

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

---

**Praktikabilität und Effizienz verschiedener Katecholaminregime und  
prognostische Faktoren für Patienten mit  
infarktassoziiertem kardiogenen Schock**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
**– Aus der Medizinischen Fakultät –**

vorgelegt von  
Verena Kruse (geb. Mackens)  
aus Hamburg

Lübeck 2012

1. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Margit Müller-Bardorff

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg-Matthias Brand

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2012

Zum Druck genehmigt. 07.12.2012

Lübeck, den 07.12.2012

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Definition und Klinik des kardiogenen Schocks	1
1.2.	Ätiologie des kardiogenen Schocks	2
1.3.	Inzidenz und Mortalität des kardiogenen Schocks	3
1.4.	Risikofaktoren des kardiogenen Schocks	4
1.5.	Pathophysiologie des kardiogenen Schocks	4
1.6.	Therapieprinzipien des kardiogenen Schocks	7
1.6.1.	Therapieziele und allgemeine Maßnahmen	7
1.6.2.	Revaskularisation	7
1.6.3.	Intraaortale Ballongegenpulsation	8
1.6.4.	Katecholamintherapie	9
1.6.4.1.	Adrenalin	10
1.6.4.2.	Noradrenalin	10
1.6.4.3.	Dobutamin	11
1.6.4.4.	Dopamin	11
1.6.4.5.	Empfehlungen zum Einsatz von Katecholaminen im kardiogenen Schock	11
1.7.	Bedeutung des N-terminal-pro-Brain natriuretischen Peptids (NTproBNP) für Patienten im kardiogenen Schock	13
1.8.	Bedeutung hämodynamischer Variablen für Patienten im kardiogenen Schock	14
1.9.	Fragestellung der Doktorarbeit	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1.	Patientenkollektiv, Studiendesign und Gruppeneinteilung	16
2.2.	Basisdaten	17
2.3.	Koronarangiographie und Koronarintervention	18
2.4.	Hämodynamikmessungen über einen Pulmonalarterienkatheter	19
2.5.	Laborchemische Analysen	20
2.6.	Medikamentöse Begleittherapie	22
2.7.	Intensivmedizinische Therapie	22
2.8.	Nachbeobachtung und Follow-up	23
2.9.	Statistische Auswertung	23

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1.	Studiengruppe und Kontrollgruppe	25
3.2.	Linksherzkatheterbefund und Intervention	26
3.3.	Invasiv bestimmte hämodynamische Parameter	27
3.4.	Laborchemische Parameter	29
3.5.	Intensivmedizinische Therapie	31
3.6.	Wechsel des Katecholaminregimes von Dobutamin und Noradrenalin auf Adrenalin	32
3.7.	30-Tages-Mortalität	36
3.8.	6-Monats-Mortalität	38
3.9.	Lebensqualität nach 6 Monaten	39
3.10.	Prognostische Faktoren im Gesamtkollektiv	43
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
4.1.	Charakterisierung des Patientenkollektivs	48
4.2.	Mortalität	49
4.3.	Lebensqualität	50
4.4.	Prognostische Faktoren für die 30-Tages-Mortalität im Gesamtkollektiv	51
4.4.1.	Alter und Geschlecht	52
4.4.2.	Kardiale Marker	53
4.4.3.	C-reaktives Protein	55
4.4.4.	Katheterintervention	56
4.5.	Praktikabilität und Effizienz unterschiedlicher Katecholaminregime im kardiogenen Schock	58
4.6.	Prognostische Aussage des Cardiac Power Output	61
4.7.	Prognostische Aussage von NTproBNP	62
4.8.	Inkrementelle prognostische Aussage von CPO und NTproBNP?	64
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang: Ethikantrag</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>84</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACD	Arteria coronaria dextra (Rechte Koronararterie)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
$\beta$ -HMG-CoA	$\beta$ -3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
BMI	Body-Mass-Index (Körper-Masse-Index)
BNP	Brain Natriuretic Peptide (Brain natriuretisches Peptid)
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CI	Cardiac Index (Herzindex)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoform MB
CPI	Cardiac Power Index
CPO	Cardiac Power Output
CRP	C-reaktives Protein
CVVHDF	Continuous venovenous hemodiafiltration (Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration)
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay (Elektrochemischer Lumineszenzimmunoassay)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EuroQoL	European Quality of Life Questionnaire (Europäischer Fragebogen zur Lebensqualität)
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intra Aortic Balloon Pump (Intraaortale Ballongegenpulsation)
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator)
I.E.	Internationale Einheit
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase (Induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure (Linksventrikulärer enddiastolischer Druck)
MAP	Mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Druck)

MODS	Multiple organ dysfunction syndrome (Multiorganversagen)
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
NRMI	National Registry of Myocardial Infarction (USA)
NSTEMI	Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt
NTproBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (N-terminal pro Brain Natriuretisches Peptid)
NYHA	New York Heart Association
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure (Pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
proBNP	Pro Brain Natriuretic Peptide (Pro Brain natriuretisches Peptid)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale koronare Angioplastie)
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROSC	Return of spontaneous circulation (Rückkehr des Spontankreislaufs)
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome (Systemische Entzündungsreaktion)
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
SVR	Systemic vascular resistance (Systemischer Gefäßwiderstand)
SVRI	Systemic vascular resistance index (Systemischer Gefäßwiderstandsindex)
Tab.	Tabelle
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVD	Zentraler Venendruck

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition und Klinik des kardiogenen Schocks

Beim kardiogenen Schock kommt es infolge einer Verminderung der Auswurfleistung des Herzens zu einer Störung der peripheren Durchblutung. Hierdurch ergibt sich eine inadäquate Durchblutung der Organe mit konsekutivem Funktionsverlust. Die Erstbeschreibung geht auf Herrick zurück, der im Jahre 1912 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein klinisches Syndrom beschrieb, das durch systemische Hypotonie, Dyspnoe, Zyanose, Rasselgeräusche über der Lunge und eine begleitende Tachykardie gekennzeichnet ist [41,89]. Heutige Definitionen des kardiogenen Schocks bedienen sich klinischer und hämodynamischer Kriterien und setzen den Ausschluss anderer (korrigierbarer) Ursachen wie z.B. einer Hypovolämie oder einer primären Hypoxämie voraus (Tabelle1).

Tabelle 1: Klinische und hämodynamische Kriterien des kardiogenen Schocks [46,52]

Systemische Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systolischer Blutdruck &lt; 90 mmHg für mindestens 30 Minuten</li> <li>- oder Blutdruckabfall um mindestens 30 mmHg vom Ausgangswert für mindestens 30 Minuten</li> <li>- oder Notwendigkeit einer Blutdruckstabilisierung durch Katecholamine</li> <li>- oder Notwendigkeit einer Blutdruckstabilisierung durch intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)</li> </ul>
Zeichen systemischer Minderperfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitiertheit</li> <li>- Somnolenz oder Verwirrtheit</li> <li>- Oligurie &lt; 30 ml/h</li> <li>- Blässe, Zyanose, Kaltschweißigkeit</li> </ul>
Vermindertem Herzzeitvolumen (HZV)	- Herzindex < 2,2 l/min/m <sup>2</sup>
Erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck	- Linksventrikulärer enddiastolischer Druck > 15 mmHg

Da als Grundlage der hämodynamischen Instabilität eine stark eingeschränkte kardiale Auswurfleistung bei adäquatem intravaskulären Volumen vorliegt, lässt sich durch Volumengabe keine Besserung erzielen [46,49].

Die Funktionseinschränkung des Herzens äußert sich in einem Vorwärtsversagen mit verminderter Durchblutung der Organe des systemischen Kreislaufs. Ein so genanntes Rückwärtsversagen mit ausgeprägter pulmonalvenöser Stauung bis hin zum Lungenödem kann begleitend auftreten, ist jedoch nicht obligat. So wiesen über 30% der Patienten des SHOCK-Registers, der zu diesem Zeitpunkt größten und einzigen multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie an Patienten mit kardiogenem Schock, keine pulmonale Kongestion auf [75].

In der Initialphase des kardiogenen Schocks können sich die Patienten zudem mit normalen oder nur gering erniedrigten Blutdruckwerten präsentieren. Dieser „normotensive kardiogene Schock“ ist Folge der zunächst noch möglichen kompensatorischen Erhöhung des peripheren Widerstandes bzw. der Herzfrequenz [74].

## 1.2. Ätiologie des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes bedingt [8,14,42,46].

Ein akuter Myokardinfarkt mit einer Infarzierung des linksventrikulären Myokards von 30-40% oder mehr führt in ca. 80% der Fälle zur Entstehung eines kardiogenen Schocks [10,46].

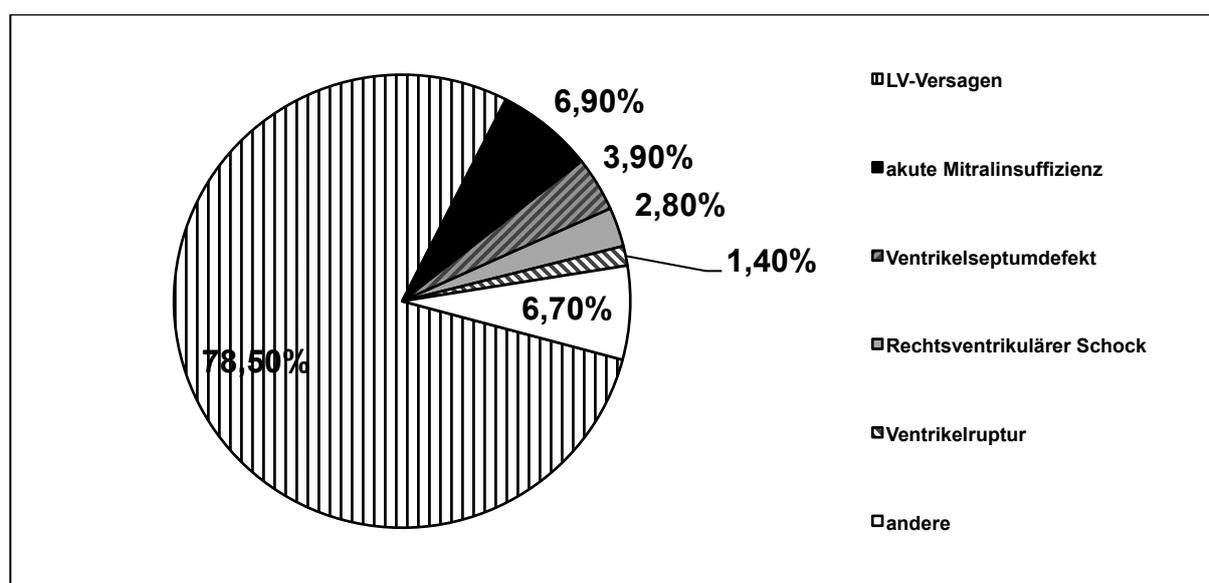


Abb. 1: Entstehung des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt [44]

Neben dem akuten Myokardinfarkt kommen Papillarmuskelruptur, Rupturen des Ventrikelseptums oder der freien Ventrikelwand, Myokarditis, Kardiomyopathie im Endstadium, akute Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz sowie ein septisches Schockgeschehen mit schwerer Myokarddepression als Ursachen in Frage [49,102].

Des Weiteren können sowohl tachykarde Herzrhythmusstörungen mit nachfolgender Verminderung der Koronardurchblutung als auch bradykarde Rhythmusstörungen mit konsekutiv verminderter Auswurfleistung eine Rolle bei der Entstehung des kardiogenen Schocks spielen [102].

Bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock wird diese Diagnose nur bei einem Drittel der Betroffenen zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme gestellt, bei zwei Dritteln entwickelt sich das Schockgeschehen erst während des stationären Aufenthaltes [8]. Nach den Daten des SHOCK-Registers beträgt die mittlere Dauer vom Symptombeginn des Herzinfarktes bis zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks 6,2 Stunden und ist abhängig vom betroffenen Gefäßsegment [120]. Ist eine Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie ursächlich für das Infarktgeschehen, so kommt es bereits nach etwa 2 Stunden zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks [89].

### **1.3. Inzidenz und Mortalität des kardiogenen Schocks**

Bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) beträgt die Inzidenz des kardiogenen Schocks zwischen 7 und 10% und zeigt nach den Daten des US-amerikanischen NRMI-Registers an über 290.000 Patienten in den vergangenen Jahren keine abnehmende Tendenz [8]. Auch bei Patienten mit Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) kann sich komplizierend ein kardiogener Schock entwickeln, im NRMI-Register war dies bei 4,9% der Patienten der Fall [32].

Die Gesamtinzidenz des kardiogenen Schocks ist jedoch schwer zu erfassen, da Patienten, die vor stationärer Aufnahme versterben, die zur Diagnosestellung erforderliche Diagnostik nicht erhalten [31]. Durch frühzeitige, intensive Monitorüberwachung und Diagnostik kann sich somit wiederum die Inzidenz des kardiogenen Schocks erhöhen [49].

Nach den Registerdaten des Euro Heart Failure Survey II, die an 3.580 hospitalisierten Patienten mit unterschiedlicher klinischer Manifestation eines akuten Herzversagens erhoben wurden, bilden Patienten mit kardiogenem Schock zwar nur eine Minderheit (3,9% aller Patienten), besitzen jedoch die höchste Mortalität (39,5% vs. 6,7% in der gesamten Studienpopulation) [81].

Betrachtet man alle Formen des akuten Herzversagens, so ist unter den Patienten mit kardiogenem Schock der relative Anteil an Patienten mit akutem Koronarsyndrom am höchsten (71,9% vs. 30,2% in der gesamten Studienpopulation) [81].

In der Worcester-Heart-Attack-Studie mit einem zugrunde liegenden Kollektiv von 9.076 hospitalisierten Patienten mit akutem Myokardinfarkt verstarben 71,7% der Patienten mit kardiogenem Schock im Vergleich zu 12,0% ohne Schock [33].

Bei gleich bleibender Inzidenz des kardiogenen Schocks ist im NRMI-Register in den letzten Jahren ein moderater Rückgang der Mortalität von Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt beobachtet worden, der mit dem kontinuierlichen Anstieg der direkten Revaskularisationsrate einhergeht und durch diesen erklärt wird [8]. Nichtsdestotrotz stellt der kardiogene Schock weiterhin die Haupttodesursache hospitalisierter Patienten mit akutem Myokardinfarkt dar [43].

#### **1.4. Risikofaktoren des kardiogenen Schocks**

Zu den unabhängigen prädiktiven Parametern für das Auftreten eines kardiogenen Schocks zählen neben dem Vorliegen eines akuten Infarktes ein Patientenalter von über 65 Jahren, eine linksventrikuläre Auswurffraktion unter 35%, ein CK-MB-Maximalwert von über 160 IU/ml sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Liegen alle fünf Risikofaktoren für einen Patienten vor, beträgt die Wahrscheinlichkeit im Verlauf eines akuten Myokardinfarktes das Krankheitsbild des kardiogenen Schocks zu entwickeln 44% [102].

Zudem zeigt sich in der Anamnese von Patienten mit kardiogenem Schock als Folge eines akuten Myokardinfarktes gehäuft eine Komorbidität mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder arteriosklerotischen Veränderungen im Bereich des zerebralen Stromgebiets. Eine Abhängigkeit vom betroffenen Koronargefäß scheint ebenfalls zu bestehen: Handelt es sich um einen anterioren Myokardinfarkt, so besteht das größte Risiko für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks [37,61,67,100].

#### **1.5. Pathophysiologie des kardiogenen Schocks**

Nach dem „klassischen“ pathophysiologischen Verständnis steht im Vordergrund der Pathogenese des infarktbedingten kardiogenen Schocks das linksventrikuläre Pumpversagen infolge eines ischämiebedingten Ausfalls kontraktiven Myokards. Als Folge der myokardialen Funktionseinschränkung kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie renaler, neurohumoraler und lokal vasoaktiver

Gegenregulationsmechanismen, die durch eine überproportionale Steigerung der Vor- und Nachlast eine weitere Einschränkung der Herzleistung und eine Zunahme der Gewebehypoxie bewirken [52].

Der durch das reduzierte Herzzeitvolumen entstehende Rückstau in den Lungenkreislauf erzeugt ein interstitielles und alveoläres Lungenödem und begünstigt somit durch Hypoxie die myokardiale Ischämie. Es kommt in Folge zu einem weiteren Abfall der Auswurfleistung und des Herzzeitvolumens, die Gefahr der Entstehung schwerer Arrhythmien steigt [50].

Die Koronardurchblutung, die abhängig vom Druckgradienten zwischen koronararteriellem und linksventrikulärem diastolischen Druck ist, wird durch die Hypotension und Tachykardie weiter herabgesetzt, woraus wiederum eine Verstärkung der Myokardischämie resultiert [49]. Dieser Circulus vitiosus mündet schließlich in ein Multiorganversagen (MODS), häufig ist dieses und nicht die verschlossene Koronararterie primär für den Tod der Patienten verantwortlich [52].

Neben dem klassischen, von hämodynamischen Überlegungen dominierten, pathophysiologischen Konzept gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass der Verlauf und die Prognose des kardiogenen Schocks maßgeblich auch vom Ausmaß einer begleitenden systemischen inflammatorischen Antwort (SIRS) gekennzeichnet sind. So wurde bei Patienten im kardiogenen Schock ein massiver Anstieg der Interleukin-6-Plasmaspiegel gemessen, deren Höhe prädiktiv für die Entwicklung eines Multiorganversagens ist [28,29]. Zusätzlich ist die Höhe der Leukozytenzahl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausmortalität [9].

Einen möglichen Beitrag zur Ausbildung eines septischen Krankheitsbildes bei Patienten mit kardiogenem Schock bildet die intestinale Minderperfusion mit daraus resultierender Translokation von bakteriellen Endotoxinen, die die systemische Entzündungsreaktion weiter befördern [88]. Systemische entzündliche Vorgänge und die damit verbundene Zytokinfreisetzung führen zu einer Aktivierung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) mit vermehrter Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) sowie konsekutiver Vasodilatation und zusätzlicher negativer Beeinträchtigung der myokardialen Funktion [13,42].

In der nachfolgenden Abbildung ist das Zusammenwirken der genannten pathophysiologischen Mechanismen zusammenfassend dargestellt:

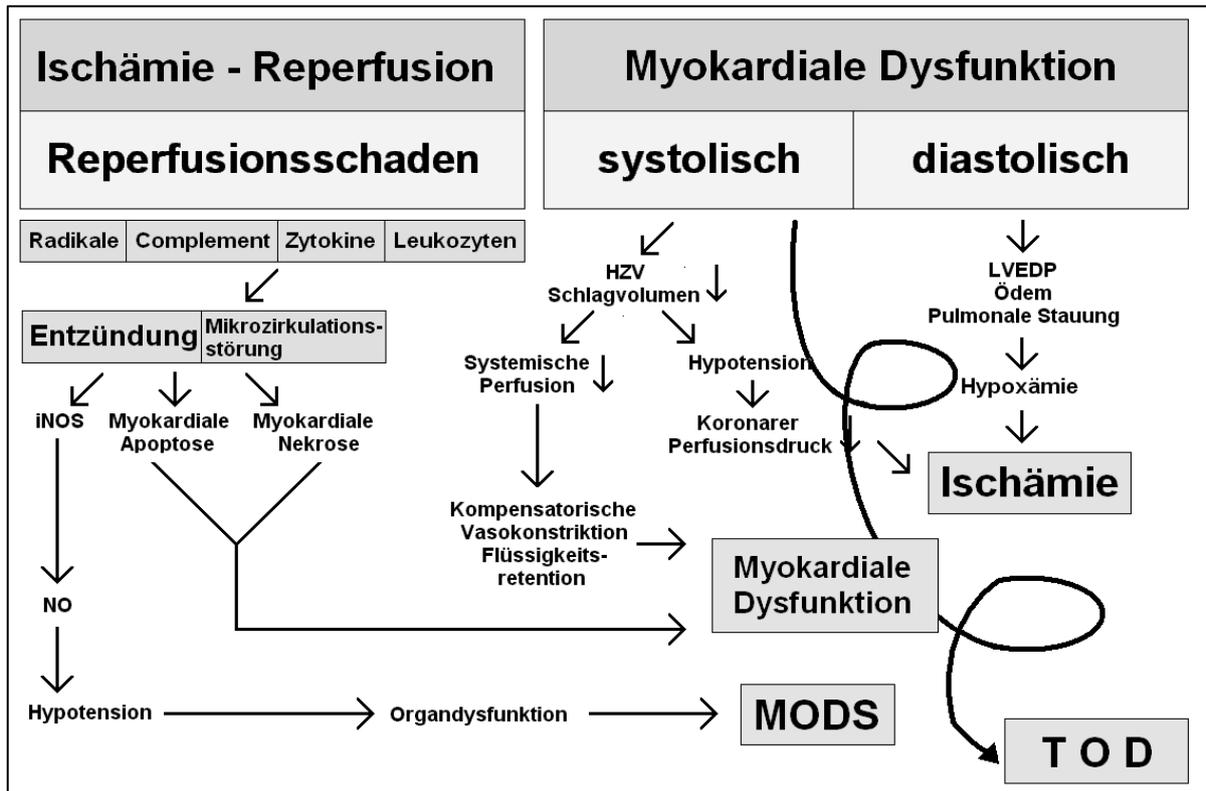


Abb. 2: Pathophysiologische Mechanismen bei der Entstehung des kardiogenen Schocks nach Prondzinsky, Werdan et al. [89].

Dass der systemischen Inflammation und nicht allein dem myokardialen Pumpversagen eine zentrale pathophysiologische Bedeutung im Syndrom des kardiogenen Schocks zukommt, wird durch folgende Beobachtungen des SHOCK-Registers und der SHOCK-Studie als der bislang einzigen größeren prospektiven und randomisierten Studie an Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock gestützt [42,46,105]:

- die mittlere linksventrikuläre Funktion der betroffenen Patienten ist mit einer Ejektionsfraktion von 30% nur höhergradig (und nur bei der Minderheit der Patienten hochgradig) eingeschränkt und weist eine große Variabilität bezüglich der systolischen Funktion und der linksventrikulären Diameter auf
- der systemische Gefäßwiderstand (SVR) zeigt sich unter Katecholamintherapie nicht regelhaft erhöht und weist eine große Bandbreite auf (von erhöhten bis zu deutlich erniedrigten Werten, wie sie für ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) typisch sind)
- Patienten, die einen infarktassozierten kardiogenen Schock überleben, haben im weiteren Verlauf nur selten eine manifeste Herzinsuffizienz und können eine gute Lebensqualität wiedererlangen

## **1.6. Therapieprinzipien des kardiogenen Schocks**

### **1.6.1. Therapieziele und allgemeine Maßnahmen**

Gemäß den aufgezeigten pathophysiologischen Überlegungen besteht die Behandlung beim kardiogenen Schock zum einen aus der spezifischen Therapie mittels Revaskularisation mit dem Ziel die Ursache des eingeschränkten Herzzeitvolumens zu beheben und den circulus vitiosus zu durchbrechen und zum anderen aus der symptomatischen Therapie zur Optimierung des Cardiac Power Outputs über inotrope und vasotrope Substanzen und intraaortale Gegenpulsation sowie Optimierung der Oxygenierung [70,102].

Begleitet werden die genannten spezifischen und symptomatischen Therapieansätze durch eine konsequente supportive Therapie der modernen Intensivmedizin einschließlich der frühen nicht-invasiven und invasiven Beatmung, einer Nierenersatztherapie, der parenteralen und enteralen Ernährung und der Gabe von Antibiotika bei vorbestehenden oder nosokomial erworbenen Infektionen. Des Weiteren zählen Schocklagerung, Schmerztherapie, Sedierung und Azidosekorrektur zu den allgemeinen Therapiemaßnahmen [102].

Für Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt gelten außerdem die allgemeingültigen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften für die Therapie des akuten Myokardinfarkts [6,36,115]. Hierzu zählen eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin sowie die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel [1]. Aufgrund der Gefahr einer Verstärkung der im kardiogenen Schock bestehenden Hypotension sollte auf eine vorbestehende Therapie mit Nitraten,  $\beta$ -Adrenorezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten für die Dauer des Schockgeschehens verzichtet werden [1].

### **1.6.2. Revaskularisation**

Dem generellen Vorgehen beim akuten Myokardinfarkt entsprechend besteht neben den allgemeinen Therapieprinzipien der Infarkttherapie die vorrangige Maßnahme in der frühestmöglichen Wiederherstellung der myokardialen Perfusion durch Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterien [52].

In der SHOCK-Studie konnte bezüglich des Überlebens 30 Tage nach Studieneinschluss ein Trend zugunsten der frühen Revaskularisation durch perkutane Koronarintervention (PCI) oder notfallmäßige Bypassoperation beobachtet werden, der im weiteren Verlauf (nach 6, 12 und 60 Monaten) ein klares Signifikanzniveau erreichte [45-47].

Aufgrund der Möglichkeit der sofortigen und anhaltenden Wiedereröffnung des Infarktgefäßes ist die PCI das Revaskularisationsverfahren der Wahl, dessen Ergebnisse durch die begleitende Stentimplantation und eine Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten weiter verbessert werden [7,15,30].

Bei 80-90% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann durch zeitnahe PCI ein TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Fluss vom Grad 3 im Infarktgefäß erzielt werden, welcher einen wichtigen Faktor für die linksventrikuläre Funktion sowie für das Überleben nach einem Myokardinfarkt darstellt [34,107].

Eine mit der PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) oder einer sofortigen Bypassoperation kombinierte Therapie mittels intraaortaler Ballongegenpulsation dient der Verbesserung der Flussverhältnisse in den Koronararterien und im zerebralen Stromgebiet durch retrograde Erhöhung des diastolischen Perfusionsdrucks sowie der Senkung der linksventrikulären Nachlast und damit der Verbesserung der Ejektionsfraktion [79].

Diese gewünschten Effekte gehen im Gegensatz zu denen, die beim Einsatz von Vasopressoren und Inotropie steigernden Substanzen erreicht werden, ohne den unerwünschten gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch einher [49].

### **1.6.3. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)**

Auch wenn eine Prognoseverbesserung bei Patienten im kardiogenen Schock durch prospektive Studien nur für die Kombination von thrombolytischer Therapie und IABP nachgewiesen wurde [3], ist die intraaortale Gegenpulsation in die Leitlinien der Fachgesellschaften aufgenommen worden [6,36,115].

Diese auf pathophysiologischen Überlegungen, Expertenmeinung und nicht randomisierten Studienergebnissen begründete Empfehlung wird durch die Daten des amerikanischen NRMI-2-Registers an über 12.500 Patienten mit kardiogenem Schock aus 750 Kliniken gestützt, die einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Einsatzes der IABP und der Krankenhaussterblichkeit belegt. Demnach ist die Mortalität der Patienten in Krankenhäusern mit häufigem IABP-Gebrauch (im Median 37 Platzierungen pro Jahr) um 15% geringer als in Krankenhäusern, in denen dieses Therapieverfahren selten (3,4 Platzierungen pro Jahr) zum Einsatz kommt [16].

#### 1.6.4. Katecholamintherapie

Zu den am häufigsten auf Intensivstationen eingesetzten inotropen Medikamenten zählen die Katecholamine, zu denen die natürlich vorkommenden Substanzen Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie das synthetisch hergestellte Dobutamin zählen. Die sehr kurze Halbwertszeit von 1-2 Minuten aller genannten Substanzen ermöglicht dabei innerhalb weniger Minuten das Erreichen konstanter Plasmaspiegel bei intravenöser Applikation [80,81].

Der Einsatz von Katecholaminen und Vasopressoren im kardiogenen Schock dient der Steigerung des Herzzeitvolumens und der Aufrechterhaltung des für die Organperfusion und somit auch für die koronare Durchblutung des Herzens notwendigen systemischen Blutdruckes. Obwohl es nur wenige evidenzbasierte Daten gibt, ist die Gabe von Katecholaminen tägliche klinische Praxis und wird in den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen. Dabei werden aus der Gruppe der  $\alpha$ - und  $\beta$ -sympathomimetisch wirksamen Substanzen Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin und Dopamin als mögliche Therapieoptionen genannt, ohne dass einem dieser Medikamente eine klare Präferenz zuerkannt wird [6,82].

Aufgrund unterschiedlicher Affinität der verschiedenen Katecholamine für die jeweiligen Rezeptoren unterscheiden sich die Wirkprofile der einzelnen Substanzen wie folgt (Tabelle 2, 3) [102]:

Tabelle 2: Rezeptoraffinität der einzelnen Katecholamine

Substanz	$\alpha$ -adrenerg	$\beta$ 1-adrenerg	$\beta$ 2-adrenerg	dopaminerg
Adrenalin	++	+++	+	-
Noradrenalin	+++	+	-	-
Dobutamin	-	+++	+	-
Dopamin				
niedrige Dosis	-	-	-	+++
hohe Dosis	++	+++	+	++

Tabelle 3: Hämodynamische Profile der verschiedenen Katecholamine

Substanz	Herzzeitvolumen	Positive Inotropie	Blutdruck	Vasokontraktiler Effekt
Adrenalin	↑	++++	↑	++
Noradrenalin	(↑)	+	↑↑	++++
Dobutamin	↑	++++	↔	-
Dopamin				
niedrige Dosis	(↑)	+	(↑)	+
hohe Dosis	↑	++++	↑	+++

Ein ideales Katecholamin sollte die gewünschten Effekte der Blutdrucksteigerung und der Erhöhung des Herzzeitvolumens nach Möglichkeit ohne einhergehende Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs oder Störung der Mikrozirkulation erzielen [102].

Die verschiedenen Katecholamine beeinflussen den myokardialen Sauerstoffverbrauch nicht in gleichem Ausmaß. Eine positive Sauerstoffbilanz resultiert vorrangig aus der Erregung dopaminerger und  $\beta_2$ -adrenerger Rezeptoren, wohingegen eine chronotrope  $\beta_1$ -Wirkung ebenso wie die  $\alpha$ -adrenerge Wirkung eine negative Sauerstoffbilanz nach sich ziehen [102].

#### 1.6.4.1. Adrenalin

Adrenalin erregt dosisabhängig  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $\alpha$ -Adrenorezeptoren. In niedriger Dosis wird vor allem eine Steigerung des Herzzeitvolumens durch die  $\beta_1$ -Rezeptor vermittelte positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Myokardbeeinflussung erreicht, während bei Verabreichung einer hohen Dosis durch Überwiegen der  $\alpha$ -adrenergen Wirkung die Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes mit daraus resultierender Nachlasterrhöhung im Vordergrund steht [1,71]. Im kardiogenen Schock wird der Einsatz von Adrenalin vor allem bei anderweitig nicht zu steigernder Inotropie notwendig [1]. Zu den unerwünschten Wirkungen, die vor allem bei Langzeitgabe zu beobachten sind und die den Einsatz von Adrenalin limitieren können, zählen Tachykardien, Arrhythmien sowie durch reduzierte Perfusion des Splanchnikusgebiets hervorgerufene Laktaterhöhungen [71,72].

#### 1.6.4.2. Noradrenalin

Die Noradrenalinwirkung ist überwiegend  $\alpha$ -adrenerg vermittelt und erzeugt durch Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks mittels Vasokonstriktion eine verbesserte Perfusion der Koronarien und des zerebralen Stromgebiets [1]. Sein Einsatz im kardiogenen Schock sollte vor allem mit dem Ziel der Behandlung therapierefraktärer Hypotension und somit zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Organperfusion erfolgen [71,77].

Herzrhythmusstörungen und Laktatazidosen treten unter Noradrenalintherapie im Vergleich zu Adrenalin seltener auf [71].

#### 1.6.4.3. Dobutamin

Dobutamin führt durch seine hohe Affinität zu  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren (Verhältnis  $\beta_1:\beta_2 = 3:1$ ) zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und der Koronarperfusion ohne wesentliche  $\alpha$ -Rezeptor vermittelte Nachlasterrhöhung und konsekutive Blutdrucksteigerung [17,65,71]. Bezüglich der Beeinflussung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ist Dobutamin aufgrund der nur geringen Affinität gegenüber  $\alpha$ -Adrenorezeptoren Noradrenalin und Adrenalin gegenüber zu bevorzugen. Auch durch Katecholamintherapie induzierte Tachykardien und Arrhythmien treten unter Dobutamin im Vergleich zu Adrenalin und Noradrenalin seltener auf [102].

#### 1.6.4.4. Dopamin

Dopamin stimuliert in niedriger Dosis vorwiegend dopaminerge Rezeptoren in der Niere und im Splanchnikusgebiet mit Folge einer lokalen Perfusionserhöhung. Höhere Dosen bewirken zum einen eine Inotropiezunahme über  $\beta_1$ -Rezeptoren, zum anderen eine  $\alpha$ -adrenerg vermittelte Vasokonstriktion, welche im Antagonismus zu den dopaminerg vermittelten Effekten steht. Aufgrund der beschriebenen unselektiven Wirkung kommt Dopamin nur noch eine zunehmend geringere Bedeutung zu [1].

#### 1.6.4.5. Empfehlungen zum Einsatz von Katecholaminen im kardiogenen Schock

Studien mit dem Ziel eines direkten Vergleiches einzelner Präparate bei Patienten mit kardiogenem Schock existieren bisher nicht, auch ist die Effizienz der häufig gebräuchlichen Kombination mehrerer Katecholamine nicht belegt. Die auf 198 europäischen Intensivstationen an 1.058 Patienten mit Schock unterschiedlicher Ätiologie erhobenen Daten der SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients)-Studie weisen für Erkrankte, die im Laufe ihres Aufenthaltes Dopamin erhielten, gegenüber denjenigen Patienten, die zu keinem Zeitpunkt mit Dopamin behandelt wurden, eine 7 bis 8% höhere Intensivstations- und Krankenhausmortalität auf.

Auch für Adrenalin konnte gezeigt werden, dass die behandelten Patienten eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit im Vergleich zu den nicht mit Adrenalin behandelten Patienten aufwiesen (log rank=14,4,  $p<0,001$ ). In diesem Kontext wurde diskutiert, ob Adrenalin ein Surrogatmarker für die Schwere der Erkrankung ist, d.h. Adrenalin vor allem Patienten erhalten haben, die nicht anderweitig stabilisierbar waren [99].

Ob diese Daten auf Patienten im kardiogenen Schock übertragen werden können, ist jedoch ebenso wenig geklärt wie die Frage, ob die Art der Katecholamintherapie einen Hinweis auf

die Schwere der Erkrankung geben kann. So wurde in einer retrospektiven Analyse an 262 katecholaminbehandelten Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Notwendigkeit einer Therapie mit Adrenalin als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität identifiziert [101].

Ein erster Versuch einer Empfehlung für einen rationalen Einsatz von Katecholaminen im kardiogenen Schock wurde durch die Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft (IAG) der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) unternommen. Die Autoren formulieren hämodynamische Zielgrößen (anzustreben sind ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von  $> 65$  mmHg, ein peripherer Gefäßwiderstand von  $800 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$  und ein Herzindex von  $2,5 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ , entsprechend einem CPO-Wert von  $> 0,6 \text{ W}$ ) und stellen als „Katecholamin der ersten Wahl“ Dobutamin mit seinen positiv inotropen und Nachlast senkenden Wirkungen heraus. Eine Indikation für die Gabe von Noradrenalin wird bei fortbestehender schwerer Hypotonie gesehen, eine Therapie mit Adrenalin sollte nur als „ultima ratio“ bei anderweitig nicht steigerbarer Inotropie erfolgen [1].

In den 2008 erschienenen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für die Behandlung des ST-Elevations-Infarktes werden als Katecholamine Dopamin und Dobutamin jeweils mit einer Klasse-II-Empfehlung bewertet. Dabei favorisieren die Autoren Dobutamin (Klasse-IIA-Empfehlung: Evidenz oder Expertenmeinung sprechen für die Nützlichkeit bzw. Wirksamkeit der Substanz) gegenüber Dopamin (Klasse-IIB-Empfehlung: Nützlichkeit bzw. Wirksamkeit ist weniger gut etabliert) [116]. In den ebenfalls 2008 erschienenen ESC-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung des akuten und chronischen Herzversagens wird zur inotropen Therapie die Gabe von Dobutamin oder Dopamin empfohlen. Als Vasopressor der Wahl gilt Noradrenalin, das nur zum Einsatz kommen soll, wenn die Gabe einer positiv inotrop wirksamen Substanz und von Volumen nicht zu einer ausreichenden Blutdrucksteigerung führt. Adrenalin wird in dieser Stellungnahme nicht als inotrope oder vasopressorische Substanz im kardiogenen Schock empfohlen und sollte als „Rescue-Therapie“ bei Herzstillstand eingesetzt werden [19].

Bis 2008 wurde in der Stationsroutine auf der internistischen Intensivstation 12a der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, bei Patienten mit kardiogenem Schock Adrenalin als Katecholamin der ersten Wahl eingesetzt. Mit Beginn des Jahres 2009 erfolgte in Anpassung an die Leitlinien eine Umstellung der Standardtherapie des kardiogenen Schocks auf die Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin.

### **1.7. Bedeutung des N-terminal pro-Brain natriuretischen Peptids (NTproBNP) für Patienten im kardiogenen Schock**

Das Brain natriuretische Peptid (BNP) ist ein Polypeptidhormon, welches hauptsächlich von Ventrikelkardiomyozyten produziert und ausgeschüttet wird und Vasodilatation und Diurese fördernd sowie die Aldosteron- und Reninfreisetzung hemmend wirkt und somit eine Senkung des arteriellen Blutdrucks erzielt [107].

Darüber hinaus spielt das BNP eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Gesteigerte myokardiale Wandspannung und eine Erhöhung des intravasalen Volumens stellen die Hauptstimuli für die BNP-Ausschüttung dar, wobei zunächst die Vorstufe proBNP ins Blut sezerniert und in Folge in die biologisch aktive Form BNP und den inaktiven Metaboliten N-terminal proBNP (NTproBNP) gespalten wird [12,68]. BNP und NTproBNP dienen als diagnostische Marker für Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion [20,53], wobei die Plasmaspiegel von NTproBNP mit der Schwere der Erkrankung korrelieren, mit dem Outcome assoziiert sind und als „Instrumente“ der Steuerung der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz eingesetzt werden [26,38,92,114].

Die Rolle von NTproBNP als prädiktiver Parameter wurde wiederholt bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris, NSTEMI und STEMI untersucht, hämodynamisch instabile Patienten wurden jedoch im Rahmen der meisten dieser zur Untersuchung des Langzeitoutcomes angelegten Studien ausgeschlossen [11,24,38,39,51,56,57,86,93,118,123].

Anders als für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder hämodynamisch stabile Patienten mit den unterschiedlichen Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms ist für Patienten im kardiogenen Schock die potentielle prognostische Aussagekraft des NTproBNPs noch nicht hinreichend untersucht. Für Patienten mit septischem Schockgeschehen existieren im Gegensatz zum kardiogenen Schock entsprechende Studien, wonach hohe NTproBNP-Plasmaspiegel mit einem schlechten Outcome assoziiert sind [53,94,96,117].

## **1.8. Bedeutung hämodynamischer Variablen für Patienten im kardiogenen Schock**

Das linksventrikuläre Pumpversagen im kardiogenen Schock resultiert in einem Abfall der Ejektionsfraktion und einer konsekutiven Verminderung des durch Ejektionsfraktion und Herzfrequenz determinierten Herzzeitvolumens. Da der mittlere arterielle Blutdruck sich proportional zum Produkt aus systemvaskulärem Widerstand und Herzzeitvolumen verhält, wird als Kompensation des HZV-Abfalls der SVR durch die Gegenregulation des sympathischen Nervensystems mit vasokonstriktivem Effekt erhöht [52].

Durch die systemische Inflammation, welche mit einem erhöhten Anfallen von NO einhergeht, entsteht die gegensätzliche Wirkung in Form einer Vasodilatation mit konsekutivem Abfall des mittleren arteriellen Drucks [13,42].

Beiden pathophysiologischen Mechanismen, d.h. dem des myokardialen Pumpversagens und dem der systemischen inflammatorischen Antwort - und damit auch dem durch den peripheren Widerstand determinierten Blutdruck - trägt das Konzept des „Cardiac power output“ (CPO) Rechnung [18], das sich nach folgender Formel berechnet:

$$\text{CPO} = \text{Herzzeitvolumen} \cdot \text{mittlerer arterieller Druck} \cdot 0,0022 \text{ W}$$

Nach den Daten des SHOCK-Registers besitzt das CPO bei Patienten mit kardiogenem Schock im akuten Myokardinfarkt von allen hämodynamischen Parametern die höchste prognostische Aussagekraft [23].

## **1.9. Fragestellung der Doktorarbeit**

Das Ziel der vorliegenden Promotion war es zu untersuchen, ob die auf der internistischen Intensivstation des UKSH, Campus Lübeck, Anfang des Jahres 2009 stattgehabte Umstellung der Standardtherapie von Adrenalin auf Dobutamin und Noradrenalin bei Patienten im kardiogenen Schock durchführbar und einer alleinigen Therapie mit Adrenalin gleichwertig (oder sogar überlegen) ist.

Die leitliniengerechte Maximaltherapie (perkutane Koronarintervention zur Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Gegenpulsation sowie hämodynamisches Monitoring durch Anlage eines Pulmonalarterienkatheters) kam dabei bei allen untersuchten Patienten zur Anwendung.

Den primären Endpunkt für den Vergleich der beiden mit den verschiedenen Therapieregimen behandelten Patientenkollektive stellte die 30-Tages-Mortalität dar, als

sekundäre Endpunkte wurden der Tod der Patienten innerhalb von 6 Monaten nach Aufnahme bzw. die Lebensqualität nach 6 Monaten definiert.

Zusätzlich sollte an dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv die aus früheren Studien belegte prognostische Aussage des CPO reevaluiert werden und die mögliche prognostische Relevanz des NTproBNPs untersucht werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv, Studiendesign und Gruppeneinteilung**

Die Daten der mit dem neu eingeführten Katecholaminregime (Dobutamin + Noradrenalin) behandelten Patienten (Studienkollektiv) wurden im Zeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010 auf der internistischen Intensivstation 12a der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck erhoben.

Die Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe) bildete ein historisches Kollektiv aus Patienten, die zwischen März 2007 und Dezember 2008 mit Adrenalin als positiv inotrope Substanz behandelt wurden.

Beide Patientenkollektive erfüllten folgende Voraussetzungen:

1. Nachweis eines akuten Myokardinfarktes
2. Ausbildung eines infarktbedingten kardiogenen Schocks
3. Versorgung mittels Akut-PTCA
4. Einsatz einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP)
5. Hämodynamisches Monitoring mittels Pulmonalarterienkatheter

Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde anhand des klinischen Verlaufes, des EKGs bei Aufnahme, des koronarangiographischen Befundes sowie des Verlaufes der laborchemischen Marker für myokardiale Nekrose (Troponin T, Creatinkinase (CK) und Creatinkinase-Isoform CK-MB) gestellt. Hierbei wurde anhand des Aufnahme-EKGs zwischen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterschieden.

Für die Diagnose des kardiogenen Schocks wurden neben der klinischen Präsentation hämodynamische Parameter (reduzierter mittlerer arterieller Druck (MAP), erniedrigtes Herzzeitvolumen (HZV) mit hohem systemischen Gefäßwiderstandsindex (SVRI) trotz ausreichendem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP)) sowie der Laktatspiegel als laborchemischer Marker der gestörten Mikrozirkulation herangezogen.

Für die primär mit Dobutamin und Noradrenalin behandelten Patienten sah die stationsinterne Leitlinie bei nicht anderweitig steigerbarer Inotropie einen Therapiewechsel auf Adrenalin vor.

Als Kriterien für eine nicht anderweitig steigerbare Inotropie wurden eine hämodynamische Instabilität mit Anstieg des Laktat-Plasmaspiegels und Abfall des Herzzeitvolumens und des mittleren arteriellen Blutdrucks bis hin zur Reanimationspflichtigkeit unter steigendem Dobutamin- und/oder Noradrenalinverbrauch definiert.

Unter Berücksichtigung des Vorliegens dieser Kriterien lag die Entscheidung für eine Umstellung der Katecholamintherapie auf Adrenalin im Ermessen der behandelnden Ärzte.

Primärer Endpunkt des Vergleichs der beiden Patientenkollektive stellte der Tod innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme dar, als sekundäre Endpunkte wurden der Tod im Zeitraum von 6 Monaten nach Aufnahme bzw. die retrospektiv erhobene Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt definiert.

Das Versuchsvorhaben wurde der Ethikkommission der Universität zu Lübeck angezeigt und von dieser bewilligt (Aktenzeichen 11-225A).

## 2.2. Basisdaten

Unter Verwendung der Patientenakten wurden die Daten zu Patientenalter, Geschlecht, Gewicht und Größe sowie das Vorliegen der etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, positive Familienanamnese und vorausgegangener Myokardinfarkt erfasst.

Aus Gewicht und Größe wurden Body-Mass-Index (BMI) und Body Surface Area (BSA) mit Hilfe der folgenden Formeln bestimmt:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]} / \text{Größe [m]}^2$$

$$\text{BSA [m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \cdot (\text{Größe [m]} \cdot 100)^{0,725} \cdot 0,007184$$

Ab einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  lag gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die betroffenen Patienten der Risikofaktor Adipositas vor.

Von einer positiven Familienanamnese wurde beim Auftreten eines Myokardinfarkts bei Verwandten 1. Grades vor dem 55. (Männer) bzw. 65. Lebensjahr (Frauen) ausgegangen.

Bei einem Teil der Patienten präsentierte sich der akute Myokardinfarkt primär durch Reanimationspflichtigkeit, welche mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist [98]. Bezüglich dessen wurden aus den Patientenakten Daten über das Auftreten von Reanimationspflichtigkeit, die Beobachtung des Kollapses, die Durchführung einer Laienreanimation, den initialen elektrokardiographisch ermittelten Rhythmus sowie den zeitlichen Ablauf der Reanimation entnommen.

Bei der Betrachtung des initialen Rhythmus wurden Asystolie und pulslose elektrische Aktivität (PEA) gegenüber dem mit einer im Vergleich besseren Prognose einhergehenden Kammerflimmern im Sinne einer dichotomen Variable abgegrenzt [27].

Die Hypoxiezeit wurde als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt des Kollapses und dem Beginn der Herzdruckmassage definiert. Des Weiteren wurde die Dauer der Herzdruckmassage bis zum Wiedererreichen eines spontanen Kreislaufs (return of spontaneous circulation, ROSC) ermittelt.

### **2.3. Koronarangiographie und Koronarintervention**

Bei allen 54 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde schnellstmöglich nach Klinikaufnahme eine Linksherzkatheteruntersuchung mit dem Ziel der Revaskularisierung, welche mittels Ballondilatation und gegebenenfalls Einsatz eines Stents in das betroffene Koronargefäß erfolgte, durchgeführt. Die Entscheidung für eine Stentinsertation mit nachfolgender intravenöser Applikation eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten lag dabei im Ermessen des die Koronarintervention durchführenden Arztes im Herzkatheterlabor.

Mit Hilfe der am UKSH verwendeten Computersoftware „ORBIS“ und „Cardas“ wurde die Zeitspanne zwischen Klinikaufnahme und perkutaner Koronarintervention („Door-to-Balloon“-Zeit) ermittelt.

Die aufgezeichneten Herzkatheterangiogramme wurden zur Erhebung der Daten bezüglich der Lokalisation und des Ausmaßes der koronaren Herzkrankheit (KHK), der linksventrikulären Auswurffraktion, des betroffenen Infarkt- und PTCA-Zielgefäßes sowie des prä- und postinterventionellen Flusses im Infarktgefäß verwendet.

Eine koronare 3-Gefäßerkrankung wurde als koronare Herzkrankheit mit Vorliegen von Stenosen  $\geq 50\%$  in allen drei Koronararterien (RIVA = Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, ACD = Arteria coronaria dextra) definiert, das Vorliegen einer Hauptstammstenose wurde ab einem Stenosegrad von  $\geq 50\%$  als bedeutsam eingestuft.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (unterer Normwert  $> 50\%$ ) wurde mittels Planimetrie im Herzkatheterfilm bestimmt, der linksventrikuläre enddiastolische Druck (oberer Normwert 12 mmHg) wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung invasiv gemessen und nachfolgend dem Herzkatheterprotokoll entnommen.

Der prä- und postinterventionelle Koronarfluss wurde unter Verwendung des in Tabelle 4 erläuterten TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Graduierungssystems quantifiziert [110].

Tabelle 4: TIMI-Gradeinteilung

Grad	Flussverhalten im betroffenen Gefäß
0	Kein anterograde Fluss distal der Stenose
1	Kontrastmittel passiert die Engstelle, erreicht jedoch in einer Sequenz nicht das gesamte Gefäßbett
2	Kontrastmittel passiert die Engstelle und erreicht in einer Sequenz das gesamte Gefäßbett, Flussgeschwindigkeit ist jedoch herabgesetzt
3	Flussgeschwindigkeit über der Stenose und proximal der Stenose ist identisch

Als komplett verschlossenes Infarktgefäß wurde das präinterventionelle Vorliegen eines Koronarflusses vom TIMI-Grad 0 oder 1 definiert. Ein postinterventionell nahezu oder komplett wiederhergestellter Koronarfluss (TIMI 2 oder 3) und das gleichzeitige Vorliegen einer Stenose des Infarktgefäßes von  $\leq 25\%$  stellten die Kriterien einer erfolgreichen Koronarintervention dar.

Anhand des Herzkatheterprotokolls und der Angiogramme wurde zusätzlich ausgewertet, ob eine Revaskularisation durch Stentimplantation von mehr als einem Koronargefäß durchgeführt wurde (Mehrfäß-PTCA).

Zur Identifikation des Infarkt- und primären PTCA-Zielgefäßes wurden das Vorhandensein von Thromben im Gefäßlumen, die Flussverzögerung im betroffenen Gefäß sowie korrespondierende Wandbewegungsstörungen auf Myokardebene herangezogen.

#### 2.4. Hämodynamikmessungen über einen Pulmonalarterienkatheter

Bei allen Patienten erfolgte die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters zwecks kontinuierlichem hämodynamischen Monitoring durch invasive Messung der nachfolgend aufgeführten Parameter: Herzzeitvolumen, zentraler Venendruck (ZVD), arterieller und pulmonalarterieller Blutdruck in der systolischen und diastolischen Phase sowie mittlerer arterieller und mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck, Herzfrequenz (HF) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck.

Ebenso wurde bei allen Patienten eine invasive arterielle Blutdruckmessung durchgeführt.

Die folgende Tabelle gibt die Normwerte der gemessenen Hämodynamikparameter wieder:

Tabelle 5: Normwerte für die Hämodynamikparameter

Parameter	Normwert
Herzzeitvolumen [l/min]	4-7
zentraler Venendruck [mmHg]	0-10
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	70-105
systolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	16-30
diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	4-13
mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	10-22
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	50-100
pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]	6-15

Aus dem Quotienten aus HZV und BSA errechnete sich nach der im Folgenden aufgeführten Formel der Wert für den Herzindex (CI; unterer Normwert 2,5 l/min/m<sup>2</sup>).

$$CI [l/min/m^2] = HZV [l/min] / BSA [m^2]$$

Der systemische Gefäßwiderstandsindex (Normwert zwischen 1.400 und 2.000 dyn·s·m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>) wurde aus dem mittleren arteriellen Druck, dem Herzindex und dem zentralvenösen Druck ermittelt:

$$SVRI [dyn \cdot s \cdot m^2 / cm^5] = (MAP [mmHg] - ZVD [mmHg]) \cdot 80 / CI [l/min/m^2]$$

Die errechneten Größen Cardiac Power Output (CPO; unterer Normwert 1 W) und Cardiac Power Index (CPI; unterer Normwert 0,5 W/m<sup>2</sup>) wurden mit Hilfe der folgenden Formeln aus den mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmten Größen errechnet:

$$CPO [W] = HZV [l/min] \cdot MAP [mmHg] \cdot 0,0022$$

$$CPI [W/m^2] = CI [l/min/m^2] \cdot MAP [mmHg] \cdot 0,0022$$

## 2.5. Laborchemische Analysen

Zur Erfassung der Ausgangssituation vor Beginn der Katecholamintherapie sowie zur Beurteilung des klinischen Verlaufes wurden die nachfolgend aufgelisteten laborchemischen Parameter bestimmt.

Die Messung der Plasmaspiegel von Troponin T, Creatinkinase, Creatinkinase-Isoform CK-MB, C-reaktivem Protein und Kreatinin erfolgte nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie durch das Zentrallabor im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Die Messung des kardialen Strukturproteins Troponin T wurde unmittelbar nach Klinikaufnahme aus den routinemäßig abgenommenen Blutproben durchgeführt. Die Bestimmung erfolgte mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) nach dem Sandwich-Prinzip am Elecsys 2010 Immunoanalyzer (Roche), der Referenzwert zur Definition positiver und negativer Ergebnisse wurde vom Hersteller mit 0,1 µg/l vorgegeben. Bei allen untersuchten Patienten wurden der Stationsroutine folgend serielle Messungen der Enzymaktivität der Creatinkinase (oberer Referenzwert 174 IE/l für Männer und 140 IE/l für Frauen) und ihrer Isoform CK-MB (oberer Referenzwert 23 IE/l) zur Bestimmung des Initialwerts sowie des durch das Infarktgeschehen verursachten Maximalwerts durchgeführt. Die Messungen der CK erfolgten aus Heparin-Plasma mittels Photometrie unter Verwendung des Aeroset Chemistry Analyzer (Abbott) bzw. Architect c 16000 (Abbott). Die CK-MB wurde durch das Verfahren der Immunoinhibition am gleichen Analysegerät bestimmt.

Die Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins wurden initial und im weiteren Verlauf aus routinemäßig während des Klinikaufenthaltes durchgeführten Blutentnahmen bestimmt. Die quantitative Messung erfolgte aus einer Heparin-Plasma-Probe mittels Turbidimetrie unter Einsatz des Aeroset Chemistry Analyzer (Abbott) bzw. Architect c 16000 (Abbott), als oberer Referenzbereich wurde 5mg/l vorgegeben.

Die enzymatische photometrische Bestimmung des initialen Kreatinin-Plasmaspiegels erfolgte aus einer Heparin-Plasma-Probe der Aufnahmeroutine. Als Referenzbereich wurden für männliche Patienten Werte zwischen 45 und 104 µmol/l, für weibliche Patienten Werte zwischen 40 und 84 µmol/l zugrunde gelegt. Für die laborchemische Analyse kamen ebenfalls die Analysegeräte Chemistry Analyzer (Abbott) bzw. Architect c 16000 (Abbott) zum Einsatz.

Aus Kreatinin-Plasmaspiegel, Patientenalter und Körpergewicht wurde zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate die Kreatinin-Clearance mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel errechnet:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = (0,85_{\text{bei Frauen}} \cdot (140 - \text{Patientenalter [Jahre]}) \cdot \text{Körpergewicht [kg]}) / \text{Kreatinin [\mu mol/l]} / 0,82$$

Die Ermittlung des initialen Laktatwerts (oberer Referenzbereich 2,44 mmol/l) erfolgte durch eine aus einer arteriellen Blutgewinnung durchgeführten Blutgasanalyse.

Die Plasmaspiegel des Polypeptidhormons N-terminal proBNP (NTproBNP) wurden aus einer Serum-Probe mittels ECLIA unter Anwendung des Sandwich-Prinzips am Analysegerät Elecsys 2010 Immunoanalyzer (Roche) repetitiv bestimmt.

## 2.6. Medikamentöse Begleittherapie

Alle Patienten erhielten durch den Notarzt oder unmittelbar nach Klinikaufnahme und Diagnosestellung eine intravenös applizierte Initialdosis von 5.000 IE unfraktioniertem Heparin (Liquemin®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspisol®, Bayer Vital AG, Leverkusen, Deutschland) gemäß der leitliniengerechten Therapie des akuten Myokardinfarkts [6,36,115]. Die Therapie mit Acetylsalicylsäure wurde mit einer Dosis von 100 mg pro Tag in oraler Applikationsform dauerhaft fortgeführt.

Die weitere Antikoagulation wurde ebenfalls mit unfraktioniertem Heparin (Liquemin®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) durchgeführt.

Unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes der Patienten oblag die Gabe von weiteren Medikamenten der Entscheidung der behandelnden Ärzte.

Die intravenöse Applikation des Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban (Aggrastat®, MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland) im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung und Intervention erfolgte bei Vorliegen einer hohen Thrombuslast im zu intervenierenden Koronargefäß und lag im Ermessen des die Koronarangiographie durchführenden Arztes.

Im Falle einer Stentimplantation wurden zur Thrombozytenaggregationshemmung neben Acetylsalicylsäure 600 mg Clopidogrel (Iscover®, Bristol-Myers Squibb AG, München, Deutschland) oral verabreicht und die Therapie in Folge mit einer Dosis von 75 mg Clopidogrel täglich fortgesetzt.

Als Postinfarktbehandlung kamen während des weiteren Klinikaufenthaltes gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaften zusätzlich zu den bereits genannten antithrombotisch wirksamen Substanzen  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-II-Subtyp1-Rezeptor-Antagonisten und  $\beta$ -HMG-CoA-Reduktasehemmer zum Einsatz [6,36,115].

## 2.7. Intensivmedizinische Therapie

Anhand der Auswertung der in den Patientenakten enthaltenen Intensivkurven wurde der zeitliche Dosisverlauf der über einen Perfusor intravenös verabreichten Katecholamine erfasst. Berechnet wurde für jeden Patienten der Kumulativverbrauch von Adrenalin und/oder Noradrenalin und Dobutamin für die ersten 12 und 24 Stunden nach Aufnahme.

Im Falle einer Umstellung der Katecholamintherapie von Dobutamin und Noradrenalin auf Adrenalin für Patienten des Studienkollektivs wurde der Zeitpunkt des Therapiewechsels den Intensivkurven entnommen.

Die Verweildauer auf der Intensivstation, die Anzahl der Beatmungstunden, die Dauer der Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP-Stunden), die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration, CVVHDF) sowie das Überleben während des Krankenhausaufenthaltes und gegebenenfalls der Todeszeitpunkt wurden ebenfalls mit Hilfe der Patientenakten bzw. in digitalisierter Form mit Hilfe des Computersystems „ORBIS“ erfasst.

## **2.8. Nachbeobachtung und Follow-up**

Durch einen telefonischen Kontakt wurde der primäre Endpunkt der Studie (Tod des Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme) sowie die sekundären Studienendpunkte Tod innerhalb von 6 Monaten nach Studieneinschluss und Lebensqualität nach 6 Monaten erhoben.

Die Lebensqualität wurde unter Zuhilfenahme eines auf die Thematik des kardiogenen Schocks erweiterten European Quality of Life Questionnaire (EuroQoL) bewertet.

Bei dem von uns verwendeten EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D) handelt es sich um einen semiquantitativen Fragebogen, der 5 Basisbereiche des Lebens umfasst. Zusätzlich beinhaltet unser Fragebogen eine von 0 bis 100 reichende numerische Skala zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands als prozentualer Anteil vom bestdenkbaren Gesundheitszustand (EuroQoL 5 Dimensions visual analog scale, EQ-5D-VAS) [90,108].

Ergänzend wurden nach biographischen Daten, nach weiteren im Verlauf aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen (Klinikaufenthalte, Herz-Kreislauf-Stillstand, ICD (Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator)-Implantation und -Auslösung, Koronarangiographie, Stentimplantation, Bypass-Operation) sowie nach den Herzinsuffizienzkriterien nach NYHA (New York Heart Association) gefragt.

## **2.9. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der zuvor in einer mit Hilfe eines handelsüblichen Datenerfassungsprogrammes (Microsoft Excel™, Version 10.0, Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) erstellten Datensammlung erfolgte unter Verwendung eines kommerziellen Statistikprogramms (Graph Prism für Windows™, Version 3.0, GraphPad Software Inc., San Diego CA, USA).

Alle kontinuierlichen Variablen wurden als reelle Zahlen mit einer jeweils für die entsprechenden Parameter angemessenen Genauigkeit, alle diskreten Variablen als ganze Zahlen dargestellt. Für kontinuierliche Variablen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt, für alle diskreten Variablen erfolgte die absolute sowie relative Häufigkeitsbestimmung.

Zur Analyse diskreter Merkmale bezüglich Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, Differenzen kontinuierlicher Parameter wurden mittels Mann-Whitney U-Test untersucht.

Die Kaplan-Meier-Methode kam zur Erstellung kumulativer Überlebenskurven für die Zeiträume 30 Tage und 6 Monate zur Anwendung.

Als statistisches Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Auswertungen ein zweiseitiger p-Wert von  $p < 0,05$  definiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Studiengruppe und Kontrollgruppe

Im Zeitraum von März 2007 bis Dezember 2008 wurden an der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 27 Patienten mit kardiogenem Schock in Folge eines akuten Koronarsyndroms unter Berücksichtigung der in 2.1. genannten Einschlusskriterien aufgenommen. Diese 27 Patienten wurden retrospektiv identifiziert und als Kontrollgruppe definiert. Das Studienkollektiv bestand aus den Patienten, die ab 2009 unter identischen Einschlusskriterien bis zum Erreichen einer zur Kontrollgruppe identischen Patientenanzahl von 27 aufgenommenen wurden. Die Basisdaten des Gesamtkollektivs, der Kontroll- und der Studiengruppe sind in Tabelle 6 aufgeführt:

Tabelle 6: Basisdaten des Gesamtkollektivs, der Kontroll- und der Studiengruppe

Parameter	Gesamtkollektiv n=54	Kontrollgruppe n=27	Studiengruppe n=27	p- Wert*
Alter [Jahre]	66,20 ± 12,99	66,37 ± 10,77	66,04 ± 15,09	0,9259
männliches Geschlecht [n (%)]	46 (85,2)	24 (88,9)	22 (81,5)	0,4436
Körpergröße [m]	1,76 ± 0,09	1,78 ± 0,09	1,74 ± 0,09	0,1277
Körpergewicht [kg]	85,98 ± 15,80	87,19 ± 17,70	84,78 ± 13,87	0,5804
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,66 ± 4,13	27,42 ± 4,67	27,90 ± 3,59	0,5448
BSA [m <sup>2</sup> ]	2,02 ± 0,21	2,04 ± 0,23	1,99 ± 0,20	0,2292
aktuell STEMI [n (%)]	33 (61,1)	16 (59,3)	17 (63,0)	0,7801
aktuell NSTEMI [n (%)]	21 (38,9)	11 (40,7)	10 (37,0)	0,7801
aktuell prähospital Reanimation [n (%)]	29 (53,7)	17 (63,0)	12 (44,4)	0,1724
arterieller Hypertonus [n (%)]	47 (87,0)	23 (85,2)	24 (88,9)	0,4133
Hyperlipoproteinämie [n (%)]	31 (57,4)	17 (63,0)	14 (51,9)	0,5007
Diabetes mellitus [n (%)]	30 (55,6)	13 (48,1)	17 (63,0)	0,2056
Nikotinabusus [n (%)]	24 (44,4)	12 (44,4)	12 (44,4)	0,9005
positive Familienanamnese [n (%)]	6 (11,1)	5 (18,5)	1 (3,7)	0,0919
vorheriger Myokardinfarkt [n (%)]	17 (31,5)	10 (37,0)	7 (25,9)	0,4304

\* Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

Ein Teil der Patienten gelangte nach einer prähospital durchgeführten Reanimation zur Aufnahme. Die prognostisch relevanten Basisdaten zur Reanimation für die entsprechenden Patientenuntergruppen wurden in Tabelle 7 zusammengestellt:

Tabelle 7: Basisdaten zur Reanimation

Parameter	Kontrollgruppe n=17	Studiengruppe n=12	p-Wert
Kollaps beobachtet [n (%)]	16 (94,1)	10 (83,3)	0,3476
Laienreanimation [n (%)]	4 (23,5)	4 (33,3)	0,5607
initialer Rhythmus			
Kammerflimmern [n (%)]	14 (82,4)	7 (58,3)	0,1541
PEA/Asystolie [n (%)]	3 (17,6)	5 (41,7)	0,1541
Hypoxiezeit [min]*	5,47 ± 5,46	3,25 ± 4,75	0,2682
Dauer der Reanimation bis ROSC [min]	25,9 ± 24,4	29,44 ± 25,06	0,7577

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

\*Mittelwert ausgenommen der Patienten mit unbeobachtetem Kollaps

Sowohl in Hinblick auf die allgemeinen Basisdaten als auch in Hinblick auf die Daten zur Reanimation gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

### 3.2. Linksherzkatheterbefund und Intervention

Bei allen 54 Patienten wurde gemäß den Einschlusskriterien für die vorliegende Auswertung eine Linksherzkatheteruntersuchung mit dem Ziel der Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durchgeführt. Die Daten und Befunde der Koronarangiographie und nachfolgenden Koronarintervention sind in Tabelle 8 aufgeführt:

Tabelle 8: Koronarangiographie und Katheterintervention

Parameter	Gesamtkollektiv n=54	Kontrollgruppe n=27	Studiengruppe n=27	p-Wert
3-Gefäß-KHK [n (%)]	37 (68,5)	20 (74,1)	17 (63,0)	0,3794
Hauptstammstenose $\geq 50\%$ [n (%)]	14 (25,9)	7 (25,9)	7 (25,9)	1,0000
RIVA-Stenose $\geq 75\%$ [n (%)]	44 (81,5)	23 (85,2)	21 (77,8)	0,4835
Ejektionsfraktion [%]	28,35 $\pm$ 11,35	28,8 $\pm$ 10,10	27,9 $\pm$ 12,66	0,4617
LVEDP [mmHg]	28,12 $\pm$ 8,54	31,12 $\pm$ 8,57	23,94 $\pm$ 6,71	< 0,01*
komplett verschlossenes Infarktgefäß [n (%)]	37 (68,5)	18 (66,7)	19 (70,4)	1,000
Infarktgefäß				
Hauptstamm [n (%)]	4 (7,4)	3 (11,1)	1 (3,7)	0,2987
RIVA [n (%)]	27 (50,0)	13 (48,1)	14 (51,9)	0,7855
RCX [n (%)]	10 (18,5)	5 (18,5)	5 (18,5)	1,0000
ACD [n (%)]	11 (20,4)	5 (18,5)	6 (22,2)	0,7355
Nicht bestimmbar [n (%)]	2 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	1,0000
versuchte PTCA [n (%)]	50 (92,6)	25 (92,6)	25 (92,6)	1,000
erfolgreiche PTCA [n (%)]	46 (85,2)	23 (85,2)	23 (85,2)	1,000
Mehrgefäß-PTCA [n (%)]	11 (20,4)	6 (22,2)	5 (18,5)	0,7884
Door-to-Balloon-Zeit [min]	150,5 $\pm$ 254,3	175,2 $\pm$ 327,8	117,7 $\pm$ 92,8	0,2916

Angabe der Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

Die Mehrheit der Patienten beider Gruppen hatte eine Mehrgefäßerkrankung mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bei komplett verschlossenem Infarktgefäß. Bei in etwa der Hälfte der Patienten wurde der RIVA als das Infarktgefäß identifiziert. Ein Großteil der Patienten konnte im Rahmen der Linksherzkatheterisierung erfolgreich revaskularisiert werden. Auffallend war ein deutlich höherer linksventrikulärer enddiastolischer Druck in der mit Adrenalin behandelten Kontrollgruppe.

### 3.3. Invasiv bestimmte hämodynamische Parameter

Alle Patienten erhielten nach der Koronarangiographie auf der Intensivstation einen Pulmonalarterienkatheter zur Bestimmung der invasiven Hämodynamik. Ebenso wurde bei allen Patienten eine invasive arterielle Blutdruckmessung durchgeführt. Die initial nach der

Katheterintervention abgeleiteten Hämodynamikwerte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 9: Hämodynamikparameter

Parameter	Gesamtkollektiv n=54	Kontrollgruppe n=27	Studiengruppe n=27	p-Wert*
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	92,31 ± 22,61	93,19 ± 16,82	91,44 ± 27,52	0,8627
systolischer arterieller Blutdruck [mmHg]	105,4 ± 17,24	108,6 ± 16,1	102,3 ± 18,1	0,0900
diastolischer arterieller Blutdruck [mmHg]	56,11 ± 13,86	62,11 ± 13,49	50,11 ± 11,62	<0,001**
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	74,81 ± 12,59	78,67 ± 12,97	70,96 ± 11,15	<0,05*
zentraler Venendruck [mmHg]	12,78 ± 4,74	12,93 ± 4,50	12,63 ± 5,05	0,6905
systolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	40,43 ± 11,48	45,00 ± 11,85	35,85 ± 9,214	<0,01*
diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	23,69 ± 7,21	25,70 ± 7,86	21,67 ± 5,97	<0,05*
mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	30,26 ± 8,02	33,00 ± 8,32	27,52 ± 6,80	<0,05*
pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]	23,44 ± 7,69	26,81 ± 8,06	17,67 ± 5,65	< 0,01*
Herzzeitvolumen [l/min]	4,17 ± 0,154	4,38 ± 1,52	3,95 ± 1,71	0,1536
Herzindex [ $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ]	2,06 ± 0,73	2,12 ± 0,63	1,99 ± 0,83	0,1945
systemischer Gefäßwiderstandsindex [ $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ]	2750 ± 1236	2831 ± 1486	2669 ± 944	1,0000
Cardiac Power Output [W]	0,70 ± 0,31	0,77 ± 0,31	0,63 ± 0,29	0,0748
Cardiac Power Index [ $\text{W}/\text{m}^2$ ]	0,34 ± 0,13	0,37 ± 0,12	0,32 ± 0,14	0,0901

\* Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Die klinische Diagnose des kardiogenen Schocks widerspiegelnd zeigten die invasiv gemessenen Hämodynamikparameter bei beiden Patientengruppen ein erniedrigtes Herzzeitvolumen, einen erhöhten systemischen Gefäßwiderstand sowie einen erhöhten Füllungsdruck. In der mit Adrenalin behandelten Gruppe waren sowohl die systemarteriellen als auch die pulmonalarteriellen Blutdruckwerte höher als die der mit dem Noradrenalin-Dobutamin-Regime behandelten Patienten.

In Übereinstimmung mit den Linksherzkatheterbefunden zeigten auch die Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter erhöhte pulmonalkapilläre Verschlussdrücke.

### 3.4. Laborchemische Parameter

Die Messwerte der laborchemischen Untersuchungen bei Aufnahme bzw. die korrespondierenden Maximalwerte („max“) für ausgewählte Parameter sind für das Gesamtkollektiv, die Kontroll- und die Studiengruppe in Tabelle 10 zusammengefasst:

Tabelle 10: Laborchemische Parameter (Gesamtkollektiv, Kontroll- und Studiengruppe)

Parameter	Gesamtkollektiv n=54	Kontrollgruppe n=27	Studiengruppe n=27	p-Wert*
Troponin T bei Aufnahme [µg/l]	1,81 ± 3,81	2,50 ± 4,81	1,13 ± 2,35	0,0654
CK bei Aufnahme [U/l]	551,3 ± 742,5	538 ± 750	564 ± 750	0,9379
CK-MB bei Aufnahme [U·l <sup>-1</sup> ]	73,89 ± 88,85	85 ± 114	62 ± 53	0,3547
CK max [U/l]	4868 ± 6130	6112 ± 8154	3624 ± 2629	0,2536
CK-MB max [U/l]	388,9 ± 353,7	447 ± 372	330 ± 330	0,2572
CRP bei Aufnahme [mg/l]	25,31 ± 39,63	27,19 ± 35,48	23,42 ± 43,99	0,2428
CRP max [mg/l]	173,2 ± 87,98	197,2 ± 88,1	149,2 ± 82,6	<0,05*
Kreatinin bei Aufnahme [µmol/l]	146,1 ± 143,4	126,60 ± 67,35	165,70 ± 191,30	0,3684
Kreatinin-Clearance bei Aufnahme [ml/min]	73,04 ± 35,73	71,96 ± 32,94	74,12 ± 38,92	0,6907
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	6,44 ± 3,90	6,77 ± 3,47	6,11 ± 4,35	0,3191

\*Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe  
Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Bereits bei Aufnahme bestanden in beiden Patientengruppen im Mittel erhöhte Werte für die kardialen Nekrosemarker (Troponin T, CK, CK-MB). Auch die Aufnahmewerte für das C-reaktive Protein, Laktat und Kreatinin waren für beide Gruppen gegenüber den Normwerten erhöht.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich lediglich für den maximal erreichten CRP-Plasmaspiegel, der in der mit Adrenalin behandelten Patientengruppe höher lag.

Bei der Mehrzahl der Patienten wurden die Plasmaspiegel von NTproBNP zum Aufnahmezeitpunkt und im Verlauf bestimmt. Die daraus resultierenden NTproBNP-Verläufe sind in Abbildung 3 dargestellt.

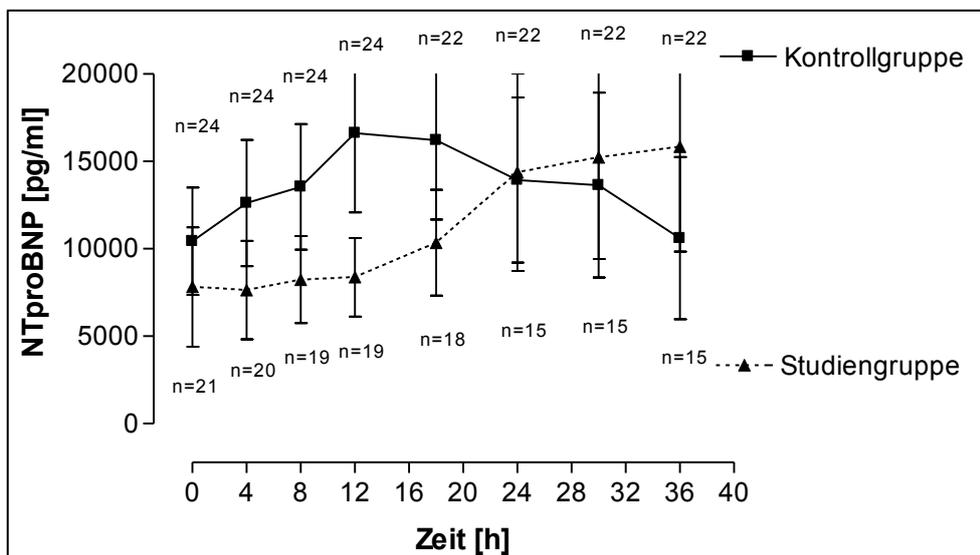


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf des NTproBNP-Plasmaspiegels für Kontroll- und Studiengruppe

NTproBNP: Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung [pg/ml] für den Zeitraum 0-40 Stunden

Kontrollgruppe: Adrenalin

Studiengruppe: Dobutamin + Noradrenalin

Bei allen Patienten wurden erheblich erhöhte NTproBNP-Plasmaspiegel gefunden (Normwert altersabhängig, obere Grenze maximal 526 pg/ml). Dabei lagen in der mit Adrenalin behandelten Patientengruppe die in den ersten 24 Stunden gemessenen mittleren Plasmaspiegel tendenziell über denen der mit Noradrenalin und Dobutamin behandelten Patienten.

### 3.5. Intensivmedizinische Therapie

Die Auswertung bezüglich der bei den Patienten durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen sind für das Gesamtkollektiv, die Kontroll- und die Studiengruppe in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 11: Intensivmedizinische Therapie

Parameter	Gesamtkollektiv	Kontrollgruppe	Studiengruppe	p-Wert*
Verweildauer Intensivstation alle Patienten [d]	10,30 ± 6,85 (n=54)	11,63 ± 7,37 (n=27)	8,96 ± 6,13 (n=27)	0,2357
Verweildauer Intensivstation Überlebende [d]	12,68 ± 5,81 (n=37)	14,05 ± 6,72 (n=20)	11,06 ± 4,16 (n=17)	0,2223
Verweildauer Intensivstation Verstorbene [d]	5,12 ± 6,13 (n=17)	4,71 ± 4,11 (n=7)	5,40 ± 7,44 (n=10)	1,0000
Dauer der IABP-Behandlung [h]	46,27 ± 30,68 (n=54)	43,72 ± 19,40 (n=27)	48,81 ± 39,10 (n=27)	0,8968
CVVHDF [n (%)]	22 (40,7)	15 (55,6)	7 (25,9)	0,1626
Maschinelle Beatmung [n (%)]	52 (96,3)	27 (100)	25 (92,6)	0,1495
Beatmungsdauer alle Patienten [h]	164,3 ± 129,9 (n=54)	190,5 ± 136,4 (n=27)	138,0 ± 120,0 (n=27)	0,1691
Beatmungsdauer Überlebende [h]	199,0 ± 112,9 (n=37)	229,8 ± 127,9 (n=20)	162,7 ± 81,7 (n=17)	0,2862
Beatmungsdauer Verstorbene [h]	88,7 ± 135,6 (n=17)	78,0 ± 94,1 (n=7)	96,2 ± 163,1 (n=10)	0,8125

\* Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

Die aufgeführten Daten beschreiben ein schwer erkranktes Patientengut mit der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung für fast alle Patienten und einer Nierenersatztherapie bei über einem Drittel der Patienten. Tendenziell war die Verweildauer auf der Intensivstation sowie die Beatmungsdauer in der Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die Dauer der maschinellen Kreislaufunterstützung durch eine IABP unterschied sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht.

### 3.6. Wechsel des Katecholaminregimes von Dobutamin und Noradrenalin auf Adrenalin

Bei allen 27 Patienten der Kontrollgruppe kam im Rahmen der Katecholamintherapie ausschließlich Adrenalin zum Einsatz.

Nach der Umstellung der standardmäßigen Katecholamintherapie des kardiogenen Schocks auf Dobutamin und Noradrenalin konnten anfänglich alle 27 beobachteten Patienten der Studiengruppe mit der neuen Kombination behandelt werden.

Im weiteren Verlauf (im Mittel nach  $8,29 \pm 9,18$  Stunden) wurde bei 7 Patienten aufgrund des Vorliegens der in 2.1. aufgeführten Kriterien eine Umstellung der Katecholamintherapie auf Adrenalin durchgeführt.

Für die beiden dadurch entstehenden Subgruppen innerhalb des neuen Behandlungsregimes „Patienten mit ausschließlicher Dobutamin-Noradrenalin-Therapie (Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel)“ und „Patienten mit Wechsel auf Adrenalin-Therapie (Studiengruppe mit Katecholaminwechsel)“ wurden alle untersuchten Parameter getrennt in Tabelle 12 einander gegenüber gestellt.

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Subgruppen des Studienkollektivs „Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel“ und „Studiengruppe mit Katecholaminwechsel“

Parameter	Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel (n=20)	Studiengruppe mit Katecholaminwechsel (n=7)	p-Wert
Alter [Jahre]	64,35 ± 15,80	70,86 ± 12,64	0,3192
männliches Geschlecht [n (%)]	18 (90,0)	4 (57,1)	0,05
Körpergröße [m]	1,77 ± 0,09	1,67 ± 0,05	<0,01*
Körpergewicht [kg]	86,45 ± 14,83	80,00 ± 10,08	0,2341
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,65 ± 3,86	28,63 ± 2,80	0,5067
BSA [m <sup>2</sup> ]	2,03 ± 0,21	1,89 ± 0,13	<0,05*
aktuell STEMI [n (%)]	12 (60,0)	5 (71,2)	0,6784
aktuell NSTEMI [n (%)]	8 (40,0)	2 (28,6)	0,6784
arterieller Hypertonus [n (%)]	18 (90,0)	6 (85,7)	0,7562
Hyperlipoproteinämie [n (%)]	10 (50,0)	4 (57,1)	0,7448
Diabetes mellitus [n (%)]	13 (65,0)	4 (57,1)	0,7110
Nikotinabusus [n (%)]	10 (50,0)	2 (28,6)	0,3261

positive Familienanamnese [n (%)]	1 (5,0)	0 (0)	0,5245
vorheriger Myokardinfarkt [n (%)]	5 (25,0)	2 (28,6)	1,0000
Aktuell prähospitale Reanimation [n (%)]	9 (45,0)	3 (42,9)	0,9218
3-Gefäß-KHK [n (%)]	12 (60,0)	5 (71,2)	0,5900
Hauptstammstenose $\geq 50\%$ [n (%)]	4 (20,0)	3 (42,9)	0,2350
RIVA-Stenose $\geq 75\%$ [n (%)]	15 (75,0)	6 (85,7)	0,5573
Ejektionsfraktion [%]	28,40 $\pm$ 13,40	26,43 $\pm$ 11,07	0,9779
LVEDP [mmHg]	24,60 $\pm$ 6,70	20,67 $\pm$ 7,02	0,4770
komplett verschlossenes Infarktgefäß [n (%)]	14 (70,0)	5 (71,2)	0,9432
Zielgefäß			
Hauptstamm [n (%)]	1 (5,0)	0 (0)	0,5245
RIVA [n (%)]	8 (40,0)	6 (85,7)	<0,05*
RCX [n (%)]	5 (25,0)	0 (0)	0,1428
ACD [n (%)]	5 (25,0)	1 (14,3)	0,5573
Nicht bestimmbar [n (%)]	1 (5,0)	0 (0)	0,5245
versuchte PTCA [n (%)]	18 (90,0)	7 (100,0)	0,3846
erfolgreiche PTCA [n (%)]	16 (80,0)	7 (100,0)	0,1998
Mehrgefäß-PTCA [n (%)]	3 (15,0)	2 (28,6)	0,4263
Door to Balloon Zeit [min]	126,9 $\pm$ 101,3	85,3 $\pm$ 51,1	0,5239
Herzfrequenz [min <sup>-1</sup> ]	88,0 $\pm$ 28,7	101,3 $\pm$ 22,7	0,2568
systolischer arterieller Blutdruck [mmHg]	105,3 $\pm$ 18,7	93,7 $\pm$ 13,9	0,2031
diastolischer arterieller Blutdruck [mmHg]	51,10 $\pm$ 11,35	47,29 $\pm$ 12,83	0,5427
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	72,85 $\pm$ 10,34	65,57 $\pm$ 12,43	0,1352
zentraler Venendruck [mmHg]	12,25 $\pm$ 5,54	13,71 $\pm$ 3,35	0,2929
systolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	36,70 $\pm$ 9,52	33,43 $\pm$ 8,46	0,4890
diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	21,05 $\pm$ 5,59	23,43 $\pm$ 7,14	0,3749

mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck [mmHg]	27,40 ± 6,74	27,86 ± 7,51	0,9779
pulmonalkapillärer Verschlussdruck [mmHg]	19,40 ± 5,33	22,00 ± 6,53	0,2805
Herzzeitvolumen[l/min]	4,13 ± 1,68	3,46 ± 1,82	0,2807
Herzindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,04 ± 0,81	1,85 ± 0,92	0,5246
systemischer Gefäßwiderstandsindex [dyn·s·m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> ]	2712 ± 995	2549 ± 841	0,6782
Cardiac Power Output [W]	0,66 ± 0,26	0,54 ± 0,38	0,1753
Cardiac Power Index [W/m <sup>2</sup> ]	0,33 ± 0,12	0,29 ± 0,19	0,3912
Troponin T bei Aufnahme [µg/l]	0,45 ± 0,59	3,06 ± 4,12	0,2567
CK bei Aufnahme [U/l]	447,7 ± 583,2	896,7 ± 1088,0	0,6782
CK-MB bei Aufnahme [U/l]	49,90 ± 37,52	98,14 ± 76,68	0,1583
CK max [U/l]	3850 ± 3010	2978 ± 781	0,9779
CK-MB max [U/l]	354,6 ± 378,9	261,1 ± 103,8	0,9779
CRP bei Aufnahme [mg/l]	16,12 ± 23,72	44,29 ± 73,91	0,1278
CRP max [mg/l]	144,6 ± 72,1	162,2 ± 113,2	0,5992
Kreatinin bei Aufnahme [µmol/l]	158,6 ± 184,8	186,0 ± 223,0	0,5246
Kreatinin-Clearance bei Aufnahme [ml/min]	78,62 ± 36,84	63,41 ± 46,48	0,1936
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	6,30 ± 3,95	5,59 ± 5,60	0,4183
CVVHDF [n (%)]	7 (35,0)	3 (42,9)	0,7110

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

Der einzige statistisch signifikante Unterschied zwischen Studiengruppe mit Katecholaminwechsel und Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel war der, dass bei einem größeren Anteil von Patienten aus der Untergruppe mit Katecholaminwechsel ein Vorderwandinfarkt mit dem RIVA als Infarktgefäß vorlag.

Hinsichtlich der anderen verglichenen Parameter ergab sich ein Trend bezüglich einer ungünstigeren Hämodynamik (niedrigere Werte für Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzindex, Cardiac Power Output und Cardiac Power Index) sowie einer

ungünstigeren Laborkonstellation (höhere kardiale Marker, höheres CRP und Kreatinin) bei den Patienten mit Umstellung auf Adrenalin.

Betrachtet man die NTproBNP-Verläufe getrennt für die beiden Gruppen mit Beibehaltung des Katecholaminregimes und mit Wechsel auf Adrenalin zeigt sich ein nahezu konstanter Verlauf der NTproBNP-Spiegel in der Gruppe der Patienten ohne Katecholaminwechsel während in der Patientengruppe, die mit Adrenalin weiterbehandelt wurde, die NTproBNP-Plasmaspiegel kontinuierlich anstiegen.

Für die Abnahmezeitpunkte 18 Stunden ( $p= 0,0021$ ), 24 Stunden ( $p= 0,0263$ ), 30 Stunden ( $p= 0,0261$ ) und 36 Stunden ( $p= 0,0215$ ) wurde eine deutliche statistische Signifikanz zwischen den beiden Untergruppen erreicht.

Die Untersuchung des NTproBNP-Verlaufs für die beiden Untergruppen des Studienkollektivs ist in der folgenden Graphik dargestellt:

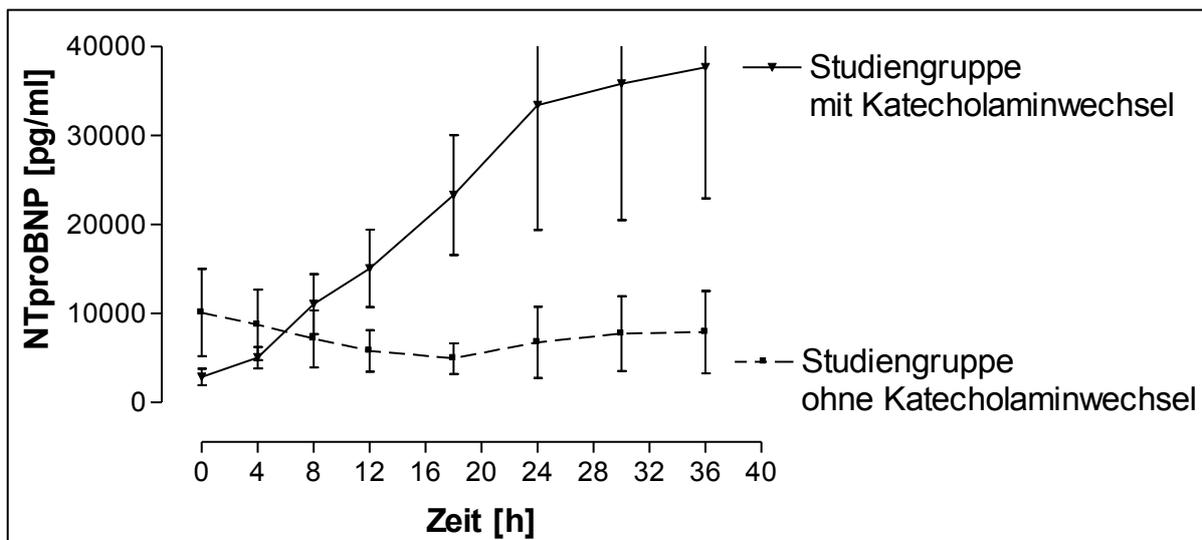


Abb. 4: Zeitlicher NTproBNP-Verlauf der Studiengruppe mit Katecholaminwechsel und der Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel

NTproBNP: Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung [pg/ml] für den Zeitraum 0-40 Stunden

Studiengruppe mit Katecholaminwechsel: Dobutamin + Noradrenalin, Wechsel auf Adrenalin

Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel: Dobutamin + Noradrenalin

In Tabelle 13 ist die kumulative Katecholamindosis der ersten 12 bzw. 24 Stunden nach Therapiebeginn für die Kontrollgruppe sowie die Studiengruppe mit den beiden Subgruppen Patienten ohne Katecholaminwechsel und Patienten mit Katecholaminwechsel dargestellt.

Tabelle 13: Kumulative Katecholamindosis

Katecholamin	Kontroll- gruppe n=27	Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel n=20	Studiengruppe mit Katecholaminwechsel n=7	p-Wert
Adrenalin bis 12h [mg]	26,98 ± 22,03	-	38,46 ± 44,49	0,9830
Adrenalin bis 24h [mg]	55,24 ± 46,09	-	78,86 ± 75,21	0,7983
Dobutamin bis 12h [mg]	-	443,7 ± 257,6	357,9 ± 360,8	0,7948
Dobutamin bis 24h [mg]	-	859,1 ± 395,2	542,9 ± 409,9	0,0829
Noradrenalin bis 12h [mg]	-	10,25 ± 12,17	21,06 ± 27,78	0,6431
Noradrenalin bis 24h [mg]	-	26,77 ± 25,98	43,33 ± 48,16	0,6028

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Die 7 Patienten der Studiengruppe, bei denen einen Katecholaminwechsel auf Adrenalin durchgeführt wurde, erhielten in den ersten 12 bzw. 24 Stunden eine tendenziell höhere Noradrenalingesamtdosis als die Patienten, bei denen das Dobutamin-Noradrenalin-Regime fortgeführt wurde.

Obwohl die Adrenalingabe in der Subgruppe mit Katecholaminwechsel im Mittel nach 8,29 ± 9,18 Stunden begonnen wurde, erhielten diese Patienten in den ersten 12 bzw. 24 Stunden eine tendenziell höhere Adrenalingesamtdosis als die Patienten der von Beginn an mit Adrenalin behandelten Kontrollgruppe. Diese in der Tendenz vorhandenen Unterschiede in den kumulativen Katecholamindosen erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

### 3.7. 30-Tages-Mortalität

Für alle 54 Patienten konnten Daten für den Zeitraum von 30 Tagen nach dem Infarkt ereignis erhoben werden. In diesem Zeitraum verstarben sowohl in der Kontroll- als

auch in der Studiengruppe jeweils 11 Patienten (40,7%,  $p=1,0000$ ). Die mittlere Überlebensdauer der Patienten nach Klinikaufnahme betrug  $8,6 \pm 8,3$  Tage in der Kontrollgruppe bzw.  $5,4 \pm 7,4$  Tage in der Studiengruppe ( $p= 0,4162$ ).

Der zeitliche Verlauf des Überlebens bis zum 30. Tag ist anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abbildung 5 dargestellt.

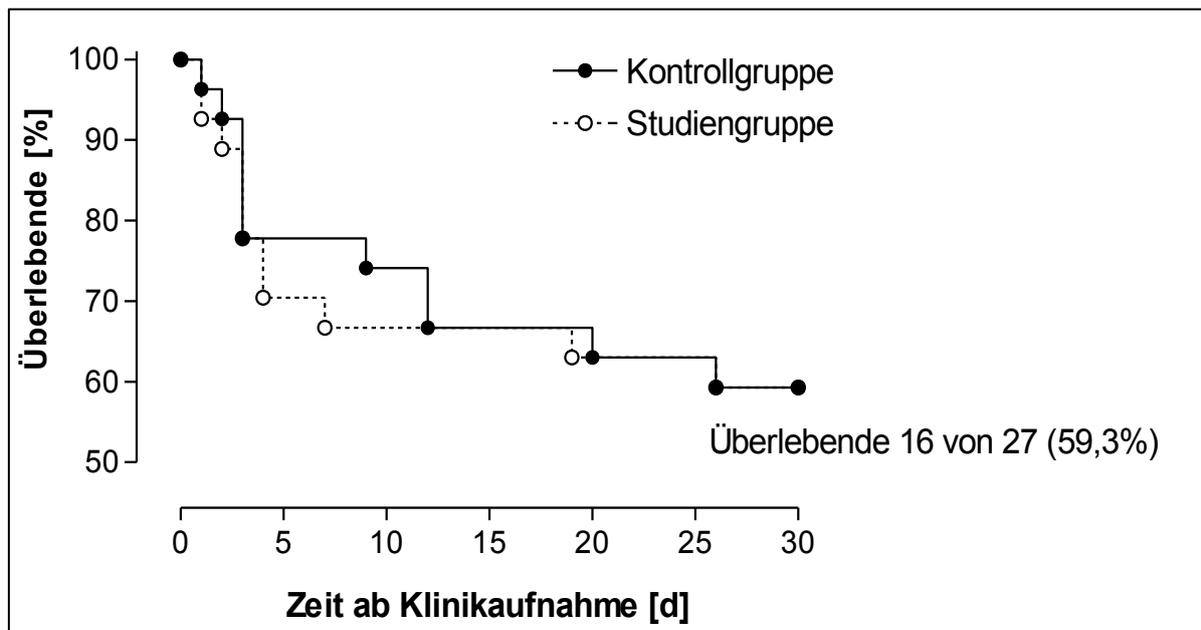


Abb. 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve über den Zeitraum von 30 Tagen nach Infarkt ereignis.

Darstellung des prozentualen Anteils überlebender Patienten für den Zeitraum 0-30 Tage

Kontrollgruppe (durchgezogene Linie): Adrenalin

Studiengruppe (unterbrochene Linie): Dobutamin + Noradrenalin

Werden die initial mit der Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin behandelten Patienten bezüglich ihres Überlebens analysiert, zeigen unsere Daten, dass die 30-Tages-Mortalität für die 7 Patienten, bei denen ein Wechsel des Katecholaminregimes auf Adrenalin durchgeführt wurde, 85,7% (6 von 7 Patienten) betrug. Dahingegen fand sich bei den Patienten unter Beibehaltung des Katecholaminregimes eine Mortalitätsrate von nur 25,0% (5 von 20 Patienten) fand ( $p<0,01^*$ ). (Abb. 6)

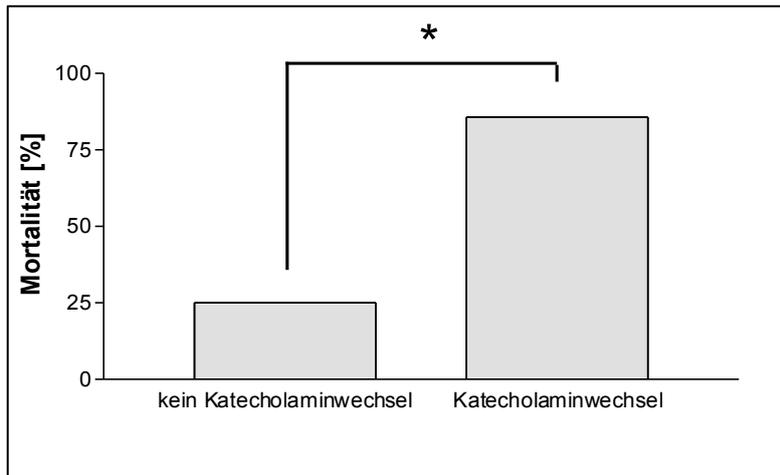


Abb. 6: Zusammenhang zwischen Wechsel des Katecholaminregimes in der Studiengruppe und 30-Tages-Mortalität

Darstellung der 30-Tages-Mortalität [%] für die Studiengruppe mit Katecholaminwechsel und die Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel

Studiengruppe mit Katecholaminwechsel: Dobutamin + Noradrenalin, Wechsel auf Adrenalin

Studiengruppe ohne Katecholaminwechsel: Dobutamin + Noradrenalin

### 3.8. 6-Monats-Mortalität

Durch telefonische Nachbefragung von Patienten, Angehörigen oder Hausärzten wurde das Überleben zum Zeitpunkt 6 Monate nach dem Infarkt ereignis mit kardiogenem Schock erfahren. Dabei konnten in jeder Gruppe 13 (81,3%) von 16 Patienten, die den primären Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen überlebt hatten, kontaktiert werden. In 2 Fällen in der Kontrollgruppe und 3 Fällen in der Studiengruppe wurde der Hausarzt erreicht. In der Kontrollgruppe konnte 1 Patient nicht kontaktiert werden und wurde daher als Tod an Tag 31 gewertet.

Die 6-Monats-Mortalität wurde in der nachfolgenden Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Es zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz (17 (63,0%) Patienten vs. 12 (44,4%) Patienten;  $p = 0,1724$ ) für eine niedrigere 6-Monats-Mortalität in der Gruppe der Patienten, die mit der Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin behandelt wurden.

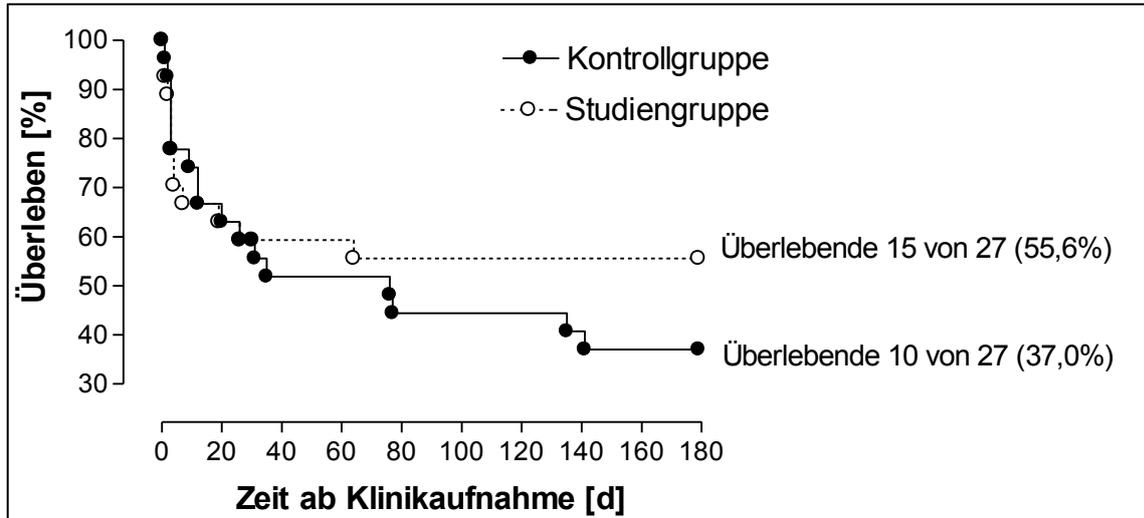


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

Darstellung des prozentualen Anteils überlebender Patienten für den Zeitraum 0-6 Monate

Kontrollgruppe (durchgezogene Linie): Adrenalin

Studiengruppe (unterbrochene Linie): Dobutamin + Noradrenalin

### 3.9. Lebensqualität nach 6 Monaten

Die Lebensqualität 6 Monate nach Infarkt ereignis konnte bei den Patienten erhoben werden, bei denen ein persönlicher Telefonkontakt mit ihnen oder ihren Angehörigen zustande kam. Dies betrifft in der Studiengruppe 12 Patienten und in der Kontrollgruppe 8 Patienten.

Die semiquantitative Auswertung zu den 5 nach dem EQ-5D abgefragten Gesichtspunkten der Lebensqualität ist in Tabelle 14 aufgeführt. Dabei bezeichnen die jeweils aufgeführten 3 Antwortmöglichkeiten das Ausmaß der Einschränkung im täglichen Leben:

1 = keine Einschränkung

2 = mäßige Einschränkung

3 = starke Einschränkung

Tabelle 14: Lebensqualität nach 6 Monaten (nach EQ-5D)

Parameter	Gesamtkollektiv n=20	Kontrollgruppe n=8	Studiengruppe n=12	p-Wert*
Mobilität				
1 [n (%)]	19 (95,0)	7 (87,5)	12 (100,0)	0,4000
2 [n (%)]	1 (5,0)	1 (12,5)	0 (0 ,0)	0,4000
3 [n (%)]	0 (0 ,0)	0 (0 ,0)	0 (0 ,0)	1,0000

Selbstständigkeit				
1 [n (%)]	17 (85,0)	6 (75,0)	11 (91,7)	0,5368
2 [n (%)]	3 (15,0)	2 (25,0)	1 (8,3)	0,5368
3 [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0000
Alltag				
1 [n (%)]	12 (60,0)	4 (50,0)	8 (66,7)	0,6479
2 [n (%)]	6 (30,0)	3 (37,5)	3 (25,0)	0,6424
3 [n (%)]	2 (10,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	0,7609
Schmerzen				
1 [n (%)]	15 (75,0)	7 (87,5)	8 (66,7)	0,6027
2 [n (%)]	3 (15,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	0,7982
3 [n (%)]	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	0,2235
Angst				
1 [n (%)]	14 (70,0)	5 (62,5)	9 (75,0)	0,5501
2 [n (%)]	3 (15,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	0,7982
3 [n (%)]	3 (15,0)	2 (25,0)	1 (8,3)	0,3065

\* Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe

Angabe der Daten als Absolutwert (relative Häufigkeit)

Die Mehrheit der befragten Patienten ordnete sich bezogen auf die 5 abgefragten Aspekte im Mittel keine oder nur eine moderate Einschränkung der Lebensqualität zu. Für 4 der 5 abgefragten Items zeigt sich zudem ein nicht signifikanter Trend für einen größeren Patientenanteil, der angab keine Einschränkungen zu haben, in der Studiengruppe.

Bei der Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes (EQ-5D-VAS) 6 Monate nach dem kardiogenen Schock auf einer Skala von 0 bis 100 fanden sich in der Kontrollgruppe Angaben zwischen 25 und 90 vs. 40 und 100 in der Studiengruppe, wobei im Mittel ein Wert von  $56,88 \pm 22,67$  bzw.  $60,83 \pm 22,04$  angegeben wurde ( $p=0,8166$ ). Somit zeigt sich auch hier ein tendenziell besseres Outcome für die Patienten der Studiengruppe.

Zusätzlich zum EQ-5D und EQ-5D-VAS wurden freie Fragen bezüglich der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes, des Ausmaßes der Herzinsuffizienz ausgewertet sowie biographische Daten erhoben. Die Auswertung ist in den nachfolgenden Balkendiagrammen dargestellt:

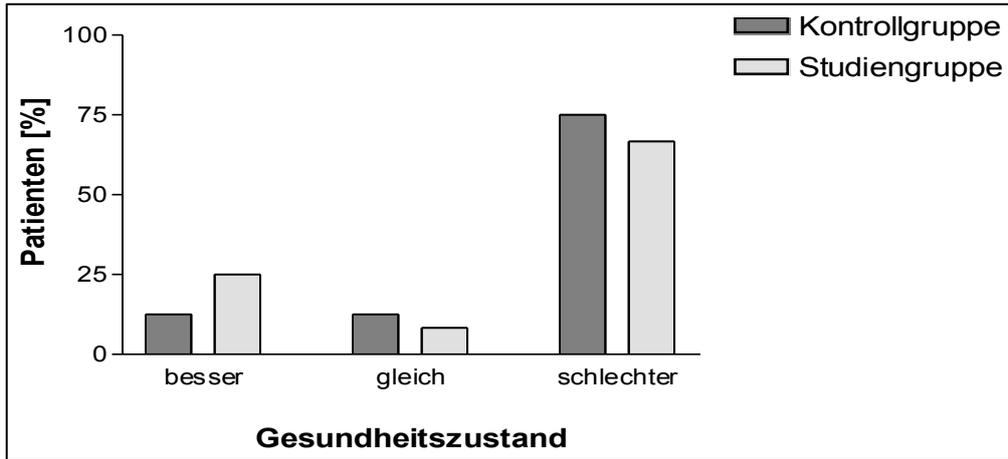


Abb. 8: Subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes im Vergleich zu vor dem Infarkt ereignis

Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die ihren Gesundheitszustand nach dem Infarkt ereignis als besser, gleich oder schlechter einschätzten

Kontrollgruppe: Adrenalin

Studiengruppe: Dobutamin + Noradrenalin

Die Mehrheit der Patienten gab ihren Gesundheitszustand 6 Monate nach dem kardiogenen Schock als verschlechtert an. In der Kontrollgruppe lag dieser Anteil mit 75% versus 66,7 % tendenziell höher als in der Studiengruppe ( $p=0,6903$ ).

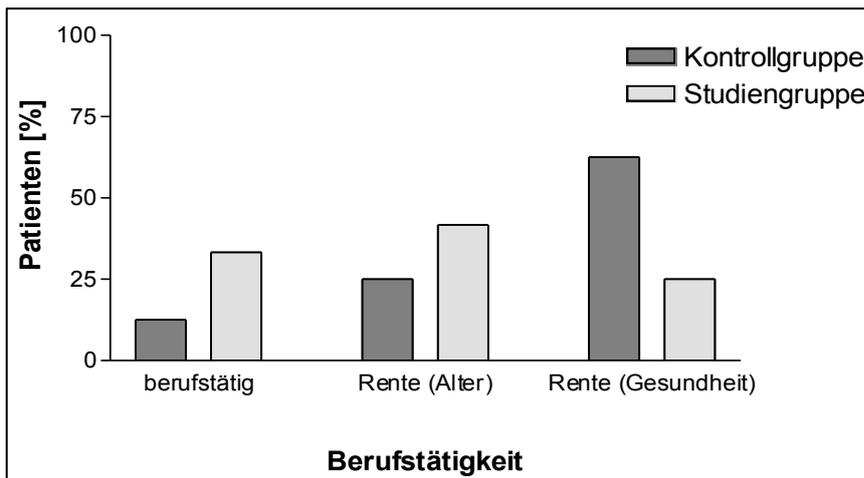


Abb. 9: Berufstätigkeit nach dem Infarkt ereignis

Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die nach dem Infarkt ereignis berufstätig waren, aus gesundheitlichen Gründen berentet oder aus Altersgründen berentet waren

Kontrollgruppe: Adrenalin

Studiengruppe: Dobutamin + Noradrenalin

Der Anteil an Patienten, die angaben aus gesundheitlichen Gründen berentet zu sein, lag mit 65,5% versus 25,0% ebenfalls in der Kontrollgruppe höher als in der Studiengruppe ( $p=0,0935$ ).

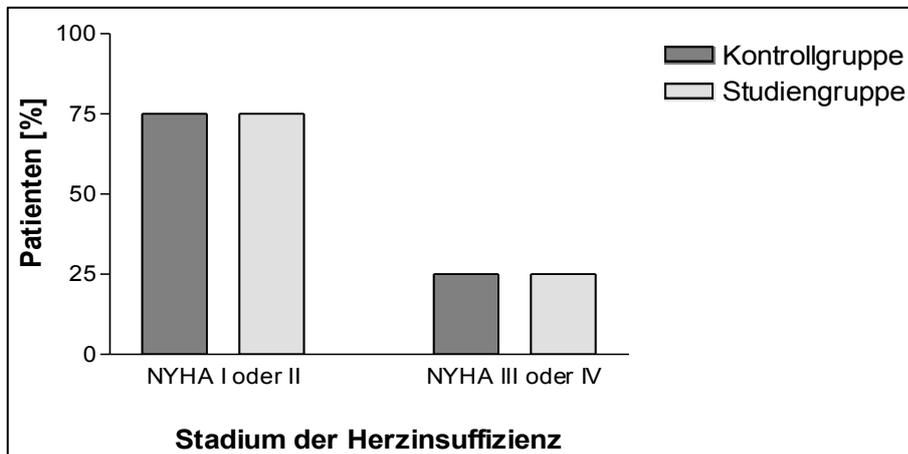


Abb. 10: Subjektive Einschätzung des Schwergrads der Herzinsuffizienz nach NYHA

Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die ihre Herzinsuffizienz als NYHA I oder II (keine Beschwerden bzw. Beschwerden bei starker Belastung) und als NYHA III oder IV (beschwerden bei leichter Belastung bzw. in Ruhe) einschätzten

Kontrollgruppe: Adrenalin

Studiengruppe: Dobutamin + Noradrenalin

Bezogen auf die Selbsteinschätzung des NYHA-Stadiums 6 Monate nach dem Infarkt ereignis mit kardiogenem Schock unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht voneinander. Insgesamt zeigte sich, dass bei der Mehrheit der Patienten, die nach 6 Monaten befragt werden konnten, eine Herzinsuffizienz vom NYHA Grad I oder II mit keinen oder nur geringen Beschwerden vorlag.

Die erhobenen Daten zu im 6-Monats-Intervall aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen und Interventionen sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Kardiovaskuläre Ereignisse und Interventionen

Parameter	Gesamtkollektiv n=20	Kontrollgruppe n=8	Studiengruppe n=12	p-Wert
Klinikaufenthalt durch die Herzerkrankung [n (%)]	8 (40,0)	4 (50,0)	4 (33,3)	0,4561
Anzahl Klinikaufenthalte [n]	1,5 ± 1,1	1 ± 0	2 ± 1,4	0,2231
Herz-Kreislauf-Stillstand [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,0000
ICD-Implantation [n (%)]	2 (10,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	0,7609
ICD-Auslösung [n (%)]	1 (5,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0,4000
Koronarangiographie [n (%)]	3 (15,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	0,7982
Stentimplantation [n (%)]	2 (10,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	0,7609
Bypass-OP [n (%)]	2 (10,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	0,7609

\*Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Studiengruppe

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

Insgesamt war die Rate der Rehospitalisation, der kardiovaskulären Ereignisse und Interventionen im 6-Monats-Intervall innerhalb der Befragten niedrig.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Nachbefragung, dass die Patienten, die 6 Monate nach dem Infarktereignis nicht verstorben waren, eine geringe Rate an kardialen Komplikationen und insgesamt nur geringe Einschränkungen im Alltag angaben, obwohl die Mehrheit ihren Gesundheitszustand als schlechter im Vergleich zu vor dem Infarkt einschätzte.

### 3.10. Prognostische Faktoren im Gesamtkollektiv

Nachdem sich die Art der Katecholamintherapie in unserem Kollektiv nicht als prognostisch relevanter Faktor herausgestellt hatte, wurde das gesamte Kollektiv der untersuchten 54 Patienten bezüglich etwaiger prognostischer Faktoren untersucht. Dazu wurden die überlebenden den verstorbenen Patienten gegenüber gestellt. Eine Auswahl relevanter Parameter sowie der univariate Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen Patienten ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Vergleich überlebender und verstorbener Patienten im Gesamtkollektiv

Parameter	Gesamtkollektiv n=54	Überlebende n=32	Verstorbene n=22	p- Wert*
Alter [Jahre]	66,20 ± 12,99	62,25 ± 12,61	71,95 ± 11,51	<0,01*
männliches Geschlecht [n (%)]	46 (85,2)	29 (90,6)	17 (77,3)	0,1747
BSA [m <sup>2</sup> ]	2,02 ± 0,21	2,07 ± 0,18	1,94 ± 0,24	<0,05*
Zielgefäß Hauptstamm [n (%)]	4 (7,4)	2 (6,7)	2 (9,1)	1,0000
erfolgreiche PTCA [n (%)]	46 (85,2)	29 (90,6)	18 (81,8)	0,3438
Ejektionsfraktion [%]	28,35 ± 11,35	30,06 ± 11,26	25,86 ± 11,28	0,1748
Cardiac Power Index [W/m <sup>2</sup> ]	0,34 ± 0,12	0,37 ± 0,13	0,31 ± 0,13	0,1301
Cardiac Power Output [W]	0,70 ± 0,26	0,77 ± 0,31	0,59 ± 0,27	<0,05*
PCWP [mmHg]	23,44 ± 7,69	22,22 ± 6,15	25,23 ± 9,4	0,1926
Troponin T bei Aufnahme [µg/l]	1,81 ± 3,81	0,77 ± 1,59	3,33 ± 5,37	<0,01*
CK bei Aufnahme [U/l]	551,3 ± 742,5	374,9 ± 490,2	807,8 ± 959,3	0,1073
CK-MB bei Aufnahme [U/l]	73,89 ± 88,85	54,97 ± 36,74	101,4 ± 128,8	0,1514
CK max [U/l]	4868 ± 6130	5580 ± 7633	3832 ± 2636	0,8258
CK-MB max [U/l]	388,9 ± 353,7	414,9 ± 412,1	351,0 ± 250,0	0,9159
CRP bei Aufnahme [mg/l]	25,31 ± 39,63	12,77 ± 18,31	43,55 ± 53,67	<0,05*
Kreatinin bei Aufnahme [µmol/l]	146,1 ± 143,4	140,9 ± 147,6	153,8 ± 140,1	0,4080
Laktat bei Aufnahme [mmol/l]	6,44 ± 3,90	6,26 ± 3,39	6,70 ± 4,60	0,9856
NTproBNP bei Aufnahme [pg/ml]	9256 ± 14680 (n=45)	6788 ± 13260 (n=28)	13270 ± 16380 (n=17)	<0,05*

\* Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen

Angabe der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Absolutwert (relative Häufigkeit)

Die Patienten, die die ersten 30 Tage nach Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock überlebten, waren signifikant jünger als die Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme verstarben. Die überlebenden Patienten wiesen zudem bezüglich der untersuchten laborchemischen Parameter signifikant niedrigere Ausgangswerte für Troponin T, C-reaktives Protein und NTproBNP sowie einen signifikant höheren Cardiac Power Output

auf. Für die Ausgangswerte von Creatinkinase und Creatinkinase Isoform CK-MB sowie für den pulmonalkapillären Verschlussdruck bestand ein Trend ohne Signifikanz für niedrigere Werte in der Gruppe der Überlebenden. Diese Tendenz zeichnete sich ebenfalls für eine höhere Ejektionsfraktion, höhere Werte für den Cardiac Power Index sowie eine höhere Erfolgsrate bei der Koronarintervention in der Gruppe der Überlebenden ab.

Die Untersuchung der Verlaufswerte für das NTproBNP überlebender und verstorbener Patienten ist in Abbildung 11 dargestellt.

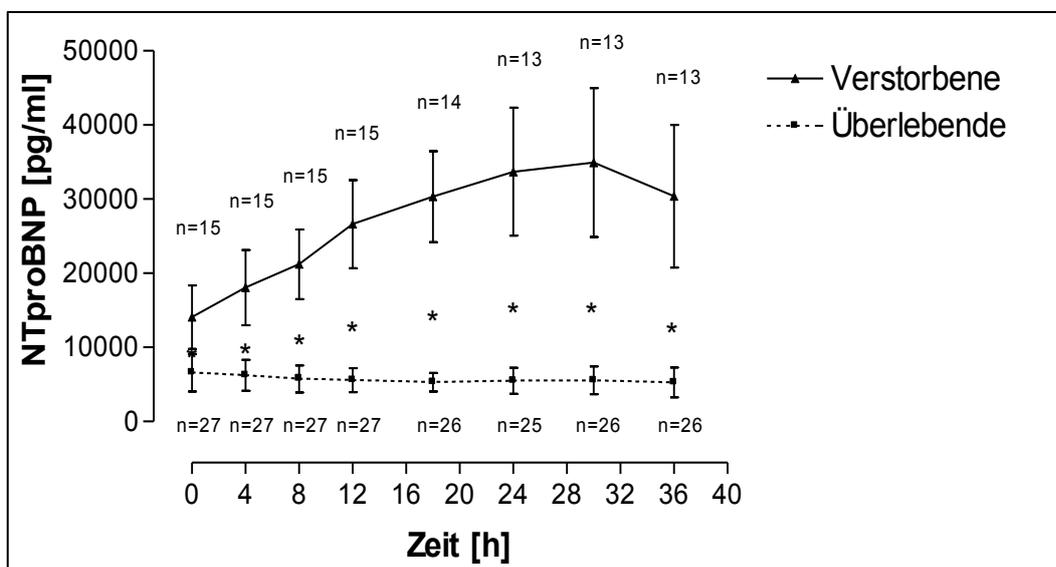


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf des NTproBNP der überlebenden und verstorbenen Patienten  
 NTproBNP: Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung [pg/ml] für den Zeitraum 0-40 Stunden  
 Verstorbene Patienten: Durchgezogene Linie  
 Überlebende Patienten: Unterbrochene Linie

Der signifikante Unterschied der initialen NTproBNP-Plasmaspiegel mit höheren Werten für die Verstorbenen setzte sich in allen nachfolgenden NTproBNP-Messungen fort.

Die in der univariaten Analyse als signifikant unterschiedlich aufgeführten Parameter CPO und NTproBNP-Aufnahmewert (siehe Tabelle 16) wurden bezüglich ihres möglichen additiven prognostischen Wertes untersucht.

Zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft wurde eine Vier-Felder-Tafel aufgestellt, in die die Wertepaare (NTproBNP; CPO) für jeden Patienten eingetragen wurden. Die

Unterteilung in 4 Felder wurde anhand der Mediane für die initialen NTproBNP- und CPO-Werte unternommen. Für jedes der 4 Felder wurde die Mortalität berechnet (Abbildung 12).

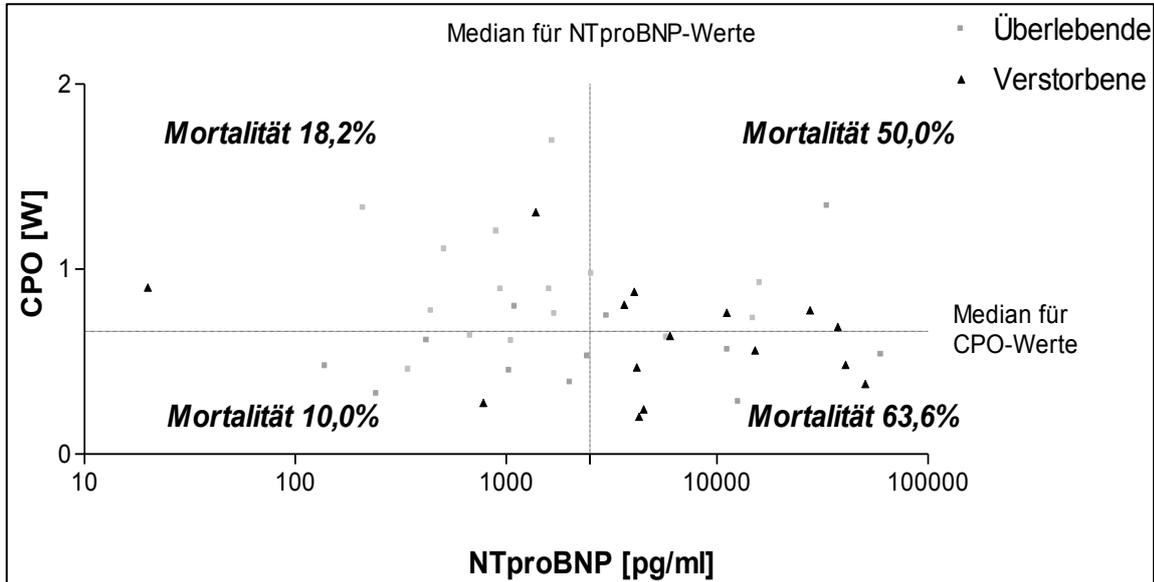


Abb. 12: Zusammenhang zwischen den Initialwerten von NTproBNP, CPO und 30-Tages-Mortalität.

Darstellung der Wertepaare aus NTproBNP-Aufnahmewert [pg/ml] auf der X-Achse und CPO-Aufnahmewert [W] auf der Y-Achse

Einteilung in 4 Felder durch die Mediane für NTproBNP bzw. CPO (gestrichelte Linien)

Überlebende Patienten: Graue Quadrate

Verstorbene Patienten: Schwarze Dreiecke

Berechnung der Mortalität [%] für jedes der 4 Felder

Patienten mit einem NTproBNP-Wert oberhalb des Medians und einem Cardiac Power Index unterhalb des Medians haben mit 63,6% vs. 18,2% ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko als Patienten mit der entgegengesetzten Wertekonstellation.

Zusätzlich wurden Sensitivität und Spezifität sowie die positiv und negativ prädiktiven Werte bestimmt, die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 17: Prognostische Aussagekraft von NTproBNP und CPO bezogen auf die 30-Tages-Mortalität

Parameter	NTproBNP	CPO	NTproBNP + CPO
Sensitivität [%]	75,0	59,1	77,8
Spezifität [%]	65,4	56,3	69,2
positiv prädiktiver Wert [%]	57,1	48,1	63,6
negativ prädiktiver Wert [%]	81,0	66,7	81,8

In dem vorliegenden Patientenkollektiv hat das initiale NTproBNP eine bessere prognostische Aussagekraft bezüglich der 30-Tages-Mortalität als das Cardiac Power Output. Die inkrementelle Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert von NTproBNP und CPO sind geringfügig höher als für die alleinige Betrachtung von NTproBNP.

## 4. Diskussion

### 4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Bei allen 54 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten lag ein infarktbedingter kardiogener Schock vor.

Für die Ausbildung dieser Erkrankung, die vornehmlich auf dem Boden einer Arteriosklerose entsteht, sind klar definierte Risikofaktoren bekannt. In zahlreichen Studien wurde die Häufigkeit dieser Risikofaktoren bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit und ohne kardiogenen Schock evaluiert. Das Risikoprofil der Patienten in ausgewählten Studien ist in Tabelle 18 den Risikofaktoren unserer Patienten gegenüber gestellt.

Tabelle 18: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in Studien an Patienten mit akutem Myokardinfarkt [66] und Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock [97,104].

Vergleichsstudien	n	Diagnose	Vorliegen der Risikofaktoren [%]					
			art. HTN	HLP	DM	Nikotin	FA	Z.n.MI
Lemos et al. [66]	152	ACS	75,7	44,7	40,1	39,5	56,6	-
Singh et al. [104]	953	CS	42,8	35,4	15,8	43,7	-	18,3
Ruiz-Bailén et al. [97]	4326	CS	51,5	28,2	39,3	18,8	4,7	22,8
unser Kollektiv								
	54	CS	87,0	57,4	55,6	44,4	11,1	31,5

ACS = Akutes Koronarsyndrom, CS = Kardiogener Schock, art HTN = Arterieller Hypertonus, HLP = Hyperlipoproteinämie, DM = Diabetes mellitus, FA = positive Familienanamnese, Z.n. MI = vorangegangener Myokardinfarkt

Insgesamt zeigt sich, dass das Profil der erhobenen Risikofaktoren zwischen den verschiedenen Patientengruppen aus den aufgeführten Studien eine relativ große Variabilität aufweist. Unser Patientenkollektiv zeigt für das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipoproteinämie und eines vorangegangenen Infarkts eine gewisse Häufung. Insgesamt ist das Verteilungsmuster der kardiovaskulären Risikofaktoren unserer Patienten mit den Ergebnissen vorangegangener Studien vergleichbar.

Vorherige Studien zeigten, dass Patienten im infarktassoziierten kardiogenen Schock gegenüber Patienten mit Infarkt ohne Schock häufiger an einem Vorderwandinfarkt litten (Infarktgefäß: RIVA). So beschrieben Singh et al. für die in die GUSTO-I-Studie eingeschlossenen Patienten mit kardiogenem Schock nach STEMI einen signifikant höheren Anteil an anterioren Infarkten (43,4%) als für Patienten mit STEMI ohne kardiogenen Schock (39,5%) [104].

Auch in der SHOCK-Studie, die den Effekt einer frühen Revaskularisation gegenüber einer initialen medikamentösen Stabilisierung untersuchte, hatte die Mehrzahl der eingeschlossenen 302 Patienten einen Vorderwandinfarkt (59,8%) [46].

Nach der Auswertung der Registerdaten von Ruiz-Bailén hatten in der Subgruppe mit kardiogenem Schock 45,6% der Patienten einen anterioren Infarkt gegenüber 38,7% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne kardiogenen Schock. Das Vorliegen eines anterioren Infarktes wurde in dieser Studie als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks in Folge eines akuten Myokardinfarkts identifiziert [97].

Ein schwererer Infarktverlauf bei Verschluss des Vorderwandgefäßes begründet sich durch das große Versorgungsgebiet im Bereich des linksventrikulären Myokards. In den oben aufgeführten Studien konnte das Vorliegen eines Infarktes durch Verschluss des RIVA als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden [97,104].

In unserem Kollektiv hatte passend zum Vorliegen eines kardiogenen Schocks ein besonders hoher Anteil der Patienten einen Vorderwandinfarkt (50,0%).

## **4.2. Mortalität**

Die hohe Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock wird durch Erhebungen in Infarktregistern und Studien belegt.

Im spanischen Infarktregister (Einschluss von 45.688 Patienten im Zeitraum 1996 bis 2005) erlitten 9,3% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen kardiogenen Schock, dessen Mortalität 62,8% betrug [97].

Von den 22.838 Patienten, die in den USA in die GUSTO-I-Studie eingeschlossen wurden, erlitten 8,3% einen kardiogenen Schock, welcher mit einer 30-Tages-Mortalität von 49,6% einher ging [104].

Babaev et al. werteten im Zeitraum von 1995 bis 2004 die Daten des US-amerikanischen Infarktregisters (national registry of myocardial infarction, NRM) aus. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie an einem Kollektiv von 293.633 Patienten mit STEMI erlitten 25.311 Patienten (8,6% des Gesamtkollektivs) einen kardiogenen Schock. Die

Krankenhausmortalität der Patienten mit kardiogenem Schock ging im Beobachtungszeitraum signifikant zurück (von 60,3% im Jahre 1995 auf 47,9% im Jahre 2004). Dieser Rückgang der Mortalität des kardiogenen Schocks wurde durch eine gleichzeitige Zunahme der Durchführung einer Akut-PTCA (von 27,4% auf 54,4%) begleitet und könnte dadurch erklärt werden. Die Inzidenz des kardiogenen Schocks bei akutem STEMI blieb in dem 10-jährigen Untersuchungszeitraum konstant [8].

Hochman et al. schlossen in den Jahren 1992 und 1993 insgesamt 251 Patienten mit kardiogenem Schock in ein prospektives Register ein. Die Gesamtmortalität während des Krankenhausaufenthaltes lag bei 66%. Die Patienten, die einer Katheterintervention zugeführt wurden, waren jünger und hatten eine bessere Prognose als die Patienten ohne Akut-PTCA (Gesamtmortalität 51% vs. 85%) [43].

Die Mortalität unserer Patienten lag nach 30 Tagen bei 40,7% und nach 6 Monaten bei 53,7%. Damit ist die Prognose unseres Studienkollektivs vergleichbar mit den Ergebnissen der vorangegangenen Untersuchungen für Patienten mit kardiogenem Schock und nachfolgender Akutintervention.

### **4.3. Lebensqualität**

Die in unserer Studie verwendeten Fragebögen EuroQuol 5 Dimensions (EQ-5D) und EuroQuol 5 Dimensions visual analog scale (EQ-5D-VAS) sind standardisierte Instrumente, mit denen unter Zuhilfenahme einfacher Fragen und einer Gesundheitsselbsteinschätzung die Lebensqualität von Patienten nach einer Krankenhausbehandlung abgeschätzt werden kann [90,108].

Die Validität des EQ-5D und des EQ-5D-VAS ist sowohl für Patienten nach intensivmedizinischer Therapie als insbesondere auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen anerkannt [4,21,22].

Zur Lebensqualität nach einem überlebten kardiogenen Schock liegen lediglich begrenzte Untersuchungen vor.

So zeigten Sleeper et al. anhand des Patientenkollektivs der SHOCK-Studie, dass die notfallmäßig revascularisierten Patienten 6 und 12 Monate nach infarktbedingtem kardiogenen Schock ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand als durchaus befriedigend einschätzten: Im „Andrews Ladder of Life“, einer imaginären Lebensleiter mit 10 Stufen (1 = schlechtest mögliches Leben, 10 = best mögliches Leben), gaben diese Patienten im Mittel einen Wert von 7 an. Bei der Frage nach der allgemeinen Lebenszufriedenheit auf einer Skala von 1 bis 7 (1 = absolut unzufrieden, 7 = absolut zufrieden) wurde nach 6 Monaten im Mittel ein Wert von 6 angegeben. Bezogen auf die

subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes gaben die Patienten nach 6 und 12 Monaten im Mittel einen Wert von 3 auf einer Skala von 1 bis 5 (1 = best mögliche Gesundheit, 5 = schlechtest mögliche Gesundheit) an. Bezüglich des Ausmaßes der körperlichen Leistungseinschränkung war bei den überlebenden Patienten nach kardiogenem Schock nach 6 und 12 Monaten mehrheitlich eine geringe Herzinsuffizienz (NYHA I oder II) zu erfragen (71% nach 6 Monaten, 85,2% nach 12 Monaten) [105].

Eine Nachbefragung von Patienten mit akutem Herzinfarkt, die sich desselben Instrumentes wie unsere Untersuchung bediente (EQ-5D, EQ-5D-VAS), wurde von Shah et al. im Jahr 2009 publiziert. Die Autoren untersuchten die Mortalität und Lebensqualität von über 85-jährigen Patienten mit STEMI, die im Zeitraum von 2000 bis 2007 in einem amerikanischen Zentrum behandelt wurden. Ein Drittel dieser Patienten entwickelte einen kardiogenen Schock. Die Krankenhausmortalität aller Patienten betrug 32%, die der Patienten mit kardiogenem Schock 54%. Von den überlebenden Patienten wurde bei einer Nachbefragung nach im Mittel 429 Tagen mehrheitlich eine gute Lebensqualität mit einem EQ-5D-VAS-Score von 70,5 angegeben [103].

Kim et al. zeigten anhand einer Untersuchung an 248 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Hauptstamm als Infarktgefäß, dass die Krankenhausmortalität für die Patienten mit kardiogenem Schock (n=42) mit 47,6 vs. 8,7% deutlich über der Mortalität derer Patienten, die keinen kardiogenen Schock aufwiesen (n=206) lag. Nach Krankenhausentlassung zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich dem Auftreten erneuter kardialer Ereignisse (16,3 vs. 18,2%) innerhalb der nachfolgenden 12 Monate [62].

In unserer Nachbefragung 6 Monate nach dem Infarkt ereignis erlebte die Mehrheit der überlebenden Patienten ihren Gesundheitszustand subjektiv als schlechter im Vergleich zum Zeitraum vor dem Krankenhausaufenthalt. Objektivierbar ließen sich nur mäßiggradige Einschränkungen im alltäglichen Leben (EQ-5D-VAS-Score in Abhängigkeit vom Katecholaminregime von 57 bzw. 61), eine geringgradige Herzinsuffizienz und eine niedrige Rate von Rehospitalisationen und erneuten kardialen Ereignissen erheben.

Damit bestätigen die Ergebnisse unserer Untersuchung die Daten der vorangegangenen Studien und belegen die Tatsache, dass Patienten, die einen kardiogenen Schock überleben, eine gute Lebensqualität erreichen können.

#### **4.4. Prognostische Faktoren für die 30-Tages-Mortalität im Gesamtkollektiv**

Zur Identifikation prognostischer Faktoren für das 30-Tages-Überleben im Gesamtkollektiv wurde der univariate Vergleich von den in unserer Untersuchung erhobenen Parametern zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten durchgeführt. Diese Gegenüberstellung

erfolgte unabhängig von der Katecholamintherapie, da diese bezogen auf die 30-Tages-Mortalität keinen prognostischen Einfluss besaß.

#### **4.4.1. Alter und Geschlecht**

In unserem Patientenkollektiv lag das Alter im Mittel bei 66 Jahren und war vergleichbar mit dem Patientenalter der Studien von Hochman und Babaev (67,5 Jahre bzw. 69,4 Jahre). Hingegen war der Anteil an weiblichen Patienten in unserem Kollektiv vergleichsweise niedrig (14,8%) und lag dabei deutlich unter den Zahlen der oben angegebenen Untersuchungen (43,0% bzw. 42,6%) [8,43].

In unserer Untersuchung waren die Patienten, die die ersten 30 Tage nach dem Infarkt mit kardiogenem Schock überlebten, signifikant jünger als die Patienten, die in dem genannten Zeitraum verstarben (62,3 Jahre vs. 71,0 Jahre,  $p < 0,01$ ).

Rich et al. zeigten anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie an einem Kollektiv von 261 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, dass das Patientenalter ein starker unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und nicht ein Surrogatmarker für eine schwerere kardiale Vorerkrankung und/oder das Vorliegen von Komorbiditäten ist. Die Krankenhaussterblichkeit lag für Patienten unter 70 Jahren bei 5,6% versus 16,1% für Patienten, die älter als 70 Jahre waren ( $p = 0,013$ ). Die 12-Monats-Mortalität der Patienten, die nicht im Krankenhaus verstorben waren, lag bei 6,8% versus 19,1% ( $p = 0,001$ ) [91]. Die Therapie in der Arbeit von Rich und Mitarbeitern bestand aus einer konservativen Infarkttherapie (keine Reperfusionstherapie) oder aus der Gabe von Thrombolytika.

Anhand der Daten der In-TIME-II-Studie wurde der prädiktive Wert klinischer Parameter durch Auswertung von 14.114 Patienten mit akutem STEMI (Therapie mittels Fibrinolyse) untersucht. Ausgehend von den Variablen, die einen unabhängigen prädiktiven Wert besaßen, wurde der TIMI Risk Score für STEMI etabliert. In diesem Risikomodell ist ein Alter  $> 75$  Jahre mit dem größten relativen Risiko aller untersuchten Parameter assoziiert [76].

Kurowski et al. konnten zeigen, dass das Alter auch bei Patienten mit STEMI, die einer erfolgreichen Katheterintervention zugeführt werden konnten (Rekanalisation des Infarktgefäßes mittels PTCA und Stenting), ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Prognose ist [64].

Für die prognostische Relevanz des Alters bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock liegen begrenzte Untersuchungsergebnisse vor. In der Studie von Hochman et al. konnte die prognostische Bedeutung des Patientenalters lediglich für die Subgruppe der Patienten bestätigt werden, die keiner Katheterintervention zugeführt wurden (mittleres Alter der überlebenden Patienten: 64,4 Jahre vs. 70,3 Jahre bei den verstorbenen Patienten) [43]. Hingegen konnte Babaev bei der Auswertung des NMRI-Registers zeigen, dass auch die

mittels PCI revaskularisierten Patienten eine schlechtere Prognose hatten, wenn sie älter als 75 Jahre waren [8].

Bei der Geschlechterverteilung innerhalb unseres Kollektivs zeigte sich ein Trend für einen höheren Anteil an Frauen in der Untergruppe der Verstorbenen (22,7% vs. 9,4%).

Der oben aufgeführte TIMI Risk Score für STEMI identifiziert das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für die 30-Tages-Mortalität [76].

In der Auswertung des MITRA PLUS Registers wurde ebenfalls eine höhere Krankenhaussterblichkeit für Frauen mit infarktbedingtem kardiogenen Schock beschrieben (67,7% vs. 57,2%). Allerdings waren die Frauen älter und hatten häufiger bedeutsame Begleiterkrankungen, sodass das Geschlecht in der multivariaten Analyse keinen unabhängigen prädiktiven Wert besaß [63]. Die Auswertung des SHOCK-Registers ergab bei den mittels Katheterintervention behandelten Patienten einen Trend zugunsten einer höheren Mortalität der Frauen (44% vs. 38%), ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war [122].

Patientenalter und Geschlecht als mögliche prognostische Faktoren schwer erkrankter, intensivpflichtiger Patienten wurden in der SOAP-Studie untersucht. In dieser Multicenter-Beobachtungsstudie, in die 3.147 katecholaminpflichtige Patienten mit Schockformen unterschiedlicher Genese eingeschlossen wurden, waren die innerhalb von 30 Tagen verstorbenen Patienten signifikant älter (65 Jahre vs. 61 Jahre,  $p=0,005$ ) und signifikant häufiger weiblichen Geschlechts (43,4% vs. 34,9%,  $p=0,006$ ) [99].

Somit bestätigen unsere Daten die in der Literatur beschriebene Assoziation von fortgeschrittenem Patientenalter und weiblichem Geschlecht mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität.

#### **4.4.2. Kardiale Marker**

Laborchemisch fanden sich bei den in den ersten 30 Tagen verstorbenen Patienten signifikant höhere Troponin T-Aufnahmewerte als bei den Überlebenden (3,33  $\mu\text{g/l}$  vs. 0,77  $\mu\text{g/l}$ ,  $p<0,01$ ).

Kurowski et al. zeigten, dass ein initialer positiver Troponin T-Test ( $\text{TnT} \geq 0,1 \mu\text{g/l}$ ) bei Patienten mit erfolgreich katheterinterventionell behandeltem STEMI sowohl mit einer erhöhten 30-Tages- als auch einer erhöhten 12-Monats-Mortalität assoziiert ist [64]. Jolly und Mitarbeiter konnten zeigen, dass der in den ersten 24 Stunden erreichte Maximalwert von Troponin T eine prognostische Aussage bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung erlaubt. In dieser Untersuchung an 16.318 Patienten aus dem GRACE-Register wurden die Troponin-Werte nach Quintilen geordnet. Mit steigender Höhe des Troponin T-Wertes stieg auch das Risiko für Herzstillstand, anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder

Kammerflimmern, kardiogenen Schock und Tod [58]. In einer Untersuchung an 1.024 konsekutiv aufgenommenen und mehrheitlich innerhalb von 24 Stunden mittels Katheterintervention behandelten Patienten mit NSTEMI konnte das Risiko der Krankenhaussterblichkeit und der 2-Jahres-Mortalität durch den Aufnahme-Troponin T-Wert abgeschätzt werden [78]. Den unabhängigen prädiktiven Wert für die Höhe des Troponin I-Plasmaspiegels bei Aufnahme konnte auch eine italienische Studie an 1.773 konsekutiv aufgenommenen Patienten aus 31 Zentren belegen [85].

Eine mögliche Erklärung für die schlechtere Prognose von Patienten mit höheren Troponin-Spiegeln bei Aufnahme könnte ein längeres Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahmezeitpunkt sein („Je älter der Infarkt, desto höher der Troponin-Wert“). Diesen möglichen Zusammenhang zwischen Symptombeginn und Troponin-Plasmaspiegel haben wir in unserer Studie nicht geprüft. Über die Hälfte unserer Patienten kam nach einem Reanimationsereignis auf die Intensivstation, sodass naturgemäß anamnestische Angaben über den Symptombeginn nicht zu erheben waren. Dass das Infarktalter die alleinige Größe ist, die die Höhe des Troponinwertes bestimmt, ist unwahrscheinlich. Kurowski et al. konnten zeigen, dass der prognostische Wert eines positiven Troponin-Tests bei den untersuchten Patienten mit ST-Elevations-Infarkt annähernd unabhängig vom Intervall zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme war [64]. In der oben aufgeführten italienischen Studie wurden nur Patienten mit einem maximalen Intervall zwischen Symptombeginn und Troponin-I-Bestimmung von 12 Stunden untersucht [85].

Im Gegensatz zu den Troponin-Aufnahmewerten, die in unserem Kollektiv zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten signifikant unterschiedlich waren, bestand bezüglich der initialen Messungen der „Nekrosemarker“ CK und CK-MB lediglich ein Trend zugunsten höherer Werte bei den verstorbenen Patienten (Creatinkinase 807,8 U/l vs. 374,9 U/l,  $p=0,1073$ ; CK-MB 101,4 U/l vs. 54,97 U/l,  $p=0,1514$ ).

Je größer der Myokardschaden, desto wahrscheinlicher entwickelt sich im Verlauf eines akuten Herzinfarktes ein kardiogener Schock. Die Serumspiegel der Creatinkinasen (CK und CK-MB) nach einem Infarkt ereignis sind Marker für die Infarktgröße, d.h. je höher die Serumspiegel, desto größer das Infarktareal und damit die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks [40].

Beim Vergleich der Infarktpatienten mit und ohne kardiogenen Schock fanden sich bei der Auswertung der Daten des ARIAM-Registers deutlich höhere Creatinkinase-Werte in der Untergruppe mit kardiogenem Schock (1758 U/l vs. 2480 U/l,  $p<0,0001$ ) [97].

Für unser Kollektiv zeigten sich laborchemisch stark erhöhte Maximalwerte für CK (4.868 U/l) und CK-MB (388,9 U/l). Diese stark erhöhten Werte in unserem Patientenkollektiv sind Ausdruck des schweren Myokardschadens und korrelieren mit dem klinischen Ereignis des vorliegenden kardiogenen Schocks.

Ob die Höhe der CK-Plasmakonzentration eine prognostische Aussage für die Patienten mit Myokardinfarkt und kardiogenem Schock erlaubt, ist unklar. Halkin und Mitarbeiter untersuchten die maximalen CK-Werte bei 1.529 Patienten der CADILLAC-Studie, die im akuten Myokardinfarkt eine Revaskularisierung mittels PCI erhielten. Dabei war eine CK-Erhöhung zum Aufnahmezeitpunkt sowie 8, 16 und 14 Stunden nach PTCA ein unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität [35]. Bei der Untersuchung von 58 Patienten im kardiogenen Schock fanden Katayama et al. hingegen keine signifikanten Unterschiede der maximalen CK-Plasmaspiegel zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten [59]. Auch in unserer Studie konnten wir diesen Zusammenhang nicht finden. Die Maximalwerte für CK und CK-MB waren bei unseren überlebenden Patienten deutlich, wenn auch nicht signifikant höher als bei den Verstorbenen. Die plausibelste Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass die in den ersten Stunden oder Tagen verstorbenen Patienten ihre potenziellen Maximalwerte nicht erreichen konnten.

#### **4.4.3. C-reaktives Protein**

Die initialen Werte des CRPs bei unseren innerhalb von 30 Tagen verstorbenen Patienten waren signifikant höher als die der Überlebenden (43,55 mg/l vs. 12,77 mg/l,  $p < 0,05$ ).

Eine Assoziation von erhöhten CRP-Werten und einer ungünstigen Prognose konnte bislang durch zahlreiche Untersuchungen belegt werden. So war eine CRP-Erhöhung bei Aufnahme in Untersuchungen an 177, 234 bzw. 146 Patienten im akuten Herzinfarkt mit nachfolgender Fibrinolyse oder PCI ein Prädiktor für eine erhöhte Krankenhaus- oder 30-Tages-Mortalität und/oder für eine erhöhte Rate an schwerwiegenden kardialen Ereignissen [60,112,124].

Ortolani und Mitarbeiter untersuchten in einer retrospektiven Analyse die CRP-Werte katheterinterventionell behandelte Herzinfarktpatienten ( $n = 785$ ). Die Patienten in der höchsten Quartile wiesen eine signifikant höhere Krankenhausmortalität auf, zudem war eine CRP-Erhöhung bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für die 2-Jahres-Mortalität [87].

Hoffmann et al. untersuchten den prognostischen Wert des C-reaktiven Proteins bei Krankenhausaufnahme in einer prospektiven Studie an 191 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und nachfolgender Katheterintervention. Hierbei zeigte sich, dass ein erhöhter CRP-Plasmaspiegel bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für eine herabgesetzte postinterventionelle Myokardperfusion sowie für eine ungünstige Langzeitprognose (mittlere Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten) war [48].

In einer Subanalyse der COMMA-Studie an 337 Patienten mit STEMI erwies sich ein initial erhöhter CRP-Wert als unabhängiger Prädiktor für die 90-Tages-Mortalität und für die Ausbildung eines infarktassoziierten kardiogenen Schocks [111].

Suleiman et al. identifizierten durch eine prospektive Studie an 448 Myokardinfarktpatienten das im Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach Symptombeginn gemessene CRP als unabhängigen Marker für die 30-Tages-Mortalität sowie für die nachfolgende Entwicklung einer Herzinsuffizienz [106].

Im Rahmen einer Studie an katheterinterventionell behandelten Herzinfarktpatienten (mehrheitlich Patienten mit STEMI) fanden Akkus et al. höhere CRP-Werte bei Patienten mit kardiogenem Schock als bei Patienten, die diese Komplikation nicht aufwiesen. Innerhalb der Gruppe der 60 Patienten mit infarktassoziertem kardiogenen Schock war eine CRP-Erhöhung ein unabhängiger Prädiktor für eine höhere Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität [2].

Somit bestätigen unsere Ergebnisse die in der Literatur dargestellte Assoziation von CRP-Erhöhung und Mortalität.

#### **4.4.4. Katheterintervention**

Einen ersten Hinweis auf den potenziellen Nutzen einer Katheterintervention im infarktbedingten kardiogenen Schock ergaben die Daten des SHOCK-Registers, der zu diesem Zeitpunkt größten und einzigen multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie dieser Patientengruppe. Von den 251 Patienten aus 19 Zentren starben 66% während des Krankenhausaufenthaltes. Diejenigen Patienten, die einer invasiven Diagnostik und teilweise einer nachfolgenden Revaskularisationstherapie (Akut-PTCA oder Bypass-OP) zugeführt wurden, besaßen eine Krankenhaussterblichkeit von 51% gegenüber 85% bei den Patienten ohne Katheteruntersuchung (und folglich ohne nachfolgende Revaskularisationstherapie) [43].

Ausgehend von diesen nicht randomisierten Befunden wurde das Design der SHOCK-Studie erstellt, in der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock randomisiert einer frühen Revaskularisationsbehandlung oder einer initialen medikamentösen Stabilisierung (mit nachfolgender Revaskularisationstherapie) zugeführt wurden [46]. In dieses Protokoll wurden 302 Patienten eingeschlossen. Während sich die 30-Tages-Mortalität zwischen den aufgeführten Behandlungsgruppen noch nicht unterschiedlich darstellte (47,6% vs. 56,0%,  $p=0,11$ ), konnte die weitere Nachbeobachtung eine signifikant bessere Prognose für Patienten mit früher Revaskularisationsbehandlung ausweisen (6-Monats-Mortalität 50,3% vs. 63,1%,  $p=0,027$ ; 1-Jahres-Mortalität 53,3% vs. 66,4%,  $p<0,03$ ; 6-Jahres-Mortalität 67,2% vs. 80,4%,  $p=0,023$ ) [45-47].

Diese Daten bilden die Grundlage für die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Behandlung der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

[6,36,115]. In unsere Studie wurden konsequenterweise nur Patienten aufgenommen, die eine frühe invasive Diagnostik mit nachfolgender Katheterintervention erhielten.

Bei unseren Patienten war der prozedurale Erfolg der Katheterintervention im Trend unterschiedlich zwischen den überlebenden (erfolgreiche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes bei 90,6%) und den verstorbenen Patienten (81,8%,  $p=0,344$ ). Der prognostische Vorteil einer erfolgreichen Katheterintervention lässt sich bereits aus den Daten des SHOCK-Registers ablesen. Der prozedurale Erfolg einer Katheterintervention lag hier bei 69%, Patienten mit solchermaßen erfolgreicher PCI hatten eine Mortalität von 61%, bei nicht erfolgreicher Katheterintervention lag die Sterblichkeit bei 73% [43].

In der nachfolgenden randomisierten SHOCK-Studie wurden in einer Subanalyse die Patienten untersucht, die als frühe Revaskularisationsmaßnahme eine Akut-PCI erhielten ( $n=82$ ). Die Gesamt-1-Jahres-Mortalität dieser Patienten lag bei 50%, nach erfolgreicher PTCA bei 39%, bei nicht erfolgreicher Katheterintervention bei 80% ( $p < 0,001$ ) [119].

Die Anzahl der erfolgreichen PCI stieg im Beobachtungszeitraum von 27,4% auf 54,4% ( $p<0,001$ ). Parallel dazu sank die Krankenhausmortalität der Patienten mit kardiogenem Schock von 60,3% auf 47,9% ( $p<0,001$ ) [8].

Eine geringere Revaskularisationsrate bei den verstorbenen Patienten in unserem Gesamtkollektiv passt somit zu den Beobachtungen der beiden zitierten Studien.

Garcia-Alvarez et al. zeigten weiterhin durch eine prospektive Studie mit einem Kollektiv von 74 Patienten im kardiogenen Schock den Zusammenhang zwischen einer niedrigen linksventrikulären Auswurffraktion und einer erhöhten 12-Monats-Mortalität [25].

In unserer Studie fand sich im Vergleich zu den Ergebnissen von Garcia-Alvarez et al. zumindest ein nicht signifikanter Trend für niedrigere EF-Werte für die verstorbenen Patienten (25,86% vs. 30,06%,  $p=0,1748$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die in vorherigen Studien identifizierten prognostischen Parameter Patientenalter, Geschlecht, Troponin T, Creatinkinase, C-reaktives Protein, Revaskularisation und Ejektionsfraktion auch in unserem Patientenkollektiv bestätigen ließen. Die Untersuchung der prognostischen Relevanz des Cardiac Power Outputs und des NTproBNP werden in den nachfolgenden Kapiteln 4.6. – 4.8. diskutiert.

#### **4.5. Praktikabilität und Effizienz unterschiedlicher Katecholaminregime im kardiogenen Schock**

Auf der internistischen Intensivstation haben wir im Jahr 2009 die Katecholamintherapie im kardiogenen Schock auf Grund der Empfehlungen der Fachgesellschaften von Adrenalin (positiv inotrope und vasopressorische Wirkung) auf die Kombination von Dobutamin (positiv inotrope Wirkung) und Noradrenalin (vornehmlich vasopressorische Wirkung) umgestellt. Diese Empfehlungen beruhten im Wesentlichen auf Expertenmeinungen und waren nicht das Resultat vergleichender Studien. Die Rationale für die Empfehlung war die Vorstellung mit Einsatz einer vornehmlich positiv inotrop wirksamen Substanz und eines vornehmlich als Vasopressor wirksamen Katecholamins eine differenziertere und besser steuerbare Therapie anbieten zu können.

In der Mehrzahl der Fälle (20 von 27; 74,1%) konnte mit Einsatz dieser Kombinationstherapie aus Dobutamin und Noradrenalin eine hämodynamische Stabilisierung der Patienten erreicht werden. Bei 7 (25,9%) Patienten konnte diese Stabilisierung nicht erreicht werden, es erfolgte nach vorher festgelegtem Protokoll eine Umstellung auf Adrenalin.

Die ab 2009 mit dem neuen Katecholaminregime behandelten 27 Patienten wurden mit den 27 vorangegangenen Patienten, die im kardiogenen Schock die „historische“ Behandlung mit Adrenalin erhielten, verglichen.

Dabei wiesen die Gruppen nicht stark voneinander abweichende Ausgangsbedingungen auf. In der Adrenalin-Gruppe wurde eine größere Anzahl an Patienten (17 vs. 12 in der Noradrenalin/Dobutamin-Gruppe) vor Krankenhausaufnahme reanimiert. Zusätzlich waren die Werte für das Aufnahme-Troponin T höher (2,50 µg/l vs. 1,13 µg/l, p=0,07) und die Zeit zwischen Klinikaufnahme und Koronarintervention (Door-to-Balloon-Zeit) länger (175,2 Minuten vs. 117,7 Minuten, p=0,29). Die Verkürzung der Zeit zwischen Aufnahme und Behandlung im Herzkatheterlabor ist Folge der Prozessoptimierung bei reanimierten Patienten. So konnten Wolfrum und Mitarbeiter bei reanimierten Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt zeigen, dass ein sofortiger Transfer in das Herzkatheterlabor den Beginn und die Durchführung der neuroprotektiven milden therapeutischen Hypothermie (MTH) nicht beeinflussen muss [121]. Die Verkürzung der Door-to-Balloon-Zeit resultiert in einem geringeren Ausmaß der dem ersten hämodynamischen Messwert nach Anlage des Pulmonalarterienkatheters vorangehenden Volumentherapie, da die Kühlung der Patienten im Rahmen der milden therapeutischen Hypothermie im Wesentlichen durch Infusionen kalter Flüssigkeiten erreicht wird. Dies könnte auch erklären, warum die „historische“ Adrenalin behandelte Kontrollgruppe höhere Werte für den linksventrikulären

enddiastolischen Druck (31,12 mmHg vs. 23,94 mmHg,  $p < 0,01$ ) und den pulmonalkapillären Verschlussdruck (26,81 mmHg vs. 17,67 mmHg,  $p < 0,01$ ) aufwies.

Auf der Basis einer „Intention-to-treat“-Analyse gab es bezüglich der 30-Tages-Mortalität und auch der 6-Monats-Mortalität keine signifikanten Unterschiede. Die für die Patienten in der Kontrollgruppe tendenziell schlechteren Ausgangsbedingungen sind möglicherweise ursächlich für die längere Verweildauer, die längere Beatmungszeit und den vermehrten Einsatz von Nierenersatzverfahren während des Intensivstationsaufenthaltes.

Bei der Betrachtung der 6-Monats-Mortalität fand sich eine Tendenz für eine höhere Sterblichkeit in der Kontrollgruppe (63,0% vs. 44,4%,  $p = 0,1724$ ). Ob dieser Trend zugunsten einer besseren Prognose der initial mit Dobutamin und Noradrenalin behandelten Patienten Folge des Katecholaminregimes oder einer höheren Morbidität der Patienten in der Adrenalingruppe ist, kann auf Grund unserer Daten nicht geklärt werden.

Während für die Katecholamintherapie im kardiogenen Schock kaum Studien zur prognostischen Wertigkeit einzelner Substanzen vorliegen, gibt es Vergleichsstudien, die diese Fragestellung bei Patienten mit septischem Schock untersuchen. Annane et al. führten von 1999 bis 2004 eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie zum Vergleich der Katecholamintherapie mit Adrenalin versus Noradrenalin plus Dobutamin an einem Kollektiv von 330 Patienten mit septischem Schock auf 19 Intensivstationen in Frankreich durch. Es zeigte sich ein Nachteil bezüglich der Normalisierung des pH-Werts der Magenmukosa und der Laktatkonzentration unter Adrenalin im Vergleich zur Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin. Hämodynamik, Organfunktion, 28-Tages-Mortalität und 90-Tages-Mortalität unterschieden sich jedoch nicht [5].

Effekte unterschiedlicher Katecholaminregime auf die Hämodynamik und Organfunktion wurden in wenigen Studien an kleineren Patientenkollektiven untersucht. So zeigten Levy und Mitarbeiter in einer prospektiven, randomisierten Interventionsstudie an 30 Patienten im septischen Schock, die entweder mit Adrenalin oder mit der Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin behandelt wurden, dass unter Adrenalin ein stärkeres Ausmaß einer Azidose der Magenmukosa sowie eines Laktatanstiegs im Splanchnikusgebiet zu beobachten war. Bezogen auf die gängigen Hämodynamikparameter ergaben sich vergleichbare Ergebnisse für die beiden Katecholaminregime. Auf Grund der schwer einschätzbaren Bedeutung der beobachteten metabolischen Effekte im Splanchnikusgebiet sprachen sich die Autoren für einen bevorzugten Einsatz von Noradrenalin und Dobutamin aus. Ein Mortalitätsunterschied in Abhängigkeit vom Katecholaminregime war nicht zu beobachten [69].

Eine Studie der gleichen Arbeitsgruppe bei Patienten mit kardiogenem Schock, in der der Effekt einer Adrenalinbehandlung mit der einer kombinierten Behandlung aus Noradrenalin und Dobutamin bezüglich der Effekte auf Hämodynamik, Laktatmetabolismus und

Organfunktion untersucht wurde, wurde kürzlich publiziert. Hierbei traten bei den Adrenalin behandelten Patienten eine ausgeprägtere transiente Laktatazidose und Zeichen einer inadäquaten Magenschleimhautperfusion auf. Die Autoren schlussfolgerten auch in diesem Fall, dass die Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin die verlässlichere und mutmaßlich sicherere Therapiestrategie darstellt, ein Mortalitätsunterschied zwischen den Katecholaminregimen konnte allerdings erneut nicht gezeigt werden [69].

In unserem Patientenkollektiv kam es in 7 von 27 Fällen (26,0%) zum Versagen der initialen Kombinationstherapie aus Dobutamin und Noradrenalin. Dieses Versagen war dadurch charakterisiert, dass trotz der Gabe der ausgewählten Katecholamine auch in steigender Dosis ein Abfall des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdrucks und ein Anstieg des Laktat-Plasmaspiegels auftraten. Für diese Patienten war ein Wechsel auf eine hoch dosierte Adrenalinbehandlung vorgesehen. Von den 7 Patienten mit einem solchermaßen durchgeführten Wechsel des Katecholaminregimes starben 6 (86%). Die Mortalität der Patienten, bei denen die Behandlung mit Dobutamin und Noradrenalin beibehalten werden konnte, lag im Vergleich bei 25% ( $p < 0.01$ ). Ein Versagen der Kombinationstherapie aus Dobutamin und Noradrenalin ist also mit einer hohen Mortalität verbunden. Durch den Einsatz von Adrenalin als ultima ratio konnte in unserem Kollektiv bei nur 1 von 7 Patienten der Tod verhindert werden.

In der SOAP-Studie war der Einsatz von Adrenalin mit einer höheren 30-Tages-Mortalität (log rank=14,4,  $p < 0,001$ ) vergesellschaftet. Dieser Umstand wurde von den Autoren damit begründet, dass (vergleichbar mit dem Vorgehen bei unseren Patienten) die Adrenalinbehandlung in vielen Fällen erst bei Versagen anderer Therapieoptionen zum Einsatz kam [99].

Hinweise für die Tatsache, dass die Patienten, bei denen ein Wechsel auf die Adrenalintherapie erfolgte, schwerer erkrankt waren als die Vergleichsgruppe ohne Notwendigkeit eines Katecholaminwechsels, sind tendenziell höhere Ausgangswerte der kardialen Marker Troponin T und CK-MB, signifikant höhere und im Verlauf ansteigende NTproBNP-Werte, ein niedrigeres initiales Herzzeitvolumen (3,46 l/min vs. 4,13 l/min), ein höherer Anteil an Vorderwandinfarkten (RIVA als Infarktgefäß in 85,7% vs. 40,0%), ein höheres Patientenalter (70,86 Jahre vs. 64,35 Jahre) und ein größerer Anteil an Frauen (42,9% vs. 10,0%).

Als Ergebnis dieser Gegenüberstellung scheint es plausibel, dass nicht die Adrenalintherapie per se als prognostisch ungünstig zu werten ist, sondern die Notwendigkeit des Katecholaminwechsels als Ultima ratio bei ungünstigen Ausgangsbedingungen.

#### 4.6. Prognostische Aussage des Cardiac Power Output

Im Jahr 2004 führten Fincke et al. eine Analyse der verfügbaren Parameter der in das SHOCK-Register eingeschlossenen 1.189 Patienten mit infarktassoziiertem kardiogenen Schock durch. Bei 541 dieser Patienten waren hämodynamische Parameter verfügbar, 406 Patienten erhielten eine invasive hämodynamische Messung mittels Rechtsherzkatheter. Aus den vorliegenden Daten dieser Patienten mit Rechtsherzkathetermessungen konnte in 181 Fällen das Cardiac Power Output und in 178 Fällen der Cardiac Power Index berechnet werden. Aus der Vielzahl der hämodynamischen Parameter (u.a. Cardiac Power Output, Cardiac Power Index, Herzindex, Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Blutdruck, systolischer und diastolischer Blutdruck, pulmonalarterieller systolischer Druck) hatten in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse das Cardiac Power Output und der Cardiac Power Index die höchste prognostische Aussagekraft für die Krankenhausmortalität. Weitere unabhängige prädiktive Parameter für das Versterben während des stationären Aufenthaltes waren das Alter der Patienten und die Anamnese eines vorbestehenden Hypertonus [23].

In einer Beobachtungsstudie an 349 konsekutiven Patienten, die wegen einer kardialen Erkrankung intensivmedizinisch behandelt wurden und zum hämodynamischen Monitoring einen Pulmonalarterienkatheter erhielten, konnte die Assoziation eines niedrigen CPO mit der Krankenhaussterblichkeit erneut nachgewiesen werden [73].

In einer retrospektiven Kohortenstudie an 119 Patienten mit kardiogenem Schock waren der Cardiac Index und der Cardiac Power Index die einzigen unabhängig mit der 28-Tages-Mortalität assoziierten Variablen [113].

In unserer Studie fiel beim univariaten Vergleich der Parameter der innerhalb von 30 Tagen verstorbenen mit den überlebenden Patienten auf, dass das Cardiac Power Output der Verstorbenen geringere Werte aufwies (0,59 W vs. 0,77 W,  $p < 0,05$ ). Für den Cardiac Power Index erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz (0,31 W/m<sup>2</sup> vs. 0,37 W/m<sup>2</sup>,  $p = 0,1301$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung der SHOCK-Studie überein, wonach ein niedriges CPO einen stärkeren prädiktiven Wert als ein niedriges CPI besitzt [23].

Normand und Mitarbeiter analysierten retrospektiv die Daten von fast 15.000 Infarktpatienten bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft für die 30-Tages-Mortalität und identifizierten einen niedrigen Body-Mass-Index als unabhängige prädiktive Variable [84]. Morrow et al. zeigten anhand der Daten der In-TIME-II-Studie eingeschlossenen 15.060 Patienten mit STEMI, dass ein niedriges Körpergewicht (und damit eine mutmaßlich verbundene niedrige Körperoberfläche) ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität darstellt. Als Folge dieser Analyse wurde das niedrige Körpergewicht in den TIMI-Risk-Score für Patienten mit

ST-Elevations-Infarkt implementiert [76]. Überträgt man diese Beobachtungen auf Infarktpatienten mit kardiogenem Schock, wäre die größere prognostische Wertigkeit des von der Körperoberfläche unabhängigen CPO im Vergleich zum CPI erklärt.

Finke und Mitarbeiter hatten bei ihren Patienten mit kardiogenem Schock einen CPO-Mittelwert von 0,62 W errechnet. Dieser Wert liegt unter dem von uns gefundenen Mittelwert von 0,70 W. Bei den Patienten des SHOCK-Registers ist Art und Umfang einer begleitenden Katecholamintherapie nicht aufgeführt. Eine mögliche Erklärung für die höheren CPO-Werte unserer Patienten könnte in dem Umstand liegen, dass die Mehrzahl von ihnen bereits vor der ersten Hämodynamikmessung mittels Pulmonalarterienkatheter Katecholamine erhielt. Aus den Daten des SHOCK-Registers wurde ein Cut-Off-Wert für den CPO von 0,53 W errechnet, bei dessen Unterschreiten mit einer Sensitivität von 66%, einer Spezifität von 66% und einem positiv prädiktiven Wert von 58% der Tod der Patienten vorhergesagt werden kann [23].

Wir haben in unserem Patientenkollektiv die korrespondierenden Werte anhand des Medians von 0,66 W berechnet, wobei bei Unterschreiten dieses Wertes das Versterben der Patienten mit einer Sensitivität von 59,1% und einer Spezifität von 56,3% und einem positiv prädiktiven Wert von 48,1% vorhergesagt werden kann. Obwohl bei dem Vergleich der Überlebenden und Verstorbenen das CPO univariat signifikant unterschiedlich war, ist die Aussagekraft dieses Parameters begrenzt und bei der Prognoseevaluation der Patienten im klinischen Alltag nur bedingt verwertbar.

#### **4.7. Prognostische Aussage von NTproBNP**

Vergangene Studien haben NTproBNP als einen prognostischen Marker für Patienten mit verschiedenen Manifestationsformen des akuten Koronarsyndroms und unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten identifiziert:

So publizierten Bjorklund und Mitarbeiter die Daten einer Substudie an Patienten, die in die ASSENT-2-Studie und die ASSENT-Plus-Studie (fibrinolytische Behandlung bei STEMI) eingeschlossen wurden. Bei den 782 untersuchten Patienten wurde der initiale NTproBNP-Wert als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität identifiziert, der eine höhere Aussagekraft als der Aufnahme-Troponin T-Wert besitzt [11].

Hartmann et al. zeigten, dass der NTproBNP-Wert 60 Minuten nach PCI bei STEMI eine prognostische Bedeutung für das Auftreten eines erneuten kardialen Ereignisses im Langzeitverlauf der Patienten nach 18 bzw. 36 Monaten hat [38].

In einer Multicenter-Studie aus 31 italienischen Krankenhäusern an einem Kollektiv von 1.756 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI, instabile Angina) korrelierte ein hoher initialer NTproBNP-Wert sowohl bei den Patienten mit STEMI als auch mit NSTEMI mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität. Über die Behandlung (Intervention? Alleinige medikamentöse Therapie?) finden sich keine Angaben. Neben der prognostischen Aussagekraft für das Versterben der Patienten besaß in dieser Studie der NTproBNP-Aufnahmewert eine prädiktive Relevanz im Hinblick auf das Auftreten eines schweren Herzversagens (akutes Lungenödem, kardiogener Schock) [24].

Jarai und Mitarbeiter untersuchten den prognostischen Wert von NTproBNP bei 1016 Patienten, die in die ASSENT-4-PCI-Studie (kombinierte fibrinolytische Behandlung und Katheterintervention bei STEMI) eingeschlossen wurden. Dabei wiesen sie nach, dass erhöhte NTproBNP-Werte zum Zeitpunkt der Randomisierung (Einschlusskriterium war hämodynamische Stabilität ohne Anzeichen eines Herzversagens) mit der späteren Entwicklung eines kardiogenen Schocks korrelierten [55].

Der prognostische Wert erhöhter NTproBNP-Spiegel bei Patienten im manifesten Schock wurde bislang vornehmlich im Zusammenhang mit septischen Störungen untersucht. Dabei wurden im septischen Schock extrem hohe NTproBNP-Werte gemessen, die mit der Prognose der Patienten korrelierten.

An 39 beatmungspflichtigen Patienten im septischen Schock untersuchten Roch und Mitarbeiter prospektiv die NTproBNP-Verläufe. Dabei waren hohe NTproBNP-Werte zum Aufnahmezeitpunkt sowie in den folgenden 7 Tagen ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und das Auftreten einer myokardialen Dysfunktion. Die höchsten NTproBNP-Plasmaspiegel wurden dabei zwischen 24 und 36 Stunden nach Diagnosestellung dokumentiert [94].

Varpula und Mitarbeiter untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie, die auf 24 Intensivstationen in Finnland durchgeführt wurde, die NTproBNP-Werte bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock und identifizierten einen erhöhten Wert an Tag 3 des Intensivstationsaufenthaltes als unabhängigen prognostischen Marker für die Krankenhausmortalität [117].

Rudiger und Mitarbeiter gingen bei konsekutiv behandelten Patienten mit septischem Schock und mit kardiogenem Schock der Frage nach, ob es hinsichtlich der Höhe der NTproBNP-Werte Unterschiede zwischen diesen beiden Schockentitäten gibt. Dabei waren bei den 24 Patienten mit Sepsis und den 51 Patienten mit Herzversagen die Aufnahme- und auch Verlaufs-NTproBNP-Werte vergleichbar hoch [96].

Prospektive Studien und große Kohortenstudien zur Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von NTproBNP für Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock existieren bislang nicht.

Jarai et al. wiesen anhand einer retrospektiven Analyse an insgesamt 58 Patienten mit kardiogenem Schock die positive Korrelation erhöhter NTproBNP-Werte mit der 30-Tages-Mortalität nach. Dabei beobachteten die Autoren diesen Zusammenhang unabhängig vom Erfolg der katheterinterventionellen Revaskularisationsbehandlung mittels PTCA. Eine Abhängigkeit der Höhe der NTproBNP-Werte von der Dauer des kardiogenen Schocks oder von invasiv gemessenen Hämodynamikparametern konnte nicht belegt werden [54].

Bei der Analyse der initialen NTproBNP-Plasmaspiegel in unserem Patientenkollektiv als dichotome Variable mit der Einteilung in Werte ober- und unterhalb des Medians von 2.499 pg/ml ergab sich im Blick auf die 30-Tages-Mortalität eine Sensitivität von 75,0% sowie eine Spezifität von 65,4%. Während 81,0% (17 von 21) der Patienten mit einem NTproBNP-Ausgangswert unterhalb des Medians den Beobachtungszeitraum von 30 Tagen überlebten (negativ prädiktiver Wert), verstarben 57,1% (12 von 21) der Patienten mit NTproBNP-Plasmaspiegeln oberhalb des Medians innerhalb dieses Intervalls ( $p < 0,01$ ). Die prognostische Aussagekraft des initial gemessenen NTproBNP ist nach den Daten unserer Untersuchung somit deutlich größer als die des initialen Cardiac Power Outputs.

In unserem Patientenkollektiv wurden die höchsten NTproBNP-Plasmaspiegel zum Abnahmezeitpunkt 30 Stunden nach Aufnahme gemessen, was mit den Daten von Roch et al für Patienten mit septischem Schock übereinstimmt [94]. Eine nachteilige Prognose kann allerdings bereits mit Hilfe des Aufnahmewertes berechnet werden, der für alle Patienten (und nicht nur für diejenigen, die die ersten 30 Stunden überleben) verfügbar ist.

#### **4.8. Inkrementelle prognostische Aussage von CPO und NTproBNP?**

Wir konnten anhand unserer Daten zeigen, dass zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten sowohl das Cardiac Power Output als auch die NTproBNP-Werte signifikant unterschiedlich waren. Dabei besaß der NTproBNP-Wert bei Aufnahme eine höhere prognostische Relevanz für das Versterben. Eine wesentliche Verbesserung dieser prognostischen Relevanz konnte durch gemeinsame Betrachtung von NTproBNP und CPO nicht erreicht werden (siehe Kapitel 3.10.).

Wenige Studien haben bisher den möglichen Zusammenhang von NTproBNP-Werten und hämodynamischen Größen der Patienten mit der Diagnose eines Schocks untersucht. Dabei konnte eine Korrelation des „serologischen Markers“ mit Parametern wie CPO oder CPI nicht nachgewiesen werden:

Rudiger et al. stellten sowohl BNP- als auch NTproBNP-Werte von 24 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock denen von 51 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gegenüber. Dabei waren die korrespondierenden Werte in beiden Patientenkollektiven vergleichbar. Ein Teil der jeweiligen Patienten erhielt einen Pulmonalarterienkatheter, über den bei den Sepsispatienten signifikant niedrigere Füllungsdrücke und annähernd doppelt so hohe Herzzeitvolumina gemessen wurden [96].

Jarai et al. untersuchten anhand eines retrospektiven Kollektivs von 58 Patienten mit kardiogenem Schock den Zusammenhang zwischen NTproBNP-Plasmaspiegel und verschiedenen hämodynamischen Parametern. Dabei stellten sie die jeweils 29 Patienten mit NTproBNP-Aufnahmewerten ober- bzw. unterhalb des Medians des Gesamtkollektivs einander gegenüber und fanden weder für den Herzindex noch für den mittleren arteriellen Druck, den pulmonalarteriellen Verschlussdruck oder den linksventrikulären Schlagarbeitsindex (LVSWI, left ventricular stroke work index: Schlagvolumen/Körperoberfläche x (mittlerer arterieller Blutdruck – pulmonalkapillärer Verschlussdruck) x 0,136) signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine Korrelation des NTproBNP-Wertes konnte somit für keine der untersuchten hämodynamischen Variablen nachgewiesen werden. In einer multivariaten Analyse war der NTproBNP-Wert bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität, während der LVSWI dieses Signifikanzniveau nicht erreichte [54].

Januzzi und Mitarbeiter untersuchten 49 Patienten mit Schockformen unterschiedlicher Ätiologie, die alle ein invasives Monitoring mittels eines Pulmonalarterienkatheters erhielten. Auch sie beobachteten keinen Unterschied in der Höhe der NTproBNP-Werte bei den Patienten mit kardiogenem Schock gegenüber denen, deren Schock nicht kardialen Ursprungs war. Die NTproBNP-Werte korrelierten nicht mit den Füllungsdrücken und auch nicht mit den Herzzeitvolumina. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten sich NTproBNP-Werte in der höchsten Quartile sowie eine schwere Azidose und ein Nierenversagen als unabhängige Prädiktoren für das Versterben auf der Intensivstation [53].

Die fehlende Korrelation der höheren NTproBNP-Werte mit hämodynamischen Variablen ist insofern bemerkenswert, als dass die natriuretischen Peptide bei der Dehnung von den Herzmuskelzellen gebildet und sezerniert werden und die Höhe im Blut zumindest bei nicht kritisch kranken Patienten mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korreliert. Inwieweit die Höhe der NTproBNP-Ausschüttung bei Schockpatienten eher eine Assoziation zum Ausmaß

der systemischen Inflammation, die sowohl bei Sepsis als auch im fortgeschrittenen kardiogenen Schock beobachtet wird, besitzt, wurde bislang nicht gut untersucht.

Rudiger und Mitarbeiter untersuchten in einem kleinen Kollektiv von Patienten mit kardiogenem oder septischem Schock BNP- und NTproBNP-Werte und konnten (wie in den anderen oben dargestellten Studien) zwischen beiden Schockformen keine Differenzen feststellen. Allerdings korrelierte bei allen Patienten die Höhe der NTproBNP-Werte mit Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein und der Leukozytenzahl [95].

Da auch Patienten im kardiogenen Schock in einem Krankheitsbild mit Multiorganversagen und systemischer Inflammation versterben, ist die prognostische Relevanz des NTproBNPs als „Surrogatmarker“ für die Entzündungsreaktion plausibel. Die Überlegenheit gegenüber einem rein hämodynamischen Wert wie dem Cardiac Power Output (der zudem durch die Höhe und Konsequenz der aktuellen Katecholamintherapie mitbestimmt ist) könnte darin bestehen, dass die Aktivität der Inflammation in der Höhe des NTproBNP-Wertes abgebildet wird. Unter dem Gesichtspunkt einer prognostischen Aussage für Patienten im kardiogenen Schock scheint das NTproBNP gut verwertbar zu sein. Da für die nur geringfügige Verbesserung der prognostischen Aussagekraft einer NTproBNP-Bestimmung durch eine zusätzliche CPO-Bestimmung ein invasives Messverfahren (Pulmonalkatheter) zum Einsatz kommen muss, ist der Nutzen der kombinierten Evaluation gegenüber der alleinigen NTproBNP-Messung fraglich, sofern das hämodynamische Monitoring nicht zur Steuerung der Therapie ohnehin herangezogen wird.

## 5. Zusammenfassung

Der infarktbedingte kardiogene Schock stellt die häufigste Todesursache von Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach Klinikaufnahme dar. Eine sofortige Wiedereröffnung des Infarktgefäßes sowie mutmaßlich auch der Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation verbessern die Prognose. Zum Einsatz der häufig notwendigen Katecholamintherapie liegen keine größeren Studien vor. Nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2008) sollten als primäre Substanzen Dobutamin sowie bei fortbestehender Hypotonie Noradrenalin eingesetzt werden.

Auf der internistischen Intensivstation 12a der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, wurde in Folge dessen ab 2009 die bis dahin standardmäßig durchgeführte Katecholamintherapie mit Adrenalin der Leitlinienempfehlung angepasst.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Durchführbarkeit und Effektivität des veränderten Katecholaminregimes (Dobutamin plus Noradrenalin) im Vergleich zu der bis dahin praktizierten Adrenalintherapie zu untersuchen. Zusätzlich sollten mögliche prognostische Parameter identifiziert werden. Hierzu wurden die Daten von 54 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock (je 27 Patienten vor und nach Umstellung des Katecholaminregimes) ausgewertet.

Die Mortalität des infarktassozierten kardiogenen Schocks in unserem Kollektiv betrug 40,7% nach 30 Tagen sowie 53,7% nach 6 Monaten und lag damit in der Größenordnung der aus der Literatur bekannten Werte für Patienten, die eine Maximaltherapie mit katheterinterventioneller Revaskularisation, intraaortaler Ballongegenpulsation sowie komplexer intensivmedizinischer Behandlung erhielten.

Eine Katecholamintherapie mit Dobutamin und Noradrenalin war mehrheitlich (bei 20 von 27 Patienten) durchführbar und effektiv, die 30-Tages-Mortalität zwischen den mit Adrenalin und den anfänglich mit dem veränderten Regime aus Dobutamin/Noradrenalin behandelten Patienten war dabei identisch.

Die Notwendigkeit eines Katecholaminwechsels von Dobutamin/Noradrenalin auf Adrenalin als Ultima ratio bei anderweitig nicht steigerbarer Inotropie bei 7 von 27 Patienten war mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet (30-Tages-Mortalität von 85,7% vs. 25%).

Die initial mit Dobutamin/Noradrenalin behandelten Patienten wiesen gegenüber den vor Umstellung des Katecholaminregimes mit Adrenalin behandelten Patienten eine tendenziell bessere 6-Monats-Überlebensrate (55,6 % vs. 37,0%), kürzere Beatmungszeiten (138,0 vs. 190,5 Stunden) und kürzere Verweildauern auf der Intensivstation (9,0 vs. 11,6 Tage) auf.

Sofern Patienten den kardiogenen Schock überlebten, war die Lebensqualität nach 6 Monaten gut (beste Kategorien im European Quality of Life Questionnaire EQ5 bei über 70% der Patienten) und das Persistieren von Herzinsuffizienzsymptomen selten (NYHA-Kategorie I oder II bei 75% der Patienten). Die Art der Katecholamintherapie hatte keinen Einfluss auf Lebensqualität und spätere Herzinsuffizienz.

Prognostisch ungünstige Faktoren im Gesamtkollektiv der 54 untersuchten Patienten (univariat signifikante Unterschiede verstorbener vs. überlebender Patienten) waren ein höheres Lebensalter (72,0 vs. 62,2 Jahre), erniedrigte Werte des Cardiac Power Outputs bei Therapiebeginn (0,59 vs. 0,77 W), sowie eine Erhöhung der Aufnahmewerte von NTproBNP (13.270 vs. 6.788 ng/l), Troponin T (3,33 vs. 0,77 µg/l) und CRP (43,6 vs. 12,8 mg/l).

Der NTproBNP-Wert bei Aufnahme hatte eine größere prognostische Relevanz als das Cardiac Power Output (Sensitivität für die 30-Tages-Mortalität bei Werten oberhalb des jeweiligen Medians 75,0 vs. 59,1%), der inkrementelle Nutzen beider Werte war limitiert (Sensitivität für die 30-Tages-Mortalität 77,8%).

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Adams A, Baumann, G, Cascorbi, I: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapieformen der IAG Schock der DIVI. Teil 3: Kardialer Schock. Intensivmedizin 42, 196-210 (2005)
- 2 Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, Akcay B, Ercetin N, Cicek D, Doven O, Sucu N: Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. International heart journal 50 (1), 33-45 (2009)
- 3 Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR, Jr., Col I, Stebbins AL, Bates ER, Stomel RJ, Granger CB, Topol EJ, Califf RM: Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 30 (3), 708-715 (1997)
- 4 Angus DC, Carlet J: Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. Intensive Care Med 29 (3), 368-377 (2003)
- 5 Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troche G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet 370 (9588), 676-684 (2007)
- 6 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Circulation 110 (5), 588-636 (2004)
- 7 Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Moschi G, Fazzini PF: Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in-hospital and long-term survival. J Am Coll Cardiol 31 (2), 294-300 (1998)

- 8 Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS: Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Jama* 294 (4), 448-454 (2005)
- 9 Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM: The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or =65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 38 (6), 1654-1661 (2001)
- 10 Barry WL, Sarembock IJ: Cardiogenic shock: therapy and prevention. *Clin Cardiol* 21 (2), 72-80 (1998)
- 11 Bjorklund E, Jernberg T, Johanson P, Venge P, Dellborg M, Wallentin L, Lindahl B: Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 92 (6), 735-740 (2006)
- 12 Boomsma F, van den Meiracker AH: Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 51 (3), 442-449 (2001)
- 13 Buerke M, Russ M, Werdan K: [New pharmacological treatment approaches to cardiogenic shock]. *Internist (Berl)* 48 (12), 1442-1449 (2007)
- 14 Califf RM, Bengtson JR: Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 330 (24), 1724-1730 (1994)
- 15 Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG: Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 89 (2), 132-136 (2002)
- 16 Chen EW, Canto JG, Parsons LS, Peterson ED, Littrell KA, Every NR, Gibson CM, Hochman JS, Ohman EM, Cheeks M, Barron HV: Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 108 (8), 951-957 (2003)
- 17 Colucci WS, Wright RF, Braunwald E: New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 1. *N Engl J Med* 314 (5), 290-299 (1986)
- 18 Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, Krakover R, Vered Z: The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 5 (4), 443-451 (2003)
- 19 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor

- K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29 (19), 2388-2442 (2008)
- 20 Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ: A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 164 (18), 1978-1984 (2004)
- 21 Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ: A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health and quality of life outcomes* 8, 13 (2010)
- 22 Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR: Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome. *Current medical research and opinion* 21 (8), 1209-1216 (2005)
- 23 Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G: Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 44 (2), 340-348 (2004)
- 24 Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, Mannucci PM, Mininni N, Prando MD, Tubaro M, Vernocchi A, Vecchio C: N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 110 (2), 128-134 (2004)
- 25 Garcia-Alvarez A, Arzamendi D, Loma-Osorio P, Kiamco R, Masotti M, Sionis A, Betriu A, Brugada J, Bosch X: Early risk stratification of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction who, ergo percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 103 (8), 1073-1077 (2009)
- 26 Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 24 (19), 1735-1743 (2003)
- 27 Gaul GB, Gruska M, Titscher G, Blazek G, Havelec L, Marktl W, Muellner W, Kaff A: Prediction of survival after out-of-hospital cardiac arrest: results of a community-based study in Vienna. *Resuscitation* 32 (3), 169-176 (1996)
- 28 Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K: Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic

- shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 34 (8), 2035-2042 (2006)
- 29 Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, Siostrzonek P, Huber K, Heinz G: Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 30 (9), 1987-1994 (2002)
- 30 Giri S, Mitchel J, Azar RR, Kiernan FJ, Fram DB, McKay RG, Menett R, Clive J, Hirst JA: Results of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty plus abciximab with or without stenting for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 89 (2), 126-131 (2002)
- 31 Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, de Groot J, Bade J, Chen Z, Frid D, Dalen JE: Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med* 325 (16), 1117-1122 (1991)
- 32 Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, Gurwitz JH: Recent magnitude of and temporal trends (1994-1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. *Am Heart J* 141 (1), 65-72 (2001)
- 33 Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM: Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 340 (15), 1162-1168 (1999)
- 34 Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al.: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 328 (10), 673-679 (1993)
- 35 Halkin A, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Rutherford BD, Esente P, Meils CM, Albertsson P, Farah A, Tcheng JE, Lansky AJ, Mehran R: Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 47 (5), 951-961 (2006)
- 36 Hamm C: Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93, 324-341 (2004)
- 37 Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone PH, Parker C, Braunwald E: The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14 (1), 40-46; discussion 47-48 (1989)
- 38 Hartmann F, Kurowski V, Maghsoudi A, Kurz T, Schwarz M, Bonnemeier H, Tolg R, Jain D, Wiegand U, Katus H, Richardt G: Plasma catecholamines and N-terminal

- proBNP in patients with acute myocardial infarction,ergoing primary angioplasty. Relation to left ventricular function and clinical outcome. *Z Kardiol* 92 (1), 73-81 (2003)
- 39 Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 110 (20), 3206-3212 (2004)
- 40 Herlitz J, Waldenstrom J, Hjalmarson A: Relationship between the enzymatically estimated infarct size and clinical findings in acute myocardial infarction. *Acta medica Scandinavica* 215 (1), 21-32 (1984)
- 41 Herrick JB: Landmark article (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *Jama* 250 (13), 1757-1765 (1983)
- 42 Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107 (24), 2998-3002 (2003)
- 43 Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, Jacobs A, Slater J, Miller D, Wasserman H, et al.: Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 91 (3), 873-881 (1995)
- 44 Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36 (3 Suppl A), 1063-1070 (2000)
- 45 Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Jama* 295 (21), 2511-2515 (2006)
- 46 Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 341 (9), 625-634 (1999)
- 47 Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH: One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *Jama* 285 (2), 190-192 (2001)
- 48 Hoffmann R, Suliman H, Haager P, Christott P, Lepper W, Radke PW, Ortlepp J, Blindt R, Hanrath P, Weber C: Association of C-reactive protein and myocardial

- perfusion in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 186 (1), 177-183 (2006)
- 49 Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 131 (1), 47-59 (1999)
- 50 Hollenberg SM, Parrillo, J.E.: Shock. In: Fauci, AS, Braunwald E, Wilson JD, Margin JB, Hauser SL, Longo DL: *Harrison's Principles of International Medicine*. 14. Aufl., 214-222, McGraw-Hill, New York (1998)
- 51 James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L: N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 108 (3), 275-281 (2003)
- 52 Janssens U: Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Internist (Berl)* 47 (4), 383-384, 386-388 (2006)
- 53 Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E: Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)* 10 (1), R37 (2006)
- 54 Jarai R, Fellner B, Haoula D, Jordanova N, Heinz G, Karth GD, Huber K, Geppert A: 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 (6), 1837-1844 (2009)
- 55 Jarai R, Huber K, Bogaerts K, Sinnaeve PR, Ezekowitz J, Ross AM, Zeymer U, Armstrong PW, Van de Werf FJ: Prediction of cardiogenic shock using plasma B-type natriuretic peptide and the N-terminal fragment of its pro-hormone [corrected] concentrations in ST elevation myocardial infarction: an analysis from the ASSENT-4 Percutaneous Coronary Intervention Trial. *Crit Care Med* 38 (9), 1793-1801 (2010)
- 56 Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 42 (11), 1909-1916 (2003)
- 57 Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B: N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 40 (3), 437-445 (2002)
- 58 Jolly SS, Shenkman H, Brieger D, Fox KA, Yan AT, Eagle KA, Steg PG, Lim KD, Quill A, Goodman SG: Quantitative troponin and death, cardiogenic shock, cardiac arrest

- and new heart failure in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS): insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart (British Cardiac Society)* 97 (3), 197-202 (2010)
- 59 Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Yano K: Predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Circ J* 69 (1), 83-88 (2005)
- 60 Keskin O, Ulusoy RE, Kalemoglu M, Us MH, Yildirim I, Tarcin O, Pocan S, Ardic N: White blood cell count and C-reactive protein predict short-term prognosis in acute myocardial infarction. *The Journal of international medical research* 32 (6), 646-654 (2004)
- 61 Killip T, 3rd, Kimball JT: Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20 (4), 457-464 (1967)
- 62 Kim U, Park JS, Kang SW, Kim YM, Park WJ, Lee SH, Hong GR, Shin DG, Kim YJ, Jeong MH, Chae SC, Hur SH, Song IW, Hong TJ, Chae IH, Cho MC, Jang Y, Yoon J, Seung KB, Park SJ: Outcomes According to Presentation With Versus Without Cardiogenic Shock in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis and Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. Apr 3., Epub ahead of print (2012)
- 63 Koeth O, Zahn R, Heer T, Bauer T, Juenger C, Klein B, Gitt AK, Senges J, Zeymer U: Gender differences in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 98 (12), 781-786 (2009)
- 64 Kurowski V, Hartmann F, Killermann DP, Giannitsis E, Wiegand UK, Frey N, Muller-Bardorff M, Richardt G, Katus HA: Prognostic significance of admission cardiac troponin T in patients treated successfully with direct percutaneous interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med* 30 (10), 2229-2235 (2002)
- 65 Leier CV, Binkley PF: Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 41 (3), 207-224 (1998)
- 66 Lemos KF, Davis R, Moraes MA, Azzolin K: Prevalence of risk factors for acute coronary syndrome in patients treated in an emergency service. *Revista gaucha de enfermagem / EENFUFGRS* 31 (1), 129-135 (2010)
- 67 Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *SPRINT Study Group. Am J Med* 94 (3), 265-273 (1993)
- 68 Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339 (5), 321-328 (1998).

- 69 Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 23 (3), 282-287 (1997)
- 70 Levy B, Perez P, Perny J, Thivilier C, Gerard A: Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 39 (3), 450-455 (2011)
- 71 Link A, Bohm M: Cardiogenic shock - case report, diagnostics, therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (45), 2417-2424 (2004)
- 72 Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 25 (3), 399-404 (1997)
- 73 Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA: Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J* 153 (3), 366-370 (2007)
- 74 Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS: Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 108 (5), 374-380 (2000)
- 75 Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS: The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36 (3 Suppl A), 1071-1076 (2000)
- 76 Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E: TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 102 (17), 2031-2037 (2000)
- 77 Moyer JH, Skelton JM, Mills LC: Nor-epinephrine; effect in normal subjects; use in treatment of shock unresponsive to other measures. *Am J Med* 15 (3), 330-343 (1953)
- 78 Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP, Zeller T, Buettner HJ: Prognostic value of quantitative troponin T measurements in unstable angina/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction treated early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Am J Med* 117 (12), 897-902 (2004)

- 79 Mueller H, Ayres SM, Giannelli S, Jr., Conklin EF, Mazzara JT, Grace WJ: Effect of isoproterenol, l-norepinephrine, and intraaortic counterpulsation on hemodynamics and myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction. *Circulation* 45 (2), 335-351 (1972)
- 80 Myburgh JA: Inotropic agents. In: TE Oh, Bersten, A.D., Soni, N.: Intensive care manual. 5. Aufl., 841-855, Butterworths, London (2003)
- 81 Myburgh JA: An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. *Crit Care Resusc* 8 (4), 353-360 (2006)
- 82 Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26 (4), 384-416 (2005)
- 83 Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L: EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 27 (22), 2725-2736 (2006)
- 84 Normand ST, Glickman ME, Sharma RG, McNeil BJ: Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Jama* 275 (17), 1322-1328 (1996)
- 85 Oltrona L, Ottani F, Galvani M: Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 148 (3), 405-415 (2004)
- 86 Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 106 (23), 2913-2918 (2002)
- 87 Ortolani P, Marzocchi A, Marzocchini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, Baldazzi F, Silenzi S, Bacchi-Reggiani ML, Guastaroba P, Grilli R, Branzi A: Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 29 (10), 1241-1249 (2008)
- 88 Peschel T, Schonauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J: Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 5 (5), 609-614 (2003)

- 89 Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M: [Cardiogenic shock: pathophysiology, clinics, therapeutical options and perspectives]. *Internist (Berl)* 45 (3), 284-295 (2004)
- 90 Rabin R, de Charro F: EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine* 33 (5), 337-343 (2001)
- 91 Rich MW, Bosner MS, Chung MK, Shen J, McKenzie JP: Is age an independent predictor of early and late mortality in patients with acute myocardial infarction? *Am J Med* 92 (1), 7-13 (1992)
- 92 Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 37 (7), 1781-1787 (2001)
- 93 Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97 (19), 1921-1929 (1998)
- 94 Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, Loundou A, Perrin G, Auffray JP, Portugal H, Papazian L: NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 33 (5), 1001-1007 (2005)
- 95 Rudiger A, Fischler M, Harpes P, Gasser S, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M: In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts. *International journal of cardiology* 126 (1), 28-31 (2008)
- 96 Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M: Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 34 (8), 2140-2144 (2006)
- 97 Ruiz Bailen M, Rucabado-Aguilar L, Castillo-Rivera AM, Exposito-Ruiz M, Morante-Valle A, Rodriguez-Garcia JJ, Pintor-Marmol A, Galindo-Rodriguez S, Ruiz-Garcia MI, Gomez Jimenez FJ, Fernandez-Guerrero JC, Vazquez-Garcia R, Herrador Fuentes JA: Cardiogenic shock in acute coronary syndrome in the Spanish population. *Med Sci Monit* 14 (11), PH46-57 (2008)
- 98 Rustige J, Schiele R, Burczyk U, Koch A, Gottwik M, Neuhaus KL, Tebbe U, Uebis R, Senges J: The 60 minutes myocardial infarction project. Treatment and clinical

- outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 18 (9), 1438-1446 (1997)
- 99 Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 34 (3), 589-597 (2006)
- 100 Scheidt S, Ascheim R, Killip T, 3rd: Shock after acute myocardial infarction. A clinical and hemodynamic profile. *Am J Cardiol* 26 (6), 556-564 (1970)
- 101 Schreiber W, Herkner H, Koreny M, Bur A, Hirschl MM, Glogar D, Huber K, Laggner AN: Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support. *Resuscitation* 55 (3), 269-276 (2002)
- 102 Schwertz H, Muller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M: [Catecholamine therapy in cardiogenic shock: helpful, useless or dangerous?]. *Dtsch Med Wochenschr* 129 (37), 1925-1930 (2004)
- 103 Shah P, Najafi AH, Panza JA, Cooper HA: Outcomes and quality of life in patients  $\geq 85$  years of age with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 103 (2), 170-174 (2009)
- 104 Singh M, White J, Hasdai D, Hodgson PK, Berger PB, Topol EJ, Califf RM, Holmes DR, Jr.: Long-term outcome and its predictors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by shock: insights from the GUSTO-I trial. *J Am Coll Cardiol* 50 (18), 1752-1758 (2007)
- 105 Sleeper LA, Ramanathan K, Picard MH, Lejemtel TH, White HD, Dzavik V, Tormey D, Avis NE, Hochman JS: Functional status and quality of life after emergency revascularization for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 46 (2), 266-273 (2005)
- 106 Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, Hammerman H: Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 115 (9), 695-701 (2003)
- 107 Takagi S, Sakuragi S, Baba T, Takaki H, Aihara N, Yasumura Y, et al.: Predictors of left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction participating in cardiac rehabilitation. *Circ J* 68, 214-219 (2004)
- 108 The Euro Qol Group: EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)* 16 (3), 199-208 (1990)
- 109 The Gusto Angiographic Investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The Gusto Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 329 (22), 1615-1622 (1993)

- 110 The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *TIMI Study Group. N Engl J Med* 312 (14), 932-936 (1985)
- 111 Theroux P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ, Rollins S, Nicolau JC, Lavoie J, Luong TM, Burchenal J, Granger CB: Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMPELL trial. *Eur Heart J* 26 (19), 1964-1970 (2005)
- 112 Tomoda H, Aoki N: Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 140 (2), 324-328 (2000)
- 113 Torgersen C, Schmittinger CA, Wagner S, Ulmer H, Takala J, Jakob SM, Dunser MW: Hemodynamic variables and mortality in cardiogenic shock: a retrospective cohort study. *Critical care (London, England)* 13 (5), R157 (2009)
- 114 Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355 (9210), 1126-1130 (2000)
- 115 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Verweerd SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24 (1), 28-66 (2003)
- 116 Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29 (23), 2909-2945 (2008)
- 117 Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V: Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 35 (5), 1277-1283 (2007)
- 118 Verges B, Zeller M, Desgres J, Dentan G, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, Rioufol G, Beer JC, Makki H, Rochette L, Gambert P, Cottin Y: High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock. *Eur Heart J* 26 (17), 1734-1741 (2005)
- 119 Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, White HD, Sleeper LA, Carere RG, Buller CE, Wong SC, Boland J, Dzavik V, Porway M, Pate G, Bergman G, Hochman JS:

- Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 42 (8), 1380-1386 (2003)
- 120 Webb JG, Sleeper LA, Buller CE, Boland J, Palazzo A, Buller E, White HD, Hochman JS: Implications of the timing of onset of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?* *J Am Coll Cardiol* 36 (3 Suppl A), 1084-1090 (2000)
- 121 Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V: Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction,ergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 36 (6), 1780-1786 (2008)
- 122 Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, Menegus MA, Palazzo A, Dzavik V, Jacobs A, Jiang X, Hochman JS: Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 38 (5), 1395-1401 (2001)
- 123 Wu CJ, Chang HW, Hung WC, Yang CH, Chen YH, Su CY, Yip HK: N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a biomarker of congestive heart failure and predictive of 30-day untoward clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction,ergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 70 (2), 163-168 (2006)
- 124 Yip HK, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Hung WC, Wu CJ: Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction,ergoing primary coronary intervention. *Chest* 127 (3), 803-808 (2005)

## 7. Anhang: Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
Dr. med. Sebastian Wolfrum  
Medizinische Klinik II

im Hause

### Ethik-Kommission

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe  
Stellv. Vorsitzender  
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine  
Erdmann  
Tel.: +49 451 500 4639  
Fax: +49 451 500 3026  
janine.erdmann@medizin.uni-  
luebeck.de

Aktenzeichen: 11-225A  
Datum: 11. November 2011

**Praktikabilität und Effizienz verschiedener Katecholaminregime und prognostische Faktoren für Patienten und Patientinnen mit Infarkt-assoziiertem kardiogenen Schock**  
Hier: Anzeige – Ihr Schreiben vom 07. November 2011

Sehr geehrter Herr Dr. Wolfrum,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Unter der Annahme, dass von Ihnen ausschließlich anonymisierte Daten erfasst und verarbeitet werden., nimmt die Ethik-Kommission das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis.

Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichem Gruß bin ich  
Ihr

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Raspe'.

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe  
Vorsitzender

## 8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich beim Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Herrn Professor Dr. Heribert Schunkert bedanken, der es mir ermöglichte meine Promotionsarbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein großer Dank geht an meine Doktormutter Frau PD Dr. Margit Müller-Bardorff und an meine Betreuer Herrn Dr. Volkhart Kurowski und Herrn Dr. Sebastian Wolfrum für die Organisation der Studie, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie ihre konstruktive Kritik in allen Phasen der Arbeit.

Den Ärzten und Pflegekräften der internistischen Intensivstation danke ich für ihre Unterstützung, die mir eine zeitnahe Patientenrekrutierung und Datenerhebung ermöglicht hat.

Nicht unerwähnt möchte ich alle Patientinnen und Patienten lassen, die sich bereit erklärt haben an der telefonischen Nachbefragung teilzunehmen. Ohne sie wäre diese Promotionsarbeit überhaupt nicht möglich gewesen. Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank.

Bei meinen Mitdoktoranden Friederike Napp, Franziska Buthut, Kim Haught, Björn Heuwer und Christian Treder bedanke ich mich für die interessanten und konstruktiven Gespräche während unserer wissenschaftlichen Arbeit im Arztzimmer der Intensivstation. Ich hoffe, dass wir bald alle unseren Dokortitel erfolgreich verteidigt haben werden!

Für die Durchsicht und Korrektur meines Manuskriptes bedanke ich mich bei meinen Freunden Leonie Holthausen und Britta Fielitz.

Ich danke meinen Eltern Marita und Detlef Mackens dafür, dass sie uns immer in unseren Plänen und Zielen unterstützt haben und dafür immer dafür gesorgt haben, dass es uns nie an irgendetwas fehlt. Mama und Papa, diese Arbeit ist für Euch!

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Marco Kruse, der mir während der gesamten Zeit meines Studiums und bei der Anfertigung dieser Arbeit immer bedingungslos zur Seite stand. Marco, ich bin froh, dass es Dich gibt, Du bist das Wichtigste in meinem Leben!

## 9. Lebenslauf



### Persönliche Daten

Vor- und Zuname Verena Kruse (geb. Mackens)  
Geburtsdatum 20.06.1985  
Geburtsort Hamburg  
Familienstand verheiratet mit Marco Kruse

### Schulbildung

08.1991- 07.1994 Grundschule Curslack-Neuengamme (Hamburg)  
08.1994 - 06.2004 Luise-Gymnasium Bergedorf (Hamburg)  
06.2004 Allgemeine Deutsche Hochschulreife (Note: 1,4)

### Hochschulstudium

10.2004- 08.2006 Vorklinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
08.2006 1. Abschnitt der ärztlichen Staatsprüfung (Note: sehr gut)  
10.2006 - 05.2011 Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
2009 - 2011 Anfertigung und Verfassen der Dissertation  
05.2011 2. Abschnitt der ärztlichen Staatsprüfung (Note: sehr gut)  
05.2011 Approbation als Ärztin

### Beruflicher Werdegang

seit 06.2011 Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

### **Wissenschaftliche Präsentationen**

Killermann DP, Müller-Bardorff M, Gans R, Mackens V, Wolfrum S, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V: Additiver prädiktiver Wert von NTproBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) und Cardiac Power Index für die Kurzzeitmortalität von Patienten im infarktassoziierten kardiogenen Schock behandelt mittels sofortiger perkutaner Koronarintervention und intraaortaler Gegenpulsation (Poster). 40. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeine und Internistische Intensivmedizin, Innsbruck, 04.-07.06.2008. *Intensivmed* 45, 236 (2008)

Mackens V, Wolfrum S, Kurowski V, Schunkert H: Was tun, wenn das Herz versagt? Poster zum 2. Lübecker Doktorandentag, 10.06.2009.

Kurowski V, Killermann DP, Gans R, Mackens V, Wolfrum S, Radke PW, Schunkert H, Müller-Bardorff M : Incremental prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac power index in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction (Poster). Congress of the European Society of Cardiology, Barcelona, 29.08.-02.09.2009. *Eur Heart J* 30, Abstract Suppl., 616 (2009)

Mackens V, Wolfrum S, Gans R, Müller-Bardorff M, Kurowski V: Praktikabilität und Effizienz verschiedener Katecholaminregime und prognostische Faktoren für Patienten mit infarktassoziiertem kardiogenen Schock (Poster). 44. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Allgemeine und Internistische Intensivmedizin, Köln, 06.-09.06.2012.