System/Kriterium	Wert	Scoring- Punkte
Respiratorisches System	PaO2/FiO2 (mmHg)	
	< 400	1
	< 300	2
	< 200 und masch. Beatmung	3
	< 100 und masch. Beatmung	4
Neurologisches System	GCS	
	13- 14	1
	10- 12	2
	6- 9	3
	< 6	4

Kardiovaskuläres System	MAP oder Katecholaminbedarf ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	
	MAP < 70 mmHg	1
	Dobutamin \leq 5	2
	Dobutamin > 5 oder Suprarenin \leq 0,1 oder Noradrenalin \leq 0,1	3
	Dobutamin > 15 Suprarenin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1	4
Leberwerte	Bilirubin (mg/dl)	
	1,2- 1,9	1
	2,0- 5,9	2
	6,0- 11,9	3
	> 20	4
Renales System	Kreatinin (mg/dl) oder Urinproduktion	
	1,2- 1,9	1
	2,0- 3,4	2
	3,5- 4,9 (oder < 500 ml/Tag)	3
	> 5,0 (oder < 200 ml/Tag)	4
Koagulation	Thrombozyten ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	
	< 150	1
	< 100	2
	< 50	3
	< 20	4
SUMME		

Tab.A3: SOFA- Protokoll

SAPS II:

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämato-logische Neoplasie	AIDS*
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch			

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen
 ** geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant
 nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant
 medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
 Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.

Variablen	Punkte								
	0	5	7	12	13	15	16	18	26
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	\geq 80	

Aus dem TISS-28 werden lediglich die 10 aufwändigsten Merkmale täglich erfasst:

Leistung:	Punkte pro Tag:
Apparative Beatmung	5
Infusion multipler Katecholamine (>1)	4
Flüssigkeitseratz in hohen Mengen (>5 l/24 Std.)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksvorhof-Katheter / Pulmonalis-Katheter	8
Hämofiltration / Dialyse	3
Intrakranielle Druckmessung	4
Behandlung einer metabolischen Azidose / Alkalose	4
Spezielle Interventionen auf der ITS (z.B. Tracheotomie, Kardioversion)	5
Aktionen außerhalb der Station (Diagnostik / Operation)	5

Variablen	Punkte													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70 - 119		40-69		120- 159			≥160				<40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100- 199		≥200			70-99								<70
Körpertemperatur [°C]	<39			≥39										
PaO ₂ /FIO ₂ [mmHg]							≥200			100- =200		<100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥1,0				0,5- <1,0							<0,5		
Harnstoff im Serum [g/l]	<0,6						0,6- <1,8				≥1,8			
Leukozyten [10 ⁹ /mm ³]	1,0- <20			≥20									<1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥5,0 <3,0										
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥145				<125								
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥20			15-20			<15							
Bilirubin im Serum [µmol/l]	<68,4				68,4- <102,6					≥102,6				

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Abb.A8: SAPS II- Protokoll

Downloaded:

[www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorgaenger/version2005/systematik/\\$saps_2005.pdf](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorgaenger/version2005/systematik/$saps_2005.pdf)

Scores und Geschlecht:

Tab.A5: Aufnahmescore und Geschlechtervergleich

Geschlecht	Score- Aufnahme	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Min.	Max.	Perzentile			p-Wert
							25.	50. (Median)	75.	
w	APACHE II	15	26,73	6,83	17	36	20,00	28,00	32,00	(1)
	APACHE III		104,50	28,15	62	163	84,00	98,00	127,00	(2)
	Elebute		9,47	3,40	5	16	7,00	9,00	12,00	(3)
	SOFA		9,93	2,87	5	16	7,00	10,00	12,00	(4)
	SAPS II		60,20	16,40	32	91	47,00	54,00	76,00	(5)
m	APACHE II	26	31,48	10,09	12	46	25,50	33,00	39,00	(1)
	APACHE III		112,88	38,17	29	172	90,00	121,00	131,00	(2)
	Elebute		11,64	4,31	4	21	8,00	11,00	15,50	(3)
	SOFA		11,08	3,31	2	16	9,00	11,00	14,00	(4)
	SAPS II		67,16	18,61	18	94	59,00	64,00	83,50	(5)

(1): 0,116

(2): 0,104

(3): 0,273

(4): 0,239

(5): 0,471

Tab.A6: Maximalscore und Geschlechtervergleich

Geschlecht	Score-Maximal	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile			p-Wert
							25.	50. (Median)	75.	
w	APACHE II	15	28,20	6,45	17	39	21,00	29,00	33,00	(1)
	APACHE III		111,40	30,33	63	163	87,00	120,00	132,00	(2)
	Elebute		11,667	3,31	6	16	10,00	13,00	14,00	(3)
	SOFA		63,93	17,73	32	91	47,00	64,00	79,00	(4)
	SAPS II		13,07	8,80	6	42	7,00	11,00	15,00	(5)
m	APACHE II	26	34,32	8,92	14	48	26,00	38,00	41,00	(1)
	APACHE III		123,84	32,72	65	172	101,00	122,00	157,50	(2)
	Elebute		14,40	4,24	7	23	11,00	15,00	17,00	(3)
	SOFA		71,20	17,25	33	104	63,00	73,00	84,50	(4)
	SAPS II		12,68	3,46	6	23	10,50	12,00	14,00	(5)

(1): 0,026 (2): 0,239 (3): 0,055 (4): 0,209 (5): 0,845

Scores und Levosimendantherapie:

Tab.A7: Aufnahmescore und Levosimendantherapie

Levo	Score-Aufnahme	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile			p-Wert
							25.	50. (Median)	75.	
nein	APACHE II	23	29,41	9,97	12	46	23,50	31,00	35,25	(1)
	APACHE III		109,86	32,75	29	172	87,00	121,00	127,00	(2)
	Elebute		11,18	4,63	4	21	7,00	10,50	16,00	(3)
	SOFA		10,45	3,04	2	16	9,00	10,50	13,00	(4)
	SAPS II		65,68	18,59	18	94	52,00	64,00	83,25	(5)
ja	APACHE II	18	30,06	8,46	13	42	25,50	29,50	39,00	(1)
	APACHE III		109,67	37,72	56	169	78,75	104,00	139,00	(2)
	Elebute		10,39	3,40	5	17	7,75	10,50	12,25	(3)
	SOFA		10,89	3,39	5	16	8,75	10,00	14,00	(4)
	SAPS II		63,17	17,50	32	93	50,00	63,00	76,00	(5)

(1): 0,828 (2): 0,549 (3): 0,672 (4): 0,665 (5): 0,986

Tab.A8: Maximalscore und Levosimendantherapie

Levo	Score-Maximal	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min.	Max.	Perzentile			p-Wert
							25.	50. (Median)	75.	
nein	APACHE II	23	32,27	7,81	16	46	27,25	32,50	38,00	(1)
	APACHE III		121,68	27,43	64	172	99,25	122,50	133,25	(2)
	Elebute		14,09	4,34	7	23	11,00	14,00	17,00	(3)
	SOFA		13,50	7,35	7	42	10,00	11,50	14,25	(4)
	SAPS II		69,77	16,13	41	95	56,00	64,50	84,25	(5)
ja	APACHE II	18	31,72	9,58	14	48	26,25	31,00	40,00	(1)
	APACHE III		116,11	37,51	63	169	79,25	119,50	152,50	(2)
	Elebute		12,67	3,68	6	17	10,50	13,00	16,00	(3)
	SOFA		12,00	3,58	6	19	9,75	12,00	14,25	(4)
	SAPS II		66,89	19,54	32	104	50,00	72,50	81,25	(5)

(1): 0,842 (2): 0,603 (3): 0,276 (4): 0,612 (5): 0,434

10. Thesen

1. Es ließen sich keine signifikanten Ergebnisse in der Gegenüberstellung der Inflammationsparameter und der Mortalität zeigen. Dennoch gibt es beim IL-6 nach 24 Stunden und beim PCT nach 96 Stunden einen Hinweis.
2. Die allgemeinen Schweregradscores sind denen für SIRS und Sepsis überlegen. Bei Betrachtung des APACHE II, III und des SAPS II zeigen sich, im Bezug auf die Diskrimination, der SAPS II und APACHE III als nahezu äquivalent. Der APACHE III kristallisiert sich als am meisten geeignet für das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks heraus. Der SAPS II ist dennoch nahezu dem APACHE III gleichzusetzen.
3. Sowohl bei Betrachtung der ROC-Analyse, als auch der Sensitivität und Spezifität zeichnen sich die Maximalwerte der Scores als überlegen ab. Dennoch muß dies kritisch betrachtet werden, da im Verlauf einer Behandlung schwer abzusehen ist, wann der Zeitpunkt des Maximalwertes erreicht ist, um rechtzeitig Konsequenzen daraus zu ziehen.
4. Trotz einem in der Literatur beschriebenen systemisch- inflammatorischen Effekt im Rahmen des kardiogenen Schocks, zeichnen sich bei Betrachtung der ROC- Werte vor allem die für die Sepsis und das MOV entwickelten Scoringssysteme als ungeeignet ab.
5. Die Regressionsanalyse der Scoringinstrumente mit dem IL-6, dem PCT und dem SVRI lässt den Schluss nah, dass vor allem das PCT und das IL-6 einen Einfluss auf die Scoringwerte haben. Besonders auffällig wird dies nach 96 Stunden.
6. Bei Fragen der Sensitivität und Spezifität zeigt der APACHE III die besten Werte, gefolgt vom SAPSII und dem APACHE II. Dies ist sowohl bei Betrachtung des Aufnahmescores, als auch des Maximalscores der Fall.
7. Sowohl eine durchgeführte Levosimendantherapie, das Alter, als auch das Geschlecht zeigen keinen signifikanten Effekt auf das Outcome.
8. Einen Einfluss auf den Scorewert von Geschlecht und Levosimendan ließ sich nur beim APACHE II in Verbindung mit dem Geschlecht nachweisen.
9. Für weitere Untersuchungen und der Erstellung eines spezifischen Scores für das Krankheitsbild des infarktbedingten kardiogenen Schocks ist es wichtig die Wertigkeit verschiedener Krankheiten, Therapien und Ereignissen zu bewerten und dies an einem größeren Kollektiv zu Überprüfen.

11. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei all jenen zu bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Buerke, der durch seine Ratschläge, sein fortwährendes Engagement und seine Unterstützung maßgeblich am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt war.

Vielen Dank,

- Herrn Prof. Dr. K. Werdan, dem Direktor der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Halle- Kröllwitz, der mit Hilfe seiner Ideen und konstruktiven Kritik diese Arbeit mitgeprägt hat.
- Herrn Chefarzt Dr. R. Prondzinsky, der die Arbeit ins Leben gerufen und mitbetreut hat.
- den Ärzten, Schwestern und Pflegern des Herzkatheterlabors, der Intensivstation KIM I und des Zentrallabors, die uns vom Einschluss der Patienten bis zur Beendigung der Arbeit hilfreich zur Seite standen.
- den Co- Investigatoren Laura Pallmann und Stefan Siegmann für das gegenseitige Aufbauen und die Unterstützung bei der Durchführung.
- meinen Eltern, meiner Großmutter und meiner Schwester für die moralische Unterstützung und den Rückhalt.
- Frau Ulrike Schulz für die tolle Hilfe bei statistischen Problemen
- den Korrektoren

12. Lebenslauf

Patrick Kellner

Geburtsdatum:	21.07.1977	
Geburtsort:	Nürnberg	
Familienstand:	ledig	
Konfession:	römisch-katholisch	
Vater:	Peter Kellner Steuerberater und vereidigter Sachverständiger für Arzt- Zahnarztpraxen	
Mutter:	Hanne Kellner, Steuerfachgehilfin	
Geschwister:	Verena Kellner, 28 Jahre, Physiotherapeutin	
Schulausbildung:	1983 - 1987	Grundschule Katzwang
	1987 - 1988	Hauptschule Katzwang
	1988 - 1998	Adam-Kraft-Gymnasium, Schwabach
	Abschluss 1998	Allgemeine Hochschulreife
Berufsausbildung:	1992	Sanitätsausbildung beim Arbeiter-Samariter Bund, Nürnberg
	1996	Abschluss zum Rettungssanitäter, Landesschule des Arbeiter-Samariter-Bundes, Lauf
	1988 – 1999	Zivildienst beim Arbeiter-Samariter-Bund, Nürnberg
	01.10.1999 bis 01.10.2001	Anstellung als Rettungssanitäter bzw. Rettungsassistent beim ASB, LV Bayern (Nürnberg und Velden)
	2000	Abschluss zum Rettungsassistenten, Berufsfachschule Werdau
	seit 01.08.2003	Anstellung als Rettungsassistent auf dem Intensiv-Transport-Hubschrauber, Nürnberg
Studium:	Seit WS 2001/2002	Student der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität, Halle/ Saale
	Aug./Sept. 2003	Physikum

-
- Aug.-Dez. 2006 1. PJ-Tertial in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Prof. Radke) der MLU, Halle-Wittenberg
- Dez.06-April 2007 2. PJ-Tertial in der Klinik für Gefäßchirurgie und der Klinik für Allgemein-, Visceral-, und Thoraxchirurgiedes Diakonie Krankenhauses, Halle
(akademisches Lehrkrankenhaus der MLU)
- April-Juli 2007 3. PJ-Tertial in der I. Medizinischen Klinik, Schwerpunkt Gastroenterologie des Elisabeth Krankenhauses, Halle
(akademisches Lehrkrankenhaus der MLU)
- Dezember 2007 Studienabschluss und Approbation als Arzt
- Anstellung:** seit Januar 2008 Assistenzarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Prof. Radke) der MLU, Halle-Wittenberg
- Promotion:** seit 2005 in der Med. Klinik III der MLU Halle/Wittenberg (Direktor:Prof. Dr. K. Werdan).
Thema: Diskrimination von Scoringsystemen beim infarktbedingten kardiogenen Schock unter Berücksichtigung der Inflammation
- Famulaturen:**
- II. Med. Klinik des Klinikums Nürnberg: toxikologisch-internistische Intensivstation
 - Klinik für Radiologie der MLU Halle/Wittenberg
 - Med. Klinik III der MLU Halle/Wittenberg: internistische Intensivstation
 - Klinik für Herz-, Thoraxchirurgie der MLU Halle/Wittenberg: Herz-, Thoraxchirurgische Intensivstation
 - Klinik für Anästhesie- und Intensivmedizin des Klinikums Nürnberg
 - Praxisfamulatur in der Allgemeinarztpraxis Dr. W. Frieser, Nürnberg
- Hobbys:** Radfahren, Laufen
- Aktueller Wohnsitz:** Herderstr. 9
06114 Halle/Saale

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 (2 Manuskripte) aus dieser Arbeit sind eingereicht.

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche habe.