

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

**Einfluss der intraaortalen Ballonpumpe auf die Entwicklung der systemischen
Inflammation und die Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock nach
akutem Myokardinfarkt**

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

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

von Nikolas Arne Wegener

geboren am 04.10.1978 in Siegburg

Betreuer: Prof. Dr. med. Michael Buerke

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Buerke
Prof. Dr. rer. nat. Andreas Simm
Prof. Dr. med. Ulrich Hake

Eröffnung des Verfahrens: 08.05.2012

Öffentliche Verteidigung: 23.11.2012

Meinen Eltern, in Verbundenheit.

Der kardiogene Schock tritt bei 7-10 % der Patienten nach akutem Myokardinfarkt auf und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Der Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bewirkt durch mechanische Entlastung des linken Ventrikels und Erhöhung des Sauerstoffangebotes eine Verbesserung der Energiebilanz des Herzens. Eine wesentliche Bedeutung für die Prognose im kardiogenen Schock hat die systemische Inflammationsreaktion. Durch Bestimmung der Zytokine IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 β , IFN- γ , TNF- α und G-CSF wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Ausmaß der Inflammation sowie der Einfluss der IABP auf deren Entwicklung erfasst. Zudem wurde die prognostische Bedeutung der bestimmten Zytokine bezüglich des Versterbens untersucht.

Zwischen März 2003 und Juni 2004 wurden 45 Patienten mit kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt in die Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingeliefert und in die randomisierte, kontrollierte, monozentrische IABP-Schock-Studie (clinicaltrials.gov ID: NCT 00469248) eingeschlossen. Es erfolgte bei allen Patienten eine leitliniengerechte Therapie des Myokardinfarktes und des kardiogenen Schocks. Je nach Randomisierungsgruppe wurden die Patienten postinterventionell zusätzlich mit einer IABP behandelt. Fünf Patienten mussten ausgeschlossen werden. Insgesamt bestand das untersuchte Kollektiv aus 40 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64,2 Jahren. Es überlebten 27 Patienten während des Beobachtungszeitraumes, 13 Patienten verstarben.

Ein wesentlicher Unterschied der Höhe der Zytokinpiegel zwischen den Randomisierungsgruppen und somit ein Effekt der IABP auf die Entwicklung der Inflammationsreaktion konnte nicht festgestellt werden. Die Höhe der untersuchten Zytokinpiegel korrelierte negativ mit dem Überleben, die maximalen Spiegel waren den initialen prognostisch überlegen. Die beste prognostische Genauigkeit bietet IL-8, absteigend folgen IL-6, G-CSF, IL-10, MIP-1 β , MCP-1 und TNF- α . IL-7 ist als Sonderfall in der Gruppe der Überlebenden höher als in der Gruppe der Verstorbenen.

Die vorliegenden Daten lassen weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit multizentrischem Ansatz sinnvoll erscheinen, um mögliche Effekte der IABP bei Subgruppen der Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt aufzudecken.

Wegener, Nikolas Arne: Einfluss der Intraaortalen Ballonpumpe auf die Entwicklung der systemischen Inflammation und die Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeine Einführung	1
1.1.1 Atherosklerose	1
1.1.2 Koronare Herzerkrankung (KHK) und akutes Koronarsyndrom	2
1.1.3 Akuter Myokardinfarkt	2
1.1.4 Kardiogener Schock.....	3
1.1.5 Multiorgandysfunktionssyndrom	4
1.1.6 Sepsis und SIRS.....	5
1.1.7 Inflammation bei Myokardinfarkt und kardiogenem Schock.....	6
1.2 Therapieoptionen des akuten Myokardinfarktes und des kardiogenen Schocks	7
1.2.1 Basistherapie	7
1.2.2 Perkutane Koronarintervention (PCI).....	8
1.2.3 Intraaortale Ballonpumpe	8
1.2.4 Impella und ECMO.....	10
1.2.5 Katecholamintherapie	11
1.2.6 Levosimendan.....	11
1.2.7 Stickstoffmonoxid-(NO-) Synthase-Hemmer als antiinflammatorische Therapie	12
1.3 Zytokine bei Sepsis und kardiogenem Schock	13
2 Zielstellung	20
3 Material und Methodik.....	21
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.2 Überwachung.....	22
3.3 IABP	23
3.4 Datenerhebung und Scoring	23
3.5 Statistische Auswertung.....	24
4 Ergebnisse	26

4.1	Charakterisierung der Patientenstichprobe	26
4.2	Einfluss der IABP auf die Interleukinfreisetzung bei Patienten im kardiogenen Schock.....	28
4.3	Einfluss der IABP auf die Freisetzung anderer Zytokine.....	33
4.4	Vergleich der Interleukinverläufe für überlebende und verstorbene Patienten im CS.....	39
4.5	Vergleich der Zytokinverläufe für Überlebende und Verstorbene.....	44
4.6	Prädiktiver Wert der Interleukine für das Versterben im CS.....	51
4.7	Prädiktiver Wert der Zytokine für das Versterben im CS	53
5	Diskussion	56
5.1	Allgemeine Übersicht	56
5.2	Überblick über die Studienpopulation	56
5.3	Betrachtung der Zytokinspiegel bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt.....	57
5.4	Beurteilung der prognostischen Bedeutung der untersuchten Zytokine bei Patienten im CS nach AMI	63
5.5	Einfluss der IABP auf die die Entwicklung der Inflammationsreaktion.....	64
5.6	Methodenkritik.....	64
5.7	Ausblick	65
6	Zusammenfassung.....	67
	Literaturverzeichnis	68
	Thesen	79
	Lebenslauf	81
	Selbständigkeitserklärung.....	83
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	84
	Danksagung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD	Cluster of differentiation
CIHK	Chronische ischämische Herzkrankheit
CK	Creatinkinase
Da	Dalton
ECMO	Extrakorporaler Membranoxygenator
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European society of cardiology
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzindex
HWI	Hinterwandinfarkt
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IL	Interleukin
IFN	Interferon
IRA	Infarction related artery
LAD	Left anterior descending
MAC	Membranangriffskomplex
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MARS	Mixed antagonistic response syndrome
M-CSF	Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor
MHC	Major Histocompatibility Complex
MCP-1	Monocyte Chemotactic Protein-1
MIP-1 β	Macrophage inflammatory protein-1 β
MOD	Multiple Organ Dysfunction
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOF	Multiple Organ Failure
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCT	Procalcitonin
PCWP	Pulmonal capillary wedge pressure
PVR	Pulmonary vascular resistance
PVRI	Pulmonary vascular resistance (index)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Simplified Acute Physiology Score
SVI	Stroke volume index

SVR	Systemic vascular resistance index
SVRI	Systemic vascular resistance
TGF	Transforming Growth Factor
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VWI	Vorderwandinfarkt

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Der akute Myokardinfarkt (AMI) mit Entwicklung eines kardiogenen Schocks ist immer noch mit hohen Mortalitätsraten von bis zu 80 % gekennzeichnet. Bei Patienten mit AMI und kardiogenem Schock hat die Revaskularisierung oberste Priorität. Diese findet durch eine Lysetherapie und eine perkutane transluminale Korangioplastie statt. Momentan stellt eine Kombination von inotropiesteigernden und vasopressiv wirksamen Medikamenten wie Noradrenalin und Dobutamin den Standard für die Behandlung des kardiogenen Schocks dar.

Die pharmakologischen Optionen reichen von positiv inotrop wirkenden Substanzen, einer Kombination von positiv inotropen Substanzen und Vasodilatoren, positiv inotropen Substanzen und Vasopressoren bis hin zur Gabe von reinen Vasopressoren. Die Gabe von inotropiesteigernden Medikamenten kann allerdings ihrerseits eine Ischämie durch den gesteigerten Sauerstoffbedarf verschlechtern und das Infarktareal dadurch ausdehnen. Katecholamine können Apoptose der Kardiomyozyten, Inflammation, Tachykardien und Arrhythmien bewirken.

Die Patienten können durch Implantation einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) möglicherweise zusätzlich hämodynamisch stabilisiert werden. Dabei wird ein in der Aorta descendens platzierter Ballonkatheter EKG-getriggert bei Beginn der Diastole aufgebläht und bei Beginn der Systole geleert. Dies erhöht den aortalen Druck, verbessert die in der Diastole stattfindende Koronarperfusion und erhöht das myokardiale Sauerstoffangebot. Die Entleerung des mit Helium gefüllten Ballons vor Beginn der Systole bewirkt einen Sogeffekt an der Aorta ascendens, wodurch der kontrahierende linke Ventrikel bei der Ejektion entlastet wird.

Entgegen der Empfehlung der American Heart Association (Antman *et al.*, 2004) existiert in Deutschland keine uneingeschränkte Empfehlung zum Einsatz der IABP im kardiogenen Schock (Werdan *et al.*, 2010). Die IABP wird in deutschen Krankenhäusern mit 15 % nur relativ selten eingesetzt (Werner, 2004). Die GUSTO-1 und GUSTO-3 Studien zeigten, dass die Letalität bei Schockpatienten in Ländern, wo die IABP häufig benutzt wird, z. B. den USA, geringer ist (USA: Letalität 50 %; Deutschland: Letalität 69 %).

1.1.1 Atherosklerose

Inflammatorische Vorgänge bewirken die Ausbildung der Atherosklerose. M-CSF vermittelt dabei die Umwandlung der Monozyten in lipidspeichernde Schaumzellen (Libby, 2003), die sich in Längsrichtung des Gefäßes anordnen und die lipidspeichernden sog.

„fatty streaks“ ausbilden. Diese sind bereits im frühen Kindesalter nachweisbar, bei ca. 95 % der 20-24-jährigen wurden Läsionen nachgewiesen, die $\geq 5\%$ der Intimaoberfläche ausmachen (Strong *et al.*, 1999). Im Verlauf bilden sich ab dem dritten Lebensjahrzehnt Atherome in den proximalen Abschnitten der Koronargefäße. Das Zentrum der atheromatösen Herde besteht aus nekrotischem Gewebe und Lipiden. Größere Nekrosen können auf die Media übergreifen und eine Zerstörung der elastischen Fasern und glatten Muskelfasern bewirken (Kereiakes, 2003, Steinberg, 1987).

1.1.2 Koronare Herzerkrankung (KHK) und akutes Koronarsyndrom

Die häufigste Todesursache im Jahr 2010 waren kardiovaskuläre Erkrankungen. Dieser Erkrankungsgruppe erlagen 41,1 % aller Verstorbenen.

Den größten Anteil machten die ischämischen Herzkrankheiten (insgesamt 133.126 Sterbefälle) aus (Abb. 1), vor allem die chronische ischämische Herzkrankheit (CIHK) und akute und rezidivierende Myokardinfarkte (Statistisches Bundesamt, 2011). Ursache der KHK ist eine Atherosklerose der Koronargefäße.

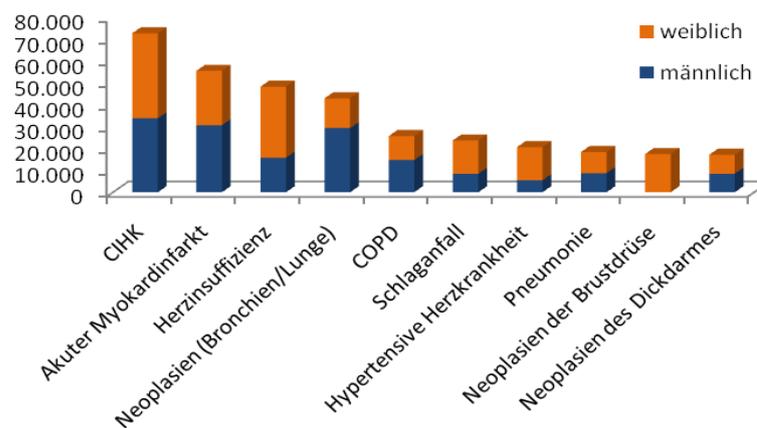


Abb. 1: Häufigste Todesursachen 2010 (Statistisches Bundesamt, 2011)

1.1.3 Akuter Myokardinfarkt

Es wird zwischen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden (Hamm *et al.*, 2010a, Hamm *et al.*, 2010b). Ein Myokardinfarkt ist die Folge einer irreversiblen ischämischen Schädigung des Myokards aufgrund des Verschlusses einer oder mehrerer Koronararterien, meist wird ein atherosklerotisch vorgeschädigtes Gefäß durch einen Gerinnungsthrombus, seltener durch eine Embolie oder entzündliche Gefäßveränderungen, okkludiert. Es kommt zu einer frühzeitigen Schädigung von Myokardzellen. Die Ischämie breitet sich innerhalb von 3-6 Stunden vom Endokard zum Epikard aus (Werdan, 2003).

1.1.4 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock tritt bei 7-10 % der Myokardinfarkte als Komplikation auf, insbesondere bei Patienten mit Vorderwandinfarkt, Diabetes mellitus, älteren Patienten und Männern (Goldberg *et al.*, 1999). Er stellt mit einer Todesrate von 50 % auch bei früher Revaskularisierung einen äußerst bedrohlichen Zustand dar (Menon & Hochman, 2002). Der kardiogene Schock ist als kardiale „Funktionsstörung, die zu einer inadäquaten Gewebepfusion führt“ definiert (Figulla & Richartz, 2001). Die Ursachen dieser Funktionsstörung können myogen, mechanisch oder rhythmogen sein. Als myogene Ursache besteht vor allem der Myokardinfarkt mit hochgradiger Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion. Als mechanische Ursache kommen Klappenfehler, Ventrikelseptumrupturen, Perikardtamponaden und Spannungspneumothorax in Frage. Rhythmogene Ursachen sind die Folge von Herzrhythmusstörungen.

Der kardiogene Schock wird durch die HOCHMAN-Kriterien definiert (Hochman *et al.*, 1999):

- kalte Akren, Oligurie < 30 ml/ h bei Herzfrequenz > 60 / min, Verwirrtheit, blasse, kaltschweißige Haut
- systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg
- Herzfrequenz ≥ 60 / min seit mindestens 30 Minuten, falls vorhanden mit externem Schrittmacher, unter Flüssigkeitsgabe nicht reversibel
- oder Katecholaminbedarf seit mindestens 30 Minuten, um einen Blutdruck von mindestens 90 mmHg zu erreichen
- oder Notwendigkeit einer IABP
- Herzindex $\leq 2,2$ l/m²/min
- PCWP (Pulmonal capillary wedge pressure) > 15 mmHg

ALONSO *et. al* (1973) wiesen in der Autopsie von 22 an Myokardinfarkt verstorbenen Patienten nach, dass bei den Patienten mit kardiogenem Schock die Infarktzone 51 % und bei Patienten ohne kardiogenen Schock nur 23 % des linksventrikulären Myokards ausmachte (Alonso *et al.*, 1973). In der Gusto 1-Studie wurde gezeigt, dass bei 15 % der Patienten im kardiogenen Schock durch den Herzinfarkt neben der reduzierten Pumpfunktion zusätzliche mechanische Beeinträchtigungen auftraten, z. B. Ventrikelseptumdefekte oder myokardiale Rupturen (Hasdai *et al.*, 2000). Sind mehr als 30 % der Muskelmasse des linken Ventrikels betroffen, kann die Perfusion des Restmyokards ebenfalls beeinträchtigt sein. Dies hängt mit der Abnahme des Aortenmitteldrucks und der Zunahme des linksventrikulären Drucks zusammen. Dadurch kommt es zu dem sich selbst verstärkenden Effekt, dass durch die auftretende globale linksventrikuläre Ischämie die Kontraktilität weiter reduziert wird, und die Wandspannung steigt, wodurch die Perfusion weiter abnimmt (Figulla & Richartz, 2001). Die physiologischen Kompensationsmechanismen (Steigerung des Sympatikotonus, Erhöhung der Herzfre-

quenz) führen durch Erhöhung des Sauerstoffbedarfs zu einem weiteren Missverhältnis der Sauerstoffversorgung des Myokards, zusätzlich wird durch Verkürzung der Diastole die koronare Perfusion vermindert. Ohne medikamentöse Therapie führt dieser selbstbeschleunigende Kreislauf zum Herzversagen (Abb. 2).

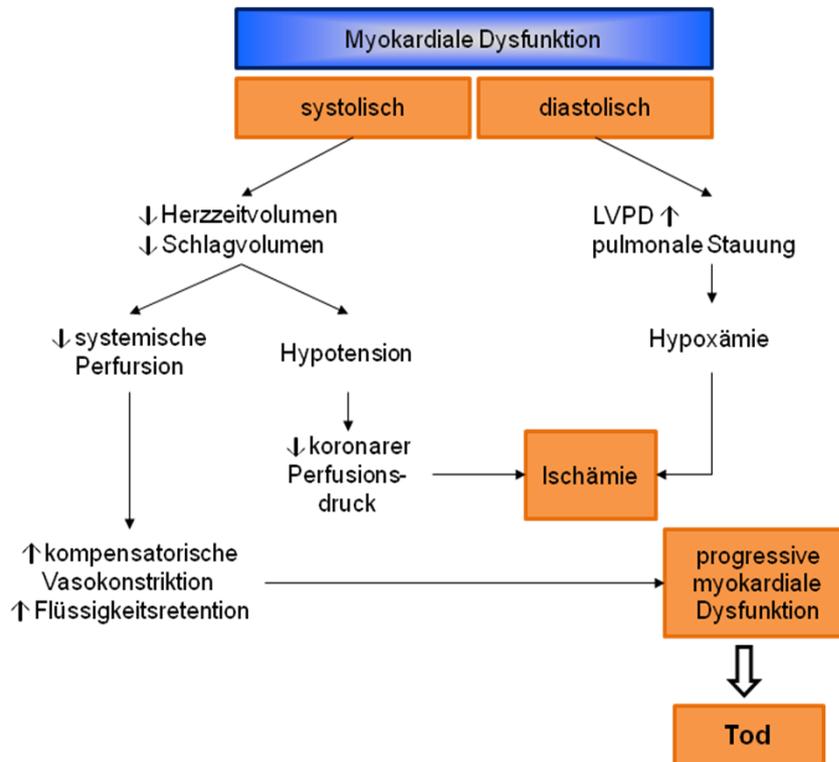


Abb. 2: Häodynamische Zusammenhänge im kardiogenen Schock (mod. nach Buerke *et al.*, 2008)

Bei kurzzeitiger Ischämie passt sich das Herz an das verminderte Sauerstoffangebot an und reduziert Sauerstoffverbrauch und Kontraktionskraft, was als "short-term hibernation" bezeichnet wird. Der Begriff „myocardial stunning“ bezeichnet die auch nach Perfusion noch Stunden bis Tage anhaltende Funktionseinschränkung der Kardiomyozyten (Canty, Jr. & Suzuki, 2011).

Durch die Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion kommt es zu einem Rückwärtsversagen, es kommt zu einem Anstieg des pulmonalen Druckes und infolge dessen zu einem Lungenödem, wodurch die Sauerstoffsättigung des Blutes vermindert und die myokardiale Ischämie verstärkt wird.

1.1.5 Multiorgandysfunktionssyndrom

Unter Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) versteht man das gleichzeitige oder in einem kurzem zeitlichem Abstand Versagen von zwei oder mehr vitalen Organsystemen (Baue, 1975). Der Beginn ist meist durch unzureichende Leistung eines Organs

gekennzeichnet, was als Organdysfunktion bezeichnet wird. Bei insuffizienter Funktion mehrerer Organe spricht man von Multiorgandysfunktion. Die häufigste Ursache eines MODS ist eine sich systemische Inflammationsreaktion (Witthaut *et al.*, 1998). Die Schwere und Prognose des MODS richtet sich nach der Grunderkrankung, der Zahl der betroffenen Organsysteme sowie der Dauer der Organdysfunktion (Knaus *et al.*, 1985b). Besonders schwer wiegt das Nierenversagen. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass auch eine milde Niereninsuffizienz einen unabhängigen Risikofaktor für das Versterben als Folge eines akuten Myokardinfarktes darstellen kann (Anavekar *et al.*, 2004, Shlipak *et al.*, 2002, Sorensen *et al.*, 2002, Wright *et al.*, 2002). Für die Kurzzeitprognose ist auch das Alter des Patienten entscheidend (Witthaut *et al.*, 1998). Der Schweregrad eines Multiorganversagens kann mit Hilfe von standardisierten Scoresystemen quantifiziert werden (Pilz & Werdan, 1998), z. B. dem APACHE II-Score (Knaus *et al.*, 1985a), dem SOFA-Score (Ferreira *et al.*, 2001, Vincent *et al.*, 1996) und dem MOF-Score (Goris *et al.*, 1985).

1.1.6 Sepsis und SIRS

Bei einer **Sepsis** handelt es sich um eine systemische Reaktion auf eine Infektion, die durch zwei oder mehr der folgenden, durch die Infektion hervorgerufenen Symptome definiert ist (Bone *et al.*, 2009):

- Körpertemperatur > 38,0°C oder < 36,0°C
- Herzfrequenz > 90/min
- Atemfrequenz > 20/min oder paCO₂ < 32 mmHg
- Leukozyten > 12000/mm³ oder < 4000/mm³

Bei der schweren („severe Sepsis“) handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der zusätzlich zu den Sepsiskriterien Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotonie vorliegen. Als klinische und laborchemische Zeichen der Minderdurchblutung und Durchblutungsstörungen können Laktatazidose, Azidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage auftreten (Müller-Werdan, 2003).

Das **Systemische inflammatorische Responsesyndrom** (SIRS) ist eine systemisch-entzündliche Reaktion verschieden schwerer klinischer Insulte, die gemäß Consensus Conference Committee die gleichen Symptome zeigt wie eine Sepsis, allerdings keine entzündliche Ursache haben muss (Müller-Werdan, 2003). Nach BONE *et al.* (1996) schließt sich an die initiale SIRS-Phase das **CARS** (compensatory anti-inflammatory response syndrome) an. Dieses ist, bedingt durch eine antiinflammatorische Gegenreaktion im Sinne einer monozytären Immunparalyse, durch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen gekennzeichnet (Bone, 1996).

Der Begriff **MARS** (mixed antagonistic response syndrome) beschreibt ein antagonistisch-

ches Reaktionssyndrom, das mehrere SIRS- und CARS-Phasen beinhaltet (Müller-Werdan, 2003).

Zur Verlaufsbeurteilung und Schweregradeinteilung können Scoresysteme benutzt werden (Pilz & Werdan, 1998), ergänzend zu den Multiorganversagen-Scores wie APACHE II und SAPS II bietet sich der von der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin entwickelte SOFA-Score an (Vincent *et al.*, 1996).

1.1.7 Inflammation bei Myokardinfarkt und kardiogenem Schock

Das unzureichende Sauerstoffangebot nach Myokardinfarkten führt zu einer irreversiblen Schädigung der Kardiomyozyten durch Apoptose und Koagulationsnekrose (Jennings *et al.*, 1990). Die kardialen Reparaturmechanismen können in eine Inflammations-, eine Proliferations- und eine Reifungsphase eingeteilt werden (Frangogiannis, 2006). In der Inflammationsphase bewirkt die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen, dass Leukozyten in das Infarktareal migrieren. Hier entfernen diese abgestorbenes Zellmaterial. Durch Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen bewirken aktivierte Makrophagen die Bildung eines stark vaskularisierten Granulationsgewebes. Während der Proliferationsphase vermehren sich Endothelzellen und Fibroblasten, die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine ist verringert. Myofibroblasten bilden extrazelluläre Matrixproteine, die Mikrovaskularisation verbessert sich. In der Reifungsphase bildet sich eine Collagen-Narbe, die Fibroblasten sterben durch Apoptose ab. Die Geschwindigkeit dieser Reparationsvorgänge ist abhängig von der Koronarperfusion und der Infarktgröße (Frangogiannis, 2008).

Besonders während der Reperfusion kommt es zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), welche eine direkte Zellwandschädigung und einen Zelltod auslösen. Sie steigern durch erhöhten Calziumeinstrom die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration und wirken somit kardiodepressiv. Darüber hinaus bewirken sie eine Ausschüttung inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-6, die wiederum eine verstärkte Bildung von ROS bewirken (Hori & Nishida, 2009).

Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer verminderten Ausschüttung von NO, was zu einer erhöhten Adhäsion neutrophiler Granulozyten an die endotheliale Zellwand der Koronararterien führt, von wo die neutrophilen Granulozyten in das extravasale Gewebe transmigrieren können (Buerke *et al.*, 1998).

Das Komplementsystem ist eine wichtige Komponente des angeborenen Immunsystems und besteht aus dem klassischen, dem alternativen und dem Lectin-Weg (Fujita, 2002, Nijmeijer *et al.*, 2001). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Komplementkaskade bei Hunden durch eine myokardiale Ischämie aktiviert wird (Rossen *et al.*, 1988). Es bewirkt eine Aktivierung der Inflammation, der Gerinnungskaskade und der

Apoptose. Durch Spaltung der Faktoren von C1 bis C5 entstehen C5a, ein proinflammatorischer Mediator und ein Anaphylatoxin sowie C5b, welches mit den nachfolgenden Faktoren zur Bildung von C5b-9 führt, dem Membranangriffskomplex (MAC). Dieser stellt ebenfalls einen starken inflammatorischen Marker dar und bewirkt die osmotische Lyse von Zellen (Testa *et al.*, 2008).

Im COMMA-Trial wurde die Infarktausdehnung durch Pexelizumab, einen monoklonalen Antikörper gegen C5, untersucht. Es konnte keine Verminderung der Infarktausdehnung nachgewiesen werden, jedoch wurde in der Gruppe der Patienten, die Pexelizumab erhalten haben, eine signifikante Verringerung der 90-Tage-Mortalität gegenüber der Placebo-Gruppe beobachtet (1,8 % vs. 5,9 %) (Granger *et al.*, 2003), was in einer Metaanalyse, in der 15196 Patienten mit STEMI berücksichtigt wurden, bestätigt werden konnte (Testa *et al.*, 2008).

Ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der Inflammationsreaktion spielt der Transkriptionsfaktor NF- κ B, welcher u. a. durch TNF- α und ROS aktiviert wird (Lenardo & Baltimore, 1989). Dieser ist an einer Vielzahl von unterschiedlichen, teilweise parallel ablaufenden pro- und antiinflammatorischen Prozessen beteiligt und hat einen bedeutenden Anteil an der Induktion und Regulation der kardialen Reparaturmechanismen (Frangogiannis, 2008).

Neben der Aktivierung der Inflammationsreaktion durch die o. g. Mechanismen im Rahmen der Ischämie und Reperfusion besteht bei Patienten im kardiogenen Schock die Gefahr der Translokation von Darmkeimen durch Ischämie des Darmes oder veränderte Permeabilität der Darmwand und die folgende Entwicklung eines septischen MODS durch bakterielle Endotoxine, was von BRUNKHORST *et al.* bei Patienten im kardiogenen Schock mit Auftreten von Pyrexie und erhöhten Inflammationsmarkern postuliert wurde (Brunkhorst *et al.*, 1999). Der Darm als Ausgangspunkt der Translokation von Keimen und als Fokus einer Sepsis wird auch durch Studien bei operierten Patienten gestützt (MacFie *et al.*, 1999, Woodcock *et al.*, 2000).

1.2 Therapieoptionen des akuten Myokardinfarktes und des kardiogenen Schocks

1.2.1 Basistherapie

Als Basistherapie werden intensives Monitoring der Vitalparameter und intensivmedizinische Überwachung, Sauerstoffgabe, medikamentöse Therapie mit Acetylsalicylsäure und einem Thienopyridinderivat wie Clopidogrel sowie Beginn einer Antikoagulation mit Heparin oder Bivalirudin durchgeführt (Silber *et al.*, 2010). Zusätzlich sollte eine Analgesie mit fraktioniertem Morphin und die Therapie mit einem β -Blocker erwogen wer-

den.

Der wichtigste Punkt ist eine schnellstmögliche Wiedereröffnung der verschlossenen Arterie, dabei ist gemäß der aktuellen S3-Leitlinie (Werdan *et al.*, 2010) die primäre Katheterintervention die bevorzugte Behandlungsstrategie bei frischen Infarkten und sollte schnellstmöglich erfolgen. Wenn initial keine PCI zur Verfügung steht, sollte eine Fibrinolyse begonnen und der Patient unter IABP-Unterstützung in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Durchführung einer Akut-PCI verlegt werden (Kuhn & Werdan, 2000, Werdan *et al.*, 2010).

1.2.2 Perkutane Koronarintervention (PCI)

Die PCI stellt den Goldstandard in der Therapie eines akuten Myokardinfarktes dar. Es wird eine Ballondilatation des verschlossenen Gefäßes mit oder ohne Stenteinlage durchgeführt. In Deutschland wurden 2006 291.050 perkutane koronare Interventionen in 422 Zentren durchgeführt. Bei etwa 85 % der PCI wurden Stents implantiert (Bruckenberg, 2007). Es wird in den ESC Leitlinien zur Behandlung eines STEMI empfohlen, eine PCI innerhalb der ersten zwei Stunden nach Diagnosestellung, bei einem großen Infarkt innerhalb von 90 Minuten durchzuführen (Van de Werf *et al.*, 2009). Die Erfahrung des Interventionsteams spielt eine wichtige Rolle (Silber *et al.*, 2010). In der ACME-Studie zeigte sich die PCI bei Patienten mit einer 1- und 2-Gefäßerkrankung bezüglich der Reduktion der Angina pectoris einer rein medikamentösen Therapie überlegen (Parisi *et al.*, 1992), was sich auch bei längerem klinischem Verlauf bestätigt (Bucher *et al.*, 2000, Pfisterer, 2004). Durch Stentimplantation und Gabe von Glycoprotein IIA/IIIB-Inhibitoren kann die Mortalität weiter gesenkt werden (Mannebach & Horst-kotte, 2000). Neuere medikamente-freisetzende Stents (Drug-eluting-Stents) weisen durch Abgabe antiproliferativer Substanzen eine im Vergleich zu unbeschichteten Stents reduzierte Restenoserate auf (Silber *et al.*, 2007). Gemäß den ESC Leitlinien für STEMI wird unabhängig von der Stent-Implantation eine duale Thrombozytenaggregation mit ASS und Clopidogrel für zwölf Monate empfohlen (Werdan *et al.*, 2010).

1.2.3 Intraaortale Ballonpumpe

Der Einsatz einer IABP bewirkt bei Patienten mit kardiogenem Schock als Folge eines akuten Myokardinfarktes über die Entlastung der kardialen Pumparbeit bei Erhöhung des Sauerstoffangebotes eine Verbesserung der Energiebilanz des Herzens. In den USA wird die IABP bereits in früheren klinischen Phasen eingesetzt als in Europa. Ein Vergleich zwischen 19.636 Patienten in den USA und 3027 Patienten außerhalb der USA ergab eine geringere Sterblichkeit der Patienten in den USA. Dies konnte durch die Beobachtungen im Rahmen der Gusto-I-Studie bestätigt werden (Anderson *et al.*,

1997, Cohen *et al.*, 2003). BARRON *et al.* (2001) vermuteten bei dieser Patientengruppe anhand einer Beobachtungsstudie einen deutlichen zusätzlichen Benefit durch Einsatz der IABP ergänzend zur Lysetherapie (Barron *et al.*, 2001).

Bereits 1953 zeigten die Brüder ADRIAN und ARTHUR KANTROWITZ mit einem Tierexperiment, dass durch eine Verschiebung der arteriellen Pulscurve die myokardiale Durchblutung deutlich verbessert werden kann (KANTROWITZ, 1953). Aufgrund der unerwünschten mechanischen Wirkungen wie Hämolyse und Thrombosen und der geringen Vorteile des noch nicht ausgereiften Systems kam es noch nicht zu einer klinischen Anwendung. MOULOPOULOS und seine Mitarbeiter entwickelten 1962 das Prinzip der intraaortalen Ballongegenpulsation (MOULOPOULOS *et al.*, 1962). Die Brüder KANTROWITZ setzten 1968 erstmalig die IABP bei einer Patientin mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock erfolgreich ein. Ein Ballonkatheter wird mittels Seldinger-Technik in der in der Aorta descendens platziert und, durch das EKG oder eine arterielle Pulscurve getriggert, rhythmisch mit Heliumgas aufgepumpt und entleert (Abb. 3).

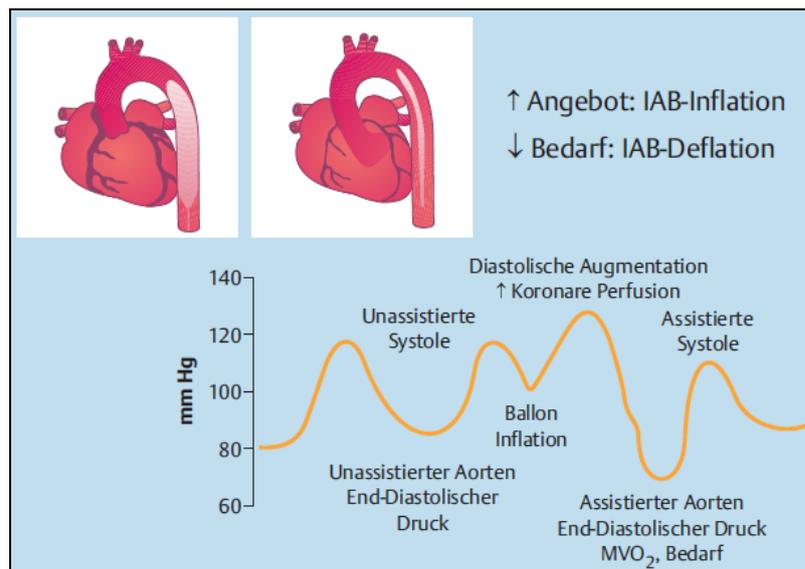


Abb. 3: IABP-Wirkprinzip und Druckkurve (Buerke *et al.*, 2008)

Das Wirkprinzip basiert auf unterschiedlichen systolischen und diastolischen Effekten. In der **Diastole** wird der Ballon gebläht (Inflation), wodurch das Blut in beide Richtungen mechanisch verdrängt wird. Durch die retrograde Gegenpulsation kommt es zu einer gesteigerten Perfusion der Koronararterien, was als Augmentation bezeichnet wird, sowie zu einer diskreten Verbesserung der peripheren Durchblutung. Entscheidend ist die Verbesserung der Koronardurchblutung, die als augmentierter koronarer Blutfluss im IABP-Kurvenverlauf abgebildet ist. KERN *et al.* (1993) zeigten eine Zunah-

me der koronaren Flussgeschwindigkeit auf annähernd das Doppelte bei Einsatz einer IABP. Weitere diastolische hämodynamische Effekte sind die Senkung des kardialen Preloads, die Verbesserung des renalen Blutflusses und der linksventrikulären Ejektionsfraktion, eine Abnahme des enddiastolischen linksventrikulären Drucks und der linksventrikulären Wandspannung (Kern *et al.*, 1993).

Durch Deflation des Ballons in der **Systole** wird durch Unterdruck ein Sogeffekt erzeugt, der durch Verringerung der Volumenbelastung und des Afterloads sowie Verminderung des linksventrikulären Drucks das Herz in der Auswurfphase entlastet. Die erhöhte Ejektion bewirkt eine verbesserte systemische Perfusion.

Kontraindikationen zum Einsatz einer IABP sind Aortenklappeninsuffizienz und Aortenaneurysma. Relative Kontraindikation ist eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit. Mögliche Komplikationen durch Einsatz einer IABP sind periphere Ischämien, Embolien, lokale Blutungen und Infektionen sowie Gefäßverletzungen.

In einer von UNVERZAGT *et al.* und von SJAUW *et al.* (2009) publizierten Metaanalyse wurden Patientengruppen im kardiogenen Schock ohne und mit IABP-Unterstützung nach PCI verglichen, übereinstimmend konnte zusammenfassend kein signifikanter Vorteil für die mit IABP behandelten Patientengruppen festgestellt werden (Sjauw *et al.*, 2009, Unverzagt *et al.*, 2011).

1.2.4 Impella und ECMO

Das Impella-System der Firma Abiomed ist eine intrakardiale, voll implantierbare Mikroaxialpumpe, die gegenwärtig in einer perkutan implantierbaren Variante mit einer Pumpleistung von 2,5 l/min und einer chirurgisch zu implantierenden Variante mit 5 l/min verfügbar ist. Bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt konnte durch dieses System ein Überlebensvorteil gezeigt werden, für die 5 l/min-Variante war dieser Vorteil größer als für die 2,5 l/min-Variante (Engstrom *et al.*, 2011). Im Vergleich zwischen Impella-System und IABP wurde trotz besserer hämodynamischer Unterstützung kein Vorteil des Impella-Systems bezüglich 30-Tage-Überleben nachgewiesen (Cheng *et al.*, 2009).

Als weitere Option steht die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zur Verfügung. Diese entlastet das venöse System und sichert die Oxygenierung, unterstützt aber im Gegensatz zum Impella-System nicht die linksventrikuläre Arbeit (Westaby *et al.*, 2012). Es wird unter Antikoagulation Blut mittels einer Pumpe einem extrakorporalen Membranoxygenator zugeführt und dort decarboxyliert und oxygeniert. In einer Studie zum Einsatz der ECMO bei 33 Patienten mit CS nach AMI und 9 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz wurden zahlreiche vor allem vaskuläre unerwünschte Ereignisse beobachtet, vor allem Durchblutungsstörungen der unteren Ex-

tremitäten (n = 6), Hirninfarkte (n = 5) und dialysepflichtige Niereninsuffizienz (n = 17), (Bermudez *et al.*, 2011).

1.2.5 Katecholamintherapie

Bei kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt werden zur Kreislaufstabilisierung primär Katecholamine verwendet (Abb. 4). Diese haben eine sympathomimetische Wirkung. Im Rahmen der Shock-Studie (Hochman *et al.*, 1999) wurde beschrieben, dass bei mehr als 95 % der Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt Katecholamine gegeben wurden. Am häufigsten werden Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin verwendet, seltener auch Dopamin. Katecholamine entfalten über Beta- und Alpha-Rezeptoren ihre Wirkung auf die Inotropie, die Herzfrequenz, den myokardialen Sauerstoffverbrauch und den Gefäßtonus. Dies führt zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV) und des systemischen Blutdruckes. Gleichzeitig führt der erhöhte kardiale Sauerstoffverbrauch zur Azidose, die Vasokonstriktion kann zu einer Minderperfusion führen, was zu einer Verstärkung der generalisierten Inflammation führt. Diese Wechselbeziehung kann zu einer weiteren Schädigung des vorbelasteten Herzens führen und ein MODS begünstigen. Zusätzliche Nebenwirkungen sind Herzrhythmusstörungen wie Tachyarrhythmien und Vorhofflimmern, weshalb der Einsatz von Katecholaminen sorgfältig gesteuert werden sollte (Buerke *et al.*, 2007, Schwertz *et al.*, 2004).

1.2.6 Levosimendan

Einen neuen Therapieansatz bei Patienten im kardiogenen Schock stellt der Kalziumsensitizer Levosimendan dar. Dieser bindet an Troponin C und bewirkt eine Verbesserung der Kontraktilität durch Erhöhung der Kalziumempfindlichkeit. Ein vasodilatatorischer Effekt an Gefäßwänden wird über ADP-vermittelte Kalium-Kanäle erreicht (Buerke *et al.*, 2007). Russ *et al.* (2007) haben ebenfalls gezeigt, dass durch Gabe von Levosimendan bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt eine signifikante Steigerung des Cardiac Power Index und des Herzzeitvolumens gerade bei Patienten, die auf konventionelle Katecholamintherapie mit Noradrenalin und Dobutamin nicht angesprochen haben, erreicht werden kann (Russ *et al.*, 2007). Es konnte eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität erreicht werden, ohne zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks zu führen. Die multizentrische SURVIVE-Studie zeigte hingegen keinen signifikanten Mortalitätsvorteil von Levosimendan (26 %) gegenüber Dobutamin (28 %), (Mebazaa *et al.*, 2007), was möglicherweise mit dem restriktiveren Einsatz der Katecholamine zusammenhängt (Buerke *et al.*, 2007).

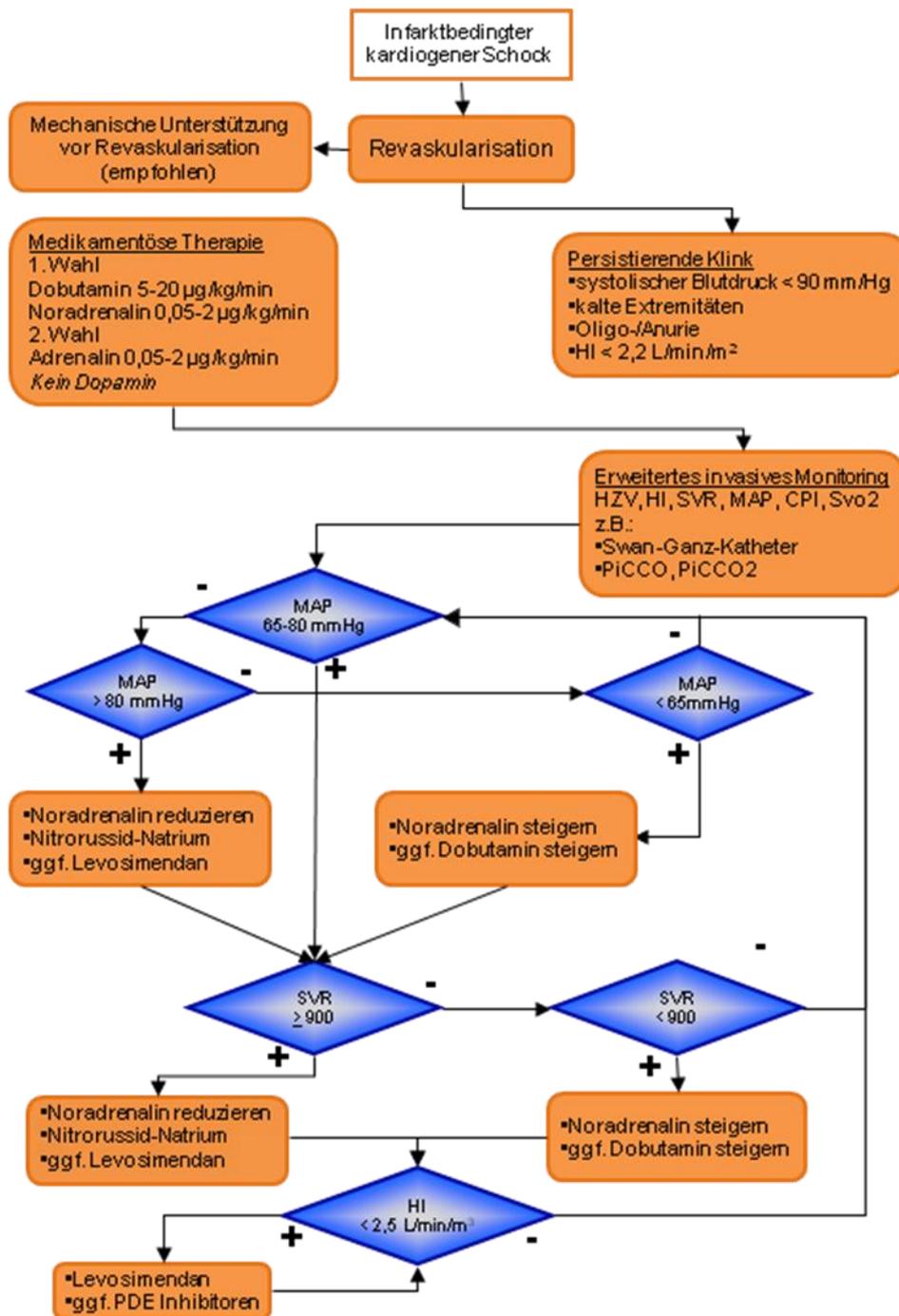


Abb. 4: Hämodynamische Therapie des kardiogenen Schocks (mod. nach Werdan et al. 2010)

1.2.7 Stickstoffmonoxid-(NO-) Synthase-Hemmer als antiinflammatorische Therapie

Die Freisetzung inflammatorischer Zytokine im Rahmen von Myokardinfarkten bewirkt eine vermehrte Produktion von NO durch die NO-Synthase. NO hat in höheren Konzentrationen einen negativ inotropen Effekt und kann einen infarktbedingten kardiogenen Schock zusätzlich durch den vasodilatativen Effekt verschlechtern. Die Substan-

zen L-NMMA und L-NAME sind NO-Synthase-Hemmer, die eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, des Gefäßwiderstandes und der Koronarperfusion bewirken (Cotter *et al.*, 2003). Neuere Studien zeigen einen mäßigen und kurzfristigen Effekt auf den MAP sowie eine geringere Mortalität (Dzavik *et al.*, 2007). Im Rahmen der TRIUMPH-Studie konnte jedoch kein Unterschied bezüglich der Mortalität nach sechs Monaten festgestellt werden (Alexander *et al.*, 2007).

1.3 Zytokine bei Sepsis und kardiogenem Schock

Bei der Entwicklung von systemischen Infektionen, einem SIRS oder einer Sepsis sind proinflammatorische Mediatoren von großer Bedeutung. Wichtig sind in dieser Hinsicht vor allem die Zytokine, unter anderem die Interleukine, Chemokine, z. B. Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), Macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) sowie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren (G-CSF). Viele dieser Marker haben noch nicht Eingang in die Diagnostik im klinischen Alltag gefunden. Für die untersuchten Zytokine sind die physiologischen Serumspiegel der gesunden Normalbevölkerung bekannt (Chapman *et al.*, 2010), (Tab. 1).

Tab. 1: Normalwerte humaner Zytokine (Chapman *et al.*, 2010)

Zytokin	Konzentration (Range [pg/ml])	Konzentration (Mittelwert [pg/ml])
IL-6	0,50–9,00	0,73
IL-7	0,60–13,00	0,27
IL-8	0,40–116,00	7,21
IL-10	0,40–2,00	0,13
TNF- α	6,00–98,00	5,92
IFN- γ	7,00–124,00	13,43
G-CSF	<1,50	0,02
MCP-1	2,00–48,00	18,24
MIP-1 β	5,00–47,00	14,75

Der Begriff Zytokine beschreibt eine große Gruppe von Poly- und Glykopeptiden mit Molekulargewichten von 5 bis 70 kDa, die von verschiedenen Zelltypen produziert werden. Es handelt sich um hormonähnliche Wirkstoffe, welche am Zielort vielfältige Wirkungen haben können. Die Zytokine können autokrine, juxtakrine, parakrine und endokrine Wirkungen entfalten, überwiegend wirken sie allerdings lokal und können deswegen kaum systemisch nachgewiesen werden. Zytokine sind unter anderem an der

Immunabwehr, Apoptose und der Gewebereparatur beteiligt (Loppnow, 2001). Die Zytokine IL-6, IL-1 β , IL-8 und TNF- α haben beispielsweise eine systemische Wirkung und können als proinflammatorische endogene Pyrogene eine Akut-Phase-Reaktion auslösen, die bei starker Ausprägung zu einem systemic inflammatory response syndrome (SIRS) mit pulmonaler und renaler Dysfunktion, hämodynamischer Instabilität bis zum Schock, acute respiratory distress syndrome (ARDS) oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen kann (Tonnesen *et al.*, 1996).

Bei **Interleukin-6** handelt es sich um ein pleiotropes Zytokin mit vielfältigen Aufgaben bei der Immunregulation, Hämatopoese, Inflammation und Onkogenese. Das IL-6-Rezeptor-System besteht aus zwei funktionellen Proteinen, einem spezifischen Rezeptor (IL-6R) und gp130, der gemeinsame Rezeptor für mit IL-6 in Verbindung stehende Zytokine. Die Signaltransduktion durch gp130 erfolgt über zwei Wege, den JAK-Stat-Weg (Janus family tyrosine kinase-signal transducer and activator of transcription) und den RAS-MAPK-Weg (mitogen-activated protein kinase), (Akira *et al.*, 1990, Kishimoto, 2010), was zu der Transkription bestimmter Zielgene im Zellkern führt. Das Protein JAB (JAK-binding protein), ein SOCS (suppressor of cytokine signals), welches IL-6 durch Regulierung der JAK-Tyrosin-Kinase inhibiert, wurde ebenfalls identifiziert (Endo *et al.*, 1997, Starr *et al.*, 1997, Yasukawa *et al.*, 1999).

Die Produktion von IL-6 findet in vielen verschiedenen Zelltypen wie Endothelzellen, T-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Mastzellen und Fibroblasten statt. Ursachen von erhöhten Serum- und Plasmakonzentrationen sind neben infektiösen und nichtinfektiösen Inflamationsreaktionen Lymphome, AIDS und Transplantatsabstoßungsreaktionen. IL-6 wirkt proinflammatorisch durch Induktion der CRP-Synthese in der Leber. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit und das schnelle Ansteigen der Konzentration von IL-6 stellt dieses in der Intensivmedizin ein wichtiges Instrument dar, eine beginnende Inflammation zu quantifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von IL-6 einen unabhängigen Prediktor der 30-Tages Mortalität von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und kardiogenem Schock darstellt (Geppert *et al.*, 2002, Geppert *et al.*, 2006).

Interleukin-7 ist als essentieller Faktor für die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von T-Zellen für die T-Zell Homöostase entscheidend. Zudem spielt es eine eher untergeordnete Rolle in der Entwicklung von B-Zellen, vor allem CD-34-Zellen. Bei einer erniedrigten Zahl zirkulierender T-Zellen können erhöhte IL-7-Spiegel nachgewiesen werden, was die Annahme, dass IL-7 für die T-Zell-Regeneration wichtig ist, stützt (Dittel & LeBien, 1995, Fry *et al.*, 2001, Goodwin *et al.*, 1989, Kim *et al.*, 2011). Der für IL-7 kodierende Genabschnitt liegt auf Chromosom 8q12-13. Es wird vor allem von epithelialen Major Histocompatibility Complex (MHC)-II präsentierenden Zellen im

Thymus und Knochenmark, aber auch von adulten und fetalen Leberzellen, intestinalen Epithelzellen, Keratinozyten und dendritischen Zellen mit einem Molekulargewicht von 17,4 kDa gebildet und durch Glykosylierung in das aktive 25 kDa-Protein umgewandelt. T-Lymphozyten selbst bilden kein IL-7 (Fry & Mackall, 2002). Die Rolle von IL-7 bei Patienten mit Herzerkrankungen ist gegenwärtig noch wenig untersucht, teils sind die vorliegenden Studien widersprüchlich. DAMAS *et al.* (2003) beobachteten bei Patienten mit stabiler und vor allem bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (AP) erhöhte IL-7-Spiegel im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv (Damas *et al.*, 2003). Im Gegensatz dazu beschreiben KUCHARZ & WILK (2003) erniedrigte IL-7-Serumspiegel bei Patienten mit Myokardinfarkt (Kucharz & Wilk, 2001). CAPPUZZELLO *et al.* (2011) wiesen bei einem Kollektiv von Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II-IV im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsadäquaten Kontrollgruppe erniedrigte IL-7-Spiegel nach (Cappuzzello *et al.*, 2011).

Bei **Interleukin-8** (auch *CXCL-8* genannt) handelt es sich um ein Chemokin aus der Familie der CXC-Chemokine (Li *et al.*, 2003). Die Hauptfunktion von IL-8 ist die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten, wodurch es eine wichtige Rolle bei inflammatorischen und autoimmunen Prozessen spielt (Baggiolini & Clark-Lewis, 1992, Harada *et al.*, 1994, Smyth *et al.*, 1991). Es ist zudem ein entscheidender Faktor bei der Angiogenese und beim Tumorwachstum. Die Rezeptoren CXCR1 und CXCR2 binden IL-8 mit hoher Affinität und sind sowohl auf normalen Zellen, vor allem Endothelzellen, als auch auf Tumorzellen exprimiert (Koch *et al.*, 1992, Li *et al.*, 2003). Interleukin 8 wird als aus 99 Aminosäuren bestehendes Vorläufer-Peptid gebildet, welches durch Proteolyse in mehrere aktive IL-8-Isoformen gespalten wird, von denen die Peptide aus 72 und aus 77 Aminosäuren die wichtigste Rolle spielen. Das 72-Aminosäuren-Peptid wird von Monozyten und Makrophagen gebildet, das 77-Aminosäuren-Peptid auch von mehreren anderen Zellen (Brat *et al.*, 2005). Nach akutem Myokardinfarkt werden erhöhte IL-8-Spiegel beobachtet (Pudil *et al.*, 1999, Shpektor, 2010), ebenso im kardiogenen Schock aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz (Hasper *et al.*, 1998). Obwohl persistierend erhöhte IL-8-Spiegel einen guten und sensitiven Marker für systemische Inflammationsvorgänge darstellen, ist IL-8 zur Unterscheidung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Genese der Inflammation nicht geeignet (Harbarth *et al.*, 2001).

Interleukin-10 (früherer Name Zytokinsynthese-inhibierender Faktor) ist ein antiinflammatorisches, immunregulatorisches Zytokin, welches von Monozyten, T- und B-Lymphozyten und Epithelzellen gebildet wird (Thomas, 2008). Es inhibiert die Freisetzung von IL-1, IL-6 und TNF-alpha (Ishida, 1994). IL-10 scheint dabei ein stärkerer Inhibitor der von Monozyten und Makrophagen gebildeten Zytokine zu sein als Inter-

leukin-4 (Fiorentino *et al.*, 1991). Bei Patienten mit Myokardinfarkt konnten auch bei Patienten ohne systemische Entzündungsreaktion erhöhte IL-10 Werte nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass Katecholamine ein direkter Trigger der Freisetzung von IL-10 sind (Platzer *et al.*, 2000, Riese *et al.*, 2000). Interleukin-10 wird in der Intensivmedizin zur Erfassung systemischer Entzündungsprozesse genutzt, kann aber auch das Maß der Immundepression und des Infektrisikos anzeigen (Thomas, 2008). Initial erhöhte IL-10-Werte bei Patienten mit Koronarsyndromen sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Cavusoglu *et al.*, 2011). Bei Patienten mit fulminanter Myokarditis konnte gezeigt werden, dass erhöhte IL-10-Serumwerte das Risiko der Entwicklung eines kardiogenen Schocks und die Mortalität erhöhen (Fuse *et al.*, 2005, Nishii *et al.*, 2004).

Das Zytokin **Tumornekrosefaktor** (TNF- α) ist einer der bedeutendsten inflammatorischen Mediatoren, welcher an vielfältigen pathophysiologischen und immunologischen Reaktionen beteiligt ist (Fiers, 1991). TNF- α spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des septischen Schocks (Hehlgans & Pfeffer, 2005). Es hat eine zytotoxische Aktivität für Tumorzellen und ist an den Signalketten, die zu Nekrose und Apoptose von Zellen führen, beteiligt, was ihm eine große Bedeutung bei der Tumor- und Infektabwehr verleiht (Idriss & Naismith, 2000, Locksley *et al.*, 2001).

Es wird hauptsächlich von aktivierten Lymphozyten und Makrophagen als Transmembranprotein gebildet, proteolytisch durch TNF-alpha Converting Enzym (TACE) in die lösliche Form gespalten (Black *et al.*, 1997) und hat im Plasma nur eine kurze Halbwertszeit von weniger als fünf Minuten. Alle kernhaltigen Zellen des Organismus exprimieren TNF-alpha-Rezeptoren (Thomas, 2008). In einem Rattenmodell zeigten TRACEY *et al.* bereits 1986, dass durch Injektion von TNF- α ein dem septischen Schock gleichendes Krankheitsbild ausgelöst werden kann (Tracey *et al.*, 1986). Eine unkontrolliert hohe TNF-alpha-Ausschüttung führt zu verschiedenen Symptomen wie einer katabolen Stoffwechsellage, SIRS und Capillary-leak-Syndrom (Clauss *et al.*, 2001, Thomas, 2008).

Interferon- γ (IFN- γ) ist ein deutlich pleiotropes Zytokin und an vielen verschiedenen Immunabwehrprozessen gegen intrazelluläre bakterielle und vor allem virale Infektionen als Induktor und Regulator antiviraler Mechanismen beteiligt. IFN- γ moduliert sowohl Teile der angeborenen, als auch der erworbenen Immunantwort und beeinflusst Makrophagen, NK-Zellen, dendritische Zellen und T-Zellen und führt durch Verbesserung der Antigen-Präsentation, Chemotaxis und Regulierung der Zelldifferenzierung zur Verbesserung der antiviralen Abwehr (Malmgaard, 2004). IFN- γ wird von TH1- und CD-8-positiven T-Lymphozyten sowie von NK-Zellen nach Aktivierung durch IL-2 und IL-12 gebildet. Es ist ein homodimeres Glykoprotein und besteht aus 143 Aminosäu-

ren. Die IFN- γ -Produktion wird unter anderem durch IL-4, IL-10, TGF- β , Glukokortikoide und Cyclosporin A gehemmt (Gattoni *et al.*, 2006, Vanhaverbeke *et al.*, 2004).

IFN- γ -knockout-Mäuse zeigten in einer Studie von YANG *et al.* (2009) im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine signifikant geringere Infarktausdehnung nach Verschluss der LAD für 45 Minuten und anschließender Reperfusion für 24 Stunden, woraus die Autoren schlossen, dass IFN- γ eine Rolle beim myokardialen Reperfusionssyndrom spielt (Yang *et al.*, 2009).

In einer polnischen Beobachtungsstudie mit 50 Patienten, bei denen im Rahmen eines AMI eine PCI durchgeführt wurde, wurde gezeigt, dass initial erhöhte IFN- γ -Spiegel einen Prädiktor für Major Adverse Cardiac Events (MACE) wie Tod, erneute Myokardinfarkte oder wiederholte Revaskularisierung innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 17 ± 4 Monaten darstellen (Osuch *et al.*, 2006). In einer anderen Studie wurden 53 Patienten mit Myokardinfarkten in eine Gruppe mit niedriger EF ($\leq 30\%$, $n = 10$) und eine Gruppe mit höherer EF ($> 30\%$, $n = 43$) eingeteilt. Es bestand eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe des IFN- γ -Serumspiegels vor der PCI und der linksventrikulären Dysfunktion, spätere Messungen hatten jedoch keine prädiktive Bedeutung (Szkodzinski *et al.*, 2011).

Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) ist ein Wachstumsfaktor, der die Produktion und Differenzierung von myeloischen Zellen, vor allem von Vorläuferzellen neutrophiler Granulozyten anregt (Demetri & Griffin, 1991). Darüber hinaus bewirkt G-CSF die Mobilisierung von Neutrophilen in den Blutkreislauf (Basu *et al.*, 2002, von Vietinghoff & Ley, 2008). Es handelt sich um ein 19,6 kDa großes Glykoprotein, welches aus 174 Aminosäuren besteht (Hill *et al.*, 1993). Die therapeutische Anwendung von G-CSF bei akutem Myokardinfarkt verbessert die Funktion des linken Ventrikels und vermindert das Ausmaß des Remodelings und die Größe der Infarktnarbe (Minatoguchi, 2011, Orlic *et al.*, 2001). KANG *et al.* (2004) beschrieben eine erhöhte In-Stent-Restenoserate nach PCI und Behandlung mit G-CSF im Rahmen der MAGIC-Studie (Kang *et al.*, 2004). Eine 2008 durchgeführte Metaanalyse konnte bei 106 Patienten, von denen 62 Patienten mit G-CSF behandelt wurden, diesen Effekt nicht bestätigen. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Lumengröße festgestellt werden. Reinfarkte oder Stentthrombosen wurden nicht beobachtet (Ince *et al.*, 2008).

Monoocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) gehört zur CC-Familie der Chemokine und wird auch als CCL-2 bezeichnet (Zlotnik & Yoshie, 2000). Seine Hauptaufgabe ist es, chemotaktisch Monozyten an den Ort einer Inflammation oder Gewebsschädigung zu locken. Es wird von Endothelzellen und glatten Muskelzellen gebildet. 1988 konnte es erstmalig in Zellen der Media der Aorta von Pavianen nachgewiesen werden (Valente *et al.*, 1988). Erhöhte MCP-1-Spiegel wurden bei einer Vielzahl von Erkrankungen

beschrieben, bei deren Rolle inflammatorische Vorgänge eine Rolle spielen, unter anderem bei Psoriasis, rheumatoider Arthritis, Atherosklerose, Koronarsyndromen, Hepatitis und akuter myeloischer Leukämie (Guan *et al.*, 2011). In atheromatösen Plaques ist die Konzentration von MCP-1 deutlich erhöht, während in gesunden Gefäßwänden kaum MCP-1 exprimierende Zellen sind (Nelken *et al.*, 1991). Im Rahmen der Dallas Heart Study wiesen DEO *et al.* (2004) einen Zusammenhang zwischen erhöhten MCP-1-Werten und kardiovaskulären und atherogenen Risikofaktoren nach (Deo *et al.*, 2004). PIEMONTE *et al.* (2009) zeigten in einer Studie mit 363 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren, dass erhöhte MCP-1-Werte einen unabhängigen Risikofaktor der Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen darstellen (Piemonte *et al.*, 2009). Neben der diagnostischen Bedeutung stellt MCP-1 möglicherweise einen zukünftigen therapeutischen Angriffspunkt dar (Gonzalez-Quesada & Frangogiannis, 2009).

Macrophage Inflammatory Protein-1 β (MIP-1 β) gehört wie MCP-1 zur CC-Familie der Chemokine und wird auch als CCL4 bezeichnet, während MIP-1 α als CCL3 bezeichnet wird, strukturell nahezu identisch ist und eine ähnliche Wirkung hat. Bei Myokardinfarkten werden Chemokine, unter anderem MIP-1 β , im Rahmen der Nekrose aktiviert und fördern durch ihre chemotaktische Wirkung auf Leukozyten die lokale Entzündungsreaktion. Obwohl MIP-1 β und MIP-1 α sowohl auf Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen wirken, erstreckt sich die Wirkung von MIP-1 β hauptsächlich auf CD4-positive T-Zellen, während MIP-1 α hauptsächlich auf CD8-positive T-Zellen wirkt (Bystry *et al.*, 2001, Frangogiannis & Entman, 2004, Taub *et al.*, 1993). Die Vorläuferproteine bestehen aus 92 Aminosäuren und werden durch Peptidasen in die 69-70 Aminosäuren großen, reifen Chemokine MIP-1 β und MIP-1 α gespalten (Maurer & von Stebut, 2004).

Einer aktuellen Studie zufolge ist MIP-1 β nach akuten Myokardinfarkten erhöht, wobei das Ausmaß der Erhöhung mit der Infarktgröße und dem Grad der kardialen Dysfunktion korreliert, was auf eine Beteiligung an den Reperfusion- und Remodeling-Vorgängen hindeutet (Orn *et al.*, 2009).

Tab. 2: Wichtige zytokinproduzierende Zellen (Cameron & Kelvin, 2003)

Zytokin	Produzierende Zelltypen
IL-6	B-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen, Makrophagen, Th1, Th2
IL-7	Stromazellen, Epithelzellen, Keratinozyten, Dendritische Zellen
IL-8	Monozyten, Makrophagen
IL-10	Monozyten, Th2-Zellen, B-Zellen, Mastzellen, Keratinozyten
TNF- α	NK-Zellen, Makrophagen, T-Zellen (v. a. Th1)
G-CSF	Fibroblasten, Monozyten
IFN- γ	Th1, NK-Zellen
MCP-1	Endothelzellen, glatte Muskelzellen
MIP1 β	Mastzellen, zytotoxische T-Zellen

2 Zielstellung

Durch den Einsatz der Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt wird das Herz über die Verbesserung der Perfusion des Myokards geschützt und somit das Sauerstoffangebot des Herzens verbessert. Zusätzlich wird das Herz durch den Sogeffekt bei der aktiven Deflation des Ballons entlastet. Demgegenüber steht eine mögliche Aktivierung des inflammatorischen Systems durch den Fremdkörper IABP sowie durch Mikrotraumen in der Aortenwand bei der Inflation. In der vorliegenden Arbeit wird anhand serieller Messungen der Zytokinspiegel von IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, MCP-1 und MIP-1 β eine Charakterisierung des SIRS bei kardiogenem Schock vorgenommen und die Bedeutung der Höhe der Zytokinspiegel zur Prognoseabschätzung untersucht, wobei insbesondere der Einfluss der IABP auf die generalisierte Inflammationsreaktion herausgearbeitet werden soll. Die Arbeitshypothese ist, dass der Einsatz der IABP zu einer Verminderung der inflammatorischen Reaktion und einer Verbesserung des klinischen Verlaufs führt, da sie das Sauerstoffangebot des Herzens erhöht und das Herz mechanisch entlastet.

Thesen:

1. Die akute Inflammationsphase weist innerhalb der ersten 48 Stunden ihr Maximum auf.
2. Der Einsatz der IABP hat keinen nachweisbaren Effekt auf die gemessenen Zytokine und somit auf die systemische Inflammationsreaktion.
3. Eine stärkere systemische Inflammationsreaktion ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden.
4. Die Messung der maximalen Zytokinspiegel ist zur Prädiktion der Mortalität besser geeignet als die der initialen Zytokinspiegel.
5. Die überlegene Diskriminationsfähigkeit der maximalen Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine ist ein Beleg für den Zusammenhang zwischen der Heftigkeit der systemischen Inflammationsreaktion und der Mortalität.
6. Die untersuchten Zytokine sind zur Vorhersage der Mortalität unterschiedlich gut geeignet.
7. Eine Bestimmung ausgewählter Zytokine ist eine sinnvolle Ergänzung der Diagnostik im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt.

3 Material und Methodik

Die vorliegende Promotionsarbeit ist in Hinblick auf Planung, Realisierung und Auswertung Bestandteil der IABP-Schock-Studie (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00469248), (Prondzinsky et al., 2010).

Als Studienteam waren an der Durchführung folgende Personen beteiligt:

Herr Dr. med. R. Prondzinsky

Herr Prof. Dr. med. M. Buerke

Herr Dr. med. M. Winkler

Herr Prof. Dr. med. K. Werdan

Herr Henning Lemm

Herr Michael Swyter

Herr Nikolas A. Wegener

Das Studienteam führte die Planung der Studie, Erstellung des Studienprotokolls, Erstellung und Einreichen des Ethikantrags, Durchführung der Studie (Patientenscreening, Aufklärung über und Einholen des Einverständnis zur Teilnahme, Implantation der IABP, Hämodynamik-Messungen, Entnahme der Blutproben sowie deren präanalytische Aufbereitung und Zentrifugation, Erfassung der klinischen Daten, Berechnung der Scores, Validierung und Vervollständigung der Datensätze), die inhaltliche und statistische Auswertung der Daten sowie das Verfassen der Manuskripte durch.

Die Dateneingabe wurde durch das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Halle (KKSH) der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgenommen.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit folgenden Einschlusskriterien wurden in die Studie aufgenommen:

- *Akuter Myokardinfarkt mit einem der folgenden Kriterien:*
 - Infarktdauer bis Einschluss maximal 48 Stunden
 - ST-Hebung in ≥ 2 Ableitungen ≥ 2 mm präkordial oder ≥ 1 mm Extremitäten vorher nicht bekannter Linksschenkelblock
 - neu aufgetretene pathologische Q-Welle in ≥ 2 abhängigen Ableitungen
 - angiographisch akuter Gefäßverschluss
 - ST-Senkung ≥ 1 mm links präkordial
 - CK-Erhöhung $\geq 5,8$ SI-Einheiten bei Erfassung
 - unspezifische EKG-Veränderungen oder bekannter Linksschenkelblock
- *Diagnose kardiogener Schock mit folgenden Kriterien:*
 - Dauer des kardiogenen Schocks bis Einschluss maximal 24 Stunden

- Herzfrequenz ≥ 60 /min (inklusive Schrittmacher) und eines der folgenden Kriterien:
- RR syst. ≤ 90 mmHg für 30 Minuten
- Katecholamingabe
- Herzindex $\leq 2,2$ l/min/m²
- Positive Einverständniserklärung

Patienten mit folgenden Ausschlusskriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- Schwere AVK/ Z. n. Prothesenversorgung iliaco-femoral oder aortal
- Starkes Kinking oder Aneurysma der deszendierenden thorakalen bzw. abdominalen Aorta
- Aorteninsuffizienz
- Bekannte Kardiomyopathie
- Akute mechanische Schock-Ursachen:
 - Ischämischer Ventrikelseptumdefekt
 - Akute schwere Mitralinsuffizienz
 - Perikardtamponade
- Schwere andere Akuterkrankungen, die nicht kurativ behandelbar sind

Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde die Entscheidung über den mutmaßlichen Willen zur Teilnahme an der Studie durch einen Prüfarzt und einen nicht direkt an der Studie beteiligten Arzt festgestellt. Eine nachträgliche persönliche Aufklärung erfolgte, wenn der Patient im Verlauf einwilligungsfähig wurde. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Halle-Wittenberg genehmigt.

3.2 Überwachung

Bei Einschluss des Patienten erfolgte die Dokumentation von Einverständniserklärung, Einschluss und Randomisierung in die Gruppe mit IABP-Einsatz oder die Kontrollgruppe.

Darauf folgte die Erhebung des Baseline-APACHE II-Scores, prä- und postinterventionelle Blutentnahme und die Messung der Hämodynamik über einen Pulmonal-Arterien-Katheter (Swan-Ganz-Katheter), der über eine zentrale Vene eingeführt und in die A. pulmonalis vorgeschoben wird. Mit Hilfe des Katheters können der pulmonal-arterielle Druck (PAP) und durch Verschluss der Arterie mittels eines im Katheter integrierten Ballons der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Pulmonal capillary wedge pressure = PCWP) gemessen sowie das Herzzeitvolumen (HZV) mit der Thermodilutionsmethode bestimmt werden. Durch diese Werte wurden mittels der Standardformeln Herzindex (HI) und systemischer vaskulärer Widerstand (SVR) berechnet (Tab. 3).

Tab. 3: Berechnung der hämodynamischen Parameter

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

Blutentnahmen und Messungen der Hämodynamik fanden zum Zeitpunkt des Einschlusses, der als Tag 0 definiert wurde, bis Tag 4 täglich statt.

Die Blutentnahmen wurden über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) durchgeführt. An Tag 1 - 4 fand die Blutentnahme zwischen 10 und 12 Uhr statt. Um eine Verfälschung der Werte durch Infusionslösung zu vermeiden, wurden vorher 10 ml Blut abgezogen und verworfen. Es wurden 2 x 10 ml EDTA-Blut (rot) und 2 x 10 ml Serum (weiß) gewonnen und innerhalb von einer halben Stunde im Zentrallabor der Universitätsklinik Halle bei 4000 Umdrehungen pro Minute 20 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde in Cryoröhrchen der Firma Eppendorf aliquotiert und sofort bis zur Messung bei -80° eingefroren.

Die Bestimmung von IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α , MIP-1 β , MCP-1 β , IGn- γ und G-CSF erfolgte im Institut für klinische Chemie der Universität Leipzig mittels eines Bio-Plex Cytokine Assay Multiplex-Kits der Firma Bio-Rad.

Es wurden mehrmals täglich arterielle Blutgasanalysen durchgeführt und mittels eines Radiometers ABL 725 gemessen.

3.3 IABP

In der Gruppe der Patienten mit IABP wurde eine 40 ml IABP (IABP System 97, Data-scope, Fairfield, NJ) direkt im Anschluss an die PCI über die Femoralarterie eingebracht.

3.4 Datenerhebung und Scoring

Am Tag des Einschlusses wurden anamnestische, laborchemische und hämodynamische Daten als Baseline-case-report-Form (Baseline-CRF) erfasst. Dabei wurden folgende Informationen erhoben:

- Stammdaten (Alter, Geschlecht, Geburtsdatum)
- Vorerkrankungen

- relevante hämodynamische Befunde
- relevante Laborparameter und Blutgasanalyse
- Infarkttherapie
- IABP- oder Kontrollgruppe

Täglich um 10 Uhr morgens wurden an den Tagen 0-7,14 und 28 mit Hilfe des Tages-CRF folgende Werte der letzten 24 Stunden erhoben:

- relevante Laborwerte
- Nierenfunktion, Urinmenge, Dialyse, Nierenversagen
- Katecholaminpflichtigkeit
- Hämodynamik
- Glasgow coma scale (GCS)
- Klinische Aspekte (Infekte, Sepsis, Antibiotikatherapie, Ikterus, GCS-Abfall)
- Beatmungsparameter und Blutgasanalysen

Der APACHE II und III-Score, Elebute/Stoner-Score, SOFA -Score und SAPS II-Score wurden auf Grundlage der erhobenen Daten jeweils um 10 Uhr morgens für die zurückliegenden 24 Stunden bestimmt.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der IABP-Schock-Studie wurde in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum für klinische Studien Halle (KKSH) durchgeführt. Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 18.0 ausgewertet. Unterschiede zwischen den Gruppen galten als signifikant, wenn der jeweilige p-Wert $< 0,05$ (maximal tolerable Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %) betrug (Bortz & Lienert, 2003, Weiß, 2008).

Es wurden jeweils die Mittelwerte im Zeitverlauf untersucht und der Standardfehler des Mittelwertes angegeben.

Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen Überlebende/Verstorbene sowie IABP-Gruppe/Kontrollgruppe wurden mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen wird mit einem schwarzen Sternsymbol, ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe wird mit einem Sternsymbol in der dieser Gruppe zugeordneten Linienfarbe im jeweiligen Abschnitt dargestellt.

Mittels Linearer gemischter Modelle wurden die Zeiteffekte über den Verlauf sowie die paarweisen Vergleiche der einzelnen Zeitpunkte für die jeweilige Gruppe ermittelt. Die Vorteile der Linearen gemischten Modelle liegen darin, dass zum einen auch zufällige Effekte in die Modellgleichung aufgenommen werden können und die Korrelation der Messwerte innerhalb der Patienten mitmodelliert wird. Zum anderen wird die plausible Annahme ins Modell integriert, dass alle Patienten eine zufällige Auswahl aus einer

größeren Population von Patienten darstellen. Ein weiterer Vorteil der Linearen gemischten Modelle liegt im Umgang mit fehlenden Werten. Während bei der Varianzanalyse ein Fall komplett aus der Analyse ausgeschlossen wird, wird im Linearen gemischten Modell nur die Information zum Zeitpunkt gelöscht, bei dem der fehlende Wert vorliegt (Kuss & Watzke, 2005).

Eine Receiver Operating Characteristic (ROC) - Analyse wurde zur Untersuchung der Diskriminationsfähigkeit der untersuchten Parameter eingesetzt (Hanley & McNeil, 1983). Bei dieser Methode wird Sensitivität auf der Ordinate und (1-Spezifität) auf der Abszisse aufgetragen und die Area under the Curve (AUC) betrachtet, wobei eine AUC von 0,5 einem rein zufälligen Ergebnis entspricht und bei 1,0 eine optimale Diskriminationsfähigkeit besteht.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patientenstichprobe

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum von März 2003 bis Juni 2004 45 Patienten, die bis zu 48 Stunden nach stattgehabtem Myokardinfarkt einen katecholaminpflichtigen kardiogenen Schock entwickelten, randomisiert untersucht. In der Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erfolgte bei den Patienten eine medikamentöse und interventionelle (PCI) Therapie. Je nach Randomisierungsgruppe wurden die Patienten postinterventionell medikamentös behandelt oder zusätzlich zur medikamentösen Behandlung mit einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) versorgt.

Zunächst wurden 23 Patienten in die IABP-Gruppe und 22 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Von den ursprünglich erfassten 45 Patienten mussten 5 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Zwei Patienten der IABP-Gruppe erfüllten nicht die Kriterien für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks, bei einem Patienten bestand die Infarktsymptomatik seit mehr als 48 Stunden und bei einem Patienten konnte die Datenerhebung aus technischen Gründen nicht erfolgen. Ein Patient der Kontrollgruppe musste aufgrund medizinischer Erfordernisse mit einer IABP versorgt werden. Ein anderer erfüllte nicht die Kriterien für das Vorliegen eines kardiogenen Schocks. Insgesamt wurden 19 Patienten der IABP-Gruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe berücksichtigt.

Es konnten initial keine Gruppenunterschiede bei den kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter, Geschlecht und dem BMI festgestellt werden.

Von der Gesamtheit der Patienten hatten 26 einen STEMI und 14 einen NSTEMI. 22 Patienten erlitten einen Vorderwand- sowie 16 einen Hinterwandinfarkt. Bei zwei Patienten konnte das Infarktgebiet nicht sicher bestimmt werden. Es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Herzindex, Infarktausdehnung oder -lokalisation.

Bei 37 % der Patienten der IABP-Gruppe und 67 % der Patienten der Kontrollgruppe wurde eine invasive Beatmung durchgeführt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Katecholamingabe zwischen beiden Gruppen.

Tab. 4: Patientencharakteristik

Parameter	Total (n=40)	IABP-Gruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
Geschlecht m/w n (%)	31 (78)/9 (22)	14 (74)/5 (26)	17 (81)/4 (19)	0,583
Alter Mittelwert (Range)	64,2 (38-82)	62,1 (38-82)	66,1 (49-82)	0,303
BMI Mittelwert (Range)	27,8 (20,1-31,5)	28,0 (20,1-31,0)	27,7 (28,7-31,5)	0,842
Raucher n (%)	15 (37,5)	8 (42,1)	7 (33,3)	0,567
Art. Hypertonie n (%)	18 (45)	8 (42,1)	10 (47,6)	0,726
Dyslipidemie n (%)	3 (7,5)	2 (10,5)	1 (4,8)	0,596
Diabetes mellitus n (%)	20 (50)	10 (52,6)	10 (47,6)	0,752
Vorheriger Myokardinfarkt n (%)	9 (22,5)	4 (21,1)	5 (23,8)	0,835
Bekannte Herzinsuffizienz n (%)	8 (20,0)	5 (26,3)	3 (14,3)	0,342
Kardiale Risikofaktoren n (%)	37 (92,5)	17 (89,5)	20 (95,2)	0,596
Zeit: Symptombeginn bis CS (h)	9,92 ± 2,05	13,37 ± 3,50	6,97 ± 2,22	0,131
Zeit: Symptombeginn bis PCI (h)	11,26 ± 1,98	13,91 ± 3,06	8,75 ± 2,49	0,080
STEMI n (%)	26 (65)	10 (52,6)	16 (76,2)	0,119
VWI/HWI n (%)	22 (55)/16 (40)	10 (52,6)/8 (42,1)	12 (57,1)/8 (38,1)	0,555
Infarktgröße: CK _{max} /Troponin I _{max}	68,75 ± 18,56/ 123,13 ± 34,47	94,1 ± 37,6/ 71,5 ± 25,8	45,7 ± 8,4/ 163,8 ± 57,2	0,839/0,093
1/2/3-Gefäßerkrankung n (%)	5 (12)/9 (22)/26 (65)	3 (16)/6 (32)/10 (53)	2 (10)/3 (14)/16 (76)	0,288
IABP vor, während, nach PCI n (%)	5 (12,5), 6 (15), 9 (22,5)	4 (21,1), 6 (31,6), 9 (47,4)	1 (4,8), 0 (0), 0 (0)	
0/1/2/3 Gefäß-PCI n (%)	2 (5)/29 (76)/5 (13)/2 (5)	0 (0)/14 (78)/3 (17)/1 (6)	2 (10)/15 (75)/2 (10)/1 (5)	0,545
PCI/Stent n (%)	36 (90)/34 (85)	18 (94,7)/16 (84,2)	18 (85,7)/18 (85,7)	0,607/0,894
GPIIb/IIIa-RA n (%)	13 (32,5)	6 (31,6)	7 (33,3)	0,906
TIMI-flow vor PCI in IRA	1,35 ± 0,20	1,47 ± 0,28	1,24 ± 0,29	0,152
TIMI-flow nach PCI in IRA	2,52 ± 0,16	2,58 ± 0,23	2,48 ± 0,23	0,357
EF nach PCI (%)	37,6 ± 1,6	37,3 ± 2,4	37,8 ± 2,1	0,873
Herzindex (l/min/m ²)	2,0 ± 0,1	2,3 ± 0,2	1,7 ± 0,1	0,072
PCWP (mm Hg)	17,6 ± 1,0	20,1 ± 1,2	14,8 ± 1,3	0,002
PAP (mm Hg)	27,1 ± 1,2	28,6 ± 1,5	25,6 ± 1,1	0,114
Beatmung n (%)	21 (52,5)	7 (36,8)	14 (66,7)	0,059
Dobutamin, mittlere Kumulativdosis/24 h	26,11	27,81	24,75	0,838
Noradrenalin, mittlere Kumulativdosis/24 h	1,09	0,32	1,71	0,571

4.2 Einfluss der IABP auf die Interleukinfreisetzung bei Patienten im kardiogenen Schock

Vergleich für Interleukin-6 bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Die initialen IL-6-Werte waren in beiden Gruppen mit $374,96 \pm 169,14$ pg/ml in der IABP-Gruppe und $1656 \pm 1152,7$ pg/ml in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Im Verlauf kam es zu einem Abfall des IL-6-Spiegels der Kontrollgruppe auf $185,74 \pm 47,24$ pg/ml, während sich die Spiegel der IABP-Gruppe während des Untersuchungszeitraumes bis zum letzten Messpunkt nach 96 Stunden nicht wesentlich änderten ($619,58 \pm 440,61$ pg/ml), (Abb. 5).

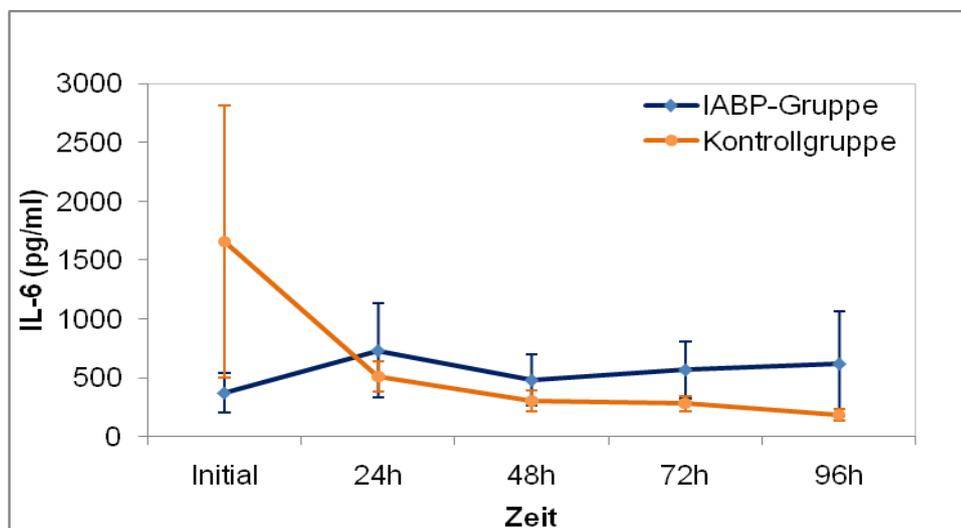


Abb. 5: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-6-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 5: Vergleich des IL-6-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-6	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,402	0,412	0,407	0,600	0,868

Weder initial noch im Verlauf über 96 Stunden konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (Tab. 5). Die Verläufe der IL-6-Spiegel innerhalb der Gruppen sowie der Gesamtzeiteffekt ergaben keine statistisch signifikanten Veränderungen (Tab. 6).

Tab. 6: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-6-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

IL-6	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,891	0,162	0,667	0,667	0,611
IABP	0,884	0,886	0,075	0,697	0,475

Vergleich für Interleukin-7 bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Die IL-7-Spiegel zeigten sich mit initial $5,79 \pm 1,01$ pg/ml für die IABP-Gruppe und $4,5 \pm 0,7$ pg/ml für die Kontrollgruppe im Bereich der physiologischen Werte bei Gesunden. In der IABP-Gruppe fielen die Werte auf einen Minimalwert von $3,63 \pm 0,43$ pg/ml nach 72 Stunden und stiegen zum Ende des Untersuchungszeit nach 96 Stunden wieder leicht an ($4,35 \pm 1,0$ pg/ml). Die Werte der Kontrollgruppe stiegen innerhalb der ersten 24 Stunden auf einen Maximalwert von $5,7 \pm 0,9$ pg/ml und fielen dann kontinuierlich bis zum Ende der 96 Stunden auf einen Wert von $4,6 \pm 0,71$ pg/ml (Abb. 6).

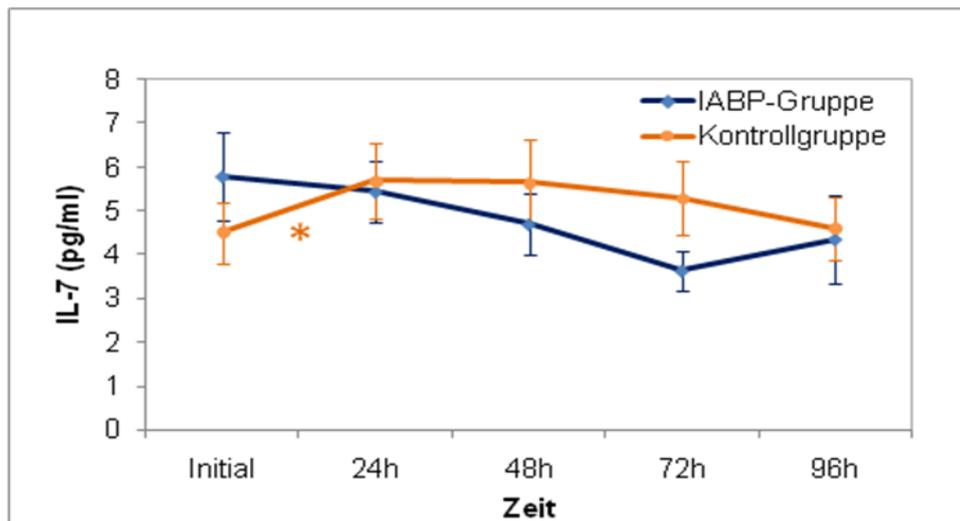


Abb. 6: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-7-Spiegel ($\bar{x} \pm SEM$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 7: Vergleich des IL-7-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-7	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,233	0,976	0,666	0,245	0,592

Es bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 7). Der Anstieg der IL-7-Spiegel innerhalb der Kontrollgruppe während der ersten 24 Stunden ist statistisch signifikant ($p = 0,2$), die Bedeutung dieses einzelnen signifikanten Wertes ist bei nicht signifikantem Gesamtzeiteffekt fraglich (Tab. 8).

Tab. 8: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-7-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

IL-7	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,020*	0,727	0,904	0,192	0,144
IABP	0,556	0,199	0,402	0,479	0,447

Vergleich für Interleukin-8 bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Initial lagen die IL-8-Spiegel beider Gruppen dicht zusammen (IABP-Gruppe $4,58 \pm 1,72$ pg/ml vs. Kontrollgruppe $5,27 \pm 2,01$ pg/ml). Innerhalb der ersten 24 Stunden wurde ein leichter Anstieg der IL-8-Spiegel der IABP-Gruppe auf $5,48 \pm 2,5$ pg/ml beobachtet, ab diesem Zeitpunkt fallen die Spiegel beider Gruppen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden annähernd parallel auf $3,0 \pm 0,8$ pg/ml in der IABP-Gruppe und $2,7 \pm 0,47$ pg/ml ab (Abb. 7). Die Spiegel bewegten sich für beide Gruppen im Bereich der physiologischen Normalwerte.

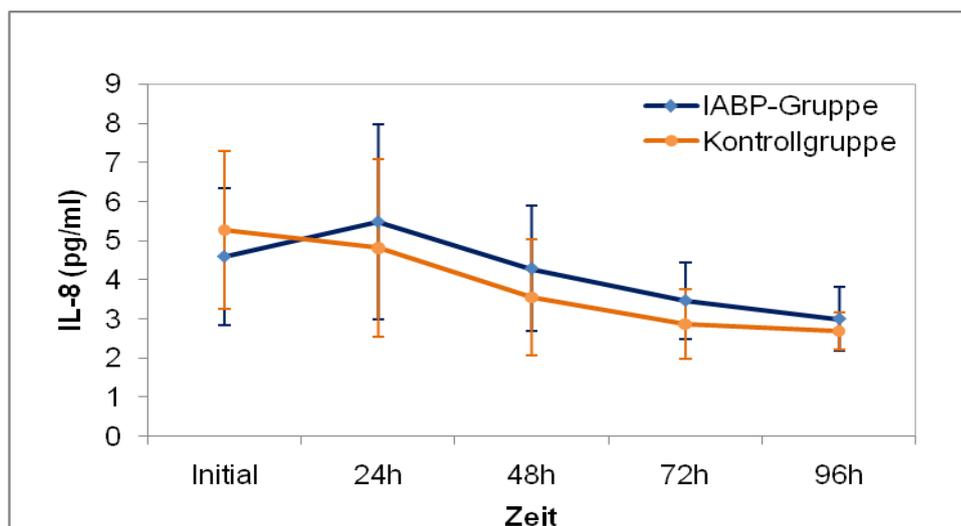


Abb. 7: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-8-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 9: Vergleich des IL-8-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-8	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,401	0,293	0,983	0,542	0,889

Zwischen der IABP-Gruppe und der Kontrollgruppe bestanden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 9). Auch innerhalb der Gruppen sind die jeweiligen Veränderungen statistisch nicht signifikant (Tab. 10).

Tab. 10: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-8-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

IL-8	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,479	0,167	0,474	0,846	0,530
IABP	0,345	0,187	0,218	0,540	0,307

Vergleich für Interleukin-10 bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Der initiale IL-10-Wert ist in der Kontrollgruppe etwas höher als in der IABP-Gruppe (IABP-Gruppe $42,0 \pm 16,4$ pg/ml, Kontrollgruppe $59,3 \pm 26,7$ pg/ml). Beide Werte liegen deutlich über den Werten in der Normalbevölkerung. Die IL-10-Werte stiegen in der Kontrollgruppe nach 24 Stunden geringfügig an ($69,17 \pm 63,82$ pg/ml), während sie in der IABP-Gruppe sanken ($13,48 \pm 6,09$ pg/ml). Die Spiegel zeigten einen weiteren Abfall nach 48 Stunden (IABP-Gruppe $12,9 \pm 9,4$ pg/ml, Kontrollgruppe $16,5 \pm 8,5$ pg/ml) und lagen für beide Gruppen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes dicht beieinander (IABP-Gruppe $12,92 \pm 9,44$ pg/ml, Kontrollgruppe $16,51 \pm 8,52$ pg/ml), (Abb. 8).

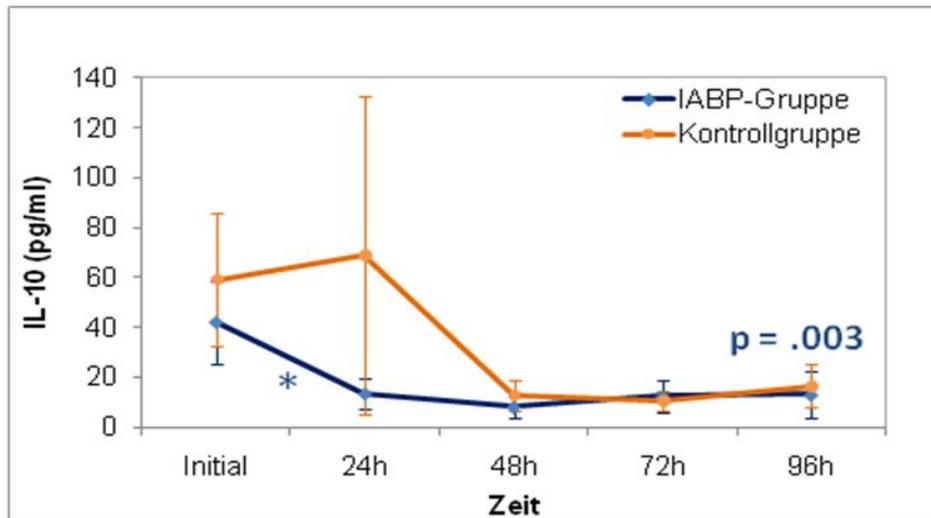


Abb. 8: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-10-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 11: Vergleich des IL-10-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-10	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,791	0,849	0,653	0,293	0,949

Weder initial noch im Verlauf über 96 Stunden bestanden signifikante Differenzen zwischen der IABP- und der Kontrollgruppe (Tab. 11). Innerhalb der IABP-Gruppe ist das Absinken des Spiegels von $42,02 \pm 16,4$ pg/ml auf $13,48 \pm 6,09$ pg/ml signifikant, was auch einen statistisch signifikanten Gesamtzeiteffekt bedingt ($p = 0,03$). Die Veränderungen des IL-10-Spiegels über die Zeit sind innerhalb der Kontrollgruppe nicht signifikant (Tab. 12).

Tab. 12: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-10-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

IL-10	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeiteffekt p
Kontrolle	0,799	0,184	0,978	0,895	0,615
IABP	<0,001*	0,428	0,680	0,895	0,003*

4.3 Einfluss der IABP auf die Freisetzung anderer Zytokine

Vergleich für TNF- α bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Der initiale TNF- α -Spiegel der Kontrollgruppe ($8,7 \pm 3,4$ pg/ml) war deutlich höher als der Spiegel der IABP-Gruppe ($4,4 \pm 2,06$ pg/ml), aber nicht signifikant. Nach 24 Stunden bestand ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und IABP-Gruppe ($4,58 \pm 1,61$ pg/ml vs. $3,01 \pm 1,18$ pg/ml). Zwischen den Messzeitpunkten 24 Stunden und 48 Stunden stieg der initial niedrigere Wert in der IABP-Gruppe leicht an, der Spiegel der Kontrollgruppe sank weiterhin ($3,49 \pm 1,28$ pg/ml). Die Werte beider Gruppen waren im Bereich der gesunden Normalbevölkerung (Abb. 9).

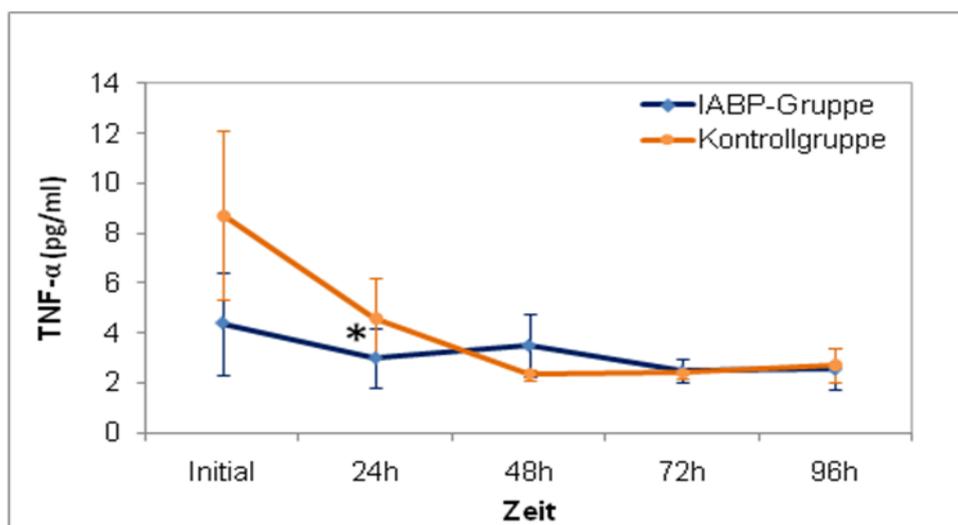


Abb. 9: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der TNF- α -Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 13: Vergleich des TNF- α -Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

TNF- α	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,138	0,021*	0,595	0,464	0,592

Es konnte abgesehen von dem 24 Stunden-Messzeitpunkt kein statistisch relevanter Unterschied des TNF- α -Spiegels zwischen IABP-Gruppe und Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Tab. 13). Innerhalb der Gruppen sind die oben beschriebenen Veränderungen der Spiegel über den Beobachtungszeitraum nicht signifikant (Tab. 14).

Tab. 14: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der TNF- α -Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

TNF- α	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,125	0,376	0,981	0,912	0,108
IABP	0,081	0,538	0,099	0,972	0,184

Vergleich für MCP-1 bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Der initiale MCP-1-Spiegel betrug für die IABP-Gruppe $106,0 \pm 47,6$ pg/ml und änderte sich im weiteren Verlauf nicht maßgeblich (Nach 96 Stunden $108,33 \pm 51,84$ pg/ml). Der initiale MCP-1-Spiegel der Kontrollgruppe betrug $164,1 \pm 64,4$ pg/ml. Er fiel innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich auf $73,71 \pm 17,18$ pg/ml und sank bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden auf $62,3 \pm 25,6$ pg/ml (Abb. 10). Beide Spiegel waren initial im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, die Kontrollgruppe wies bereits nach 48 Stunden Werte im Normalbereich auf.

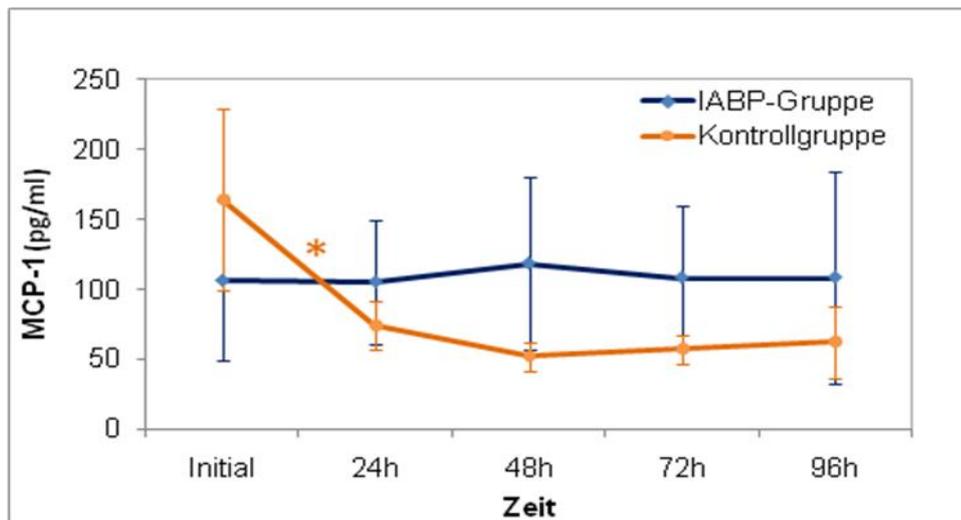


Abb. 10: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der MCP-1-Spiegel ($\bar{x} \pm SEM$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 15: Vergleich des MCP-1-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

MCP-1	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,114	0,624	0,344	0,513	0,657

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt (Tab. 15). Das Absinken des initialen MCP-1-Spiegels in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 24 Stunden ist statistisch signifikant ($p = 0,035$), bewirkt aber keinen signifikanten Gesamtzeiteffekt. Darüber hinausgehend zeigten sich die Veränderungen über die Zeitverläufe als nicht signifikant (Tab. 16).

Tab. 16: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der MCP-1 β -Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

MCP-1	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,035*	0,454	0,953	0,887	0,146
IABP	0,983	0,710	0,489	0,873	0,960

Vergleich für G-CSF bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Die initialen G-CSF-Spiegel der IABP-Gruppe ($145,4 \pm 117,0$ pg/ml) und der Kontrollgruppe ($134,7 \pm 109,0$ pg/ml) lagen sehr dicht zusammen und waren im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Der weitere Verlauf war ebenfalls ähnlich, die Spiegel fielen in beiden Gruppen deutlich, in der IABP-Gruppe nach 96 Stunden auf $46,0 \pm 41,7$ pg/ml und in der Kontrollgruppe auf $6,6 \pm 1,5$ pg/ml (Abb. 11).

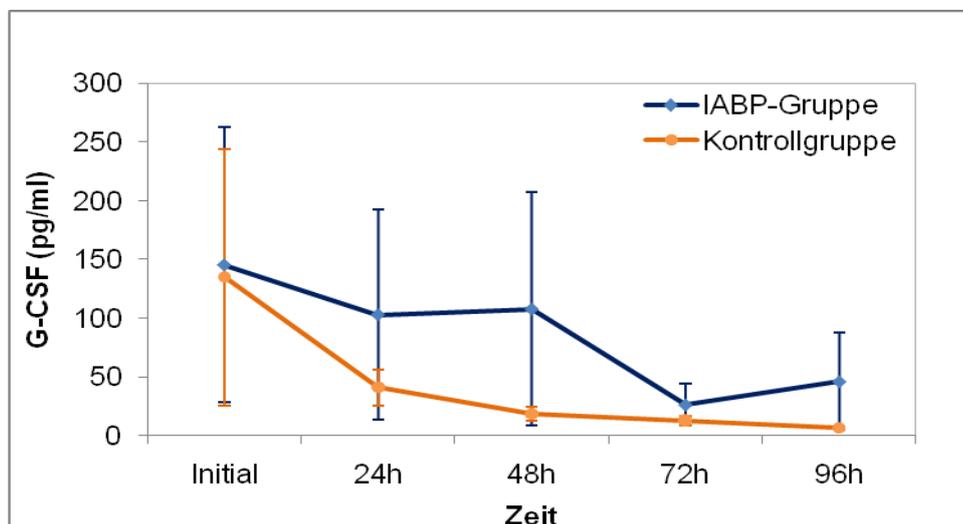


Abb. 11: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der G-CSF-Spiegel ($\bar{x} \pm SEM$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 17: Vergleich des G-CSF-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

G-CSF	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,159	0,258	0,494	0,822	0,837

Es bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen oder im Verlauf innerhalb einer Gruppe (Tab. 17, Tab. 18).

Tab. 18: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der G-CSF-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

G-CSF	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,165	0,724	0,938	0,941	0,476
IABP	0,383	0,947	0,064	0,768	0,341

Vergleich MIP-1 β bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Die Spiegel des MIP-1 β lagen initial für die IABP-Gruppe bei $21,4 \pm 8,5$ pg/ml und für die Kontrollgruppe bei $30,2 \pm 13,4$ pg/ml. Im weiteren Verlauf blieben die Werte in diesem Bereich, nach 96 Stunden lag der Spiegel bei der IABP-Gruppe bei $19,65 \pm 9,0$ pg/ml und bei der Kontrollgruppe bei $22,7 \pm 6,1$ pg/ml (Abb. 12). Die Werte waren stets noch im Bereich, der bei der gesunden Normalbevölkerung beobachtet wird.

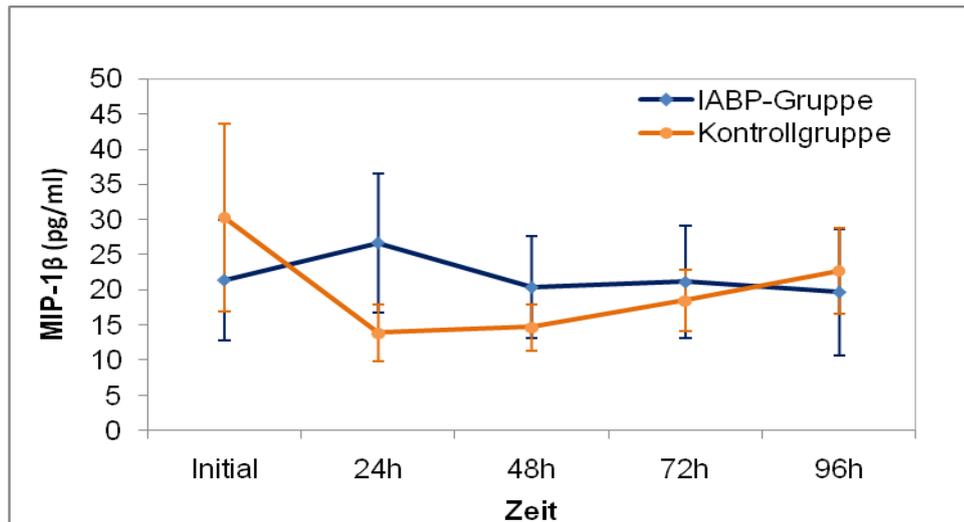


Abb. 12: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der MIP-1β-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 19: Vergleich des MIP-1β-Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

MIP-1β	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,568	0,670	0,615	0,662	0,738

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte der MIP-1β-Spiegel zwischen beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt (Tab. 19). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Messzeitpunkt im zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppen gefunden werden (Tab. 20).

Tab. 20: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der MIP-1β-Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

MIP-1β	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit-effekt p
Kontrolle	0,113	0,823	0,335	0,272	0,325
IABP	0,408	0,472	0,762	0,852	0,877

Vergleich für Interferon-γ bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne IABP

Bei den initialen Interferon-γ-Spiegeln lag der Spiegel der Kontrollgruppe ($29,0 \pm 11,4$ pg/ml) über dem der IABP-Gruppe ($19,2 \pm 8,3$ pg/ml), vor allem der Spie-

gel der Kontrollgruppe war im Vergleich zu den beschriebenen Mittelwerten der Normalbevölkerung (14,75 pg/ml) leichtgradig erhöht. Nach 24 Stunden sank der Spiegel der Kontrollgruppe ($11,5 \pm 1,9$ pg/ml) unter den der IABP-Gruppe ($14,5 \pm 5,1$ pg/ml). Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden sanken die Werte tendenziell geringgradig ab. Der weitere Verlauf war annähernd parallel (Abb. 13).

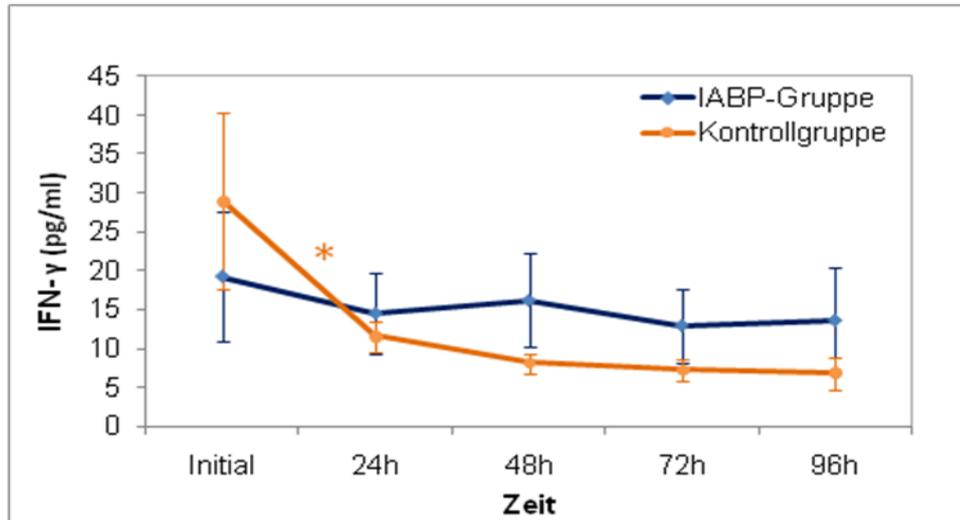


Abb. 13: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Interferon- γ -Spiegel ($\bar{x} \pm$ SEM) zwischen IABP- und Kontrollgruppe

Tab. 21: Vergleich des Interferon- γ -Spiegels zwischen IABP- und Kontrollgruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

Interferon- γ	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
IABP-Kontrolle	0,391	0,426	0,500	0,894	0,954

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen bestand zu keinem Zeitpunkt (Tab. 21). Das Absinken des Interferon- γ -Spiegels in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 24 Stunden ist statistisch signifikant, ein Gesamtzeiteffekt besteht jedoch nicht (Tab. 22).

Tab. 22: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der Interferon- γ - Spiegel der IABP- und Kontrollgruppe - Lineare gemischte Modelle

Interferon- γ	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Kontrolle	0,029*	0,343	0,758	0,857	0,140
IABP	0,089	0,372	0,070	0,779	0,140

4.4 Vergleich der Interleukinverläufe für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Vergleich Interleukin-6 für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Bereits die Mittelwerte der initialen Interleukin-6-Spiegel waren in der Gruppe der verstorbenen Patienten deutlich höher (2710 ± 2073 pg/ml) als bei den Überlebenden (373 ± 139 pg/ml). Die Werte der Überlebenden waren im gesamten Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls deutlich erhöht. Nach 24 Stunden fielen die Interleukin-6-Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen ab, ein Trend, der sich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes fortsetzt. In der letzten Messung war zwischen Verstorbenen (645 ± 437 pg/ml) und Überlebenden (168 ± 48 pg/ml) kein wesentlicher Unterschied mehr feststellbar ($p = 0,305$), (Abb. 14).

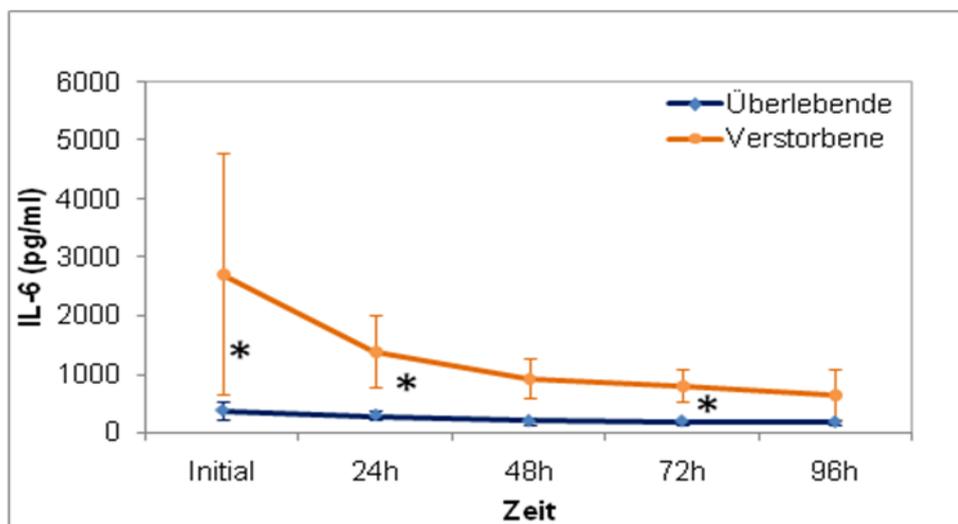


Abb. 14: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-6-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 23: Vergleich des IL-6-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-6	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.- Verstorb.	0,036*	0,011*	0,097	0,028*	0,305

Es konnten signifikante Unterschiede der IL-6 Spiegel zwischen den Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen sowohl initial ($p = 0,036$), als auch nach 24 Stunden ($p = 0,011$) und 72 Stunden ($p = 0,028$) festgestellt werden (Tab. 23). Innerhalb der Gruppen war die Dynamik zwischen den Messzeitpunkten nicht signifikant (Tab.

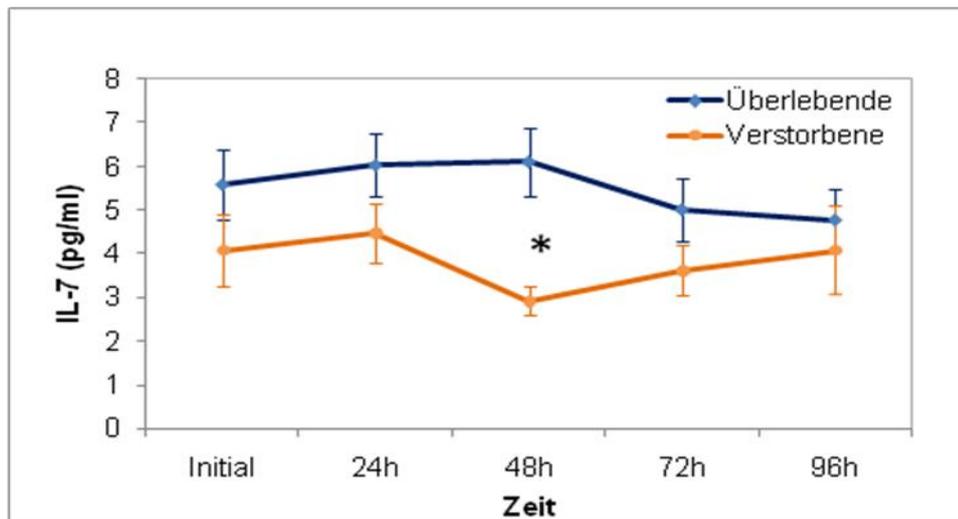
24).

Tab. 24: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-6-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

IL-6	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,374	0,370	0,792	0,868	0,494
Verstorbene	0,621	0,707	0,088	0,444	0,388

Vergleich Interleukin-7 für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Initial waren die IL-7-Spiegel in der Gruppe der Überlebenden etwas höher als im Bereich der Verstorbenen ($5,6 \pm 0,79$ pg/ml vs. $4,08 \pm 0,84$ pg/ml). Zum Messzeitpunkt nach 48 Stunden gingen die Werte zwischen Überlebenden ($6,11 \pm 0,78$ pg/ml) und Verstorbenen ($2,92 \pm 0,32$ pg/ml, $p = 0,007$) signifikant auseinander. Die IL-7-Spiegel der Überlebenden waren bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes höher als die der Verstorbenen ($4,8 \pm 0,7$ pg/ml vs. $4,08 \pm 1,0$ pg/ml, $p = 0,185$). Die Mittelwerte der Interleukin-7-Spiegel waren über den gesamten Beobachtungszeitraum bei der Gruppe der Überlebenden höher als bei der Gruppe der Verstorbenen, bewegten sich aber im Rahmen der Werte der gesunden Normalbevölkerung (Abb. 15).

Abb. 15: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-7-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 25: Vergleich des IL-7-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-7	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,411	0,311	0,007*	0,175	0,185

Zum Messzeitpunkt nach 48 Stunden bestand ein signifikanter Unterschied der IL-7-Spiegel zwischen Überlebenden und Verstorbenen ($p = 0,007$). Es wurden zwischen den Gruppen und innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen verschiedenen Messzeitpunkten darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen (Tab. 25, Tab. 26).

Tab. 26: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-7-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

IL-7	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,319	0,918	0,155	0,438	0,448
Verstorbene	0,623	0,051	0,363	0,619	0,376

Vergleich Interleukin-8 für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Die Interleukin-8-Spiegel der Gruppe der verstorbenen Patienten war bereits initial ($9,4 \pm 3,6$ pg/ml) deutlich höher als die der Überlebenden ($2,9 \pm 0,75$ pg/ml) und auch im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Mittelwerten der gesunden Normalbevölkerung ($7,21$ pg/ml) erhöht. Insgesamt fielen die Interleukin-8-Spiegel der Gruppe der Verstorbenen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden ab ($4,06 \pm 0,93$ pg/ml), während die Spiegel der Gruppe der Überlebenden im Wesentlichen bis zum Ende auf dem initialen Niveau blieben ($1,99 \pm 0,11$ pg/ml), (Abb. 16).

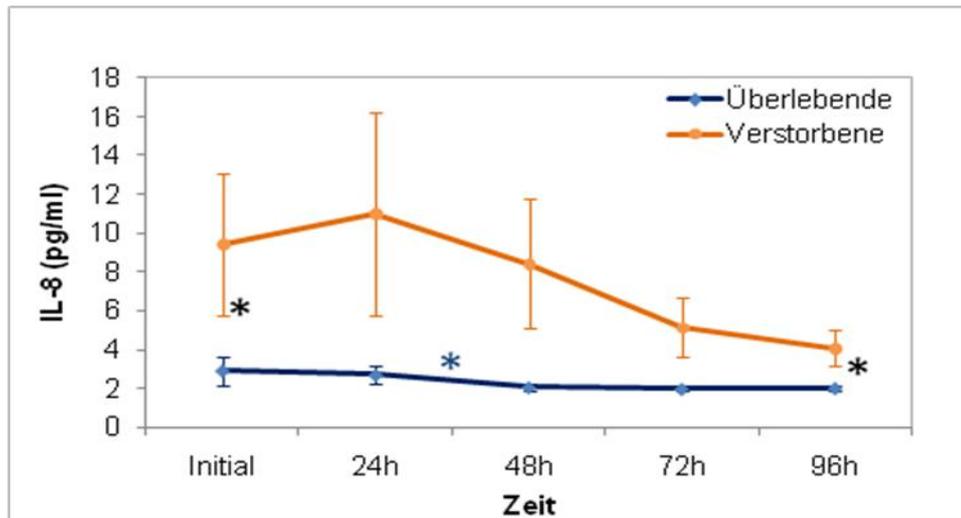


Abb. 16: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-8-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 27: Vergleich des IL-8-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-8	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,041*	0,056	0,051	0,068	0,011*

Der Unterschied zwischen den initialen Interleukin-8-Spiegel mit deutlich höheren Werten in der Gruppe der Verstorbenen ist statistisch signifikant ($p = 0,041$), ebenso die im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden höheren Werte zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden ($p = 0,011$) (Tab. 27). Der signifikante Abfall des Interleukin-8-Spiegels in der Gruppe der Überlebenden ($p = 0,044$) ist am ehesten ein Zufallsbefund, da kein Gesamtzeiteffekt besteht und sich die Werte im Bereich der Werte der gesunden Normalbevölkerung befinden (Tab. 28).

Tab. 28: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-8-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

IL-8	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,493	0,044*	0,722	0,974	0,250
Verstorbene	0,123	0,147	0,194	0,556	0,163

Vergleich Interleukin-10 für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Die initialen Interleukin-10-Spiegel zeigten in der Gruppe der Überlebenden Werte von $41,3 \pm 20,7$ pg/ml und in der Gruppe der Verstorbenen von $72,4 \pm 22,8$ pg/ml. Nach 24 Stunden wichen die Kurven noch weiter auseinander, der Mittelwert des IL-10 stieg in der Gruppe der Verstorbenen deutlich an ($124,4 \pm 109,5$ pg/ml), während er in der Gruppe der Überlebenden abfiel ($7,25 \pm 3,6$ pg/ml). Nach 48 Stunden sank der Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen erneut ab und näherte sich dem Bereich der Überlebenden an, ohne ihn jedoch zu erreichen (Abb. 17). Vor allem die Spiegel der Verstorbenen, initial auch die der Überlebenden, waren deutlich über dem Bereich, der für die Normalbevölkerung als physiologisch beschrieben ist.

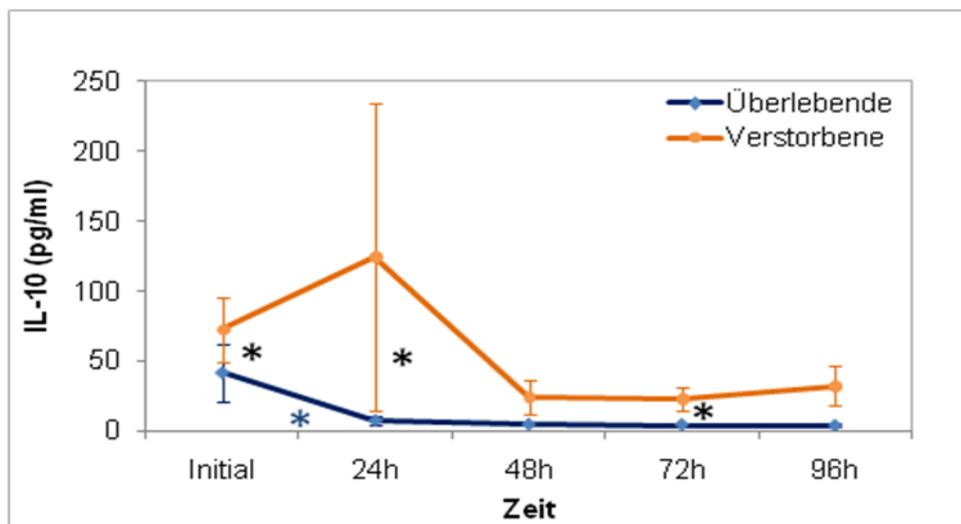


Abb. 17: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IL-10-Spiegel ($\bar{x} \pm SEM$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 29: Vergleich des IL-10-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IL-10	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0.016*	0.012*	0.179	0.006*	0.100

Die Werte der IL-10-Spiegel waren in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden stets erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand initial ($p = 0,016$), nach 24 Stunden ($p = 0,012$) und nach 72 Stunden ($p = 0,006$) (Tab. 29). Das Absinken der IL-10-Spiegel in der Gruppe der Überlebenden innerhalb der ersten 24 Stunden ist statistisch signifikant ($p = 0,010$), ein Gesamtzeiteffekt lässt sich jedoch nicht nachweisen (Tab. 30).

Tab. 30: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IL-10-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

IL-10	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,010*	0,835	0,979	0,972	0,055
Verstorbene	0,621	0,707	0,088	0,444	0,549

4.5 Vergleich der Zytokinverläufe für Überlebende und Ver- storbene

Vergleich TNF- α für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Die initialen TNF- α -Spiegel waren in der Gruppe der Verstorbenen höher als in der Gruppe der Überlebenden ($11,8 \pm 4,9$ pg/ml vs. $4,3 \pm 1,8$ pg/ml). Nach 24 Stunden fiel der TNF- α -Spiegel der Verstorbenen nahezu auf das Niveau des Spiegels der Überlebenden ($4,5 \pm 1,8$ pg/ml vs. $3,5 \pm 1,2$ pg/ml) und verlief dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes annähernd parallel ($3,72 \pm 1,22$ pg/ml vs. $1,94 \pm 0,18$ pg/ml), (Abb. 18). Die Spiegel bewegten sich während des Untersuchungszeitraumes im Bereich, der in der Normalbevölkerung beschrieben ist, der initiale Wert in der Gruppe der Verstorbenen ist allerdings höher als der Mittelwert in der Normalbevölkerung ($11,8 \pm 4,9$ pg/m vs. 5,92 pg/ml).

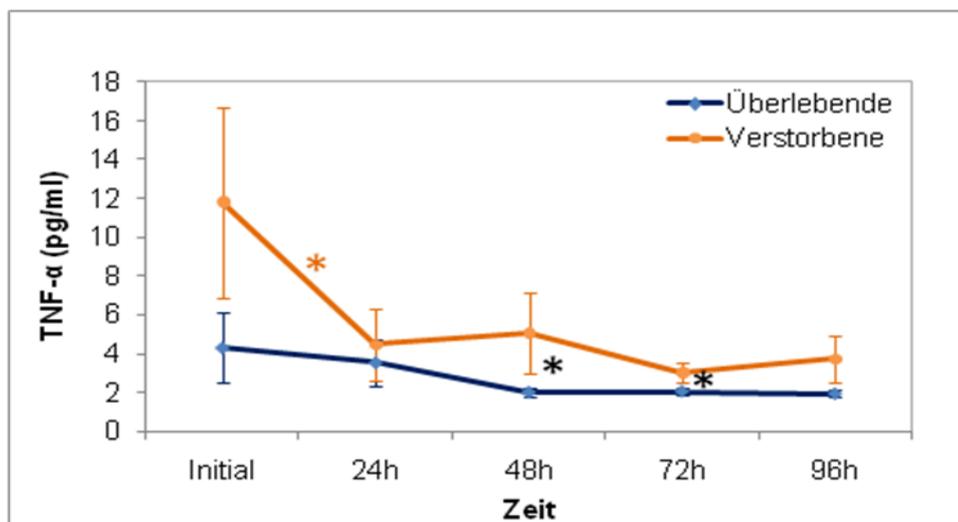


Abb. 18: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der TNF- α -Spiegel ($\bar{x} \pm$ SEM) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 31: Vergleich des TNF- α -Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

TNF- α	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,278	0,093	0,023*	0,027*	0,315

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach 48 Stunden ($p < 0,23$) und nach 72 Stunden ($p < 0,27$) statistisch signifikant, initial, nach 24 und nach 96 Stunden jedoch nicht (

Tab. 31). Das Absinken des TNF- α -Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen innerhalb der ersten 24 Stunden ist statistisch signifikant ($p = 0,017$), (Tab. 32).

Tab. 32: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der TNF- α -Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

TNF- α	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,605	0,310	0,972	0,945	0,505
Verstorbene	0,017*	0,939	0,265	0,826	0,115

Vergleich MCP-1 für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Bei den initialen MCP-1-Spiegeln waren die Werte der Verstorbenen deutlich höher als die der Überlebenden ($242,2 \pm 88,6$ pg/ml vs. $87,8 \pm 41,5$ pg/ml). Nach 24 Stunden sind beide Spiegel parallel abgefallen ($182,3 \pm 67,2$ pg/ml vs. $48,5 \pm 11,5$ pg/ml). Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden fielen die Spiegel weiterhin leicht ab, die Spiegel der Verstorbenen blieben im Vergleich zu denen der Überlebenden erhöht ($151,0 \pm 80,0$ pg/ml vs. $33,9 \pm 6,6$ pg/ml), (Abb. 19). Die Spiegel waren in beiden Gruppen, vor allem in der Gruppe der Verstorbenen, im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht.

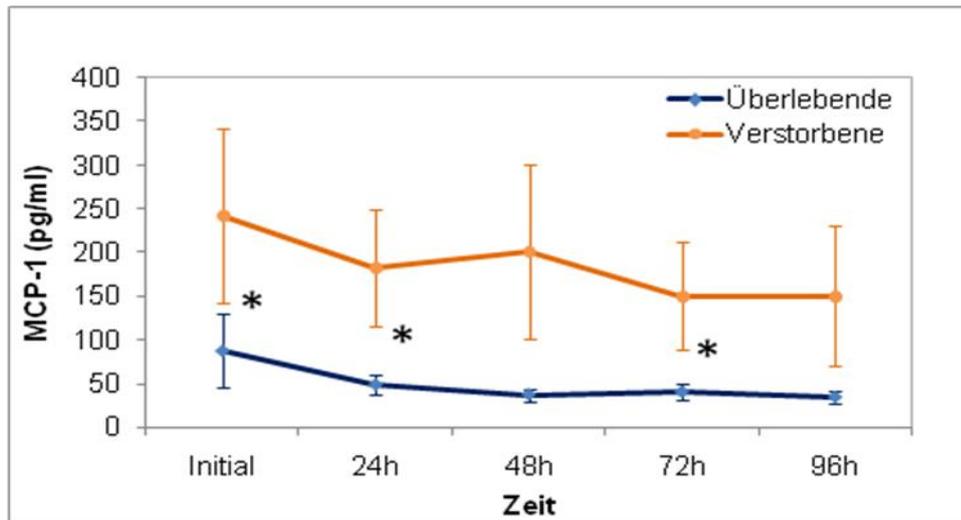


Abb. 19: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der MCP-1-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 33: Vergleich des MCP-1-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

MCP-1	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,046*	0,030*	0,054	0,039*	0,202

Sowohl der initiale MCP-1-Spiegel ($p = 0,046$) als auch der 24 Stunden-Wert ($p = 0,030$) und der 72 Stunden-Wert ($p = 0,039$) ist in der Gruppe der Verstorbenen statistisch signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (Tab. 33). In den Verläufen zwischen einzelnen Messzeitpunkten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (Tab. 34).

Tab. 34: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der MCP-1-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

MCP-1	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,101	0,559	0,969	0,821	0,358
Verstorbene	0,542	0,886	0,491	0,994	0,895

Vergleich G-CSF für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Initial zeigten sich die Mittelwerte der G-CSF-Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden erhöht ($211,7 \pm 171,9 \text{ pg/ml}$ vs.

106,6 ± 85,2 pg/ml). Während die Spiegel in der Gruppe der Überlebenden nach 24 Stunden abfielen (21,3 pg/ml) und dann auf diesem Niveau blieben, veränderten sich die Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen innerhalb der ersten 48 Stunden kaum und fielen nach 72 Stunden deutlich ab, wobei sie sich denen der Gruppe der Überlebenden annäherten (36,4 ± 22,3 pg/ml vs. 8,7 ± 3,1 pg/ml). Zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden bestand kein signifikanter Unterschied (Abb. 20). In beiden Gruppen waren die Spiegel im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Während sich die Werte der Gruppe der Überlebenden nach 48 Stunden den physiologischen Werten annähern, bleiben diese in der Gruppe der Verstorbenen trotz des Abfalls nach 72 Stunden immer deutlich über den physiologischen Spiegeln.

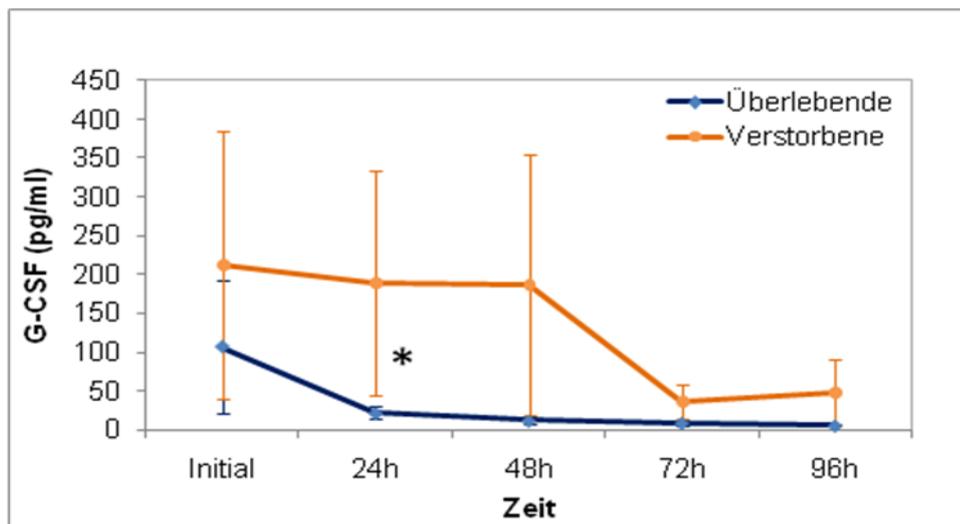


Abb. 20: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der G-CSF-Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 35: Vergleich des G-CSF-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

G-CSF	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,068	0,023*	0,074	0,083	0,318

Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich ein signifikant höherer G-CSF-Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen nach 24 Stunden ($p = 0,023$). Darüber hinaus konnten weder zwischen den Gruppen noch innerhalb der einzelnen Gruppen im zeitlichen Verlauf zwischen zwei Messzeitpunkten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (Tab. 35, Tab. 36).

Tab. 36: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der G-CSF-Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

G-CSF	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,096	0,845	0,955	0,961	0,408
Verstorbene	0,748	0,891	0,064	0,882	0,415

Vergleich MIP-1β für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Die Mittelwerte der MIP-1β-Spiegel waren in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden sowohl initial ($46,5 \pm 21,9$ pg/ml vs. $16,6 \pm 5,6$ pg/ml) als auch im weiteren Verlauf bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden ($29,6 \pm 9,9$ pg/ml vs. $16,0 \pm 5,0$ pg/ml) erhöht. Die Spiegel der Gruppe der Verstorbenen sanken im Verlauf leicht ab, während die der Gruppe der Überlebenden insgesamt stabil blieben (Abb. 21). Die Werte waren im Bereich der bei Gesunden beobachteten Spiegel, in der Gruppe der Verstorbenen war der Mittelwert im Vergleich zur Normalbevölkerung allerdings sehr hoch.

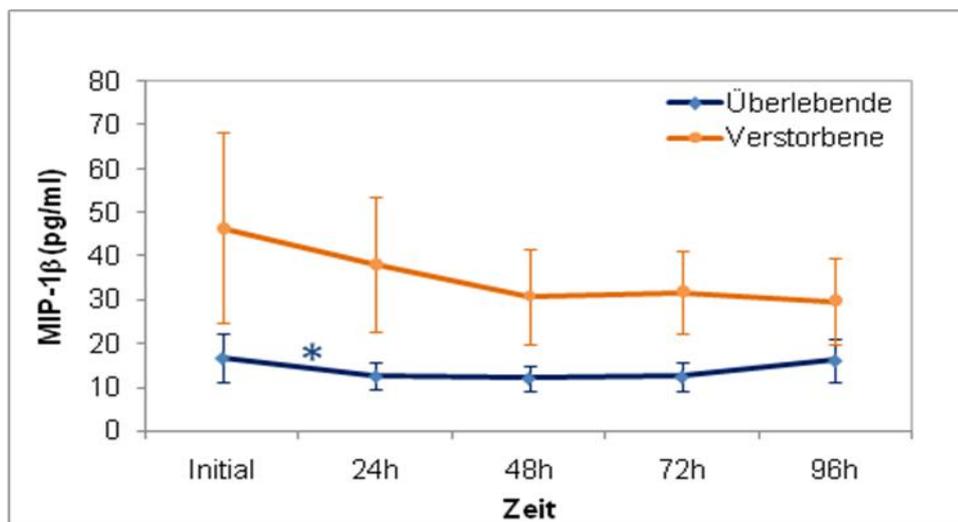


Abb. 21: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der MIP-1β-Spiegel ($\bar{x} \pm$ SEM) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 37: Vergleich des MIP-1β-Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

MIP-1β	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,057	0,219	0,090	0,053	0,171

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant (Tab. 37). Es konnte ein formal statistisch signifikanter Abfall innerhalb der Gruppe der Überlebenden in den ersten 24 Stunden festgestellt werden, allerdings liegen beide Werte im Bereich der physiologischen Werte der Normalbevölkerung, somit ist die Bedeutung fraglich. Darüber hinaus bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen zwischen verschiedenen Messzeitpunkten (Tab. 38).

Tab. 38: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der MIP-1 β -Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

MIP-1 β	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeit- effekt p
Überlebende	0,050*	0,585	0,595	0,337	0,262
Verstorbene	0,473	0,467	0,804	0,841	0,890

Vergleich Interferon- γ für überlebende und verstorbene Patienten im CS

Die IFN- γ -Spiegel waren in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zu der Gruppe der Überlebenden initial deutlich erhöht ($49,8 \pm 17,6$ pg/ml vs. $12,6 \pm 5,5$ pg/ml). Nach 24 Stunden fielen die Spiegel der Verstorbenen ab, erreichten aber nicht das Niveau der Überlebenden ($24,3 \pm 6,9$ pg/ml vs. $7,9 \pm 1,4$ pg/ml). Die Spiegel in der Gruppe der Überlebenden zeigten sich relativ stabil und fielen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden leicht ab. Die IFN- γ -Spiegel der Gruppe der Verstorbenen waren zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden weiterhin erhöht ($16,6 \pm 6,8$ pg/ml vs. $4,8 \pm 1,1$ pg/ml), (Abb. 22). Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen physiologischen Werten in der Normalbevölkerung fiel vor allem initial in der Gruppe der Verstorbenen ein deutlich höherer Mittelwert auf ($49,8 \pm 17,6$ pg/ml vs. $13,43$ pg/ml).

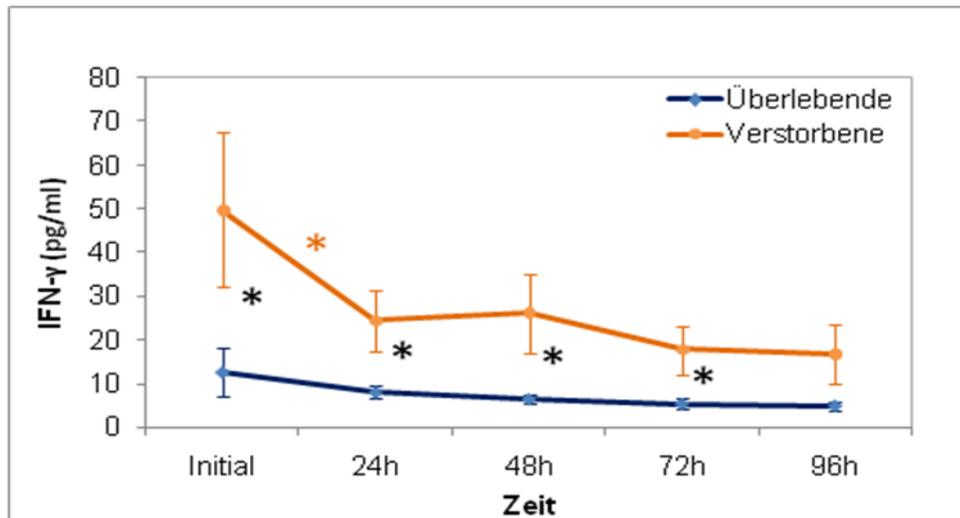


Abb. 22: Vergleich des zeitlichen Verlaufs der IFN- γ -Spiegel ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Tab. 39: Vergleich des IFN- γ -Spiegels zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu den jeweiligen Messzeitpunkten - Mann-Whitney-U-Test

IFN- γ	Initial p	24h p	48h p	72h p	96h p
Überl.-Verstorb.	0,028*	0,003*	0,025*	0,008*	0,202

Die IFN- γ -Spiegel waren in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden initial ($p = 0,028$), nach 24 Stunden ($p = 0,003$), 48 Stunden ($p = 0,025$) und 72 Stunden ($p = 0,008$) statistisch signifikant erhöht. Zum Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden war kein statistisch signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Tab. 39). Innerhalb der Gruppe der Verstorbenen ist das Absinken des IFN- γ -Spiegels innerhalb der ersten 24 Stunden statistisch signifikant ($p = 0,031$), (Tab. 40).

Tab. 40: Paarweise Vergleiche (Zeitpunkte) und Gesamtzeiteffekte der IFN- γ -Spiegel der Überlebenden und Verstorbenen - Lineare gemischte Modelle

IFN- γ	Initial-24h p	24h-48h p	48h-72h p	72-96h p	Gesamtzeiteffekt p
Überlebende	0,146	0,670	0,756	0,884	0,378
Verstorbene	0,031*	0,973	0,215	0,814	0,143

4.6 Prädiktiver Wert der Interleukine für das Versterben im CS

ROC-Analyse der Initialwerte der Interleukine IL-6, IL-8, IL-10

Anhand der Initialwerte konnte mittels ROC-Analyse mit absteigender Diskriminationsfähigkeit eine positive Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von IL-10 (AUC = 0,729), IL-6 (AUC = 0,720), IL-8 (AUC = 0,643) und der Mortalität festgestellt werden. Die Vorhersagegenauigkeit des initialen IL-6- und IL-10-Spiegels war gut, die des initialen IL-8 noch akzeptabel. (Abb. 23), (Tab. 41).

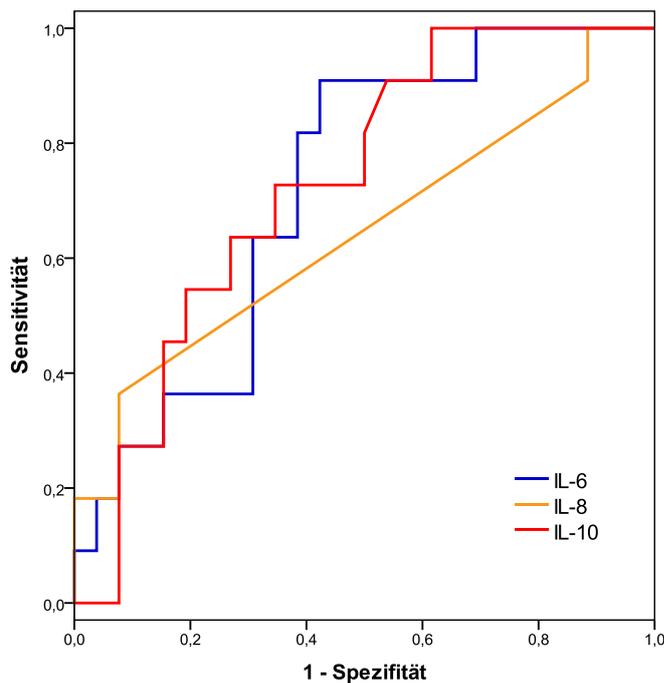


Abb. 23: ROC-Analyse der initialen Interleukinwerte bzgl. Prädiktion der Mortalität

Tab. 41: ROC-Analyse mit AUC der Initialwerte der Interleukine bzgl. Mortalität

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Konfidenzintervall (95%)	
				Untergrenze	Obergrenze
IL-6 initial	0,720	0,085	0,036	0,553	0,888
IL-8 initial	0,643	0,107	0,173	0,434	0,853
IL10 initial	0,729	0,084	0,030	0,564	0,894

ROC-Analyse der Maximalwerte der Interleukine IL-6, IL-8, IL-10 über 96h

Die maximalen Plasmaspiegel der untersuchten Interleukine erlauben eine noch höhere Diskriminationsfähigkeit zwischen den Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen als die Initialwerte. Vor allem der maximale Plasmaspiegel von IL-8 weist mit einer

AUC von 0,804 eine sehr gute Aussagekraft auf, auch IL-6 (AUC = 0,788) und IL-10 (AUC = 0,763) haben eine akzeptable Genauigkeit (Abb. 24), (Tab. 42).

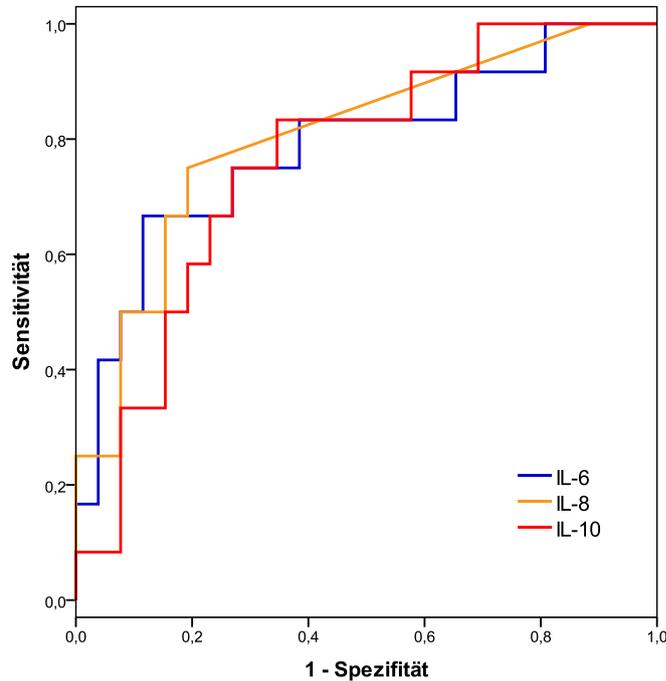


Abb. 24: ROC-Analyse der maximalen Interleukinwerte bzgl. Prädiktion der Mortalität

Tab. 42: ROC-Analyse mit AUC der Maximalwerte der Interleukine bzgl. Mortalität

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Konfidenzintervall (95%)	
				Untergrenze	Obergrenze
IL6 maximal	0,788	0,085	0,005	0,622	0,955
IL8 maximal	0,804	0,079	0,003	0,650	0,959
IL10 maximal	0,763	0,080	0,010	0,605	0,920

ROC-Analyse der initialen und minimalen Werte von Interleukin IL-7

IL-7 unterscheidet sich von den übrigen untersuchten Zytokinen darin, dass in der Gruppe der Verstorbenen niedrigere Plasmaspiegel festgestellt wurden als in der Gruppe der Überlebenden. Somit wurde eine gesonderte ROC-Analyse von IL-7 notwendig, bei der die Diskriminationsfähigkeit der initialen und der minimalen Plasmaspiegel untersucht wird (Abb. 25). Hierbei kann gezeigt werden, dass die minimalen IL-7-Spiegel einen akzeptablen Prädiktor darstellen (AUC = 0,691), die initialen Werte jedoch keine zuverlässige Prognose zulassen (0,583), (Tab. 43).

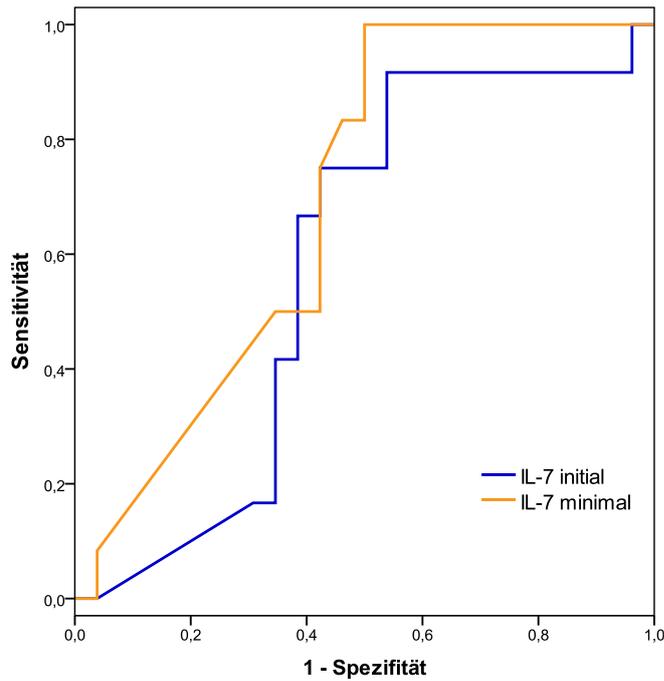


Abb. 25: ROC-Analyse der initialen und minimalen IL-7-Spiegel bzgl. Prädiktion der Mortalität

Tab. 43: ROC-Analyse mit AUC von IL-7 bzgl. Mortalität

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Konfidenzintervall (95%)	
				Untergrenze	Obergrenze
IL7 initial	0,583	0,095	0,414	0,396	0,770
IL7 minimal	0,691	0,084	0,062	0,525	0,856

4.7 Prädiktiver Wert der Zytokine für das Versterben im CS

ROC-Analyse der Initialwerte der Zytokine TNF- α , MCP-1, G-CSF, MIP-1 β , IFN- γ

In der ROC-Analyse der initialen Spiegel der untersuchten Zytokine kann anhand der AUC die Diskriminationsfähigkeit bezüglich des Risikos zu versterben eingeschätzt werden. Bei allen untersuchten Zytokinen besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Spiegel und der Wahrscheinlichkeit zu versterben. Bei den initialen Spiegeln ist die Genauigkeit für IFN- γ am höchsten (AUC = 0,721), es folgen mit absteigender Genauigkeit der Vorhersage MCP-1 (AUC = 0,704), MIP-1 β (AUC = 0,694), G-CSF (AUC = 0,678) und TNF- α (AUC = 0,599). Die Diskriminationsfähigkeit ist dabei für IFN- γ und MCP-1 akzeptabel, für MIP-1 β , G-CSF und TNF- α eher mäßig (Abb. 26), (Tab. 44).

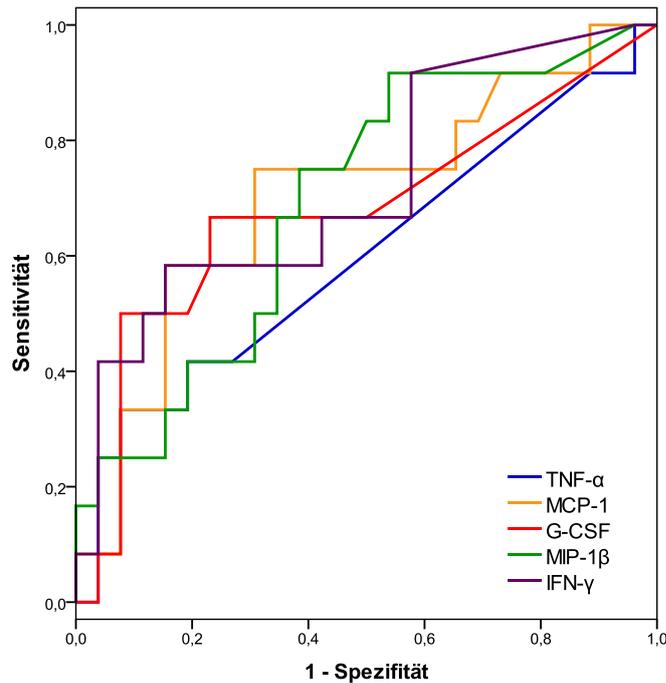


Abb. 26: ROC-Analyse der initialen Zytokinwerte bzgl. Prädiktion der Mortalität

Tab. 44: ROC-Analyse mit AUC der Initialwerte der Zytokine bzgl. Mortalität

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Konfidenzintervall (95%)	
				Untergrenze	Obergrenze
TNF- α initial	0,599	0,105	0,330	0,393	0,806
MCP-1 initial	0,704	0,096	0,046	0,516	0,891
G-CSF initial	0,678	0,103	0,081	0,475	0,880
MIP-1 β initial	0,694	0,091	0,057	0,516	0,872
IFN- γ initial	0,721	0,092	0,030	0,540	0,902

ROC-Analyse der Maximalwerte der Zytokine TNF- α , MCP-1, G-CSF, MIP-1 β , Interferon- γ

Die ROC-Analyse der maximalen Zytokinspiegel innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 96 Stunden zeigt bei allen untersuchten Zytokinen eine bessere Diskriminationsfähigkeit als die Initialwerte. Die Genauigkeit der Prognoseabschätzung anhand der maximalen Werte ist für IFN- γ (AUC = 0,833) sehr gut, in absteigender Präzision für G-CSF (AUC = 0,787), MIP-1 β (AUC = 0,748), MCP-1 (AUC = 0,739) und TNF- α (AUC = 0,708) akzeptabel (Abb. 27), (Tab. 45).

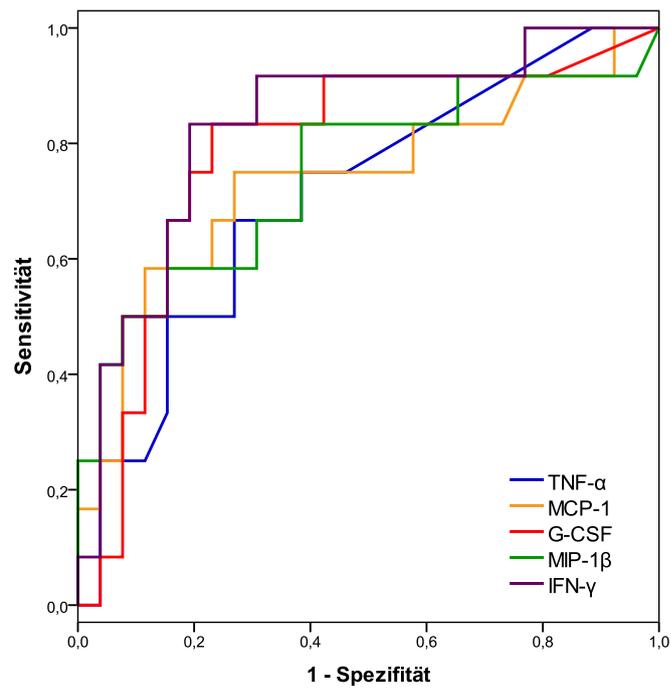


Abb. 27: ROC-Analyse der maximalen Zytokinwerte bzgl. Prädiktion der Mortalität

Tab. 45: ROC-Analyse mit AUC der Maximalwerte der Zytokine bzgl. Mortalität

Variablen	Fläche unter der Kurve	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Konfidenzintervall (95%)	
				Untergrenze	Obergrenze
TNF- α maximal	0,708	0,090	0,041	0,531	0,885
MCP-1 maximal	0,739	0,096	0,019	0,550	0,927
G-CSF maximal	0,787	0,085	0,005	0,621	0,953
MIP-1 β maximal	0,748	0,094	0,015	0,564	0,933
IFN- γ maximal	0,833	0,073	0,001	0,690	0,977

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Übersicht

Die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2010 waren kardiovaskuläre Erkrankungen, den größten Anteil (41 %) haben daran ischämische Herzkrankheiten (Statistisches Bundesamt, 2011). Der kardiogene Schock als Folge eines Myokardinfarktes ist mit einer hohen Mortalität (ca. 50 %) verbunden (Menon & Hochman, 2002). Zudem kommt es im Rahmen der Ischämie und Reperfusion zu einer systemischen Inflammationsreaktion durch Ausschüttung von Zytokinen und Aktivierung des Komplementsystems (Frangogiannis, 2008), deren Ausmaß negativ mit der Prognose korreliert (Geppert *et al.*, 2002, Granger *et al.*, 2003). Zusätzlich kann im kardiogenen Schock mit geringer zeitlicher Verzögerung ein septisches MODS durch Translokation von Keimen auftreten (Brunkhorst *et al.*, 1999). Zur Verbesserung der Energiebilanz des Herzens durch Erhöhung des Sauerstoffangebotes und Entlastung der mechanischen Arbeit werden kardiale Unterstützungssysteme eingesetzt, von denen die IABP das am häufigsten verwendete ist. Die aktuelle Studienlage bezüglich des Nutzens des Einsatzes der IABP ist widersprüchlich. Frühere Beobachtungen zeigen einen zusätzlichen Benefit für Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt durch Einsatz der IABP ergänzend zur Standardtherapie (Anderson *et al.*, 1997, Barron *et al.*, 2001, Cohen *et al.*, 2003), während aktuellere Metaanalysen dies nicht bestätigen (Sjauw *et al.*, 2009, Unverzagt *et al.*, 2011). In der folgenden Diskussion soll das Ausmaß der generalisierten Inflammationsreaktion sowie der Einfluss der IABP auf deren Entwicklung durch Verläufe der Plasmaspiegel der Zytokine IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, MCP-1, MIP-1 β , IFN- γ , TNF- α und G-CSF analysiert werden. Als weiterer Punkt wird im Folgenden der Verlauf der untersuchten Zytokine und deren Bedeutung als prognostische Marker dargestellt.

5.2 Überblick über die Studienpopulation

Im Zeitraum von März 2003 bis Juni 2004 wurden 45 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt in die Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingeliefert und in die randomisierte, kontrollierte, monozentrische IABP-Schock-Studie eingeschlossen. Es erfolgte bei allen Patienten eine medikamentöse Therapie des Schocks und bei 36 Patienten (90 %) eine PCI. Je nach Randomisierungsgruppe wurden die Patienten postinterventionell zusätzlich mit einer IABP behandelt.

Initial wurden 23 Patienten in die IABP-Gruppe und 22 Patienten in die Kontrollgruppe

randomisiert, 5 Patienten mussten jedoch ausgeschlossen werden. Insgesamt bestand das untersuchte Kollektiv aus 40 Patienten, 31 (78 %) Männern und 9 (22 %) Frauen, wobei in der IABP-Gruppe 14 (74 %) Männer und 5 (74 %) Frauen und in der Kontrollgruppe 17 (81 %) Männer und 4 (19 %) Frauen waren. Von den 40 Patienten überlebten 27 Patienten während des Beobachtungszeitraumes, 13 Patienten verstarben.

Das Durchschnittsalter lag bei 64,2 Jahren, in der IABP-Gruppe bei 62,1 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 66,1 Jahren.

Von der Gesamtheit der Patienten hatten 26 (65 %) einen STEMI und 14 (35 %) einen NSTEMI. 9 Patienten (22,5 %) hatten bereits zuvor einen Myokardinfarkt erlitten, davon 4 (21,1 %) Patienten der IABP-Gruppe und 5 (23,8 %) der Kontrollgruppe.

Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei den kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Alter, Geschlecht, BMI, Herzindex, Infarkt- ausdehnung oder -lokalisierung festgestellt werden.

Insgesamt 21 (52,5 %) der Patienten wurden invasiv beatmet, 7 (37 %) Patienten der IABP-Gruppe und 14 (67 %) Patienten der Kontrollgruppe. Bei allen Patienten erfolgte eine Katecholamintherapie.

5.3 Betrachtung der Zytokinspiegel bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt

Interleukin-6 ist ein pleiotropes Hormon, das an vielfältigen immunologischen Prozessen beteiligt ist. Es ist unter anderem für die weitere Differenzierung von T- und B-Zellen und als wichtiger Induktor der Akute-Phase Reaktion für die Sekretion von Akute-Phase-Proteinen wichtig (Akira *et al.*, 1990, Dienz & Rincon, 2009, Kishimoto, 2010). Die IL-6-Spiegel waren sowohl in der IABP- als auch in der Kontrollgruppe deutlich erhöht und blieben es über den gesamten Untersuchungszeitraum. Übereinstimmend hiermit gibt es mehrere Beschreibungen von erhöhten IL-6-Werten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (Biasucci *et al.*, 1996) oder akutem Myokardinfarkt (Buratti *et al.*, 2001, Ferroni *et al.*, 2007, Ikeda *et al.*, 1992, Pannitteri *et al.*, 1997). Initial waren die Spiegel in der Kontrollgruppe höher, da zu diesem Zeitpunkt aber noch kein therapeutischer oder schädigender Effekt zu erwarten ist, handelt es sich am ehesten um einen Zufallsbefund, zumal der Unterschied nicht signifikant ist. GEPPERT *et al.* beschrieben 2002, dass die IL-6-Plasmaspiegel bei Patienten im kardiogenen Schock deutlich erhöht sind und im Bereich von Patienten mit einer Sepsis liegen können, was zu den vorliegenden Daten passt (Geppert *et al.*, 2002). Im weiteren Verlauf haben sich die Plasmaspiegel beider Gruppen angenähert. Es ist kein Einfluss der IABP auf die IL-6-Freisetzung zu erkennen. Ein deutlicher Unterschied kann bezüglich der Mortalität festgestellt werden. Die mittleren initialen Spiegel waren in der Gruppe der Ver-

storbenen 7-fach im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden erhöht.

In der ROC-Analyse zeigen sowohl die initialen (AUC = 0,720) als auch die maximalen Plasmaspiegel (AUC = 0,788) eine gute Diskriminationsfähigkeit bezüglich der Mortalität. Es liegen mehrere Studien vor, die diese Ergebnisse bestätigen und die IL-6 als guten Prädiktor der Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt beschreiben (Geppert *et al.*, 2006, Jarai *et al.*, 2009).

Interleukin-7 ist in erster Linie für die T-Zell-Homöostase wichtig. Es reguliert Differenzierung, Proliferation und Überleben dieser Zellgruppe (Fry *et al.*, 2001, Fry & Mackall, 2002, Kim *et al.*, 2011), hat aber auch Einfluss auf die B-Zell-Entwicklung (Goodwin *et al.*, 1989). Die IL-7-Spiegel lagen während des Untersuchungszeitraumes im Bereich der Referenzwerte gesunder Probanden. Im Vergleich zwischen IABP- und Kontrollgruppe konnte kein Effekt der IABP auf die IL-7-Freisetzung nachgewiesen werden. IL-7 nimmt unter den untersuchten Interleukinen eine Sonderstellung ein. Als einziges der untersuchten Zytokine waren die IL-7-Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden über den gesamten Beobachtungszeitraum niedriger mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum Messzeitpunkt nach 48 Stunden. Aus diesem Grund erfolgte die ROC-Analyse mit dem Minimal- statt dem Maximalwert, der zur Vorhersage der Mortalität eine bessere Diskriminationsfähigkeit als der Initialwert aufwies.

KUCHARZ & WILK (2001) zeigten in einer Studie bei 19 Patienten mit AMI ebenfalls niedrigere IL-7-Spiegel als bei 30 gesunden Kontrollen (Kucharz & Wilk, 2001). Bei den seriellen Messungen fielen die IL-7-Spiegel in der Gruppe der Infarktpatienten nach einem geringfügigen Anstieg innerhalb der ersten 24 Stunden kontinuierlich bis Tag 21 auf die Hälfte der Werte der gesunden Kontrollen ab. Bei einer Verlaufskontrolle zwischen Tag 58 und 62 nach Infarkt ereignis lagen die Werte im vergleichbaren Niveau zu den gesunden Kontrollen. Die Beobachtungen von DAMAS *et al.* (2003), dass IL-7 bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris als proinflammatorisches Zytokin erhöht ist, ließ vermuten, dass IL-7 auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt erhöht sei. Dies kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht gestützt werden.

Interleukin-8 ist ein Chemokin, welches in erster Linie die chemotaktische Bewegung von neutrophilen Granulozyten zum Ort der Inflammation oder des Traumas vermittelt, aber auch eine wichtige Rolle bei Angiogenese und Tumorwachstum spielt (Baggiolini & Clark-Lewis, 1992, Brat *et al.*, 2005, Harada *et al.*, 1994). Die IL-8 Spiegel befanden sich in der Gruppe der Überlebenden im Bereich der physiologischen Werte und sanken geringgradig im zeitlichen Verlauf, während sie in der Gruppe der Verstorbenen über den Normalwerten lagen und initial im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden signifikant erhöht waren. Nach einem geringen Anstieg innerhalb der ersten 24 Stun-

den fielen die Spiegel in der Gruppe der Verstorbenen deutlich, waren allerdings auch am Ende des Untersuchungszeitraumes nach 96 Stunden im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden signifikant erhöht. Eine Erhöhung von IL-8 in der Gruppe der Verstorbenen gegenüber der Gruppe der Überlebenden wird ebenfalls in einer Studie von HASPER *et al.* bei Patienten im kardiogenen Schock unterschiedlicher Ursache beschrieben. Erhöhte IL-8 Plasmaspiegel zeigten sich bei Patienten im kardiogenen Schock, nicht bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Hasper *et al.*, 1998). In einer anderen Studie (Pudil *et al.*, 1999) werden deutlich erhöhte IL-8-Plasmaspiegel bei Patienten nach AMI beobachtet ($103 \pm 23,4$ pg/ml), im Rahmen dieser Arbeit wurden vergleichsweise niedrige Werte bestimmt. Da in der vorliegenden Arbeit nur Patienten mit CS nach AMI untersucht wurden, sind die niedrigeren Werte nicht durch eine geringere Schwere der Erkrankung begründet.

Der maximale IL-8-Spiegel ist in der ROC-Analyse ein sehr guter prognostischer Marker (AUC = 0,804) mit der besten Diskriminationsfähigkeit der untersuchten Interleukine. Der initiale IL-8-Spiegel zeigte nur eine vergleichsweise mäßige Diskriminationsfähigkeit (AUC = 0,643).

Bei Betrachtung der IABP- und Kontrollgruppe unterschieden sich die IL-8 Plasmaspiegel zu keinem Punkt wesentlich, ein Einfluss der IABP auf die Freisetzung von IL-8 konnte somit nicht festgestellt werden.

Interleukin-10 ist ein pleiotropes, antiinflammatorisches Zytokin, welches die Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Zytokine hemmt (Fiorentino *et al.*, 1991, Ishida, 1994, Thomas, 2008). Die initialen und die IL-10-Spiegel nach 24 Stunden lagen in der Gruppe der Verstorbenen signifikant über denen der Gruppe der Überlebenden und oberhalb der Normalwerte, vor allem in der Gruppe der Verstorbenen innerhalb der ersten 48 Stunden. Erhöhte IL-10-Spiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden auch in einer Studie von BRUNETTI *et al.* nachgewiesen (Brunetti *et al.*, 2011), während IL-10 in einer anderen Studie von HEINISCH *et al.* unterhalb der Nachweisgrenze war (Heinisch *et al.*, 2005). Von den initialen Messungen zeigten erhöhte IL-10-Spiegel die beste prognostische Diskriminationsfähigkeit (AUC = 0,729). Der Maximalwert wies eine noch höhere Genauigkeit auf (AUC = 0,763), war aber den maximalen Spiegeln anderer Zytokine wie IFN- γ und IL-8 in dieser Hinsicht unterlegen. Es sind diesbezüglich unterschiedliche Ergebnisse publiziert worden. CAVUSOGLU *et al.* zeigten, dass bei Patienten mit ACS initial erhöhte IL-10-Spiegel einen starken prognostischen Marker für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse darstellen (Cavusoglu *et al.*, 2011). HEESCHEN *et al.* kamen in einer Studie mit Patientin mit ACS zu dem gegenteiligen Ergebnis, dass in der Akutphase erhöhte IL-10-Spiegel mit einer günstigeren Prognose verknüpft sind und postulierten einen protektiven Effekt erhöhter Spiegel des

antiinflammatorischen IL-10 (Heeschen *et al.*, 2003).

Die initialen Messwerte lagen in der Kontrollgruppe höher als in der IABP-Gruppe und stiegen nach 24 Stunden leicht an, während die IL-10-Spiegel der IABP-Gruppe innerhalb der ersten 48 Stunden kontinuierlich sanken. Zu diesem Messzeitpunkt näherten sich die Kurven stark an und verliefen dann auf einem Niveau. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt, es bestehen keine sicheren Hinweise auf einen Einfluss der IABP auf die IL-10-Freisetzung.

Tumornekrosefaktor- α ist als eines der für Tumor- und Infektabwehr bedeutendsten inflammatorischen Zytokine und hat eine wichtige Funktion bei der Entstehung des septischen Schocks (Fiers, 1991, Hehlhans & Pfeffer, 2005, Locksley *et al.*, 2001).

Die Verstorbenen Patienten zeigten sich initial im Vergleich zu den Überlebenden und zu den physiologischen Werten erhöht, sanken allerdings nach 24 Stunden annähernd auf das Niveau der Überlebenden. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen wurden deutlich erhöhte TNF- α -Spiegel bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Pudil *et al.*, 1999) und akutem Koronarsyndrom beschrieben (Heinisch *et al.*, 2005). Demgegenüber wurden in anderen Studien normale Plasmaspiegel bei Patienten im kardiogenen Shock unterschiedlicher Ursache (Hasper *et al.*, 1998) und bei Patienten mit milder bis moderater chronischer Herzinsuffizienz beobachtet (Munger *et al.*, 1996). Die ROC-Analyse ergab für die maximalen TNF- α Plasmaspiegel eine akzeptable (AUC = 0,708), für die initialen eine sehr mäßige prädiktive Genauigkeit (0,599) der Mortalität. BRUNETTI *et al.* zeigten übereinstimmend mit diesen Ergebnissen, dass initial erhöhte TNF- α -Spiegel mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit ACS assoziiert sind (Brunetti *et al.*, 2011).

Die initialen Plasmaspiegel waren in der Kontrollgruppe höher als in der IABP-Gruppe, zum Messzeitpunkt nach 24 Stunden war dieser Unterschied signifikant. Da die initialen Werte noch nicht dem Effekt der IABP unterlagen und der Spiegel rasch sank, handelt es sich am ehesten um einen Verzerrungseffekt durch wenige Patienten mit hohen Spiegeln in der Kontrollgruppe, der sich bis zum Messzeitpunkt nach 48 Stunden ausgleicht. Ein Effekt der IABP auf die TNF- α -Freisetzung wäre eher bei den mittleren und späten Messzeitpunkten zu erwarten und konnte nicht nachgewiesen werden.

Interferon- γ ist ein pleiotropes Zytokin, welches an der Immunantwort gegen intrazelluläre Bakterien, virale Infektionen und der Tumorabwehr beteiligt ist (Malmgaard, 2004). In der Gruppe der Verstorbenen waren die IFN- γ -Spiegel im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden vor allem innerhalb der ersten 24 Stunden, aber auch im weiteren Verlauf bis 72 Stunden signifikant erhöht. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von SZKODZINSKI *et al.*, dass die Höhe der initialen Plasmaspiegel mit dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion korreliert (Szkodzinski *et al.*, 2011). In

anderen unabhängigen Studien wurden erhöhte IFN- γ -Spiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom festgestellt (Brunetti *et al.*, 2011, Heinisch *et al.*, 2005). Anhand der ROC-Analyse konnte eine sehr gute prognostische Wertigkeit der maximalen (AUC = 0,833) und der initialen (AUC = 0,721) IFN- γ -Spiegel nachgewiesen werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Osuch *et al.*, dass bei Patienten mit PCI nach AMI erhöhte IFN- γ -Plasmaspiegel ein positiver Prädiktor für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind (Osuch *et al.*, 2006).

Initial waren die IFN- γ -Spiegel in der Kontrollgruppe gegenüber der IABP-Gruppe erhöht, nach 24 Stunden kam es zu einem signifikanten Absinken unter das Niveau der IABP-Gruppe. Es ergeben sich keine Hinweise auf einen Einfluss der IABP auf die IFN- γ -Spiegel.

Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor regt die Produktion und Differenzierung myeloischer Zellen, vor allem neutrophiler Granulozyten, an und bewirkt deren Mobilisierung in den Blutkreislauf (Basu *et al.*, 2002, Demetri & Griffin, 1991, von Vietinghoff & Ley, 2008). In der Gruppe der Verstorbenen wurden deutlich erhöhte G-CSF-Spiegel gemessen, wobei der initiale Wert der höchste war und die Spiegel nach einer Plateauphase nach 72 Stunden deutlich sanken. In der Gruppe der Überlebenden konnten ebenfalls erhöhte Spiegel festgestellt werden, die innerhalb der ersten 24 Stunden abfielen, diese waren jedoch stets niedriger als in der Gruppe der Überlebenden, zum 24-Stunden-Messzeitpunkt war dieser Unterschied signifikant. Die deutlich erhöhten Plasmaspiegel vor allem bei den am stärksten betroffenen Patienten spricht dafür, dass die durch G-CSF getriggerte Differenzierung neutrophiler Granulozyten sowie die Mobilisierung von Knochenmarksstammzellen in die Blutbahn (Basu *et al.*, 2002, von Vietinghoff & Ley, 2008) und zum Ort des Infarktgeschehens (Ohtsuka *et al.*, 2004) eine wichtige Rolle bei den Reparationsvorgängen spielt.

In der ROC-Analyse ergab sich für den initialen Wert eine mäßige prognostische Diskriminationsfähigkeit (AUC = 0,678), für den maximalen eine sehr gute (AUC = 0,787). Die G-CSF-Spiegel waren sowohl in der IABP- als auch der Kontrollgruppe deutlich erhöht, es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, so dass ein Einfluss der IABP auf die Freisetzung von G-CSF nicht nachgewiesen werden kann.

Eine interessante klinische Perspektive bietet die therapeutische Anwendung von G-CSF bei Patienten mit AMI (Minatoguchi, 2011, Orlic *et al.*, 2001), auch wenn eine erhöhte In-Stent-Restenoserate berichtet wurde (Kang *et al.*, 2004), die sich in einer anderen Studie nicht bestätigte (Ince *et al.*, 2008).

Monocyte chemotactic protein-1 ist ein Chemokin, welches die chemotaktische Bewegung von Monozyten zum Ort einer Läsion oder Inflammation vermittelt (Valente *et*

al., 1988, Zlotnik & Yoshie, 2000). In der Gruppe der Verstorbenen waren die MCP-1-Spiegel stets höher als in der Gruppe der Überlebenden, der Unterschied war initial und zu den Messzeitpunkten nach 24 und 96 Stunden statistisch signifikant. Die Spiegel beider Gruppen lagen deutlich über den physiologischen Werten und fielen während des Untersuchungszeitraumes leicht ab. PARISSIS *et al.* beobachteten erhöhte MCP-1-Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz Killip-Klasse II und III nach AMI im Vergleich zu Patienten mit einfachem AMI und zu gesunden Kontrollen (Parissis *et al.*, 2002). Mehrere Studien beschreiben den Zusammenhang zwischen erhöhten MCP-1-Spiegel und der zu AMI führenden Atherosklerose (Deo *et al.*, 2004, Martinovic *et al.*, 2005, Nelken *et al.*, 1991). Sowohl die initialen (AUC = 0,704) als auch die maximalen MCP-1-Spiegel (AUC = 0,748) wiesen eine gute prognostische Diskriminationsfähigkeit in der ROC-Analyse auf. Ergänzend hierzu wurde von Piemonti *et al.* beschrieben, dass MCP-1 auch bezüglich des Langzeitriskos, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, darstellt (Piemonti *et al.*, 2009).

Die Werte waren in der IABP- und der Kontrollgruppe erhöht, zwischen beiden Gruppen bestanden keine wesentlichen Unterschiede. Innerhalb der ersten 24 Stunden fielen die Spiegel der Kontrollgruppe unter die der IABP-Gruppe, ab diesem Zeitpunkt verliefen die Spiegel annähernd parallel.

Frangogiannis und Entman beschrieben deutlich erhöhte MCP-1 und MIP-1 β -Spiegel im infarzierten Myokard und beobachteten in Tierversuchen, dass bei Tieren mit MCP-1-Mangel die Infiltration des Gewebes mit Monozyten verspätet und in reduziertem Ausmaß stattfindet, was für eine bedeutende Rolle dieser Zytokine bei der Infarktheilung sprechen kann (Frangogiannis & Entman, 2004). Aus diesem Grund stellt MCP-1 möglicherweise einen sinnvollen zukünftigen therapeutischen Ansatz dar, was aber noch weiterer Forschung bedarf (Gonzalez-Quesada & Frangogiannis, 2009).

Macrophage inflammatory protein-1 β ist ein mit MCP-1 von der Struktur und Wirkweise eng verwandtes Chemokin, wobei es hauptsächlich auf CD-4-positive Zellen wirkt (Bystry *et al.*, 2001, Taub *et al.*, 1993). Die MIP-1 β -Spiegel waren stets im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden und zu den physiologischen Bereichen erhöht, auch wenn die Unterschiede nicht statistisch signifikant sind. Übereinstimmend hiermit beschreiben ORN *et al.* eine Erhöhung von MIP-1 β bei Patienten mit AMI, deren Ausmaß mit der Infarktgröße positiv korreliert (Orn *et al.*, 2009). Von DEWALD *et al.* wurden eine erhöhte Konzentration von MIP-1 α und - β im infarzierten Myokard von Mäusen gemessen (Dewald *et al.*, 2004). Die Bedeutung und genaue Rolle von MIP-1 β bei den Reparaturvorgängen am Myokard ist jedoch noch nicht so gut untersucht wie die von MCP-1 (Frangogiannis & Entman, 2004). In der ROC-Analyse ergibt sich für den initia-

len MIP-1 β -Plasmaspiegel eine mäßige (AUC = 0,694), für den maximalen Spiegel (AUC = 0,748) eine gute prognostische Genauigkeit bezüglich des Mortalitätsrisikos. Die Werte verlaufen in der IABP- und Kontrollgruppe während des Untersuchungszeitraumes von 96 Stunden auf einem vergleichbaren Niveau. Es ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf einen Einfluss der IABP auf die systemische Ausschüttung von MIP-1 β .

5.4 Beurteilung der prognostischen Bedeutung der untersuchten Zytokine bei Patienten im CS nach AMI

Die serielle Messung der untersuchten Zytokine zeigt die Dynamik ihrer Freisetzung bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt. Das MODS infolge einer Verschlechterung der Mikrozirkulation ist sowohl im septischen Schock durch Translokation von pathogenen Keimen als auch im kardiogenen Schock im Rahmen der Ischämie und Reperfusion von großer prognostischer Bedeutung. Eine Differenzierung zwischen beiden Schockformen ist nicht trivial, da die Patienten aus Praktikabilitätsgründen bis zu 48 Stunden nach Auftreten des AMI in die vorliegende Studie aufgenommen wurden und sich in unterschiedlichen Phasen der Inflammation befinden. Das septische MODS im kardiogenen Schock tritt nach einer Verzögerung von ca. 12 Stunden auf (Brunkhorst *et al.*, 1999). Die IL-6-Spiegel sind bei Patienten im kardiogenen Schock vergleichbar erhöht wie bei Patienten im septischen Schock (Geppert *et al.*, 2002). Da bei kritisch kranken Patienten häufig Mischformen vorliegen, ist eine scharfe Trennung zwischen kardiogenem und septischem Schock zusätzlich erschwert.

Die höchsten Plasmaspiegel konnten bei den untersuchten Zytokinen meist innerhalb der ersten 48 Stunden gemessen werden, was dafür spricht, dass in diesem Zeitraum die Aktivität der Inflammation und der Reparaturvorgänge am höchsten ist.

Die meisten Zytokine sind zur Diskrimination zwischen Überlebenden und Verstorbenen geeignet, unterscheiden sich aber in ihrer prognostischen Genauigkeit. Die maximalen Werte, bezüglich IL-7 die minimalen, sind dabei den initialen überlegen. Am besten geeignet sind IFN- γ und IL-8 (AUC jeweils > 0,8), gefolgt von IL-6, G-CSF, IL-10, MIP-1 β , MCP-1 und TNF- α (AUC jeweils > 0,7). IL-7 zeigt die schlechteste Diskriminationsfähigkeit bezüglich des Versterbens, wobei die minimalen IL-7-Spiegel statt der maximalen betrachtet wurden (AUC = 0,691).

Die initialen Zytokinspiegel zeigten sich insgesamt zwar den Extremwerten unterlegen, haben aber eine größere klinische Bedeutung, da eine rasche Prognoseabschätzung häufig bedeutsam ist und prospektiv nicht feststeht, zu welchem Zeitpunkt bei einem individuellen Patienten der maximale oder im Fall von IL-7 der minimale Spiegel vor-

liegt.

Damit stellen sie ein pragmatisches und frühzeitig verfügbares zusätzliches Instrument zur Überwachung und Therapieplanung bei Patienten mit kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt dar. Zur Verbesserung der prognostischen Abschätzung ist die Kombination mit Scores sinnvoll, die die Schwere der Erkrankung einschätzen. Der Apache II-Score bietet hier eine hohe prädiktive Genauigkeit (Prondzinsky *et al.*, 2010).

5.5 Einfluss der IABP auf die die Entwicklung der Inflammationsreaktion

Anhand der vorliegenden Daten kann kein wesentlicher Einfluss der IABP auf die systemische Entzündungsreaktion bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Plasmaspiegel für die untersuchten Zytokine zwischen IABP- und Kontrollgruppe nicht wesentlich unterscheiden.

In der IABP-Gruppe konnten keine erhöhten Zytokinspiegel durch Verstärkung der Inflammationsreaktion aufgrund der künstlichen Oberfläche der IABP und Mikrotraumata in der Aortenwand nachgewiesen werden. Dies liegt am ehesten darin begründet, dass die künstliche Oberfläche der IABP zu klein ist, um bei Patienten im kardiogenen Schock eine signifikante Verstärkung der Inflammationsreaktion zu zeigen.

Es zeigten sich in der IABP-Gruppe auch keine niedrigeren Zytokinspiegel als Folge der verbesserten Hämodynamik und der verbesserten Koronarperfusion, was möglicherweise unter anderem auf die Vasokonstriktion im kardiogenen Schock und als Effekt der Katecholamintherapie, die alle Patienten erhielten, zurückgeführt werden kann. Zudem ist es denkbar, dass sich die pro- und antiinflammatorischen Effekte der IABP überlagern und gegenseitig aufheben.

5.6 Methodenkritik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische, randomisierte, kontrollierte, klinische Studie. Der Patienteneinschluss erfolgte von März 2003 bis Juni 2004. Gemäß Randomisierung wurden die Patienten in IABP- und Kontrollgruppe eingeteilt. Von den initial 45 randomisierten Patienten wurden 40 Patienten gemäß dem Studienprotokoll untersucht. Entsprechend einem festen Protokoll erfolgten zu festgesetzten Zeitpunkten mittels dafür erstellter Formulare die Erfassung der untersuchten Parameter mittels Blutentnahme, hämodynamische Messungen und Scoring. Die Blutproben wurden direkt nach Entnahme zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C bis zur Messung der Inflammationsmarker eingefroren, die im Institut für klinische

Chemie der Universität Leipzig erfolgte.

Da es sich beim Patientenkollektiv um kritisch kranke Patienten handelt, konnten in seltenen Fällen nicht bei jedem Patienten komplette Datensätze gewonnen werden, weil die Datenerfassung hinter klinischen Maßnahmen zur Stabilisierung der Patienten zurückstehen musste. Zudem besteht das Problem, dass durch das Einschlusskriterium von 48 Stunden nach Auftreten des Infarktes die Patienten in unterschiedlichen Phasen der Inflammationsreaktion sind und somit nicht sicher festzustellen ist, ob die Inflammation durch Ischämie und Reperfusion bedingt ist oder sich bereits ein septisches MODS entwickelt.

Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns ist die Anzahl der Patienten begrenzt, wodurch gerade bei der Betrachtung von Subgruppen die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen weniger deutlich zu erkennen sind als bei größeren Patientenkollektiven. In einem größeren Kollektiv wäre beispielsweise die Betrachtung der Subgruppen jüngere/ältere Patienten oder Patienten mit Vorderwand-/Hinterwandinfarkt bedeutsam. Hinzu kommt, dass bei geringen Gruppenstärken mögliche Verzerrungen durch einzelne Patienten mit Extremwerten stärker zur Geltung kommen.

Durch die besonders in der Akutphase hohe Letalität des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt verstarben einige Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes, wodurch die Stichprobengröße im zeitlichen Verlauf abnahm.

5.7 Ausblick

Ein signifikanter Effekt der IABP auf die Freisetzung der untersuchten Zytokine und damit auf die Entwicklung der systemischen Inflammationsreaktion konnte nicht dokumentiert werden. Die Klärung der Frage, ob gegebenenfalls einzelne Subgruppen von dem Einsatz der IABP in Bezug auf die Inflammation profitieren, macht weitere randomisierte, prospektive klinische Studien notwendig, am besten mit multizentrischem Ansatz, um die erforderlichen großen Fallzahlen rekrutieren zu können. In diesem Rahmen sollte auch untersucht werden, ob durch die Kombination der Bestimmung verschiedener Zytokine oder die gleichzeitige Betrachtung anderer hämodynamischer Marker, Scores oder Laborwerte die prognostische Genauigkeit noch weiter erhöht werden kann.

Perspektivisch ist die Untersuchung des Einflusses anderer kardialer Unterstützungssysteme wie dem Impella-System auf die systemische Inflammationsreaktion sinnvoll, da dieses bei Patienten im kardiogenen Schock einen möglichen Überlebensvorteil bringt (Engstrom *et al.*, 2011).

Ein Ziel gegenwärtiger und künftiger Forschung ist die antiinflammatorische Therapie, die sich aus einem besseren Verständnis der Inflammationsvorgänge bei Patienten im

kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt ergibt.

Gegenstand aktueller Forschung ist die therapeutische Gabe von Zytokinen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, wobei aktuell vor allem G-CSF (Kang *et al.*, 2004, Minatoguchi, 2011, Orlic *et al.*, 2001) und MCP-1 (Frangogiannis & Entman, 2004) Gegenstand von Untersuchungen sind, allerdings noch keine eindeutigen Ergebnisse vorliegen, die den routinemäßigen therapeutischen Einsatz beim Menschen zulassen.

Die unspezifische Hemmung der NO-Synthase durch Substanzen wie L-NMMA und L-NAME sollen das Outcome durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes und der Koronarperfusion verbessern (Cotter *et al.*, 2003, Russ *et al.*, 2007). Dieser Effekt scheint jedoch nur gering und kurzfristig zu sein (Dzavik *et al.*, 2007). Eine mögliche zukünftige therapeutische Anwendung könnte sich aus der Gabe von selektiven Antikörpern gegen die iNOS-Isoform ergeben. Eine weitere Option stellt die Hemmung der Komplementreaktion dar. Im COMMA-Trial konnte eine Verminderung der Infarktausdehnung durch Applikation eines monoklonalen Antikörpers gegen die Komponente C5 nicht bestätigt werden (Granger *et al.*, 2003). Die bisher nur geringen therapeutischen Erfolge durch Eingriffe in die Inflammationssysteme sprechen dafür, dass angesichts der Vielzahl (u. a. Zytokine, Chemokine, Komplementsystem, zelluläre Antworten, NF- κ B) parallel ablaufender Kaskaden und Prozesse (Frangogiannis, 2008) die therapeutische Intervention eines einzelnen Schrittes keinen nachhaltigen Effekt erzielt. Möglicherweise wird eine individuelle Kombination verschiedener antiinflammatorischer Therapien eine zukünftige zusätzliche Option in der Behandlung des kardiogenen Schocks darstellen.

6 Zusammenfassung

Es wurden von März 2003 bis Juni 2004 40 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt in die randomisierte, kontrollierte, klinische, monozentrische IABP-Schock-Studie eingeschlossen. 19 Patienten wurden in die IABP-Gruppe, 21 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Das Ziel dieser Promotion ist es, anhand der Zytokine IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, MCP-1 und MIP-1 β das Ausmaß der systemischen Inflammation und den Einfluss der IABP auf die Entwicklung dieser Inflammationsreaktion innerhalb der ersten 96 Stunden zu quantifizieren. Zudem soll der Unterschied des Verlaufs dieser Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden dargestellt und die prognostische Bedeutung der Zytokine bezüglich der Mortalität dargestellt werden.

Es konnte kein wesentlicher Einfluss der IABP auf die systemische Entzündungsreaktion bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Die Plasmaspiegel für die untersuchten Zytokine unterschieden sich zwischen IABP- und Kontrollgruppe nicht wesentlich. Die Begründung liegt möglicherweise darin, dass die künstliche Oberfläche der IABP zu klein ist, um eine signifikante Verstärkung der Inflammationsreaktion zu bewirken, die Verbesserung der Koronarperfusion durch die Vasokonstriktion im kardiogenen Schock und als Folge der Katecholamintherapie, die alle Patienten erhielten, nicht ins Gewicht fällt, und sich die pro- und antiinflammatorischen Effekte der IABP teilweise überlagern und gegenseitig aufheben.

Die Höhe vor allem der maximalen, aber auch der initialen Zytokinspiegel korrelierte negativ mit dem Überleben. Der Vorteil der maximalen Spiegel ist die höhere prognostische Genauigkeit, der Vorteil der initialen Zytokinspiegel im klinischen Rahmen, dass sie frühzeitig zur Verfügung stehen und therapeutische Entscheidungsprozesse sinnvoll ergänzen. Die beste Vorhersagegenauigkeit für das Versterben bieten hierbei erhöhte IFN- γ -Spiegel, darauf folgen mit absteigender prognostischer Genauigkeit IL-8, IL-6, G-CSF, IL-10, MIP-1 β , MCP-1 und TNF- α . Einen Sonderfall bildet IL-7, welches in der Gruppe der Überlebenden im Vergleich zur Gruppe der Verstorbenen erhöht ist und für minimale IL-7-Plasmaspiegel eine bessere Diskriminationsfähigkeit in der ROC-Analyse als für initiale Spiegel, insgesamt aber den schlechtesten prädiktiven Wert der untersuchten Zytokine aufwies.

Um den fraglichen Einfluss der IABP auf die inflammatorischen Prozesse durch Bildung von weiteren Subgruppen zu untersuchen und mögliche Verzerrungseffekte durch einzelne Patienten mit Extremwerten zu minimieren ist die Durchführung multi-zentrischer Studien mit höheren Patientenzahlen sinnvoll.

Literaturverzeichnis

- Akira, S., Isshiki, H., Sugita, T., Tanabe, O., Kinoshita, S., Nishio, Y., Nakajima, T., Hirano, T., & Kishimoto, T. (1990). A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family. *EMBO J.* 9, 1897-1906
- Alexander, J. H., Reynolds, H. R., Stebbins, A. L., Dzavik, V., Harrington, R. A., Van de Werf, F., & Hochman, J. S. (2007). Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 297, 1657-1666
- Alonso, D. R., Scheidt, S., Post, M., & Killip, T. (1973). Pathophysiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. *Circulation* 48, 588-596
- Anavekar, N. S., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Solomon, S. D., Kober, L., Rouleau, J. L., White, H. D., Nordlander, R., Maggioni, A., Dickstein, K., Zelenkofske, S., Leimberger, J. D., Califf, R. M., & Pfeffer, M. A. (2004). Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 351, 1285-1295
- Anderson, R. D., Ohman, E. M., Holmes, D. R., Jr., Col, I., Stebbins, A. L., Bates, E. R., Stomel, R. J., Granger, C. B., Topol, E. J., & Califf, R. M. (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, 708-715
- Antman, E. M., Anbe, D. T., Armstrong, P. W., Bates, E. R., Green, L. A., Hand, M., Hochman, J. S., Krumholz, H. M., Kushner, F. G., Lamas, G. A., Mullany, C. J., Ornato, J. P., Pearle, D. L., Sloan, M. A., & Smith, S. C. (2004). ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction - Executive Summary. *Circulation* 110, 588-636
- Baggiolini, M. & Clark-Lewis, I. (1992). Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett.* 307, 97-101
- Barron, H. V., Every, N. R., Parsons, L. S., Angeja, B., Goldberg, R. J., Gore, J. M., & Chou, T. M. (2001). The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am. Heart J.* 141, 933-939
- Basu, S., Hodgson, G., Katz, M., & Dunn, A. R. (2002). Evaluation of role of G-CSF in the production, survival, and release of neutrophils from bone marrow into circulation. *Blood* 100, 854-861
- Baue, A. E. (1975). Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch. Surg.* 110, 779-781
- Bermudez, C. A., Rocha, R. V., Toyoda, Y., Zaldonis, D., Sappington, P. L., Mulukutla, S., Marroquin, O. C., Toma, C., Bhama, J. K., & Kormos, R. L. (2011). Extracorporeal membrane oxygenation for advanced refractory shock in acute and chronic cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 92, 2125-2131
- Biasucci, L. M., Vitelli, A., Liuzzo, G., Altamura, S., Caligiuri, G., Monaco, C., Rebuszi, A. G., Ciliberto, G., & Maseri, A. (1996). Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 94, 874-877
- Black, R. A., Rauch, C. T., Kozlosky, C. J., Peschon, J. J., Slack, J. L., Wolfson, M. F., Castner, B. J., Stocking, K. L., Reddy, P., Srinivasan, S., Nelson, N., Boiani, N., Schooley, K. A., Gerhart, M., Davis, R., Fitzner, J. N., Johnson, R. S., Paxton, R. J., March, C. J., & Cerretti, D. P. (1997). A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 385, 729-733

- Bone, R. C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 24, 1125-1128
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (2009). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 136, e28
- Bortz, J. & Lienert, G. A. (2003). *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Brat, D. J., Bellail, A. C., & Van Meir, E. G. (2005). The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro. Oncol.* 7, 122-133
- Bruckenberg, E. (2007). Herzbericht 2006 mit Transplantationschirurgie. 19. Bericht. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland mit vergleichenden Daten aus Österreich und der Schweiz, Hannover.
- Brunetti, N. D., Munno, I., Pellegrino, P. L., Ruggero, V., Correale, M., De, G. L., Cuculo, A., Campanale, E. G., & Di, B. M. (2011). Inflammatory cytokines imbalance in the very early phase of acute coronary syndrome: correlations with angiographic findings and in-hospital events. *Inflammation* 34, 58-66
- Brunkhorst, F. M., Clark, A. L., Forycki, Z. F., & Anker, S. D. (1999). Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int. J. Cardiol* 72, 3-10
- Bucher, H. C., Hengstler, P., Schindler, C., & Guyatt, G. H. (2000). Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 321, 73-77
- Buerke, M., Prufer, D., Dahm, M., Oelert, H., Meyer, J., & Darius, H. (1998). Blocking of classical complement pathway inhibits endothelial adhesion molecule expression and preserves ischemic myocardium from reperfusion injury. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 286, 429-438
- Buerke, M., Russ, M., & Werdan, K. (2007). [New pharmacological treatment approaches to cardiogenic shock]. *Internist (Berl)* 48, 1442-1449
- Buerke, M., Russ, M., & Werdan, K. (2008). Infarktbedingter kardiogener Schock: Revascularisation, mechanische Unterstützung und medikamentöse Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 133, 2516-2521
- Buratti, T., Ricevuti, G., Pechlaner, C., Joannidis, M., Wiedermann, F. J., Gritti, D., Herold, M., & Wiedermann, C. J. (2001). Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation* 25, 97-100
- Bystry, R. S., Aluvihare, V., Welch, K. A., Kallikourdis, M., & Betz, A. G. (2001). B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat. Immunol.* 2, 1126-1132
- Cameron, M. J. & Kelvin, D. J. (2003). Cytokines and chemokines - their receptors and their genes: an overview. *Adv Exp Med Biol* 520, 8-32
- Canty, J. M., Jr. & Suzuki, G. (2011). Myocardial perfusion and contraction in acute ischemia and chronic ischemic heart disease. *J. Mol. Cell Cardiol.*
- Cappuzzello, C., Di, V. L., Melchionna, R., Melillo, G., Silvestri, L., Cesareo, E., Crea, F., Liuzzo, G., Facchiano, A., Capogrossi, M. C., & Napolitano, M. (2011). Increase of plasma IL-9 and decrease of plasma IL-5, IL-7, and IFN-gamma in patients with chronic heart failure. *J. Transl. Med.* 9, 28
- Cavusoglu, E., Marmur, J. D., Hojjati, M. R., Chopra, V., Butala, M., Subnani, R., Huda, M. S., Yanamadala, S., Ruwende, C., Eng, C., & Pinsky, D. J. (2011). Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome. *Am. J. Med.* 124, 724-730

- Chapman, P., Reyes, C., & Gupta, V. (2010). Normal Physiological Levels of Human Cytokines Using Bio-Plex Pro™ Cytokine Assays Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA 94547 USA.
- Cheng, J. M., den Uil, C. A., Hoeks, S. E., van der Ent, M., Jewbali, L. S., van Domburg, R. T., & Serruys, P. W. (2009). Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur. Heart J.* 30, 2102-2108
- Clauss, M., Sunderkotter, C., Sveinbjornsson, B., Hippenstiel, S., Willuweit, A., Marino, M., Haas, E., Seljelid, R., Scheurich, P., Suttorp, N., Grell, M., & Risau, W. (2001). A permissive role for tumor necrosis factor in vascular endothelial growth factor-induced vascular permeability. *Blood* 97, 1321-1329
- Cohen, M., Urban, P., Christenson, J. T., Joseph, D. L., Freedman, R. J., Jr., Miller, M. F., Ohman, E. M., Reddy, R. C., Stone, G. W., & Ferguson, J. J., III (2003). Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centres: results of the Benchmark Registry. *Eur. Heart J.* 24, 1763-1770
- Cotter, G., Kaluski, E., Milo, O., Blatt, A., Salah, A., Hendler, A., Krakover, R., Golick, A., & Vered, Z. (2003). LINCOS: L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: a prospective randomized study. *Eur. Heart J.* 24, 1287-1295
- Damas, J. K., Waehre, T., Yndestad, A., Otterdal, K., Hognestad, A., Solum, N. O., Gullestad, L., Froland, S. S., & Aukrust, P. (2003). Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. *Circulation* 107, 2670-2676
- Demetri, G. D. & Griffin, J. D. (1991). Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 78, 2791-2808
- Deo, R., Khera, A., McGuire, D. K., Murphy, S. A., Meo Neto, J. P., Morrow, D. A., & de Lemos, J. A. (2004). Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 1812-1818
- Dewald, O., Ren, G., Duerr, G. D., Zoerlein, M., Klemm, C., Gersch, C., Tincey, S., Michael, L. H., Entman, M. L., & Frangogiannis, N. G. (2004). Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am. J Pathol.* 164, 665-677
- Dienz, O. & Rincon, M. (2009). The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol.* 130, 27-33
- Dittel, B. N. & LeBien, T. W. (1995). The growth response to IL-7 during normal human B cell ontogeny is restricted to B-lineage cells expressing CD34. *J. Immunol.* 154, 58-67
- Dzavik, V., Cotter, G., Reynolds, H. R., Alexander, J. H., Ramanathan, K., Stebbins, A. L., Hathaway, D., Farkouh, M. E., Ohman, E. M., Baran, D. A., Prondzinsky, R., Panza, J. A., Cantor, W. J., Vered, Z., Buller, C. E., Kleiman, N. S., Webb, J. G., Holmes, D. R., Parrillo, J. E., Hazen, S. L., Gross, S. S., Harrington, R. A., & Hochman, J. S. (2007). Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur. Heart J.* 28, 1109-1116
- Endo, T. A., Masuhara, M., Yokouchi, M., Suzuki, R., Sakamoto, H., Mitsui, K., Matsumoto, A., Tanimura, S., Ohtsubo, M., Misawa, H., Miyazaki, T., Leonor, N., Taniguchi, T., Fujita, T., Kanakura, Y., Komiya, S., & Yoshimura, A. (1997). A new protein containing an SH2 domain that inhibits JAK kinases. *Nature* 387, 921-924
- Engstrom, A. E., Cocchieri, R., Driessen, A. H., Sjauw, K. D., Vis, M. M., Baan, J., de, J. M., Lagrand, W. K., van der Sloot, J. A., Tijssen, J. G., de Winter, R. J., de Mol, B. A., Piek, J. J., & Henriques, J. P. (2011). The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-

- elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience. *Crit Care Med.* 39, 2072-2079
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Melot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286, 1754-1758
- Ferroni, P., Rosa, A., Di, F. M., Palmirotta, R., Guadagni, F., Davi, G., Bertazzoni, G., & Basili, S. (2007). Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department. *Clin Chim. Acta* 381, 151-156
- Fiers, W. (1991). Tumor necrosis factor. Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett.* 285, 199-212
- Figulla, H.-R. & Richartz, B. M. (2001). Kardiogener Schock. *Intensivmed* 38, 251-256
- Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M., & O'Garra, A. (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J. Immunol.* 147, 3815-3822
- Frangogiannis, N. G. (2006). The mechanistic basis of infarct healing. *Antioxid. Redox. Signal.* 8, 1907-1939
- Frangogiannis, N. G. (2008). The immune system and cardiac repair. *Pharmacol. Res* 58, 88-111
- Frangogiannis, N. G. & Entman, M. L. (2004). Targeting the chemokines in myocardial inflammation. *Circulation* 110, 1341-1342
- Fry, T. J., Connick, E., Falloon, J., Lederman, M. M., Liewehr, D. J., Spritzler, J., Steinberg, S. M., Wood, L. V., Yarchoan, R., Zuckerman, J., Landay, A., & Mackall, C. L. (2001). A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis. *Blood* 97, 2983-2990
- Fry, T. J. & Mackall, C. L. (2002). Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* 99, 3892-3904
- Fujita, T. (2002). Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 346-353
- Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., Ito, M., Kato, K., Hanawa, H., & Aizawa, Y. (2005). Short-term prognostic value of initial serum levels of interleukin-10 in patients with acute myocarditis. *Eur. J. Heart Fail.* 7, 109-112
- Gattoni, A., Parlato, A., Vangieri, B., Bresciani, M., & Derna, R. (2006). Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 157, 377-386
- Geppert, A., Dorninger, A., Delle-Karth, G., Zorn, G., Heinz, G., & Huber, K. (2006). Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 34, 2035-2042
- Geppert, A., Steiner, A., Zorn, G., Delle-Karth, G., Koreny, M., Haumer, M., Siostrzonek, P., Huber, K., & Heinz, G. (2002). Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med.* 30, 1987-1994
- Goldberg, R. J., Samad, N. A., Yarzebski, J., Gurwitz, J., Bigelow, C., & Gore, J. M. (1999). Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 340, 1162-1168
- Gonzalez-Quesada, C. & Frangogiannis, N. G. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes. *Curr. Atheroscler. Rep.* 11, 131-138

- Goodwin, R. G., Lupton, S., Schmierer, A., Hjerrild, K. J., Jerzy, R., Clevenger, W., Gillis, S., Cosman, D., & Namen, A. E. (1989). Human interleukin 7: molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 86, 302-306
- Goris, R. J., te Boekhorst, T. P., Nuytinck, J. K., & Gimbrere, J. S. (1985). Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch. Surg.* 120, 1109-1115
- Granger, C. B., Mahaffey, K. W., Weaver, W. D., Theroux, P., Hochman, J. S., Filloon, T. G., Rollins, S., Todaro, T. G., Nicolau, J. C., Ruzyllo, W., & Armstrong, P. W. (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, 1184-1190
- Guan, R., Purohit, S., Wang, H., Bode, B., Reed, J. C., Steed, R. D., Anderson, S. W., Steed, L., Hopkins, D., Xia, C., & She, J. X. (2011). Chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) in sera of patients with type 1 diabetes and diabetic complications. *PLoS. One.* 6, e17822
- Hamm, C. W., Arntz, H. R., Bode, C., Giannitsis, E., Katus, H., Levenson, B., Nordt, T., Neumann, F. J., Tebbe, U., & Zahn, R. (2010a). Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 72-90
- Hamm, C. W., Arntz, H. R., Bode, C., Giannitsis, E., Katus, H., Levenson, B., Nordt, T., Neumann, F. J., Tebbe, U., & Zahn, R. (2010b). Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: ACS mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 324-341
- Hanley, J. A. & McNeil, B. J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839-843
- Harada, A., Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 56, 559-564
- Harbarth, S., Holeckova, K., Froidevaux, C., Pittet, D., Ricou, B., Grau, G. E., Vadas, L., & Pugin, J. (2001). Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 164, 396-402
- Hasdai, D., Topol, E. J., Califf, R. M., Berger, P. B., & Holmes, D. R., Jr. (2000). Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet* 356, 749-756
- Hasper, D., Hummel, M., Kleber, F. X., Reindl, I., & Volk, H. D. (1998). Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 19, 761-765
- Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W., Fichtlscherer, S., Boersma, E., Simoons, M. L., & Zeiher, A. M. (2003). Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 107, 2109-2114
- Hehlgans, T. & Pfeffer, K. (2005). The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115, 1-20
- Heinisch, R. H., Zanetti, C. R., Comin, F., Fernandes, J. L., Ramires, J. A., & Serrano, C. V., Jr. (2005). Serial changes in plasma levels of cytokines in patients with coronary artery disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 1, 245-250
- Hill, C. P., Osslund, T. D., & Eisenberg, D. (1993). The structure of granulocyte-colony-stimulating factor and its relationship to other growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 90, 5167-5171

- Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., Sanborn, T. A., White, H. D., Talley, J. D., Buller, C. E., Jacobs, A. K., Slater, J. N., Col, J., McKinlay, S. M., & LeJemtel, T. H. (1999). Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N. Engl. J. Med.* *341*, 625-634
- Hori, M. & Nishida, K. (2009). Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res* *81*, 457-464
- Idriss, H. T. & Naismith, J. H. (2000). TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* *50*, 184-195
- Ikeda, U., Ohkawa, F., Seino, Y., Yamamoto, K., Hidaka, Y., Kasahara, T., Kawai, T., & Shimada, K. (1992). Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol. Cell Cardiol* *24*, 579-584
- Ince, H., Valgimigli, M., Petzsch, M., de Lezo, J. S., Kuethe, F., Dunkelmann, S., Biondi-Zoccai, G., & Nienaber, C. A. (2008). Cardiovascular events and re-stenosis following administration of G-CSF in acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Heart* *94*, 610-616
- Ishida, H. (1994). [Clinical implication of IL-10 in patients with immune and inflammatory diseases]. *Rinsho Byori* *42*, 843-852
- Jarai, R., Fellner, B., Haoula, D., Jordanova, N., Heinz, G., Karth, G. D., Huber, K., & Geppert, A. (2009). Early assessment of outcome in cardiogenic shock: relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. *Crit Care Med* *37*, 1837-1844
- Jennings, R. B., Murry, C. E., Steenbergen, C., Jr., & Reimer, K. A. (1990). Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* *82*, 112-12
- Kang, H. J., Kim, H. S., Zhang, S. Y., Park, K. W., Cho, H. J., Koo, B. K., Kim, Y. J., Soo, L. D., Sohn, D. W., Han, K. S., Oh, B. H., Lee, M. M., & Park, Y. B. (2004). Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* *363*, 751-756
- KANTROWITZ, A. (1953). Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery* *34*, 678-687
- Kereiakes, D. J. (2003). The Emperor's clothes: in search of the vulnerable plaque. *Circulation* *107*, 2076-2077
- Kern, M. J., Aguirre, F. V., Tatineni, S., Penick, D., Serota, H., Donohue, T., & Walter, K. (1993). Enhanced coronary blood flow velocity during intraaortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* *21*, 359-368
- Kim, G. Y., Hong, C., & Park, J. H. (2011). Seeing is believing: illuminating the source of in vivo interleukin-7. *Immune. Netw.* *11*, 1-10
- Kishimoto, T. (2010). IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* *22*, 347-352
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985a). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* *13*, 818-829
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985b). Prognosis in acute organ-system failure. *Ann. Surg.* *202*, 685-693
- Koch, A. E., Poverini, P. J., Kunkel, S. L., Harlow, L. A., Dipietro, L. A., Elner, V. M., Elner, S. G., & Strieter, R. M. (1992). Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* *258*, 1798-1801
- Kucharz, E. J. & Wilk, T. (2001). A decreased serum interleukin-7 level in patients with myocardial infarction. *Eur J Intern Med* *12*, 67

- Kuhn, C. & Werdan, K. (2000). Akuter Myokardinfarkt: Nicht-interventionelle Standardtherapie in der ICU. *Intensivmed* 37, 488-506
- Kuss, O. & Watzke, S. (2005). Korrekter Umgang mit korrelierten Daten in der Rehabilitationsforschung. *Rehabilitation (Stuttg)* 44, 367-372
- Lenardo, M. J. & Baltimore, D. (1989). NF-kappa B: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific gene control. *Cell* 58, 227-229
- Li, A., Dubey, S., Varney, M. L., Dave, B. J., & Singh, R. K. (2003). IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J. Immunol.* 170, 3369-3376
- Libby, P. (2003). Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am. J Cardiol* 91, 3A-6A
- Locksley, R. M., Killeen, N., & Lenardo, M. J. (2001). The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 104, 487-501
- Loppnow, H. (2001). [Cytokines: classification, receptors, mechanisms of action]. *Internist (Berl)* 42, 13-27
- MacFie, J., O'Boyle, C., Mitchell, C. J., Buckley, P. M., Johnstone, D., & Sudworth, P. (1999). Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 45, 223-228
- Malmgaard, L. (2004). Induction and regulation of IFNs during viral infections. *J. Interferon Cytokine Res.* 24, 439-454
- Mannebach, H. & Horstkotte, D. (2000). Akuter Myokardinfarkt: interventionelle Therapieoptionen. *Intensivmed* 37, 226-238
- Martinovic, I., Abegunewardene, N., Seul, M., Vosseler, M., Horstick, G., Buerke, M., Darius, H., & Lindemann, S. (2005). Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease. *Circ. J* 69, 1484-1489
- Maurer, M. & von Stebut, E. (2004). Macrophage inflammatory protein-1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36, 1882-1886
- Mebazaa, A., Nieminen, M. S., Packer, M., Cohen-Solal, A., Kleber, F. X., Pocock, S. J., Thakkar, R., Padley, R. J., Poder, P., & Kivikko, M. (2007). Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297, 1883-1891
- Menon, V. & Hochman, J. S. (2002). Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart* 88, 531-537
- Minatoguchi, S. (2011). Granulocyte colony stimulating factor, peripheral blood stem cells and bone marrow stem cells for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ. J* 75, 789-790
- MOULOPOULOS, S. D., Topaz, S., & Kolff, W. J. (1962). Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta--a mechanical assistance to the failing circulation. *Am. Heart J.* 63, 669-675
- Müller-Werdan, U. (2003). Septischer Schock und systemisches Entzündungsreaktions-Syndrom-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 128, 2368-2371
- Munger, M. A., Johnson, B., Amber, I. J., Callahan, K. S., & Gilbert, E. M. (1996). Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J Cardiol* 77, 723-727
- Nelken, N. A., Coughlin, S. R., Gordon, D., & Wilcox, J. N. (1991). Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J. Clin. Invest* 88, 1121-1127
- Nijmeijer, R., Lagrand, W. K., Visser, C. A., Meijer, C. J., Niessen, H. W., & Hack, C. E. (2001). CRP, a major culprit in complement-mediated tissue damage in acute myocardial infarction? *Int. Immunopharmacol.* 1, 403-414

- Nishii, M., Inomata, T., Takehana, H., Takeuchi, I., Nakano, H., Koitabashi, T., Nakahata, J., Aoyama, N., & Izumi, T. (2004). Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* *44*, 1292-1297
- Ohtsuka, M., Takano, H., Zou, Y., Toko, H., Akazawa, H., Qin, Y., Suzuki, M., Hasegawa, H., Nakaya, H., & Komuro, I. (2004). Cytokine therapy prevents left ventricular remodeling and dysfunction after myocardial infarction through neovascularization. *FASEB J* *18*, 851-853
- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Limana, F., Jakoniuk, I., Quaini, F., Nadal-Ginard, B., Bodine, D. M., Leri, A., & Anversa, P. (2001). Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *98*, 10344-10349
- Orn, S., Breland, U. M., Mollnes, T. E., Manhenke, C., Dickstein, K., Aukrust, P., & Ueland, T. (2009). The chemokine network in relation to infarct size and left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* *104*, 1179-1183
- Osuch, M., Szygula-Jurkiewicz, B., Szkodziński, J., Wojnicz, R., Lekston, A., Polonski, L., Blazelonis, A., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2006). The role of IL-4 and IFN-gamma as prognostic factors of major adverse cardiac events in patients with ST-elevation myocardial infarction assigned primary percutaneous coronary intervention.
- Pannitteri, G., Marino, B., Campa, P. P., Martucci, R., Testa, U., & Peschle, C. (1997). Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* *80*, 622-625
- Parisi, A. F., Folland, E. D., & Hartigan, P. (1992). A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N. Engl. J. Med.* *326*, 10-16
- Parissis, J. T., Adamopoulos, S., Venetsanou, K. F., Mentziko, D. G., Karas, S. M., & Kremastinos, D. T. (2002). Serum profiles of C-C chemokines in acute myocardial infarction: possible implication in postinfarction left ventricular remodeling. *J. Interferon Cytokine Res* *22*, 223-229
- Pfisterer, M. (2004). Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* *110*, 1213-1218
- Piemonti, L., Calori, G., Lattuada, G., Mercalli, A., Ragona, F., Garancini, M. P., Ruotolo, G., Luzi, L., & Perseghin, G. (2009). Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care* *32*, 2105-2110
- Pilz, G. & Werdan, K. (1998). [Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure]. *Internist (Berl)* *39*, 502-508
- Platzer, C., Docke, W., Volk, H., & Prosch, S. (2000). Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J. Neuroimmunol.* *105*, 31-38
- Prondzinsky, R., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N., Unverzagt, S., Carter, J. M., Russ, M., Schlitt, A., Buerke, U., Christoph, A., Schmidt, H., Winkler, M., Thiery, J., Werdan, K., & Buerke, M. (2010). Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* *38*, 152-160
- Pudil, R., Pidman, V., Krejsek, J., Gregor, J., Tichy, M., Andrys, C., & Drahosova, M. (1999). Cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction. *Clin. Chim. Acta* *280*, 127-134

- Riese, U., Brenner, S., Docke, W. D., Prosch, S., Reinke, P., Oppert, M., Volk, H. D., & Platzer, C. (2000). Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T-cells. *Mol. Cell Biochem.* 212, 45-50
- Rossen, R. D., Michael, L. H., Kagiya, A., Savage, H. E., Hanson, G., Reisberg, M. A., Moake, J. N., Kim, S. H., Self, D., & Weakley, S. (1988). Mechanism of complement activation after coronary artery occlusion: evidence that myocardial ischemia in dogs causes release of constituents of myocardial subcellular origin that complex with human C1q in vivo. *Circ. Res* 62, 572-584
- Russ, M. A., Prondzinsky, R., Christoph, A., Schlitt, A., Buerke, U., Soffker, G., Lemm, H., Swyter, M., Wegener, N., Winkler, M., Carter, J. M., Reith, S., Werdan, K., & Buerke, M. (2007). Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 35, 2732-2739
- Schwartz, H., Müller-Werdan, U., Prondzinsky, R., Werdan, K., & Buerke, M. (2004). Katecholamine im kardiogenen Schock: hilfreich. nutzlos oder gefährlich? *Dtsch Med Wochenschr* 129, 1925-1930
- Shlipak, M. G., Heidenreich, P. A., Noguchi, H., Chertow, G. M., Browner, W. S., & McClellan, M. B. (2002). Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann. Intern. Med.* 137, 555-562
- Shpektor, A. (2010). Cardiogenic shock: the role of inflammation. *Acute. Card Care* 12, 115-118
- Silber, S., Borggreffe, M., & Böhm, M. (2007). Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologe* 1, 84-111
- Silber, S., Borggreffe, M., Hasenfuss, G., Falk, V., Kastrati, A., Weis, M., & Hamm, C. W. (2010). Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST- Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologe* 4, 84-92
- Sjaww, K. D., Engstrom, A. E., Vis, M. M., van der Schaaf, R. J., Baan, J., Jr., Koch, K. T., de Winter, R. J., Piek, J. J., Tijssen, J. G., & Henriques, J. P. (2009). A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur. Heart J.* 30, 459-468
- Smyth, M. J., Zachariae, C. O., Norihisa, Y., Ortaldo, J. R., Hishinuma, A., & Matsu-shima, K. (1991). IL-8 gene expression and production in human peripheral blood lymphocyte subsets. *J. Immunol.* 146, 3815-3823
- Sorensen, C. R., Brendorp, B., Rask-Madsen, C., Kober, L., Kjoller, E., & Torp-Pedersen, C. (2002). The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 23, 948-952
- Starr, R., Willson, T. A., Viney, E. M., Murray, L. J., Rayner, J. R., Jenkins, B. J., Gonda, T. J., Alexander, W. S., Metcalf, D., Nicola, N. A., & Hilton, D. J. (1997). A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling. *Nature* 387, 917-921
- Statistisches Bundesamt (2011). Gesundheit - Todesursachen in Deutschland Wiesbaden.
- Steinberg, D. (1987). Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 76, 508-514
- Strong, J. P., Malcom, G. T., McMahan, C. A., Tracy, R. E., Newman, W. P., III, Herderick, E. E., & Cornhill, J. F. (1999). Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281, 727-735

- Szkodzinski, J., Hudzik, B., Osuch, M., Romanowski, W., Szygula-Jurkiewicz, B., Polonski, L., & Zubelewicz-Szkodzinska, B. (2011). Serum concentrations of interleukin-4 and interferon-gamma in relation to severe left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 26, 399-407
- Taub, D. D., Conlon, K., Lloyd, A. R., Oppenheim, J. J., & Kelvin, D. J. (1993). Preferential migration of activated CD4+ and CD8+ T cells in response to MIP-1 alpha and MIP-1 beta. *Science* 260, 355-358
- Testa, L., Van Gaal, W. J., Bhindi, R., Biondi-Zoccai, G. G., Abbate, A., Agostoni, P., Porto, I., Andreotti, F., Crea, F., & Banning, A. P. (2008). Pexelizumab in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis on 15,196 patients. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 136, 884-893
- Thomas, L. (2008). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Frankfurt a. M.: TH-Books Verl.-Ges.
- Tonnesen, E., Christensen, V. B., & Toft, P. (1996). The role of cytokines in cardiac surgery. *Int. J. Cardiol.* 53 Suppl, S1-10
- Tracey, K. J., Beutler, B., Lowry, S. F., Merryweather, J., Wolpe, S., Milsark, I. W., Hariri, R. J., Fahey, T. J., III, Zentella, A., Albert, J. D., & . (1986). Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 234, 470-474
- Unverzagt, S., Machemer, M. T., Solms, A., Thiele, H., Burkhoff, D., Seyfarth, M., de, W. A., Ohman, E. M., Buerke, M., Haerting, J., Werdan, K., & Prondzinsky, R. (2011). Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD007398
- Valente, A. J., Graves, D. T., Vialle-Valentin, C. E., Delgado, R., & Schwartz, C. J. (1988). Purification of a monocyte chemotactic factor secreted by nonhuman primate vascular cells in culture. *Biochemistry* 27, 4162-4168
- Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V., Filipatos, G., Fox, K., Huber, K., Kastrati, A., Rosengren, A., Steg, P. G., Tubaro, M., Verheugt, F., Weidinger, F., & Weis, M. (2009). ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev. Esp. Cardiol.* 62, 293, e1-47
- Vanhaverbeke, C., Simorre, J. P., Sadir, R., Gans, P., & Lortat-Jacob, H. (2004). NMR characterization of the interaction between the C-terminal domain of interferon-gamma and heparin-derived oligosaccharides. *Biochem. J.* 384, 93-99
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., de, M. A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (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, 707-710
- von Vietinghoff, S. & Ley, K. (2008). Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J. Immunol.* 181, 5183-5188
- Weiß, C. (2008). *Basiswissen medizinische Statistik*. Heidelberg: Springer Medizin.
- Werdan, K. (2003). *Das Herz-Buch: praktische Herz-Kreislauf-Medizin*. München u.a.
- Werdan, K., Russ, M., Buerke, M., Engelmann, L., Ferrari, M., Friedrich, I., Geppert, A., Graf, J., Hindricks, G., Janssens, U., Pieske, B., Prondzinsky, R., Reith, S., Trappe, H.-J., Zeymer, U., Zehender, M., Zerkowski, H.-R., Adams, H. A., Briegel, J., Delle-Karth, G., Schöndube, F. A., Schwaab, B., Bode, C., Christoph, A., Erbel, R., Fuhrmann, J. T., Figulla, H.-R., Görge, G., Schmitt, D., Schuler, G., Silber, R.-E., Tebbe, U., & Zwißler, B. (2010). S3 Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie".

- Werner, G. S. (2004). Einsatz der Intraortalen Ballongegenpulsation (IABP) beim kardialen Schock in Deutschland: Erfordernis und Wirklichkeit. *Intensivmed* 41, 517-523
- Westaby, S., Anastasiadis, K., & Wieselthaler, G. M. (2012). Cardiogenic shock in ACS. Part 2: role of mechanical circulatory support. *Nat. Rev. Cardiol*
- Witthaut, R., Werdan, K., & Schuster, H. P. (1998). [Multiple organ dysfunction syndrome and multiple organ failure. Diagnosis, prognosis and therapeutic concepts]. *Internist (Berl)* 39, 493-501
- Woodcock, N. P., Sudheer, V., El-Barghouti, N., Perry, E. P., & MacFie, J. (2000). Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br. J Surg.* 87, 439-442
- Wright, R. S., Reeder, G. S., Herzog, C. A., Albright, R. C., Williams, B. A., Dvorak, D. L., Miller, W. L., Murphy, J. G., Kopecky, S. L., & Jaffe, A. S. (2002). Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann. Intern. Med.* 137, 563-570
- Yang, Z., Xu, Y., Linden, J., Kron, I. L., & French, B. A. (2009). Reduced Myocardial Infarct Size in Interferon-Gamma Knock-out Mice Implicates CD4+ T Cells in Reperfusion Injury. *Circulation* 120, 1165-1166
- Yasukawa, H., Misawa, H., Sakamoto, H., Masuhara, M., Sasaki, A., Wakioka, T., Ohtsuka, S., Imaizumi, T., Matsuda, T., Ihle, J. N., & Yoshimura, A. (1999). The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *EMBO J.* 18, 1309-1320
- Zlotnik, A. & Yoshie, O. (2000). Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity.* 12, 121-127

Thesen

1. Die akute Inflammationsphase findet innerhalb der ersten 48 Stunden ihr Maximum.

Die höchsten Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine konnten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme festgestellt werden. Meist war der initiale oder der 24-Stunden-Spiegel der höchste gemessene Wert. Dies spricht dafür, dass die akute Phase der systemischen Inflammation in den ersten 48 Stunden stattfindet.

2. Der Einsatz der IABP hat keinen nachweisbaren Effekt auf die gemessenen Zytokine und somit auf die systemische Inflammationsreaktion.

Es konnte kein sicherer Effekt der IABP auf die untersuchten Zytokine festgestellt werden. Der fehlende proinflammatorische Effekt ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die künstliche Oberfläche der IABP sehr klein ist, der fehlende antiinflammatorische Effekt darauf, dass die verbesserte Koronarperfusion durch die IABP durch die Vasokonstriktion aufgrund der Katecholamingabe nicht ins Gewicht fällt. Möglicherweise bestehen geringe pro- und antiinflammatorische Effekte, die sich gegenseitig überlagern und aufheben.

3. Eine stärkere systemische Inflammationsreaktion ist mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden.

Die Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine waren in der Gruppe der Verstorbenen deutlich im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden erhöht. Dies spricht dafür, dass die stärkere systemische Inflammationsreaktion mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden ist. Das gilt nicht für IL-7, welches in der Gruppe der Überlebenden im Vergleich zur Gruppe der Verstorbenen erhöht ist.

4. Die Messung der maximalen Zytokinspiegel ist zur Prädiktion der Mortalität besser geeignet als die der initialen Zytokinspiegel.

Die maximalen Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine zeigten in der ROC-Analyse eine bessere Diskriminationsfähigkeit als die initialen Spiegel. Bei IL-7 galt dies für die minimalen Spiegel.

5. Die überlegene Diskriminationsfähigkeit der maximalen Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine ist ein Beleg für den Zusammenhang zwischen der Heftigkeit der systemischen Inflammationsreaktion und der Mortalität.

Die maximalen Plasmaspiegel der untersuchten Zytokine zeigen an, wann die Inflammationsreaktion am stärksten ausgeprägt ist. Da die maximalen Spiegel die beste Diskriminationsfähigkeit bezüglich der Mortalität aufweisen, kann somit ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Ausprägung der systemischen Inflammationsreaktion und der Mortalität hergestellt werden.

6. Die untersuchten Zytokine sind zur Vorhersage der Mortalität unterschiedlich gut geeignet.

Gemäß der ROC-Analyse sind zur Diskrimination bezüglich der Mortalität am besten die Maximalwerte von IFN- γ und IL-8 (AUC jeweils $> 0,8$) geeignet, gefolgt von IL-6, G-CSF, IL-10, MIP-1 β , MCP-1 und TNF- α (AUC jeweils $> 0,7$). Bei IL-7 hat der minimale Spiegel den besten prädiktiven Wert (AUC = 0,691), die Diskriminationsfähigkeit ist von den untersuchten Zytokinen am schlechtesten.

7. Eine Bestimmung ausgewählter Zytokine ist eine sinnvolle Ergänzung der Diagnostik im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt.

Die Bestimmung von Zytokinen mit einer guten Diskriminationsfähigkeit bezüglich der Mortalität wie IFN- γ und IL-6 ist ein wertvolles diagnostisches Mittel zur Prognoseabschätzung. Da die maximalen Zytokinspiegel sich den initialen überlegen zeigten, erscheint die serielle Messung zur Dokumentation der Dynamik und zur Erhöhung der prognostischen Genauigkeit sinnvoll.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Nikolas Arne Wegener

geb. am 04.10.1978 in Siegburg

Schulbildung

1989 - 1994

Ostseegymnasium Timmendorfer Strand

1994 - 1998

Leibniz-Gymnasium Bad Schwartau

1998

Allgemeine Hochschulreife

Bundeswehr

1998 - 1999

Marinesanitätsdienst Neustadt/Holstein

Krankenpflegepraktikum

02/2000 - 04/2000

Kreiskrankenhaus Neustadt/Holstein, Unfallchirurgie

Famulaturen

09/2002

Unfallchirurgie, KH Bergmannstrost Halle

09/2003 - 10/2003

Kardiologie, Universitätsklinikum Halle

07/2004 - 08/2004

Hausärztliche Praxis Dr. Keller, Nottuln

09/2004 - 10/2004

Anästhesie, KH Bergmannstrost Halle

Hochschulstudium

1999 - 2006

Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

03/2002

Ärztliche Vorprüfung

08/2003

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

03/2005

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06/2006

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

Lebenslauf

04/2005 - 07/2005	Erster Abschnitt des Praktischen Jahres Universitätsklinikum Halle, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
08/2005 - 11/2005	Zweiter Abschnitt des Praktischen Jahres Universitätsklinikum Halle, Klinik für Hämatologie und Onkologie
11/2005 - 03/2006	Dritter Abschnitt des Praktischen Jahres Universitätsklinikum Halle, Klinik für Neurologie

Beruflicher Werdegang

02/2007 – 01/2012	Assistenzarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle
Seit 02/2012	Assistenzarzt an der Psychiatrischen Klinik Wil

St. Gallen, den 13.04.2012

Selbständigkeitserklärung

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

Bei der Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von Henning Lemm erhalten (Korrektur Orthographie und Grammatik, Ratschläge bei der statistischen Auswertung).

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

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

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß §16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

St. Gallen, den 13.04.2012

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

St. Gallen, den 13.04.2012

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich abschließend bei den Personen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht in der gegenwärtigen Form hätte verwirklicht werden können.

Ich danke Herrn Chefarzt Dr. med. Prondzinsky, der die IABP-Schock-Studie initiiert und maßgeblich mit geplant hat, sowie Herrn Prof. Dr. med. Werdan, dem Direktor der der Klinik für Innere Medizin III für die Möglichkeit, eine Promotionsarbeit in seiner Klinik beginnen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Buerke, durch dessen großes Engagement, seine kontinuierliche Unterstützung und seine Ratschläge die Fertigstellung der Arbeit ermöglicht wurde.

Einen wichtigen Anteil an der Durchführung der der Promotion zugrunde liegenden Studie hat die gute Zusammenarbeit mit meinen beiden Mitstreitern, Henning Lemm und Michael Swyter. Henning Lemm danke ich auch für die Freundschaft und Unterstützung über die Studie hinaus.

Ein besonderer Dank gilt auch den Ärzten, Schwestern und Medizinisch Technischen Assistentinnen der internistischen Intensivstation, der Bettenstation, des Zentrallabors und des Herzkatheterlabors, die die Arbeit hilfreich unterstützt haben und mir mit hilfreichen Anregungen zur Seite standen.

Meinen Eltern danke ich für die kontinuierliche Motivierung und Unterstützung.

Ein ganz besonders herzlicher Dank gebührt meiner Frau Regina, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht und auf die ich mich in jeder Lebenslage stets verlassen kann.