

Diplomarbeit

**Das kardiovaskuläre Risiko und dessen Auswirkungen
auf Herz-Kreislauf-Komplikationen bei COVID-19-
ARDS-Patient*innen auf Intensivstationen**

eingereicht von

Theresa Michlmayr

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und
Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Paul Zajic, DESA

und

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Martin Rief

Graz, 07.02.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.02.2024

Theresa Michlmayr eh.

Danksagungen

Ein großes Danke gebührt meinen Diplomarbeitsbetreuern Univ. FA Dr.med.univ. Dr.scient.med. Martin Rief und Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Paul Zajic, DESA. Ohne ihre Unterstützung wäre die Erarbeitung dieser Diplomarbeit keinesfalls so komplikationslos verlaufen, da sie mir jederzeit mit ihrem Rat zur Seite standen.

Weiters möchte ich mich auch bei meinen Freund*innen bedanken, die mich durch die Studienzeit begleitet haben und stets für mich da waren.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mir das Studium überhaupt ermöglicht hat und mich in jeder Situation unterstützt. Ihr habt mich zu jeder Zeit in meinem Vorhaben gestärkt und mich in schwierigen Situationen immer wieder aufgebaut, wofür ich euch unendlich dankbar bin.

Zusammenfassung

Hintergrund: COVID-19 verursachte in den letzten Jahren teilweise sehr schwere Krankheitsverläufe sowie zahlreiche Todesfälle. Mittlerweile sind Risikofaktoren für schwere COVID-19-Erkrankungen bekannt, darunter auch kardiovaskuläre Risikofaktoren. Aufgrund dieser Tatsache ist es von Interesse herauszufinden, ob anhand kardiovaskulärer Risiko-Scores Aussagen bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen (major adverse cardiovascular events = MACE) getroffen werden können.

Methodik: Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum vom 07.04.2020 bis 31.01.2021 durchgeführt. Analysiert wurden die Daten von Patient*innen, welche aufgrund eines COVID-ARDS (ARDS = acute respiratory distress syndrome) auf den Intensivstationen (intensive care units = ICU) des LKH Universitätsklinikums Graz aufgenommen wurden. Bei der Aufnahme auf die ICU wurde das kardiovaskuläre Risiko der Patient*innen mittels Lipidwerten und anamnestisch erhobenen Daten bestimmt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 31 Patient*innen rekrutiert, deren mittleres Alter 68.2 Jahre betrug. Von diesen 31 Studienteilnehmer*innen erlitten 8 ein MACE während des ICU-Aufenthalts, 10 verstarben innerhalb der ersten 30 Tage und 3 innerhalb von 90 Tagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der ICU lag bei 14.1 Tagen.

Anhand dieser Studie konnte in Bezug auf die kardiovaskulären Risiko-Scores und dem Auftreten von MACE kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Der PROCAM-Score wies in Zusammenhang mit der 30-Tage-Mortalität eine hohe Signifikanz auf ($p = 0.028$). Somit kann der PROCAM-Score möglicherweise zur Prognoseabschätzung einer COVID-19-Erkrankung dienen.

Weiters ließen sich Signifikanzen beim Low Density Lipoprotein ($p = 0.026$) und Gesamtcholesterin ($p = 0.002$) in Verbindung mit der ICU-Aufenthaltsdauer nachweisen. In Bezug auf die Entlassung und 30-Tage-Mortalität wurde ein signifikanter Unterschied bei den Triglyceriden festgestellt, wodurch eventuell die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 30 Tagen zu versterben ($p = 0.035$) sowie auch die Wahrscheinlichkeit einer Entlassung ($p = 0.012$) vorausgesagt werden könnten.

Conclusio: Anhand der Ergebnisse wird sichtbar, dass eine Vorhersage für die 30-Tage-Mortalität mittels PROCAM-Score sowie den Triglyceriden möglich wäre. Durch diverse Limitationen kann diese Aussage jedoch nicht problemlos auf die Allgemeinbevölkerung übertragen werden. Um eine eindeutigere Aussage treffen zu können, müssten weitere Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt werden.

Abstract

Background: In recent years, COVID-19 has partially caused very severe disease progression and numerous deaths. Risk factors for severe COVID-19 diseases are already known, including cardiovascular risk factors. Due to this fact, it is of interest to find out whether cardiovascular risk scores can be used to make statements regarding the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Methods: This prospective observational study was conducted from 07.04.2020 to 31.01.2021. The data of patients admitted to the intensive care units (ICU) of a university hospital in Graz due to COVID-ARDS (ARDS = acute respiratory distress syndrome) were analyzed. Upon admission to the ICU, the cardiovascular risk of the patients was determined using lipid values and anamnestic data.

Results: A total of 31 patients were recruited, with a mean age of 68.2 years. Of these 31 study participants, 8 suffered from MACE during the ICU stay, 10 died within the first 30 days and 3 within 90 days. The average length of stay in the ICU was 14.1 days.

Based on this study, no significant difference could be shown with regard to the cardiovascular risk scores and the occurrence of MACE. The PROCAM score showed significance in relation to 30-day mortality ($p = 0.028$). Thus, the PROCAM score can possibly be used to estimate the prognosis of a COVID-19 disease.

Furthermore, significance was demonstrated for low density lipoprotein ($p = 0.026$) and total cholesterol ($p = 0.002$) in connection with the ICU length of stay. With regard to discharge and 30-day mortality, a significant difference was found for triglycerides, which could possibly predict the probability of dying within 30 days ($p = 0.035$) as well as discharge ($p = 0.012$).

Conclusion: The results show that it would be possible to predict 30-day mortality using the PROCAM score and triglycerides. However, due to various limitations, this statement cannot be easily transferred to the general population. In order to be able to make a clearer statement, further studies would have to be carried out on this issue.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	IX
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 COVID-19	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Virus-Varianten	1
1.1.3 Übertragungswege und Inkubationszeit	1
1.1.4 Risikofaktoren	2
1.1.5 Symptomatik und Komplikationen.....	2
1.1.6 Laborparameter.....	2
1.1.7 Bildgebung	3
1.1.8 Diagnose	3
1.1.9 Impfung	3
1.2 Acute respiratory distress syndrome.....	4
1.2.1 Berlin-Definition	4
1.2.2 Ätiologie	5
1.2.3 Pathogenese	5
1.2.4 COVID-ARDS	6
1.3 Major adverse cardiovascular events.....	7
1.3.1 Kardiovaskulärer Tod	7
1.3.2 Akutes Koronarsyndrom	8
1.3.3 Schlaganfall	13
1.3.4 Herzinsuffizienz.....	14
1.3.5 Pulmonalarterienembolie.....	18
1.3.6 Maligne Arrhythmien	20

1.4	Framingham Risk Score	22
1.5	PROCAM-Score.....	24
1.6	Charlson-Komorbiditätsindex	25
1.7	Ziele und Forschungsfragen	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Ethikvotum	27
2.3	Einschlusskriterien	27
2.4	Einverständniserklärung	27
2.5	Datenerhebung.....	28
2.5.1	Parameter	28
2.5.2	Fragebogen	28
2.5.3	Kardiovaskuläres Risiko.....	29
2.6	Statistische Analyse.....	30
3	Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen.....	32
3.1	Geschlechterverteilung	32
3.2	Patient*innenalter	32
3.3	Body- Mass-Index	33
3.4	Vorerkrankungen	34
3.5	ICU-Charakteristika.....	35
3.6	Lipide.....	37
3.7	Scores	41
4	Diskussion	45
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen	45
4.2	Vergleichende Erläuterungen	46
4.3	Erkenntnisse	47
4.4	Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode	48
4.5	Implikationen für Theorie und Praxis.....	49
4.6	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	50
5	Conclusio	52
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang	58
7.1	Ethikvotum	58

7.2	Studienprotokoll	60
7.3	Fragebogen	65
7.4	Publikation.....	66
7.5	Erhobene Daten	72

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE-2	Angiotensin-Converting-Enzym 2
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANP	atrial natriuretic peptide
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	atrioventrikulärer Knoten
AV-Leitung	atrioventrikuläre Leitung
BNP	brain natriuretic peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	beziehungsweise
CCI	Charlson-Komorbidityindex
CK	Creatininkinase
CK-MB	Creatininkinase-Isoenzym MB
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CV	kardiovaskulär
EKG	Elektrokardiogramm
ELGA	elektronische Gesundheitsakte
et al.	et alii
etc.	et cetera
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	high density lipoprotein
HF-mrEF	heart failure with mildly reduced ejection fraction
HF-pEF	heart failure with preserved ejection fraction
HF-rEF	heart failure with reduced ejection fraction

HZV	Herzzeitvolumen
ICU	intensiv care unit
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
INF- γ	Interferon-gamma
KHK	koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low density Lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
LTOT	long term oxygen therapy
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiovascular events
MAP	mean arterial pressure
MCI	Myokardinfarkt
MERS	middle east respiratory syndrome
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mo-LDL	minimal oxidiertes low density Lipoprotein
msek	Millisekunden
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	negative predictive value
NSTEMI	non ST-segment-elevation myocardial infarction
NTproBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
paCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAE	Pulmonalarterienembolie
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PEEP	positive endexpiratory pressure
PPV	positive predictive value
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
RNA	ribonucleic acid
ROS	reactive oxygen species
SA-Block	sinuatrialer Block
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction
TGL	Triglyceride
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
TropT	Troponin T
TVT	tiefe Venenthrombose
Univ.	Universität
URL	upper reference limit
VT	ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung.....	32
Abbildung 2: Altersverteilung	33
Abbildung 3: BMI-Verteilung	34
Abbildung 4: Vorerkrankungen.....	35
Abbildung 5: Komplikationen und Behandlungen während des ICU-Aufenthalts.....	36
Abbildung 6: Mortalität und Entlassung nach Hause.....	37
Abbildung 7: Triglyceride bezogen auf die 30-Tage-Mortalität	38
Abbildung 8: Laborwerte in Bezug auf die ICU-Aufenthaltsdauer	39
Abbildung 9: Triglyceride bezogen auf die Entlassung nach Hause.....	41
Abbildung 10: PROCAM-Score bezogen auf die 30-Tage-Mortalität.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation.....	18
Tabelle 2: AHA/ACC-Klassifikation	18
Tabelle 3: Wells Score.....	20
Tabelle 4: Framingham Risk Score	23
Tabelle 5: PROCAM-Score.....	24
Tabelle 6: Charlson-Komorbiditätsindex	25
Tabelle 7: CCI 1-Jahres-Mortalität.....	26
Tabelle 8: CCI 10-Jahres-Mortalität.....	26
Tabelle 9: Alter.....	32
Tabelle 10: Body-Mass-Index	33
Tabelle 11: Vorerkrankungen.....	34
Tabelle 12: ICU-Charakteristika	36
Tabelle 13: Laborwerte.....	37
Tabelle 14: Test auf Normalverteilung der Laborwerte	38
Tabelle 15: Laborwerte bezogen auf die 30-Tage-Mortalität.....	38
Tabelle 16: Korrelation der Laborwerte mit der ICU-Aufenthaltsdauer.....	40
Tabelle 17: Laborwerte bezogen auf die Entlassung nach Hause	40
Tabelle 18: Test auf Normalverteilung der CV-Risiko-Scores	42
Tabelle 19: CV-Risiko-Scores bezogen auf das Auftreten von MACE	42
Tabelle 20: CV-Risiko-Scores bezogen auf die 30-Tage-Mortalität.....	42
Tabelle 21: PROCAM-Score in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität	44

1 Einleitung

1.1 COVID-19

COVID-19 (Coronavirus disease of 2019) ist eine Infektionskrankheit, die durch den Erreger SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) hervorgerufen wird. SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus (RNA = Ribonukleinsäure) und zählt zur Gruppe der beta-Coronaviren. Es ist eines von insgesamt 7 auf den Menschen übertragbaren Coronaviren. Die humanen Coronaviren 229E, OC43, NL63 und HKU1 verursachen in der Regel leichte Erkrankungen wohingegen SARS-CoV-2, SARS (severe acute respiratory syndrome) und MERS (middle east respiratory syndrome) schwere Krankheitsverläufe verursachen können. Diese RNA-Viren stammen ursprünglich von Fledermäusen und wurden über einen Zwischenwirt auf den Menschen übertragen. (1,2)

1.1.1 Epidemiologie

COVID-19 wurde erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China, beschrieben und entwickelte sich rapide zu einer weltweiten Pandemie. Dieses Virus hatte zur Folge, dass viele Länder Maßnahmen setzten, um die Ansteckung und Verbreitung weitestmöglich zu reduzieren. Mund-Nasen-Schutz, Händehygiene, soziale Kontakte einschränken, Kontaktpersonennachverfolgung, Quarantäne, Einreisebeschränkungen und vieles mehr sind als Maßnahmen zur Bekämpfung der Virusausbreitung angewendet worden. (3)

1.1.2 Virus-Varianten

Durch diverse Mutationen des SARS-CoV-2-Virus sind über die Zeit mehrere Varianten entstanden. 2020 sind die Alpha-, Beta- und Gamma-Varianten aufgetaucht, die 2021 von der Delta-Variante weitestgehend abgelöst wurden. Am Ende des gleichen Jahres wurde die Omicron-Variante entdeckt, welche bis dato die ansteckendste und dadurch auch zeitweise die am weitesten verbreitete Variante weltweit war. (4)

1.1.3 Übertragungswege und Inkubationszeit

Der häufigste Übertragungsweg bei COVID-19 ist die Tröpfcheninfektion beim z.B. Husten oder Niesen. Weiters ist es möglich, sich durch Kontakt mit virusbelasteten Flächen/Gegenständen zu infizieren oder über Aerosole. Nach Kontakt mit dem Virus dauert es durchschnittlich 5 Tage bis zum Ausbruch der Symptome. Detektierbar ist das

Virus jedoch schon bis zu 6 Tage vor Symptombeginn. Ungefähr 2 Wochen nach Beginn der Symptome ist es im oberen Respirationstrakt nicht mehr nachweisbar. Die Dauer der Infektiosität liegt allerdings bei 2-3 Tage vor dem Ausbruch der Symptomatik bis 8 Tage nach Symptombeginn. (3,5)

1.1.4 Risikofaktoren

Der Krankheitsverlauf bei COVID-19-Patient*innen kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Besonders gefährdet, schwer an COVID-19 zu erkranken, sind Patient*innen mit hohem Lebensalter, Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht, chronischen Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, malignen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen sowie Raucher*innen und Männer. (6)

1.1.5 Symptomatik und Komplikationen

Bei Patient*innen, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben, kann die Krankheit asymptomatisch verlaufen, sich als leichte Erkältung präsentieren oder auch bis hin zum Lungenversagen, septischen Schock oder Multiorganversagen führen. Zu den klassischen Symptomen zählen Husten, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit, Schnupfen, Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, sowie Geruchs- und/oder Geschmacksverlust bzw. -störungen. (3,7)

Im Rahmen der Erkrankung können schwerwiegende Komplikationen auftreten, die oftmals einer Behandlung und Überwachung auf der Intensivstation (ICU) bedürfen. Zu den häufigsten Komplikationen gehören die Pneumonie, acute respiratory distress syndrome (ARDS = akutes Lungenversagen, Erklärung im Kapitel 1.2.), akuter Leberschaden, Herzmuskelschäden, akute Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Arrhythmien, Myokarditis, Gerinnungsstörungen (die zu thromboembolischen Ereignissen führen), akute Nierenschädigung, Enzephalitis, Bewusstseinsveränderungen, akute cerebrovaskuläre Erkrankungen, Sepsis und Schock. (3)

1.1.6 Laborparameter

Typische Laborbefunde bei einer COVID-19-Erkrankung sind erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein [CRP], Ferritin, Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG], Tumornekrosefaktor- α [TNF- α], Interleukin-1 [IL-1], Interleukin-6 [IL-6]), erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), Lymphopenie und veränderte Blutgerinnungsparameter, wie z.B. eine verlängerte Prothrombinzeit, erniedrigtes Fibrinogen, erhöhtes D-Dimer oder

Thrombozytopenie. Durch einen Leberschaden können die Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und das Bilirubin erhöht sein sowie durch einen Herzmuskelschaden das Troponin. (3)

1.1.7 Bildgebung

Bei der Röntgenbildgebung des Thorax ist in den Anfangsstadien der Erkrankung oftmals nichts Pathologisches zu sehen. Typische abnorme Veränderungen der Lunge sind uni- oder bilaterale Verdichtungen, welche meist in peripheren und basalen Lungenabschnitten entstehen. In der Computertomographie (CT) präsentieren sich COVID-19-Erkrankungen in der Lunge meistens als bilaterale diffuse periphere Milchglasinfiltrate mit oder ohne Konsolidierungen, die als Knoten oder Masse erscheinen können. Weiters können perilobuläre Trübungen und ein umgekehrtes Halo-Zeichen auftreten. (8)

1.1.8 Diagnose

Um eine COVID-19-Erkrankung zu diagnostizieren, werden vor allem molekulare Tests bzw. Nukleinsäure-Amplifikationstests, wie z.B. PCR-Tests (PCR = polymerase chain reaction), oder Antigentests verwendet. Beim Nukleinsäure-Amplifikationstests wird die virale RNA nachgewiesen, wohingegen beim Antigentest virale Proteine nachgewiesen werden. Diese beiden Tests sind in der Frühphase der Infektion am empfindlichsten, da die Viruslast in dieser Phase am höchsten ist. Die Proben sollten durch einen nasopharyngealen oder nasalen Abstrich gewonnen werden, weil sich herausgestellt hat, dass sich diese Proben am besten für die Diagnostik eignen. Diese beiden Nachweismethoden werden zur Diagnose einer akuten Infektion verwendet. Ein serologischer Test hingegen kann Antikörper gegen das Virus nachweisen, was den Kontakt mit dem Virus oder eine vorangegangene Impfung gegen das Virus beweist. Das Mittel der Wahl, um eine COVID-19-Erkrankung zu erkennen, ist der molekulare Test, da dieser eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. (5)

1.1.9 Impfung

Gegen das SARS-CoV-2-Virus gibt es mittlerweile mehrere Impfstoffe, die eine Erkrankung oder zumindest einen schweren Krankheitsverlauf verhindern sollen. 2022 gab es bereits 10 Impfstoffe gegen COVID-19, die von der WHO (World Health Organization) zugelassen wurden. (4)

Zu den mRNA-Impfstoffen zählen Spikevax mRNA-1273 von Moderna und Comirnaty BNT162b2 von Pfizer-BioNTech. Vaxzevria und Covishield ChAdOx1 von AstraZeneca sowie Ad26 von Johnson & Johnson-Janssen sind Vektorenimpfstoffe (Vektoren des Adenovirus). Zugelassen zur Impfung sind ebenfalls die Proteinimpfstoffe Nuvaxovid von Novavax und Covovax NVX-CoV2373 und Impfstoffe mit inaktivierten Viren, wie Covilo von Sinopharm, CoronaVac von Sinovac und Covaxin von Bharat Biotech. (4)

1.2 Acute respiratory distress syndrome

ARDS wird auch als akutes Lungenversagen bezeichnet und beschreibt die akute respiratorische Insuffizienz, welche durch einen akuten Alveolarschaden einer vorher gesunden Lunge ausgelöst wird. Das ARDS kann rein die Lunge betreffen, aber auch im Rahmen eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) zu einem Multiorganversagen führen. (9,10)

1.2.1 Berlin-Definition

Diese Definition wurde 2012 etabliert und hat bis heute Bestand. Es müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose ARDS stellen zu können (10–12):

1. Innerhalb 1 Woche nach einem Ereignis beginnen oder verschlechtern sich respiratorische Symptome.
2. In der Röntgen- oder CT-Aufnahme des Thorax sind bilaterale Verdichtungen zu erkennen, welche nicht rein durch einen Erguss, Atelektasen oder eine Raumforderung erklärbar sind.
3. Respiratorisches Versagen, welches nicht durch ein kardiales Versagen oder eine Volumenüberladung erklärbar ist.
4. Oxygenierung: dient zur Einteilung des Schweregrades des ARDS und wird mittels Horowitz-Index berechnet. Der Horowitz-Index stellt das Verhältnis vom Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO_2) dar. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) sowie der kontinuierliche positive Atemwegsdruck (CPAP) werden ebenfalls bei der Einteilung des Schweregrades berücksichtigt.

Mild: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ und PEEP oder $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Moderat: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ und $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Schwer: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ und $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

1.2.2 Ätiologie

Es gibt vielerlei Ursachen, die zu einem ARDS führen können, wobei Pneumonie, nicht-pulmonale Sepsis und Aspiration (z.B. Mageninhalt) zu den häufigsten zählen. Weitere pulmonale Ursachen sind Lungenkontusion, Inhalationstraumata und Schäden durch zu hohe Sauerstoffkonzentration. Extrapulmonale Auslöser sind unter anderem Schock, Pankreatitis, Drogenintoxikationen, multiple Transfusionen, schwere Traumata oder schwere Operationen. (9,11,13)

1.2.3 Pathogenese

Histopathologisch ist eine diffuse Alveolarschädigung typisch für ARDS, welche durch eine neutrophile Alveolitis und hyaline Membranen charakterisiert ist. Um einen optimalen Gasaustausch zu gewährleisten, ist eine intakte Blut-Luft-Schranke notwendig, welche sich aus Endothel, einer Basalmembran und alveolärem Epithel (Typ-I-Pneumozyten) zusammensetzt. Beim ARDS ist diese Barriere zwischen den Alveolen und Blutgefäßen beschädigt. (14)

Die Pathogenese des ARDS kann in 3 Phasen unterteilt werden, die sich überschneiden:
Exsudative Phase: Durch die zugrundeliegende Ätiologie werden alveoläre Makrophagen aktiviert, welche Zytokine/Chemokine freisetzen und weitere Makrophagen sowie neutrophile Granulozyten zum Entzündungsherd rekrutieren und aktivieren. Diese Entzündungsreaktion führt zu einer Schädigung der Blut-Luft-Schranke, wodurch ein proteinreiches Lungenödem entsteht, welches den Gasaustausch beeinträchtigt. Die Alveolen bestehen aus Typ-I- und Typ-II-Pneumozyten, deren intakte Funktion für einen optimalen Gasaustausch unbedingt notwendig ist. Typ-II-Pneumozyten produzieren Surfactant, welches die Oberflächenspannung der Lungenbläschen herabsetzt, damit diese offengehalten werden. Bei einem Lungenödem wird das Surfactant inaktiviert und durch die Schädigung der Typ-II-Pneumozyten ist auch die Surfactant-Produktion gestört, weswegen Atelektasen die Folge sind. Das Alveolarepithel hat weiters die Funktion, Flüssigkeiten aus den Alveolen ins Interstitium zu befördern, um danach über die Blutgefäße weiter in die Lymphgefäße abtransportiert zu werden. Die Schädigung der Blut-Luft-Schranke, die Entwicklung hyaliner Membranen (fibrinreiche proteinartige Ablagerungen) sowie eine verminderte pulmonale Compliance führen zu einer gestörten Gasdiffusion. Durch diese kann sich das arterielle Blut nicht optimal mit Sauerstoff anreichern und sich ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt entwickeln. Durch die

niedrige Sauerstoffkonzentration in den Alveolen kommt es zu einer reflektorischen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus), wodurch eine pulmonale Hypertonie entsteht. Die Endothelverletzungen fördern das Auftreten von Mikrothromben, welche den Blutdruck im Lungenkreislauf erhöhen. Der entstandene Lungenhochdruck erhöht wiederum die Nachlast auf den rechten Ventrikel und es resultiert eine Rechtsherzbelastung. Durch die zunehmende Schädigung von Endothel und Epithel kommt es zu einer Steigerung des Missverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion, wodurch der Euler-Liljestrand-Mechanismus nicht mehr funktioniert. Das Ergebnis ist eine refraktäre Hypoxämie. (6,14–17)

Proliferative Phase: Typ-II-Pneumozyten proliferieren und differenzieren sich zu Typ-I-Pneumozyten, wodurch das Ödem nach und nach ins Interstitium gepumpt wird. Die Vasomotorik normalisiert sich wieder und die entstandenen Mikrothromben werden abgebaut, weshalb der pulmonale Blutdruck wieder sinkt. Durch die Reparaturvorgänge verringert sich der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt, was zu einer verbesserten Oxygenierung und somit zu langsamer Verbesserung der Compliance führt. (16)

Fibrotische Phase: Bei einigen Patient*innen kommt es zu fibrotischen Veränderungen der Lunge. Bereits 24 Stunden nach Beginn des ARDS kann es zur Kollagenproduktion kommen, welches nicht bei jedem*r Patient*in genügend abgebaut werden und dadurch zur Fibrose der Lunge führen kann. (18)

1.2.4 COVID-ARDS

Das Coronavirus schädigt das Gefäßendothel und Alveolarepithel, indem es sich an das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE-2) anlagert, welches von diesen Zellen exprimiert wird. ACE-2 kann sowohl gebunden an einer Membran vorkommen als auch in löslicher Form. Das membrangebundene ACE-2 wird vor allem im Herzen, den Atemwegen, den Nieren und der Leber exprimiert. Erhöhte Plasmaspiegel von ACE-2 wurden bei Älteren, Männern und Patient*innen mit kardiovaskulären sowie entzündlichen Erkrankungen nachgewiesen. (6,19)

Durch die Schädigung der Bestandteile der Blut-Luft-Schranke tritt ein interstitielles Ödem sowie ein Lungenödem auf und die Pathogenese setzt sich wie im Kapitel 1.2.3 beschrieben fort. Der Beginn der respiratorischen Symptomatik oder deren Verschlechterung tritt jedoch erst nach 8-12 Tagen ein und nicht wie beim typischen ARDS innerhalb 1 Woche. (6)

1.3 Major adverse cardiovascular events

Der Begriff MACE (major adverse cardiovascular events) beschreibt schwere kardiovaskuläre Komplikationen und wird oftmals in randomisierten kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trials) und Beobachtungsstudien verwendet. Die Wahl der Krankheitsbilder, welche zu den MACE gezählt werden, ist jedoch in diversen Studien unterschiedlich, weshalb ein Vergleich zwischen ihnen schwierig ist. 3 typische MACE, welche häufig in Studien verwendet werden, sind der akute Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod. Weiters werden auch oftmals eine instabile Angina pectoris sowie eine Herzinsuffizienz zu den MACE gezählt. (20)

In der Studie von Rief et al., welche an den Intensivstationen des LKH Univ. Klinikums Graz durchgeführt wurden, wurden die oben genannten Krankheitsbilder sowie auch die Pulmonalarterienembolie und maligne Arrhythmien zu den MACE gezählt, weswegen diese im nachstehenden Text behandelt werden (21).

1.3.1 Kardiovaskulärer Tod

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben weltweit die höchste Morbidität und Mortalität (22). Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist für die meisten Todesfälle verantwortlich, gefolgt vom Schlaganfall. Durchblutungsstörungen in den Koronarien und Zerebralarterien werden am häufigsten durch Atherosklerose verursacht. (9,23)

1.3.1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose beschreibt die Lipideinlagerungen und Bildung fibröser Plaques in der Intima von mittleren und großen Arterien. Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen (z.B. Hyperlipidämie, HDL-Mangel), langjähriger Nikotinkonsum, fortschreitendes Lebensalter und das männliche Geschlecht zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose. (24)

1.3.1.1.1 Pathogenese

In der initialen Phase kommt es durch diverse Faktoren, wie beispielsweise Hypertonie, Rauchen oder Hyperlipidämie, zu Schäden am Endothel. Durch den Endothelschaden ist die Permeabilität erhöht und Lipoproteine können in die Intima eindringen. Low-Density-Lipoproteine (LDL) werden in der Intima minimal oxidiert und mo-LDL (minimal oxidierte Low-Density-Lipoproteine) entstehen. High-Density-Lipoproteine (HDL) haben die Fähigkeit, Cholesterin ins Blut rückzutransportieren. Die inflammatorische Phase ist

durch die Ansammlung von mo-LDL gekennzeichnet. Mo-LDL sorgt dafür, dass die Endothelzellen kein NO (Stickstoffmonoxid), jedoch vermehrt Chemokine produzieren und Adhäsionsmoleküle zunehmend exprimiert werden. Diese Chemokine rekrutieren neutrophile Granulozyten sowie Monozyten, welche an Adhäsionsmoleküle binden und dadurch in die Intima gelangen. Monozyten differenzieren sich daraufhin zu Makrophagen, welche stark oxidierte LDL mithilfe ihrer Scavenger-Rezeptoren aufnehmen und dadurch zu Schaumzellen werden. Mo-LDL wird durch ROS (reaktive Sauerstoffspezies) und andere Enzyme zu stark oxidiertem LDL umgewandelt. Schaumzellen geben Apolipoprotein E ab, welches dafür sorgt, dass HDL überschüssiges Cholesterin entfernt, wodurch wiederum die Bildung weiterer Schaumzellen verringert wird. Makrophagen lösen eine Inflammation aus, was dazu führt, dass Lymphozyten angelockt werden. Durch die Interaktion zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten werden Zytokine (z.B. Interferon- γ [INF- γ]) und Wachstumsfaktoren freigesetzt, welche die Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen veranlassen. Die glatten Muskelzellen in der Intima produzieren eine extrazelluläre Matrix, wodurch eine fibröse Plaque entsteht. Durch das INF- γ und Proteinasen, welche von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden, kommt es zu einer Degeneration und Hemmung der Produktion dieser Matrix. Die zunehmende Instabilität kann schließlich zu einer Ruptur der fibrösen Plaque führen und ein Thrombus entsteht. (24)

1.3.2 Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom umfasst die instabile Angina pectoris und den akuten Herzinfarkt, welcher in einen STEMI (ST-segment-elevation myocardial infarction) und NSTEMI (non ST-segment-elevation myocardial infarction) unterteilt wird (22,25).

1.3.2.1 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt (MCI) wird durch das Vorhandensein einer akuten Myokardschädigung und die Erhöhung der kardialen Biomarker (z.B. Troponin), welche durch eine Myokardischämie bedingt ist, definiert. Der MCI kann in 5 Typen eingeteilt werden. Bei Typ 4 und 5 wird die Myokardschädigung und der damit verbundene Troponinanstieg jedoch durch Therapieverfahren ausgelöst. (22)

Eine Myokardschädigung hingegen wird allein durch einen Troponin-Wert $> 99.$ Perzentile der oberen Referenzgrenze (URL) definiert. Steigt/Fällt das Troponin handelt es sich um

eine akute Myokardschädigung. Hält sich das Troponin auf einem stabilen Level spricht man von einer chronischen Myokardschädigung. (22)

Typ 1: Plaqueruptur/-erosion (22)

Es muss ein Anstieg und/oder Abfall des Troponins mit mindestens einem Wert > 99. Perzentile URL nachweisbar sein (22).

Weiters muss einer der folgenden Punkte auftreten (22):

- Symptome einer akuten Myokardischämie
- Neue ischämische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken
- Hinweise auf einen neuen Verlust von funktionsfähigem Myokard oder eine neue regionale Wandbewegungsanomalie in der Bildgebung (Ischämie-typisches Muster)
- Identifizierung eines Koronarthrombus durch eine Angiographie sowie einer intrakoronaren Bildgebung oder durch eine Obduktion

Um eine geeignete Behandlung einzuleiten, muss der Typ-1-MCI als STEMI oder NSTEMI klassifiziert werden. Die Unterscheidung wird mithilfe eines EKGs getroffen. Beim STEMI ist im EKG eine Hebung der ST-Strecke zu beobachten und die Kriterien eines MCI sind erfüllt. Sind die MCI-Kriterien erfüllt, aber keine ST-Hebung im EKG sichtbar, liegt ein NSTEMI vor. (9,22)

Typ 2: Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (22)

Es muss ein Anstieg und/oder Abfall des Troponins mit mindestens einem Wert > 99. Perzentile URL nachweisbar sein (22).

Weiters muss einer der folgenden Punkte auftreten (22):

- Symptome einer akuten Myokardischämie
- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken
- Hinweise auf einen neuen Verlust von funktionsfähigem Myokard oder eine neue regionale Wandbewegungsanomalie in der Bildgebung (Ischämie-typisches Muster)

Typ 3: Patient*innen weisen ein typisches Erscheinungsbild eines MCI auf sowie neue ischämische EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern. Beim Typ-3-MCI kann kein Troponinanstieg nachgewiesen werden, weil die Patient*innen entweder vor der Blutabnahme oder bevor es zur Erhöhung der Biomarker gekommen ist versterben. (22)

Typ 4a: MCI bedingt durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Eingriff (22)

Um diese Diagnose stellen zu können, muss bei zuvor normalen Ausgangswerten das Troponin > 5 -fache der 99. Perzentile URL ansteigen. Wenn vor dem Eingriff das Troponin bereits erhöht und sich das Troponin auf einem stabilen Level hält oder bereits wieder abfällt, muss das Troponin sowohl $> 20\%$ des Ausgangswertes ansteigen als auch > 5 -fache der 99. Perzentile URL betragen. (22)

Weiters muss einer der folgenden Punkte auftreten (22):

- Neue ischämische EKG-Veränderungen
- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken (bei isoliertem Auftreten, wenn eine Troponinerhöhung und -anstieg nachweisbar sind, aber $< 99.$ Perzentile URL)
- Hinweise auf einen neuen Verlust von funktionsfähigem Myokard oder eine neue regionale Wandbewegungsanomalie in der Bildgebung (Ischämie-typisches Muster)
- Befunde einer Obduktion oder Angiographie, die mit einer verfahrensbedingten Durchblutungsstörung vereinbar sind, wie z. B. Koronardissektion, Verschluss einer epikardialen Hauptarterie, Verschluss/Thrombus eines Seitenastes, Unterbrechung des Kollateralfusses oder distale Embolisation

Typ 4b: PCI-assoziierte Stent- oder Scaffold-Thrombose (22)

Thrombose wird mittels Angiographie oder bei der Obduktion diagnostiziert (22).

Zeitliche Einteilung nach der Intervention (22):

- Akut: 0-24 Stunden
- Subakut: > 24 Stunden bis 30 Tage
- Spät: > 30 Tage bis 1 Jahr
- Sehr spät: > 1 Jahr

Typ 4c: PCI-assoziierte Restenose (22)

Lokale bzw. diffuse Restenose oder eine komplexe Läsion, die mit einem Anstieg und/oder Abfall des Troponins $> 99.$ Perzentile URL einhergeht. Bei der Angiographie zeigt sich eine Stenose im Stent oder im Bereich einer zuvor durchgeführten Ballonangioplastie.

Andere Ursachen müssen ausgeschlossen werden. (22)

Typ 5: MCI assoziiert mit Bypass-Operation (22)

Nach allen Bypass-Operationen ist im Anschluss mit einer Troponinerhöhung zu rechnen, da es im Rahmen der Operation zur Myokardschädigung kommt. Um die Diagnose eines Typ-5-MCI stellen zu können, muss bei zuvor normalen Ausgangswerten das postoperative Troponin > 10 -fache der 99. Perzentile URL ansteigen. Ist das präoperative Troponin stabil oder fallend muss das postoperative Troponin $> 20\%$ des Ausgangswertes ansteigen sowie > 10 -fache der 99. Perzentile URL betragen. (22)

Weiters muss einer der folgenden Punkte auftreten (22):

- Entwicklung neuer pathologischer Q-Zacken (bei isoliertem Auftreten, wenn eine Troponinerhöhung und -anstieg nachweisbar sind, aber < 10 -facher Perzentile URL)
- Angiographisch dokumentierter neuer Transplantatverschluss oder neuer nativer Koronararterienverschluss
- Hinweise auf einen neuen Verlust von lebensfähigem Myokard oder eine neue regionale Wandbewegungsanomalie in der Bildgebung (Ischämie-typisches Muster)

1.3.2.1.1 Ätiologie

Ein MCI entsteht in den meisten Fällen ($> 95\%$) durch einen Verschluss eines Koronargefäßes, welcher durch fortschreitende atherosklerotische Veränderungen bedingt ist. (9)

Der Typ-1-MCI entsteht meist auf dem Boden einer KHK und wird durch eine Plaqueruptur bzw. -erosion verursacht. Das Auftreten einer KHK kann durch einige Faktoren begünstigt werden, welche folglich im Lebensstil beachtet werden sollen. Wichtige Risikofaktoren sind hohes Gesamt- und LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Bluthochdruck ($> 140/90$ mmHg), Diabetes mellitus, Tabakkonsum, KHK oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Insult) in der

Familienanamnese und das Lebensalter. Beim Typ-2-MCI besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Ursachen für diese Imbalance können beispielsweise eine koronare Atherosklerose, Vasospasmus der Koronararterien, koronarer Embolus, Dissektion von Koronararterien, anhaltende Tachyarrhythmien, schwere Bradyarrhythmien, schwere Hypertonie +/- Hypertrophie des linken Ventrikels, schwere Anämie, respiratorische Insuffizienz oder Hypotension sein. Der Typ-4-MCI ist durch eine PCI und Typ-5-MCI durch eine Bypass-Operation bedingt. (9,10,22)

1.3.2.1.2 Symptomatik

Bei einem MCI leiden die Patient*innen sehr oft unter einem > 20 Minuten andauernden Schmerz, welcher häufig hinter dem Brustbein lokalisiert ist. Weiters können die Schmerzen in die Arme (linker Arm häufiger betroffen), den Rücken, Oberbauch sowie Hals bis hin zum Unterkiefer ausstrahlen. Diese Schmerzen werden oftmals von Übelkeit, Erbrechen sowie Angst begleitet und die Patient*innen erscheinen sowohl kaltschweißig als auch blass. Weiters können eine Tachykardie und ein Hypertonus Anzeichen für einen Vorderwandinfarkt sein und eine Bradykardie sowie ein Hypotonus für einen Hinterwandinfarkt sprechen. Es ist jedoch auch möglich, dass ein Infarktgeschehen ohne jegliche Schmerzen auftritt. Ein solcher „stummer Infarkt“ tritt eher bei Patient*innen auf, welche ein abgeschwächtes Schmerzempfinden haben, beispielsweise aufgrund von Diabetes mellitus oder eines weit fortgeschrittenen Lebensalters. (9)

1.3.2.2 Instabile Angina pectoris

Definitionsgemäß handelt es sich bei der instabilen Angina pectoris um eine Myokardischämie in Ruhe oder bei geringer Belastung, wobei hier keine Schädigung der Herzmuskelzellen eintritt. Die weiter oben bereits beschriebene Symptomatik (Kapitel 1.3.2.1.2) ist charakteristisch und tritt typischerweise in Ruhe > 20 Minuten auf, kann neu und ausgeprägt sein sowie zunehmen in ihrer Häufigkeit und Dauer oder sie tritt kurz nach einem stattgehabten MCI auf. (25)

Die Unterscheidung zwischen STEMI bzw. NSTEMI und der Angina pectoris wird anhand des Troponins getroffen. Beim STEMI oder NSTEMI ist ein Troponinanstieg > 99. Perzentile URL nachweisbar, wohingegen bei der Angina pectoris das Troponin < 99. Perzentile URL bleibt. (9,25)

Die Angina pectoris gilt als das Kardinalsymptom der KHK und beschreibt einen Schmerz, welcher sich meist als dumpf, drückend oder einschnürend präsentiert und am häufigsten

hinter dem Brustbein lokalisiert ist. Eine Ausstrahlung des Schmerzes in die Arme, wobei öfter der linke Arm betroffen ist, in den Hals und Unterkiefer sowie in den Rücken und ins Epigastrium ist möglich. Physische und psychische Belastung können diese Beschwerden hervorrufen, welche durch Ruhe und die Gabe eines Nitropräparates wieder abklingen sollen. (9)

1.3.3 Schlaganfall

Ein Schlaganfall wird durch einen plötzlichen fokalen neurologischen Funktionsverlust definiert, welcher durch einen Infarkt oder eine Blutung bedingt ist und > 24 Stunden andauert. Auftreten kann ein Schlaganfall im Gehirn, Rückenmark oder der Netzhaut. (26)
Ein ischämischer Schlaganfall tritt häufiger auf als ein hämorrhagischer Schlaganfall. Der hämorrhagische Schlaganfall hat hingegen eine höhere Mortalität und öfter bleibende Beeinträchtigungen zur Folge. (23)

1.3.3.1 Ischämischer Schlaganfall

Eine Durchblutungsstörung durch den Verschluss eines Gefäßes, welches das Gehirn versorgt, wird häufig durch einen Thrombus oder eine Embolie verursacht.

Vorhofflimmern kann beispielsweise zu einem Insult führen, indem durch die Rhythmusstörung das Blut im Herzen gerinnt und der entstandene Thrombus weiter in zerebrale Gefäße wandert. Es gibt aber auch andere kardiale Krankheitsbilder, welche zu einer Embolie von zerebralen Gefäßen führen können. Zu den selteneren Ätiologien eines ischämischen Schlaganfalls gehören Entzündungen der Arterien, eine Intimadissektion, Vasospasmen sowie fibromuskuläre Dysplasie. Zu den typischen Symptomen bei einem akuten Schlaganfall zählen eine Hemiparese, Sensibilitätsstörungen sowie Schwäche einer Körperhälfte, Sprachstörungen, Ataxie, Nicht-orthostatischer Schwindel und Visusbeeinträchtigungen. (9,26)

1.3.3.1.1 Stadieneinteilung

Ischämische Durchblutungsstörungen des Gehirns können in 4 Stadien eingeteilt werden:

- I. Symptomlose Gefäßstenose
- II. TIA und PRIND
- III. Manifeste Schlaganfall
- IV. Residualstadium

Bei der transitorischen ischämischen Attacke (TIA) treten neurologische Symptome auf, meist ausgelöst durch einen Embolus, die in der Regel innerhalb von 10 Minuten wieder verschwinden. Die Symptomatik sollte spätestens nach 24 Stunden wieder verschwunden sein, um als TIA klassifiziert zu werden. Bei bis zu 30 % der Patient*innen tritt innerhalb der nächsten 5 Jahre ein Hirninfarkt auf, wobei das Risiko in den ersten 3 Tagen nach diesem Ereignis am größten ist. Dauert die Symptomatik länger als 24 Stunden an und verschwindet innerhalb einer Woche wieder, spricht man von einem prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND). Beim manifesten Schlaganfall können sich die Symptome innerhalb von Stunden noch verschlimmern und es kommt zu irreversiblen Schädigungen. Durch eine bessere Durchblutung in der Peripherie des Infarktareals kann es aber wieder zu einer Verbesserung der durch den Infarkt erworbenen Ausfälle kommen. Das Residualstadium beschreibt einen stattgefundenen Schlaganfall und dessen irreversible neurologische Defizite. (27)

1.3.3.2 Hämorrhagischer Schlaganfall

Hirnblutungen können intrazerebral oder im Subarachnoidalraum auftreten. Zu einer intrazerebralen Blutung kommt es häufig in Folge von langjährigem Bluthochdruck. Solch eine Blutung kann aber auch durch ein traumatisches Ereignis oder ein rupturiertes Aneurysma entstehen. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und neurologische Ausfälle, welche von der Lokalisation abhängig sind, sind charakteristische Symptome für eine intrazerebrale Blutung. Die Subarachnoidalblutung tritt häufig während schwerer physischer Belastung auf und wird meistens von einer Ruptur eines Hirnbasis-Aneurysmas verursacht, wohingegen eine arteriovenöse Angiodysplasie selten die zugrundeliegende Ätiologie darstellt. Zu den typischen Symptomen, die bei einer Subarachnoidalblutung auftreten, zählen okzipitale Kopfschmerzen, Meningismus sowie Bewusstseinsstörungen. Durch die Blutung kann in weiterer Folge ein Vasospasmus ausgelöst werden und zu einer sekundären zerebralen Durchblutungsstörung führen. (9)

1.3.4 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches durch eine strukturelle oder funktionelle Beeinträchtigung der Ventrikelfüllung oder des Blutauswurfs bedingt ist. Durch diese strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen des Herzens kommt es zu einer Drucksteigerung im Herzen und/oder zu einer unzureichenden Herzleistung in Ruhe

und/oder bei Belastung. Zu den typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz zählen Dyspnoe, Müdigkeit, eingeschränkte Belastbarkeit und Ödeme. (28,29)

1.3.4.1 Einteilung

Die Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden, welche hier kurz besprochen werden sollen.

1.3.4.1.1 Akute und chronische Herzinsuffizienz

Entsteht eine Herzinsuffizienz innerhalb weniger Minuten oder Stunden, spricht man von einer akuten Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz wird beispielsweise durch eine Pulmonalarterienembolie, Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikardtamponade, Arrhythmien oder insuffiziente Klappen verursacht. Am häufigsten entsteht eine akute Herzinsuffizienz allerdings aus einer chronischen (Dekompensation). (9)

Die chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich innerhalb von Tagen bis Monaten und wird oftmals durch eine KHK, eine dilatative Kardiomyopathie, arteriellen Hypertonus und Klappenstenosen oder -insuffizienzen ausgelöst (9).

1.3.4.1.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) beschreibt die Auswurffraktion des linken Ventrikels. Die Ejektionsfraktion wird mittels Schlagvolumen und enddiastolischem Ventrikelvolumen berechnet. Das Ergebnis wird in Prozent angegeben und beschreibt die Menge des enddiastolischen Ventrikelvolumens, welche während der Systole in den Körperkreislauf gepumpt wird. Bei einem gesunden Herzen beträgt die LV-EF $\geq 50\%$. (10)

Wenn die LV-EF $< 40\%$ beträgt (HF-rEF, heart failure with reduced ejection fraction), liegt eine Beeinträchtigung der Kontraktionsleistung des Herzens vor und wird folglich als systolische Herzinsuffizienz bezeichnet. Bei der HF-pEF (heart failure with preserved ejection fraction) liegt die LV-EF $\geq 50\%$. Bei dieser Form ist nicht die Kontraktionsleistung beeinträchtigt, sondern die Füllung des Ventrikels in der Diastole (diastolische Herzinsuffizienz). Ist die LV-EF im Bereich von 41-49 %, liegt eine leicht reduzierte EF vor (HF-mrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction). Ist die EF $< 40\%$ gesunken und ist anschließend wieder auf $> 50\%$ angestiegen, wird dies als „heart failure with improved ejection fraction“ bezeichnet. (10)

1.3.4.1.3 Kompensierte und dekompenzierte Herzinsuffizienz

Bei einer kompensierten Herzinsuffizienz ist das Herz durch diverse Kompensationsmechanismen nur gering oder gar nicht in seiner Leistung beeinträchtigt, wohingegen diese Mechanismen bei einer dekompenzierten Herzinsuffizienz nicht mehr ausreichen, um den Körper mit genügend Blut zu versorgen (9).

Wenn das Herz nicht mehr in der Lage ist, genügend Blut in den Körperkreislauf zu pumpen, werden vom Körper Kompensationsmechanismen aktiviert, welche das Herzzeitvolumen (HZV) wieder erhöhen sollen. Durch das verminderte HZV kommt es zu einer Minderdurchblutung von Organen. Die Nieren reagieren auf eine Minderdurchblutung mit der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Das Aldosteron sorgt für eine Rückresorption von Natrium und Wasser, wodurch die Vorlast des Herzens ansteigt. Eine größere Vorlast sorgt für eine erhöhte enddiastolische Ventrikelfüllung, was wiederum die Kontraktionskraft des Herzens steigert und somit auch das HZV wieder erhöht (Frank-Starling-Mechanismus). Weiters wird durch die Aktivierung des Sympathikus die Herzfrequenz angehoben, die Kontraktionskraft des Herzens gesteigert und die Vorlast durch Tonussteigerung der Venen erhöht. Der Sympathikus bewirkt, genauso wie Angiotensin II, eine Vasokonstriktion, weshalb der Blutdruck zunimmt und die Nachlast steigt, wodurch das Schlagvolumen abnimmt. Angiotensin und Aldosteron sorgen außerdem für eine Proliferation von Fibroblasten, was zu einer interstitiellen Fibrose führt. Folglich kommt es zu einer Störung der Elastizität des Herzens (Compliancestörung) sowie zu einer Myokardhypertrophie, wodurch das Herz mehr Sauerstoff benötigt, und einem Verlust von kontraktilen Gewebe. Die letzten zwei Punkte sind ebenfalls Folge der Sympathikusaktivierung, genauso wie ein erhöhter Sauerstoffbedarf und eine kürzere Diastolendauer, was wiederum zu einer geringeren Ventrikelfüllung und schlechteren Durchblutung der Koronararterien führt. Bei einer Herzinsuffizienz werden natriuretische Peptide, wie ANP und BNP, durch einen Dehnungsreiz in den Vorhöfen (ANP) und Kammern (BNP) freigesetzt. ANP und BNP bewirken sowohl eine Vasodilatation als auch eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung, wodurch es zu einer Senkung der Vorlast und der Nachlast kommt. Die natriuretischen Peptide wirken somit dem Sympathikus und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entgegen. (9,10)

1.3.4.1.4 Linksherzinsuffizienz

Bei der Linksherzinsuffizienz, welche beispielsweise durch einen arteriellen Hypertonus oder eine Stenose bzw. Insuffizienz der Aorten- oder Mitralklappe verursacht werden kann, kommt es zu einem verminderten Auswurf in den Körperkreislauf und zu einem Rückstau in den Lungenkreislauf. Tritt die Linksherzinsuffizienz akut auf, kommt es zu einer plötzlichen Reduktion des HZV und/oder zu einem prompten Rückstau in den Lungenkreislauf, was im schlimmsten Fall zu einem kardiogenen Schock führen kann. Bei einer chronischen Linksherzinsuffizienz kommt es durch das Vorwärtsversagen zu einer schlechteren Durchblutung der durch den Körperkreislauf versorgten Strukturen, weshalb Leistungsminderung, Schwächegefühl und Verwirrtheit zu den typischen Symptomen zählen. Durch das Rückwärtsversagen kommt es hingegen zu einem Rückstau in den Lungenkreislauf, wodurch ein Lungenödem entstehen kann und dadurch typischerweise Dyspnoe, Tachypnoe, Orthopnoe, Asthma cardiale (Husten, vor allem im Liegen) sowie Zyanose auftreten. (9,10)

1.3.4.1.5 Rechtsherzinsuffizienz

Eine Rechtsherzinsuffizienz entsteht meistens durch eine Linksherzinsuffizienz und den dadurch bedingten Rückstau in den Lungenkreislauf. Ist die Funktion des rechten Herzens so weit beeinträchtigt, dass es zum Rückstau in den Körperkreislauf kommt, sind Ödeme (vor allem in den unteren Extremitäten), Venenstauung (sichtbare Halsvenen), Pleuraergüsse, Perikarderguss, Stauungsleber bis hin zur Cirrhose cardiaque und Aszites mögliche Folgen. Eine Nykturie entsteht durch die nächtliche Rückresorption der Ödeme. Weiters kann es aufgrund der Stauung zu einer Gastritis und Stauungsnieren mit resultierender Proteinurie kommen. Eine Stauungsgastritis manifestiert sich durch Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Obstipation, Malabsorption und Reflux. Durch die Malabsorption kann in weiterer Folge eine Kachexie entstehen. (9,10)

1.3.4.1.6 Globale Herzinsuffizienz

Bei der globalen Herzinsuffizienz sind die rechte und linke Herzhälfte insuffizient, wodurch die Symptomatik der Rechts- und Linksherzinsuffizienz auftritt (9).

1.3.4.2 Klassifikationen

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wird anhand bestehender Klassifikationen bestimmt. Weit verbreitet sind die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association)

und die AHA/ACC-Klassifikation (American Heart Association/American College of Cardiology), welche die Herzinsuffizienz in Stadien einteilen. Die NYHA-Klassifikation bezieht sich auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Symptomatik der Patient*innen wohingegen die AHA/ACC-Klassifikation sowohl Risikofaktoren als auch die Herzstruktur berücksichtigt. Typische Beschwerden bei einer Herzinsuffizienz sind Erschöpfung, Atemnot, Rhythmusstörungen sowie Angina pectoris. (28,30,31)

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation

Stadium	Definition
I	Keine Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Bei starker körperlicher Belastung treten Symptome auf
III	Bei geringer körperlicher Belastung treten Symptome auf
IV	In Ruhe oder bei jeglicher Belastung treten Symptome auf

Legende: Stadien der Herzinsuffizienz und deren Definition; NYHA = New York Heart Association; Tabelle abgeändert aus (30,31)

Tabelle 2: AHA/ACC-Klassifikation

Stadium	Definition
A	Risiko in Zukunft eine Herzinsuffizienz zu bekommen, aber keine strukturelle Herzerkrankung oder Symptome
B	Strukturelle Herzerkrankung, aber keine Symptome
C	Strukturelle Herzerkrankung mit aktuellen/zuvor aufgetretenen Symptomen
D	refraktäre Herzinsuffizienz, welche spezielle Eingriffe erfordert

Legende: Stadien der Herzinsuffizienz und deren Definition; AHA = American Heart Association. ACC = American College of Cardiology; Tabelle abgeändert aus (28)

1.3.5 Pulmonalarterienembolie

Die Pulmonalarterienembolie (PAE) ist eine der häufigsten Ursachen für Morbidität, Mortalität und Hospitalisierung in Europa. Bei einer PAE kommt es zum Verschluss einer Pulmonalarterie durch einen Embolus. Am häufigsten ist der Embolus ein losgelöster Thrombus aus den tiefen Beinvenen. Es kann aber auch durch Thromben aus dem rechten Herzen oder der Vena cava superior genauso wie durch Fett, Luft oder Fremdkörper zu einer Embolie in einer Lungenarterie kommen. Durch den Gefäßverschluss kommt es zu einer Beeinträchtigung des Kreislaufs als auch des Gasaustausches. Durch den resultierenden Druckanstieg im rechten Ventrikel kann es zu dessen Versagen kommen, was die häufigste Todesursache bei einer schweren PAE darstellt. (9,32,33)

1.3.5.1 Symptomatik

Bei einer PAE verspüren die Patient*innen typischerweise Schmerzen im Bereich des Thorax, begleitet von Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie sowie Husten und eventuell Hämoptysen. Weiters können auch eine Synkope oder ein Schock auftreten. (10)

1.3.5.2 Pathogenese

Durch den Verschluss einer Lungenarterie kommt es zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf und somit zu einer Nachlasterrhöhung des rechten Herzens. Diese plötzliche Druckbelastung sorgt dafür, dass sich das rechte Herz dilatiert und in weiterer Folge insuffizient wird (Cor pulmonale). Durch diesen Blutstau im Lungenkreislauf erreicht weniger Blut das linke Herz, wodurch das HZV sinkt. Der Körperkreislauf reagiert mit einer Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Wenn die Vasokonstriktion nicht mehr ausreicht, resultiert ein Schock. Der betroffene Abschnitt ist gut belüftet, jedoch sehr schlecht oder gar nicht perfundiert, weshalb der Gasaustausch beeinträchtigt ist und eine Erhöhung des funktionellen Totraums stattfindet. Meistens ist der paCO_2 (Kohlenstoffdioxidpartialdruck) aber im Normbereich oder erniedrigt, da die Patient*innen auf diese Gegebenheiten mit einer Hyperventilation reagieren. Eine Hypoxämie liegt dennoch vor, weil sekundäre Atelektasen entstehen und der Auswurf des rechten Herzens reduziert ist. Die Möglichkeit eines Lungeninfarktes besteht, wenn ein Verschluss kleinerer Segmentarterien vorliegt oder eine Lungenembolie zusammen mit einer Linksherzinsuffizienz auftritt. Pulmonal- und Bronchialarterien besitzen Kollateralen zueinander, weshalb eine Embolie größerer Lungenarterien in der Regel nicht zu einem Lungeninfarkt führt. Besteht zusätzlich eine Linksherzinsuffizienz, ist der Blutfluss durch die Bronchialarterien so weit reduziert, dass die Versorgung des Lungengewebes nicht mehr ausreichend ist und Nekrosen entstehen. (9,10)

1.3.5.3 Wells-Score

Mithilfe des Wells-Score kann die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden PAE berechnet und anhand dessen die weiteren diagnostischen Schritte eingeleitet werden (9,32).

In der nachstehenden Tabelle sind Kriterien und deren Gewichtung zur Berechnung des Wells-Scores bzw. vereinfachten Wells-Scores aufgelistet. Die berechnete Summe ergibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PAE und bestimmt das weitere Vorgehen.

Tabelle 3: Wells Score

Kriterium		Wells-Score	vereinfachter Wells-Score		
Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose		3	1		
PAE wahrscheinlicher als andere Diagnose		3	1		
Herzfrequenz > 100/min		1,5	1		
Immobilisation oder Operation in den letzten 4 Wochen		1,5	1		
PAE oder Venenthrombose in der Anamnese		1,5	1		
Hämoptyse		1	1		
Neoplasie		1	1		
Wahrscheinlichkeit für PAE					
Wells-Score		Vereinfachter Wells-Score			
Gering	≤ 1	Unwahrscheinlich	≤ 4	Unwahrscheinlich	≤ 1
Mittel	2-6	Wahrscheinlich	≥ 5	Wahrscheinlich	≥ 2
Hoch	≥ 7				

Legende: Einzelne Faktoren des Wells-Score und dessen Gewichtung sowie die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden PAE in Punkten angegeben; PAE = Pulmonalarterienembolie; Tabelle abgeändert aus (34,35)

Wenn eine PAE unwahrscheinlich bzw. die Vortestwahrscheinlichkeit nicht hoch ist, wird das D-Dimer getestet, welches bei einer Fibrinolyse erhöht ist. Wenn das D-Dimer erhöht ist, was ein Anzeichen für eine PAE sein kann, wird eine CT-Angiographie der Pulmonalarterien aufgenommen. Besteht jedoch die Möglichkeit eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchzuführen, sollte dies bei einer Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft oder jungen Frau bevorzugt werden. Ist die Vortestwahrscheinlichkeit hoch bzw. eine PAE wahrscheinlich, wird hingegen sofort eine CT-Angiographie veranlasst. (9,10,32)

1.3.6 Maligne Arrhythmien

1.3.6.1 Bradykarde Rhythmusstörungen

Eine Bradykardie liegt vor, wenn die Herzfrequenz < 50 Schläge/min beträgt (36).

1.3.6.1.1 Sick-Sinus-Syndrom

Beim Sick-Sinus-Syndrom sind entweder die Schrittmacherzellen in ihrer Funktion beeinträchtigt oder die Erregungsleitung zwischen Sinusknoten und Vorhofmyokard ist gestört, wie beispielsweise bei einem SA-Block (sinuatrialer Block). Oftmals treten beim Sick-Sinus-Syndrom paroxysmale supraventrikuläre Arrhythmien auf, wie z.B. eine

Vorhofflimmerarrhythmie oder ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (Bradykardie mit wiederkehrenden Vorhoftachykardien). (27)

1.3.6.1.2 Totaler AV-Block

Bei einem AV-Block (atrioventrikulärer Block) ist die Erregungsleitung des AV-Knotens (atrioventrikulärer Knoten) oder nachgeschalteter Strukturen (His-Bündel oder Tawara-Schenkel) gestört. Am häufigsten ist eine Degeneration des Reizleitungssystems zwischen Atrien und Ventrikeln die zugrundeliegende Ätiologie, weshalb auch meistens Ältere betroffen sind. In seltenen Fällen ist der AV-Block angeboren oder tritt im Rahmen von akuten kardialen Erkrankungen, bei Medikamenten mit bradykarder Wirkung sowie nach einer Herzoperation auf. (27)

Eingeteilt wird der AV-Block in 3 Grade: Beim Grad I ist die Überleitung verzögert und beim Grad II fällt sie partiell aus. Beim totalen AV-Block (Grad III) ist die Erregungsleitung zwischen den Atrien und Ventrikeln komplett unterbrochen und die Vorhöfe und Kammern agieren unabhängig voneinander. Durch die fehlende Überleitung wird die Frequenz von sekundären oder tertiären Schrittmachern (Kammermyokard) vorgegeben. P-Wellen und QRS-Komplexe sind komplett dissoziiert. (10,27)

1.3.6.1.3 Bradyarrhythmia absoluta

Diese Rhythmusstörung ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Vorhofflimmerarrhythmie vorliegt, jedoch durch eine gestörte AV-Leitung (atrioventrikuläre Leitung) die Frequenz der Kammern bradykard ist. Diese Patienten leiden oftmals unter einer fortgeschrittenen Herzerkrankung sowie einer verminderten linksventrikulären Funktion. (27)

1.3.6.1.4 Karotis-Sinus-Syndrom

Bei diesem Krankheitsbild kommt es meist aufgrund von atherosklerotisch bedingter Überempfindlichkeit der Barorezeptoren im Sinus caroticus zu Schwindel, Synkopen (z.B. durch plötzliche Rotation des Kopfes), Bradykardien bis hin zur Asystolie. Diese Symptome werden durch Druckausübung auf die Karotidgabel verursacht (enger Kragen, Massage des Sinus caroticus). (10)

1.3.6.2 Asystolie

Eine Asystolie präsentiert sich im EKG als eine leicht wellenförmige Grundlinie. Bei einer Asystolie findet sich keinerlei elektrische Aktivität mehr. Eine Asystolie entsteht meist

durch eine Blockade der Erregungsleitung (z.B. AV-Block) oder in Folge einer Bradykardie. (37)

1.3.6.3 Tachykarde Rhythmusstörungen

Eine Tachykardie liegt vor, wenn die Kammerfrequenz > 100 Schläge/min beträgt (36).

1.3.6.3.1 Ventrikuläre Tachykardie

Ventrikuläre Tachykardien (VT) können in anhaltende (> 30 Sekunden) und nicht anhaltende Tachykardien (< 30 Sekunden) unterteilt werden. Diese Rhythmusstörung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Frequenz der Vorhöfe geringer ist als die der Kammern. Ausgelöst werden die ventrikulären Tachykardien durch kreisförmige Erregungen („Reentry“) oder abnorme Automatie im Bereich des Kammermyokards. Im EKG präsentiert sich eine VT mit deformierten und verbreiterten QRS-Komplexen (≥ 120 msek). Die Deformationen der QRS-Komplexe ähneln dem Bild eines Schenkelblocks. Weiters ist eine Dissoziation von Vorhöfen und Kammern charakteristisch für VTs. (36)

1.3.6.3.2 Kammerflattern

Kammerflattern beschreibt eine Herzfrequenz > 250 Schläge/min und am EKG sind nur mehr breite QRS-Komplexe sichtbar ohne isoelektrische Linie (27).

Diese Rhythmusstörung ist lebensgefährlich und kann in ein Kammerflimmern übergehen (36).

1.3.6.3.3 Kammerflimmern

Beim Kammerflimmern sind keine QRS-Komplexe im EKG identifizierbar, sondern nur völlig chaotische Kammeraktionen. Die Ventrikel sind nicht mehr in der Lage den Kreislauf aufrechtzuerhalten, weswegen ein funktioneller Herz-Kreislauf-Stillstand vorliegt. Das Kammerflimmern stellt die häufigste Ursache für einen Herz-Kreislauf-Stillstand dar und zählt zu den defibrillierbaren Rhythmusstörungen. (27,37)

Bei der Diagnose Kammerflimmern wird sofort mit einer Reanimation begonnen (36).

1.4 Framingham Risk Score

Der Framingham Risk Score wurde entwickelt, um das 10-Jahres-Risiko einer KHK abzuschätzen. Um den Score zu berechnen, werden das Total-Cholesterin, HDL-

Cholesterin, Alter und Blutdruck benötigt, genauso wie Informationen darüber, ob der*die Patient*in raucht und/oder ein Diabetes vorliegt. (38)

Tabelle 4: Framingham Risk Score

Alter, Jahre											
		30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	≥ 75
Score	M	0	2	5	6	8	10	11	12	14	15
	F	0	2	4	5	7	8	9	10	11	12
Gesamtcholesterin, mg/dl											
		< 160	160-199	200-239	240-279	≥ 280					
Score	M	0	1	2	3	4					
	F	0	1	3	4	5					
HDL, mg/dl											
		≥ 60	50-59	45-49	35-44	< 35					
Score	M	-2	-1	0	1	2					
	F	-2	-1	0	1	2					
Systolischer Blutdruck, mmHg - ohne Therapie											
		< 120	120-129	130-139	140-149	150-159	≥ 160				
Score	M	-2	0	1	2	2	3				
	F	-3	0	1	2	4	5				
Systolischer Blutdruck, mmHg - mit Therapie											
		< 120	120-129	130-139	140-149	150-159	≥ 160				
Score	M	0	2	3	4	4	5				
	F	-1	2	3	5	6	7				
Diabetes mellitus											
		Nein	Ja								
Score	M	0	3								
	F	0	4								
Rauchen											
		Nein	Ja								
Score	M	0	4								
	F	0	3								
Score		10-Jahres-Risiko (%)					Risiko				
M	< 11	< 10					Niedrig				
F	< 13										
M	11-14	10-20					Mittel				
F	13-17										
M	≥ 15	> 20					Hoch				
F	≥ 18										

Legende: Einzelne Faktoren des Framingham Risk Scores und dessen Gewichtung in Punkten sowie das Risiko in Punkten und Prozente angegeben; HDL = high density lipoprotein. M = male. F = female; abgeändert aus (39,40)

Ursprung des Framingham Risk Scores ist die Framingham Heart Study, welche bis dato die am längsten andauernde epidemiologische kardiovaskuläre Studie ist. Diese Studie wurde 1948 begonnen und hat unter anderem dabei geholfen, die Hauptrisikofaktoren für KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Schlaganfall, Demenz und Gefäßerkrankungen herauszufinden. (41)

1.5 PROCAM-Score

Die PROCAM Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) wurde von 1979 bis 1985 durchgeführt. Der PROCAM-Score sagt das 10-Jahres-Risiko eines MCI voraus. (42) In die Risikoberechnung fließen das LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Alter, systolischer Blutdruck, Triglyceride, Raucher*innen-Status sowie eine Erkrankung an Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese in Bezug auf einen MCI mit ein (42).

Tabelle 5: PROCAM-Score

Alter, Jahre						
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-65
Score	0	6	11	16	21	26
LDL, mg/dl						
	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190	
Score	0	5	10	14	20	
HDL, mg/dl						
	< 35	35-44	45-54	≥ 55		
Score	11	8	5	0		
Triglyceride, mg/dl						
	< 100	100-149	150-199	≥ 200		
Score	0	2	3	4		
Rauchen						
	Nein	Ja				
Score	0	8				
Diabetes mellitus						
	Nein	Ja				
Score	0	6				
MCI in Familienanamnese						
	Nein	Ja				
Score	0	4				
Systolischer Blutdruck, mmHg						
	< 120	120-129	130-139	140-159	≥ 160	
Score	0	2	3	5	8	

Score	10-Jahres-Risiko (%)	Risiko
0-44	< 10	Niedrig
45-53	10-20	Mittel
≥ 54	> 20	Hoch

Legende: Einzelne Faktoren des PROCAM-Scores und dessen Gewichtung in Punkten sowie das Risiko in Punkten und Prozente angegeben; LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. MCI = Myocardinfarkt; Tabelle abgeändert aus (40,42)

1.6 Charlson-Komorbidityindex

1987 wurde der Originalartikel von Charlson et al., welcher den Ursprung des Charlson-Komorbidityindex (CCI) darstellt, veröffentlicht. 1984 wurden insgesamt 17 Komorbidityen in Zusammenhang mit der 1-Jahres-Gesamtmortalität gebracht. Diesen Komorbidityen wurde jeweils eine Gewichtung zugewiesen. (43)
Diese 17 Komorbidityen werden in der nachstehenden Tabelle 6 mit ihren jeweiligen Gewichtungen angeführt.

Tabelle 6: Charlson-Komorbidityindex

Komorbidity	Charlson Gewichtung	Neue Gewichtung
Myokardinfarkt	1	0
Kongestive Herzinsuffizienz	1	2
Periphere Gefäßerkrankung	1	0
Cerebrovaskuläre Krankheit	1	0
Demenz	1	2
Chronische Lungenerkrankung	1	1
Rheumatische Erkrankung	1	1
Peptische Ulcera	1	0
Leichte Lebererkrankung	1	2
Diabetes ohne chronische Komplikationen	1	0
Diabetes mit chronischen Komplikationen	2	1
Hemiplegie/Paraplegie	2	2
Nierenerkrankung	2	1
Maligne Erkrankung	2	2
Moderate bis schwere Lebererkrankung	3	4
Metastasierender solider Tumor	6	6
AIDS/HIV	6	4
Maximaler Score	29	24

Legende: Einzelne Faktoren des Charlson-Komorbidityindex und deren Gewichtung in Punkten angegeben; AIDS = Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV = Human Immunodeficiency Virus; Tabelle abgeändert aus (43)

Die 1-Jahres-Mortalität (Tabelle 7) bzw. 10-Jahres-Mortalität (Tabelle 8) werden anhand der summierten Punkte bestimmt (44).

Tabelle 7: CCI 1-Jahres-Mortalität

Score	1-Jahres-Mortalität
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
≥ 5	85%

Legende: Punkteanzahl mit dazugehörigem Risiko in Prozent angegeben; Tabelle abgeändert aus (44)

Tabelle 8: CCI 10-Jahres-Mortalität

Score	10-Jahres-Mortalität
0	8%
1	25%
2	48%
≥ 3	59%

Legende: Punkteanzahl mit dazugehörigem Risiko in Prozent angegeben; Tabelle abgeändert aus (44)

1.7 Ziele und Forschungsfragen

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob es möglich ist, anhand von Scores, welche zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos verwendet werden, das Auftreten von MACE vorherzusagen. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden der Framingham Risk Score, PROCAM-Score und Charlson-Komorbiditätsindex verwendet. Die notwendigen Daten zur Berechnung dieser Scores wurden durch eine Blutabnahme und einen Fragebogen erhoben. (21)

Im Rahmen der Datenauswertung wurden auch andere Variablen miteinander in Verbindung gesetzt, um eventuelle Zusammenhänge bzw. Unterschiede zu entdecken und somit Nebenzielgrößen zu erheben. Hierbei wurden beispielsweise die 30-Tage-Mortalität, die ICU-Aufenthaltsdauer sowie die Entlassung in Verbindung mit den erhobenen Laborwerten (Lipide, Hämoglobin A1c [HbA1c]) genauer analysiert. (21)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie, welche an der Isolierereinheit-Intensivstation am LKH Univ. Klinikum Graz durchgeführt wurde, handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Die Studie wurde im Zeitraum vom 07.04.2020 bis einschließlich 31.01.2021 durchgeführt. Analysiert wurden die Daten von Patient*innen, welche aufgrund eines COVID-ARDS auf der Intensivstation überwacht und behandelt wurden. Bei der Aufnahme auf der Intensivstation wurde das kardiovaskuläre Risiko der Patient*innen bestimmt. Die Patient*innen wurden daraufhin einer Kohorte zugeteilt (kein, niedriges, hohes kardiovaskuläres Risiko) und ihre Biomarker im Verlauf analysiert. Die erhobenen Daten der Patient*innen wurden pseudoanonymisiert. (21)

2.2 Ethikvotum

Vor der Durchführung der Studie wurde sie von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (IRB00002556) geprüft und genehmigt (Entscheidungsnummer 32-328 ex 19/20) (21).

2.3 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, war eine nachweisbare SARS-CoV-2-Infektion notwendig, welche eine respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) zur Folge hatte und somit den Aufenthalt auf einer Intensivstation am LKH Univ. Klinikum Graz mit invasiver oder nichtinvasiver Beatmung bedurfte (21).

Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion wurde mittels PCR-Test (Rachen- oder Trachealsekret) oder CT-Untersuchung gestellt. Es wurden sowohl weibliche als auch männliche Patient*innen, welche mindestens das 18. Lebensjahr vollendet hatten, in die Studie eingeschlossen. Insgesamt entsprachen in der Rekrutierungsphase 31 Patient*innen diesen Kriterien und wurden somit in die Studie eingeschlossen. (21)

2.4 Einverständniserklärung

Grundsätzlich wurde bei den Patient*innen, wenn es möglich war, eine Einverständniserklärung bei der Aufnahme auf die Intensivstation eingeholt. Wenn dies nicht möglich war, z.B. aufgrund einer mechanischen Beatmung oder dergleichen, wurde

die Einverständniserklärung im weiteren Verlauf des Intensivstationsaufenthalts eingeholt. Eine Ausnahme bildete das Szenario, wenn die Patient*innen während des gesamten Aufenthalts nicht in der Lage waren, die Einverständniserklärung zu unterschreiben. (21)

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Parameter

Bei den Patient*innen wurde jeden Morgen ein Routinelabor abgenommen sowie einmalig bei der Aufnahme auf die Intensivstation das HbA1c sowie ein Lipidprofil mittels Vacuette (9 ml = ca. 2 Teelöffel Vollblut) bestimmt. Dadurch, dass die Blutabnahme für das Lipidprofil im Rahmen der geplanten Blutabnahme stattgefunden hat, bestand für die Patient*innen kein zusätzliches Risiko. (21)

Routinelabor: Blutbild, Gerinnung, Leber- und Nierenwerte, Triglyceride, Creatininkinase (CK), Creatininkinase-Isoenzym MB (CK-MB), Troponin T, NTproBNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide), CRP, Procalcitonin (PCT), IL-6, D-Dimer, LDH, Myoglobin (21)

Lipidprofil: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride (21)

PaO₂ und FiO₂ wurden ebenfalls bestimmt, da diese Parameter für den Einschluss in die Studie erforderlich waren. Alle Parameter, welche in dieser Diplomarbeit verwendet wurden, sind bei der Aufnahme auf die ICU erhoben worden. Weiters wurde auch die Mortalität bis zu 90 Tage nach ICU-Aufnahme nachverfolgt. (21)

2.5.2 Fragebogen

Die Patient*innen wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen, welcher dabei helfen soll, das kardiovaskuläre Risiko zu berechnen. Konnten die Patienten den Fragebogen selbst nicht ausfüllen, wurde die bisherige Krankengeschichte mittels Arztbriefen, ELGA (elektronische Gesundheitsakte), openMEDOCS, etc. recherchiert und der Fragebogen anhand dieser Informationen ausgefüllt. (21)

Der Fragebogen beinhaltete folgende Informationen (21):

- Geschlecht
- Geburtsjahr
- Körpergröße
- Körpergewicht

- Body-Mass-Index (BMI)
- Herz-Kreislaufprobleme
 - MCI
 - KHK
 - PAE
 - Tiefe Venenthrombose (TVT)
 - Schlaganfall
 - Herzinsuffizienz
- Vorerkrankungen
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - Diabetes mellitus
 - Niereninsuffizienz
 - Krebserkrankungen
- Raucher*in
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Dauermedikation
 - Antihypertensiva
 - Orale Antidiabetika
 - Insulin
 - Gerinnungshemmer
 - Diuretika
 - Sauerstoff (Langzeit-Sauerstofftherapie = LTOT)
 - Lipidsenker
 - Antiarrhythmika

2.5.3 Kardiovaskuläres Risiko

Mithilfe der erhobenen Daten wurde das kardiovaskuläre Risiko (Framingham Risk Score, PROCAM-Score) sowie der Charlson-Komorbiditätsindex der einzelnen Patienten*innen berechnet (21).

Es wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen dem berechneten kardiovaskulären Risiko bzw. dem CCI und dem Auftreten von MACE während des Intensivstationsaufenthalts zu finden (21).

In dieser Studie wurden folgende Ereignisse zu den MACE gezählt (21):

- MCI
- Schlaganfall
- PAE
- Kardialer Tod
- Maligne Arrhythmien

Die Mortalität wurde bis zu 90 Tage nach der Intensivstationsaufnahme analysiert (21).

2.6 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten der 31 Studienteilnehmer*innen wurden in Excel-Tabellen erfasst und anschließend mithilfe von IBM SPSS Statistics 29 mit diesen Daten Berechnungen durchgeführt. Es wurde ein Konfidenzintervall von 95 % festgelegt, weshalb eine Signifikanz ab einem p-Wert < 0.05 anzunehmen ist. Bei den metrischen Kenngrößen wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung sowie teilweise auch der Interquartilabstand berechnet. Nominale Daten wurden durch die absolute Anzahl und Prozente angegeben. Bei den Laborwerten wurde der Mittelwert, bezogen auf alle Studienteilnehmer*innen, die Verstorbenen sowie die Überlebenden ermittelt. Weiters wurden der Mann-Whitney-U-Test, der t-Test für unabhängige Stichproben und der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, da die zur Berechnung verwendeten Daten keine Normalverteilung und/oder linearen Zusammenhang aufweisen bzw. gewisse Daten keine metrischen Variablen darstellen. Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Um die Relevanz bestimmter errechneter Ergebnisse aufzuzeigen, wurden unter anderem die Effektgröße r , der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert berechnet. (21)

Die meisten errechneten Werte wurden auf eine Kommastelle genau aufgerundet.

Ausnahmen wurden bei den Signifikanzen, beim Test auf Normalverteilung und bei den Korrelationskoeffizienten sowie bei den Kennwerten, welche die Qualität eines Tests beschreiben, gemacht. Die Erstellung der Graphiken erfolgte mittels Microsoft Excel und die errechneten Werte wurden in Tabellen, welche mithilfe von Microsoft Word erstellt wurden, eingetragen. Für die nominalen Daten wurden entweder ein Balkendiagramm, Säulendiagramm oder Kreisdiagramm zur Darstellung verwendet und für ausgewählte metrische Daten wurden ein Boxplot oder Streudiagramm erstellt.

Als Hauptzielgröße wurde das Auftreten von MACE festgelegt und somit versucht, einen eventuellen Zusammenhang zwischen diesem Auftreten und den berechneten

kardiovaskulären Risiko-Scores (CV-Risiko-Scores) herauszufinden. Als Nebenzielgrößen wurden die 30-Tage-Mortalität, die Entlassung nach Hause sowie die ICU-Aufenthaltsdauer definiert. (21)

Diese Diplomarbeit wurde parallel zur Studie von Rief et al. begonnen. Vor Beendigung der Diplomarbeit wurde diese Studie veröffentlicht, weswegen bereits publizierte Ergebnisse vorliegen. Die Berechnungen und Analysen in dieser Diplomarbeit wurden selbstständig durchgeführt und werden im nachstehenden Text berichtet und diskutiert. (21)

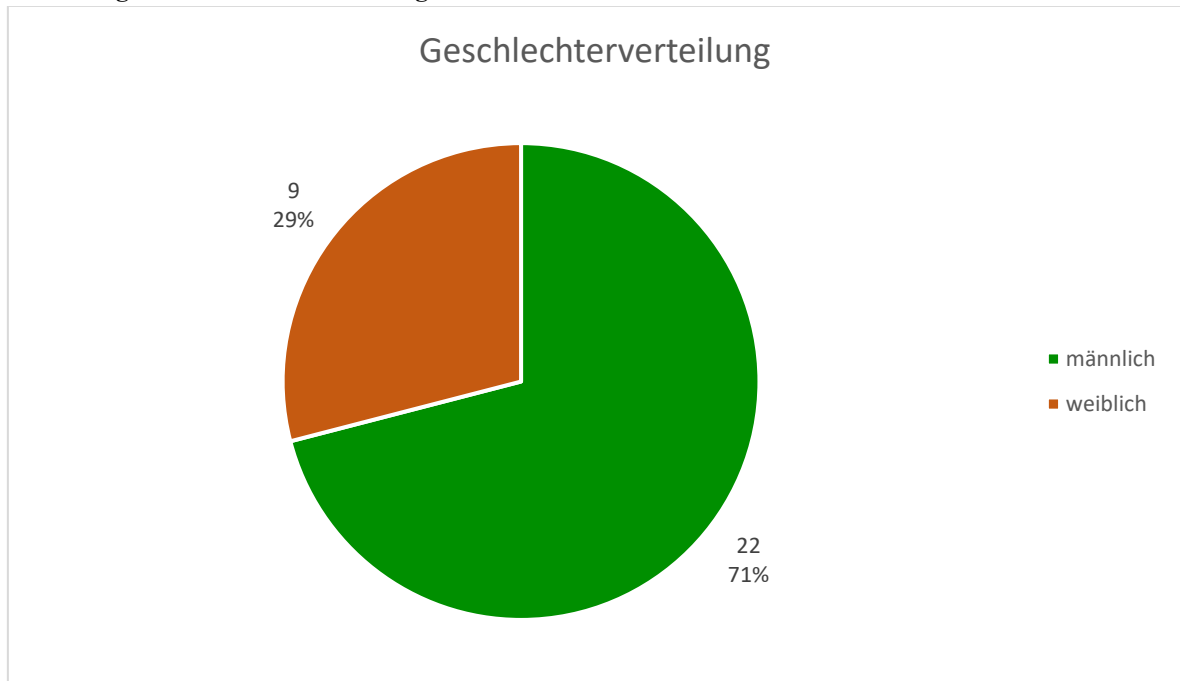
Die erhobenen Daten, der Fragebogen sowie das Ethikvotum und die Publikation dieser Studie sind im Anhang beigefügt (21).

3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Geschlechterverteilung

Bei der Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*innen überwiegt das männliche Geschlecht eindeutig. Die 9 Frauen machen insgesamt 29 % und die 22 Männer 71 % der gesamten Studienpopulation (N = 31) aus. (21)

Abbildung 1: Geschlechterverteilung



Legende: Geschlechterverteilung in absoluten Zahlen und Prozenten dargestellt; selbst erstelltes Kreisdiagramm bezogen auf die Studie (21)

3.2 Patient*innenalter

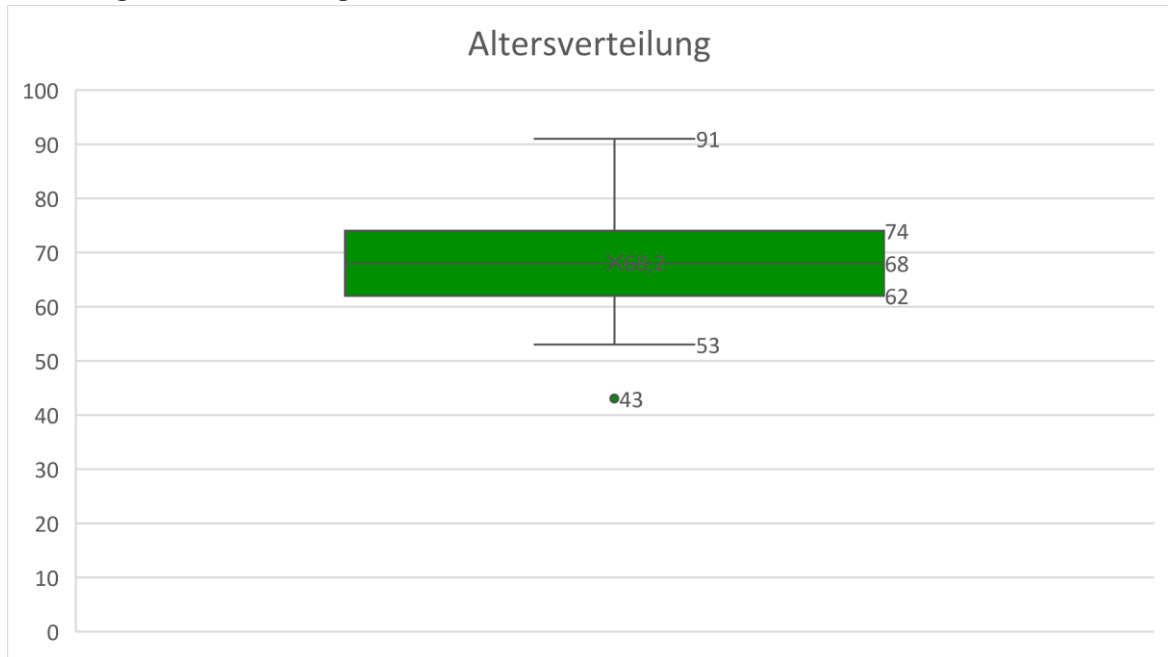
Bei den 31 Studienteilnehmer*innen liegt das mittlere Alter bei 68.2 Jahren \pm 10.6. Das geringste Alter lag bei 43 und das höchste bei 91 Jahren, wobei 50 % der Patient*innen im Bereich von 62 bis 74 Jahren liegen. (21)

Tabelle 9: Alter

	Median	Mittelwert [SD]	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
Alter	68	68.2 [10.6]	43	91	62	74

Legende: Kenngrößen bezogen auf das Alter; SD = standard deviation; abgeändert aus (21)

Abbildung 2: Altersverteilung



Legende: Altersverteilung in Jahren mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median, Mittelwert und Ausreißer; selbst erstellter Boxplot bezogen auf die Studie (21)

3.3 Body-Mass-Index

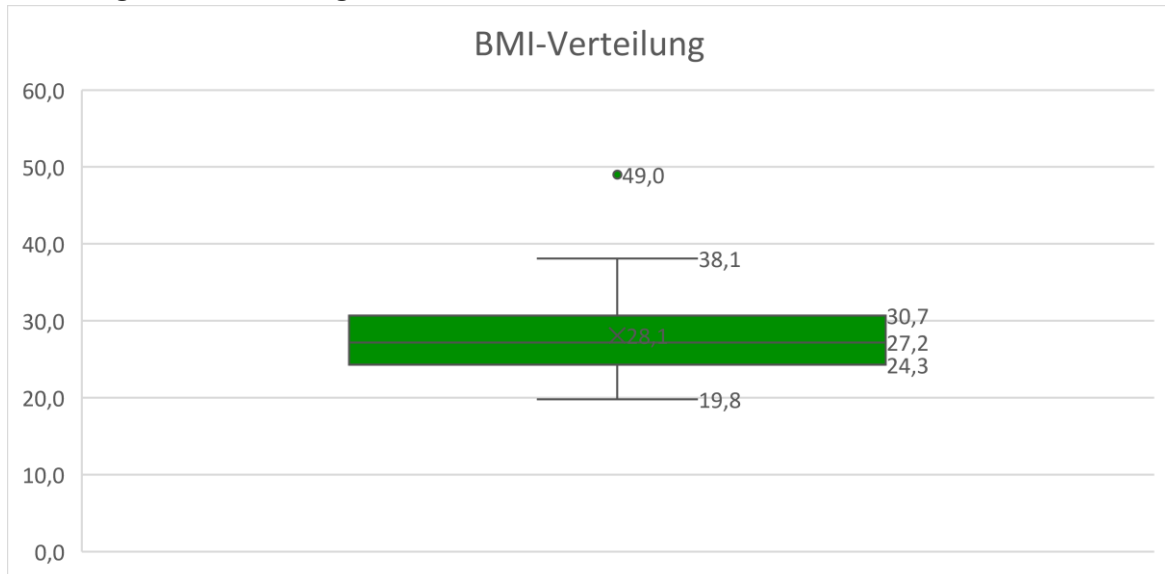
Der Mittelwert der berechneten BMI-Werte liegt bei 28.1 mit einer Standardabweichung von 5.7. Der weiter unten angeführte Boxplot zeigt, dass 50 % der berechneten BMI-Werte zwischen 24.3 und 30.7 liegen, wobei der Median 27.2 beträgt. Der „Ausreißer“ mit dem Wert 49 stellt hier das Maximum der erhobenen BMI-Werte dar. (21)

Tabelle 10: Body-Mass-Index

	Median	Mittelwert [SD]	Minimum	Maximum	1. Quartil	3. Quartil
BMI	27.2	28.1 [5.7]	19.8	49	24.3	30.7

Legende: Kenngrößen bezogen auf den Body-Mass-Index; BMI = Body-Mass-Index. SD = standard deviation; abgeändert aus (21)

Abbildung 3: BMI-Verteilung



Legende: BMI-Verteilung mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median, Mittelwert und Ausreißer; BMI = Body Mass Index; selbst erstellter Boxplot bezogen auf die Studie (21)

3.4 Vorerkrankungen

Insgesamt 25 Patient*innen waren von einer arteriellen Hypertension betroffen, dies macht 80 % der Gesamtteilnehmer*innen aus. Kardiovaskuläre Erkrankungen betreffen insgesamt 18 Studienteilnehmer*innen (= 58.1 %), gefolgt von 12 (= 38.7 %), welche an Diabetes mellitus erkrankt sind. Jeweils 10 Patient*innen (= 32.3 %) hatten eine medikamentöse Therapie mit Statinen bzw. eine Operation innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Aufenthalt auf der Intensivstation. Bei 9 Personen (= 29.0 %) wurde im Rahmen der Anamnese ein Rauchverhalten festgestellt. COPD sowie maligne Erkrankungen betrafen jeweils 6 Studienteilnehmer*innen (= 19.4 %). Zerebrovaskuläre Erkrankungen und Transplantationen in der Vorgeschichte wurden bei jeweils 3 Studienteilnehmer*innen (= 9.7 %) erhoben. (21)

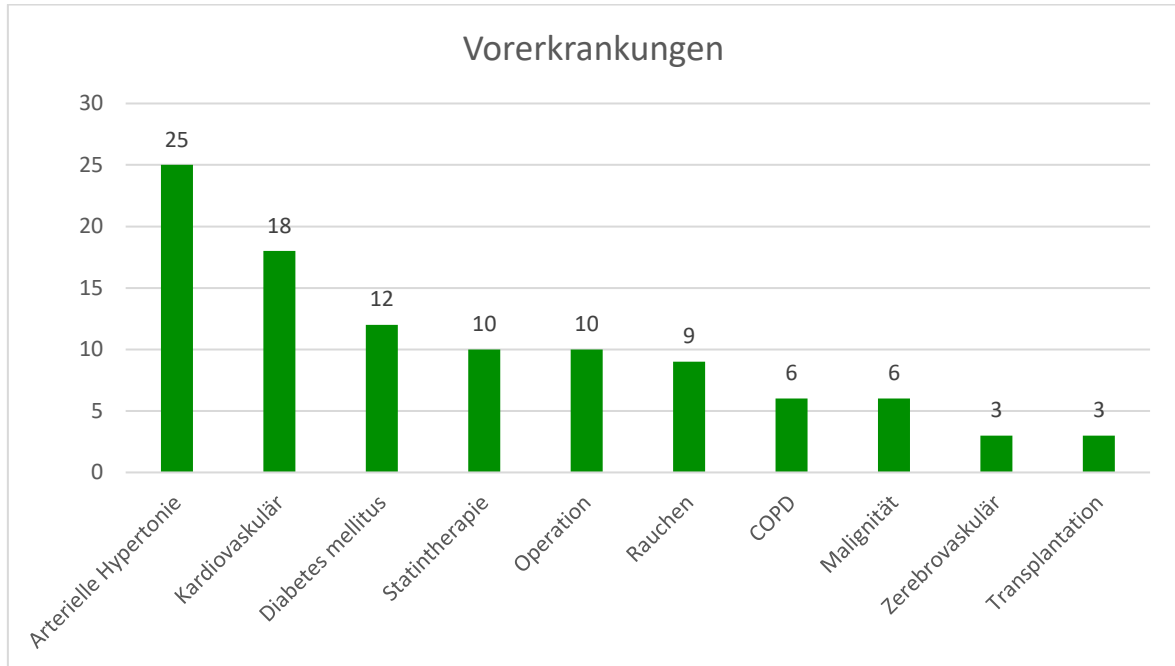
Tabelle 11: Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	N = 31
Arterielle Hypertension	25 (80.6)
Kardiovaskulär	18 (58.1)
Diabetes mellitus	12 (38.7)
Statintherapie	10 (32.3)
Operation (bis 7 Tage vor ICU)	10 (32.3)
Rauchen	9 (29.0)
COPD	6 (19.4)

Malignität	6 (19.4)
Zerebrovaskulär	3 (9.7)
Transplantation	3 (9.7)

Legende: Vorerkrankungen in absoluten Zahlen mit Prozentangaben in runden Klammern dargestellt; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; abgeändert aus (21)

Abbildung 4: Vorerkrankungen



Legende: Vorerkrankungen in absoluten Zahlen dargestellt; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; selbst erstelltes Säulendiagramm bezogen auf die Studie (21)

3.5 ICU-Charakteristika

Durchschnittlich waren die Studienteilnehmer*innen bereits 7.4 Tage \pm 10.8 im Krankenhaus, bevor sie auf die Intensivstation kamen. Der mittlere ICU-Aufenthalt betrug 14.1 Tage mit einer Standardabweichung von 12.6. Insgesamt verstarben 13 Personen (= 41.9 %) nach der Aufnahme auf die ICU, wobei 10 (= 32.3 %) innerhalb der ersten 30 Tage und 3 (= 9.7 %) innerhalb von 90 Tagen verstorben sind. 19 Patient*innen (= 61.3 %) wurden wieder nach Hause entlassen. Einige Patient*innen benötigten während des ICU-Aufenthalts eine Atemwegssicherung, 18 (= 58.1 %) wurden endotracheal intubiert und davon 9 (= 50.0 % der endotracheal intubierten Patient*innen bzw. 29.0 % der Grundgesamtheit) einer Tracheotomie unterzogen. 5 Personen (= 16.1 %) erlitten einen Pneumothorax und bei genauso vielen Patient*innen war eine Dialyse notwendig. Schwere

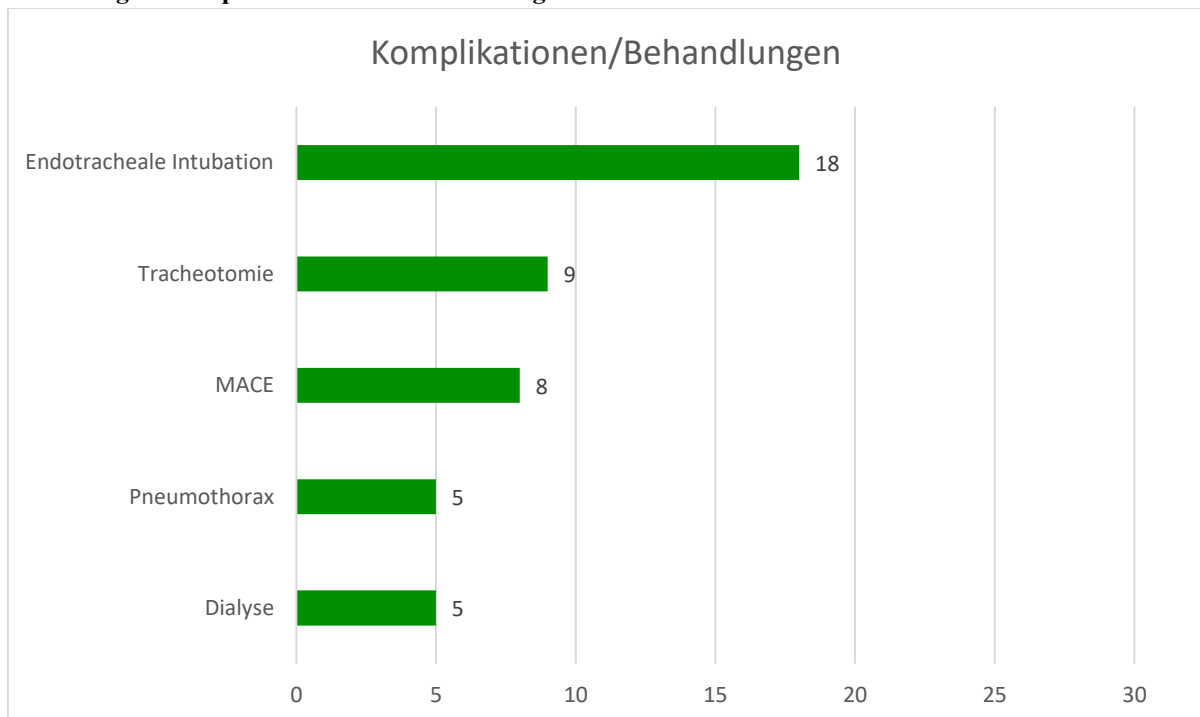
Herz-Kreislauf-Komplikationen (MACE) traten bei insgesamt 8 Patient*innen (= 25.8 %) auf. (21)

Tabelle 12: ICU-Charakteristika

ICU-Charakteristika	N = 31
ICU-Aufenthalt (Tage)	14.1 [12.6]
Krankenhausaufenthalt vor ICU (Tage)	7.4 [10.8]
Entlassung nach Hause	19 (61.3)
Mortalität nach ICU-Aufnahme	13 (41.9)
30-Tage-Mortalität	10 (32.3)
90-Tage-Mortalität	3 (9.7)
Endotracheale Intubation	18 (58.1)
Tracheotomie	9 (29.0)
MACE	8 (25.8)
Pneumothorax	5 (16.1)
Dialyse	5 (16.1)

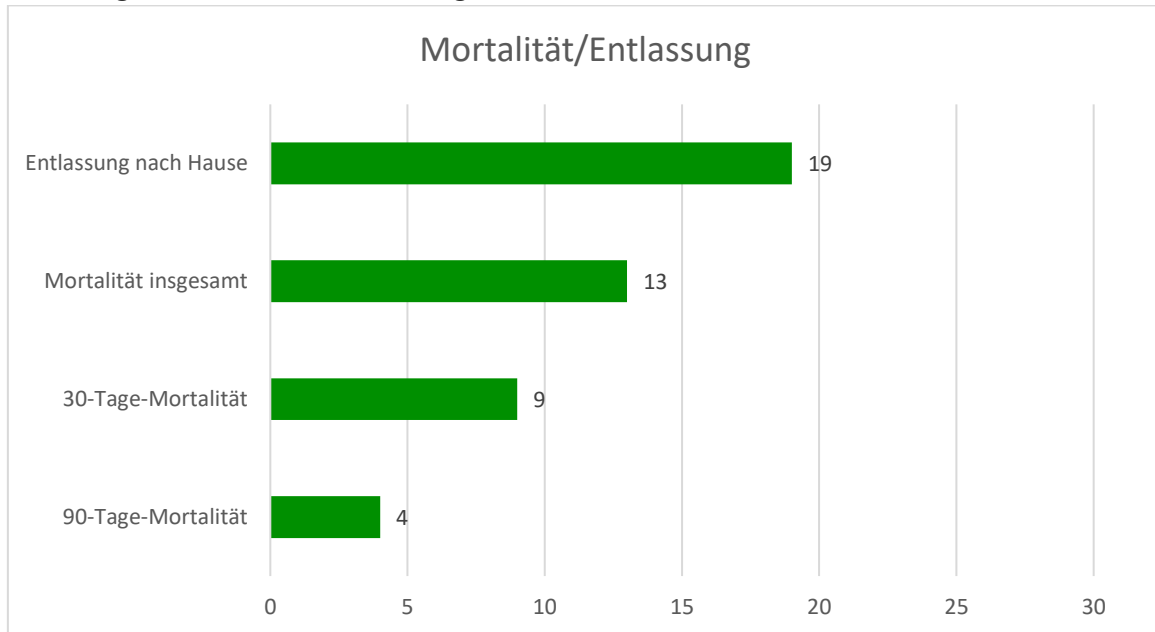
Legende: Mittelwert und Standardabweichung in eckigen Klammern sowie absolute Anzahl und Prozente in runden Klammern; ICU = intensiv care unit. MACE = major adverse cardiovascular events; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

Abbildung 5: Komplikationen und Behandlungen während des ICU-Aufenthalts



Legende: Darstellung der Komplikationen und Behandlungen in absoluten Zahlen; MACE = major adverse cardiovascular events; selbst erstelltes Balkendiagramm bezogen auf die Studie (21)

Abbildung 6: Mortalität und Entlassung nach Hause



Legende: Mortalität und Entlassung in absoluten Zahlen dargestellt; selbst erstelltes Balkendiagramm bezogen auf die Studie (21)

3.6 Lipide

Bei den 31 Studienteilnehmer*innen zeigten das HbA1c und Lipidprofil, mit Ausnahme der Triglyceride, keine signifikant unterschiedlichen Werte in Bezug zur 30-Tage-Mortalität. Bei den Triglyceriden ergab sich ein Mittelwert von $148.7 \text{ mg/dl} \pm 50.6$. Die verstorbenen Patient*innen hatten durchschnittlich einen Wert von $176.1 \text{ mg/dl} \pm 54.9$ und die Überlebenden $135.6 \text{ mg/dl} \pm 43.9$. Die Verstorbenen wiesen im Vergleich zu den Überlebenden signifikant höhere Triglyceridwerte auf ($p = 0.035$). Zur Berechnung wurde hier der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da beim Shapiro-Wilk-Test eine Signifikanz ($p = 0.019$) feststellbar war, weswegen keine Normalverteilung der Triglyceride vorliegt. (21)

Tabelle 13: Laborwerte

Laborwerte	Mittelwert [SD]	Median
LDL	73.6 [34.4]	68.0
HDL	29.4 [10.0]	27.0
TGL	148.7 [50.6]	142.0
Gesamtcholesterin	137.3 [40.8]	130.0
HbA1c	51.5 [12.9]	46.0

Legende: Mittelwerte mit Standardabweichung in eckigen Klammern und Median der Lipide in mg/dl und HbA1c in mmol/mol; LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride. SD = standard deviation; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

Tabelle 14: Test auf Normalverteilung der Laborwerte

Laborwerte	Statistik	df	Signifikanz
LDL	0.924	31	0.031*
HDL	0.955	31	0.214
TGL	0.916	31	0.019*
Gesamtcholesterin	0.951	31	0.162
HbA1c	0.862	31	< 0.001*

Legende: Shapiro-Wilk-Test der Lipidwerte und HbA1c; *Signifikanz $p < 0.05$; df = degrees of freedom.

LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

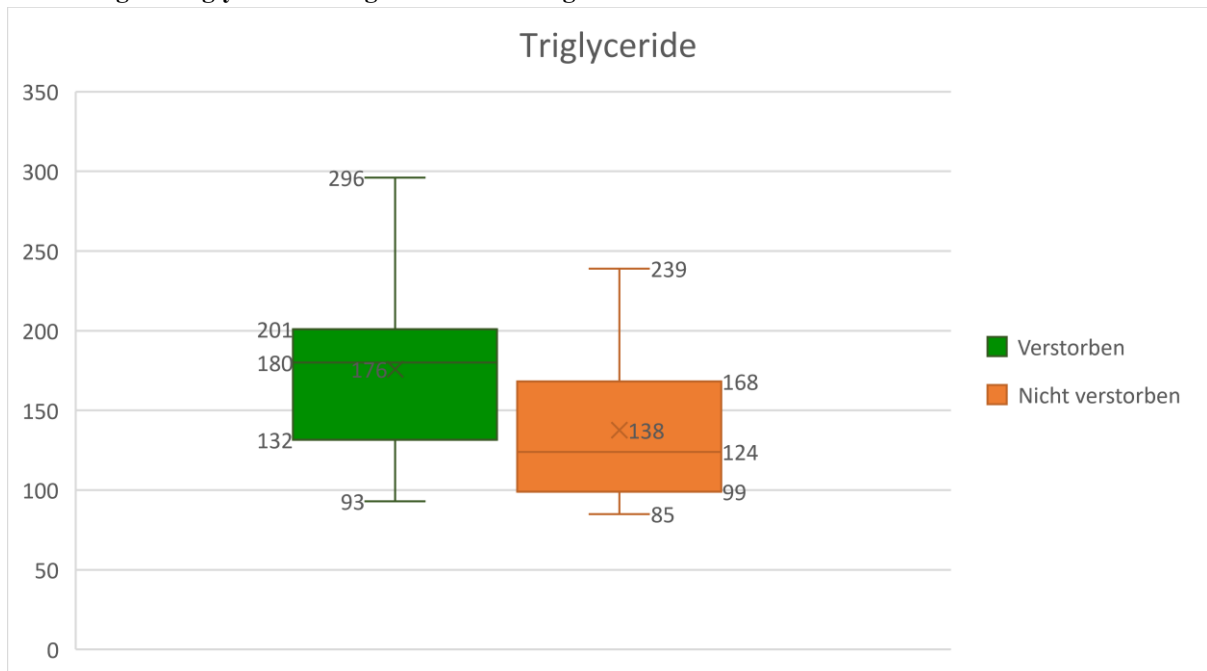
Tabelle 15: Laborwerte bezogen auf die 30-Tage-Mortalität

Laborwerte	Mittelwert		Median		p-Wert
	Verstorbene	Überlebende	Verstorbene	Überlebende	
LDL	80.8 [28.9]	70.1 [36.9]	76.5	68.0	0.370 [§]
HDL	28.9 [8.2]	29.7 [11.0]	27.0	29.0	0.846*
TGL	176.1 [54.9]	135.6 [43.9]	179.0	122.0	0.035 ^{§**}
Gesamtcholesterin	147.6 [32.4]	132.4 [44.2]	148.0	129.0	0.342*
HbA1c	47.5 [17.5]	51.0 [14.3]	54.0	46.0	0.492 [§]

Legende: Mediane sowie Mittelwerte der Lipide in mg/dl und HbA1c in mmol/mol mit der

Standardabweichung in eckigen Klammern und p-Wert. Der [§]Mann-Whitney-U-Test oder *t-Test für unabhängige Stichproben wurde verwendet. **Signifikanz $p < 0.05$; LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride. SD = standard deviation; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

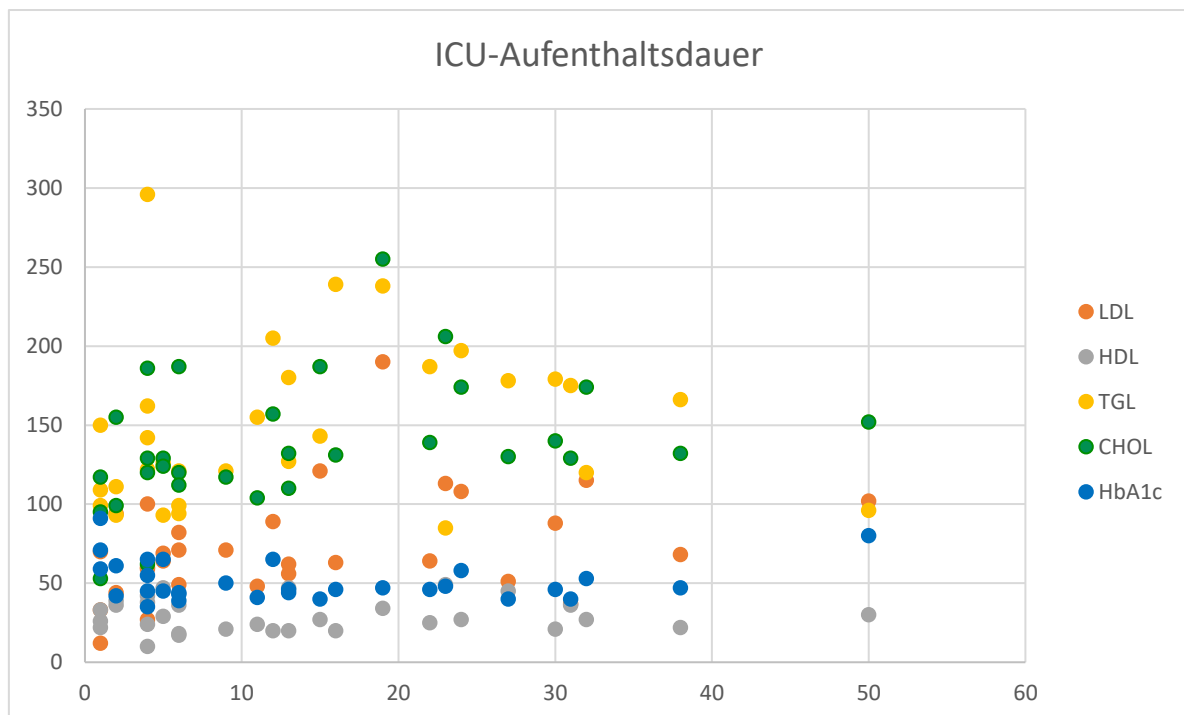
Abbildung 7: Triglyceride bezogen auf die 30-Tage-Mortalität



Legende: Vergleich der Triglyceride in mg/dl zwischen den Patient*innen, welche in den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation verstorben sind und den Patient*innen, welche nach den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation noch gelebt haben; selbst erstellter Boxplot bezogen auf die Studie (21)

In Bezug auf die ICU-Aufenthaltsdauer konnte in Verbindung mit dem LDL ($p = 0.026$) und dem Gesamtcholesterin ($p = 0.002$) ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Diese Parameter korrelieren positiv mit der ICU-Aufenthaltsdauer, was bedeutet, dass ein höheres Cholesterin bzw. LDL mit einem längeren Aufenthalt auf der ICU assoziiert war. Hier wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, da die Daten teilweise nicht normalverteilt sind und in Verbindung mit der ICU-Aufenthaltsdauer kein eindeutiger linearer Zusammenhang nachweisbar ist. Im untenstehenden Streudiagramm ist deutlich zu sehen, dass bei keinem der Laborwerte ein linearer Zusammenhang mit der ICU-Aufenthaltsdauer besteht. Die Signifikanz ist durch die Irrtumswahrscheinlichkeit, welche hier bei $< 5\%$ liegt, festgelegt. (21)

Abbildung 8: Laborwerte in Bezug auf die ICU-Aufenthaltsdauer



Legende: Darstellung der Lipide in mg/dl und HbA1c in mmol/mol in Bezug auf die Dauer des ICU-Aufenthalts in Tagen; ICU = intensive care unit. LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride. CHOL = Gesamtcholesterin; selbst erstelltes Streudiagramm bezogen auf die Studie (21)

Tabelle 16: Korrelation der Laborwerte mit der ICU-Aufenthaltsdauer

Laborwerte	Korrelationskoeffizient	p-Wert
LDL	0.401	0.026*
HDL	-0.008	0.966
TGL	0.313	0.086
Gesamtcholesterin	0.538	0.002*
HbA1c	-0.162	0.383

Legende: Korrelationskoeffizient nach Spearman und p-Wert; *Signifikanz $p < 0.05$; LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

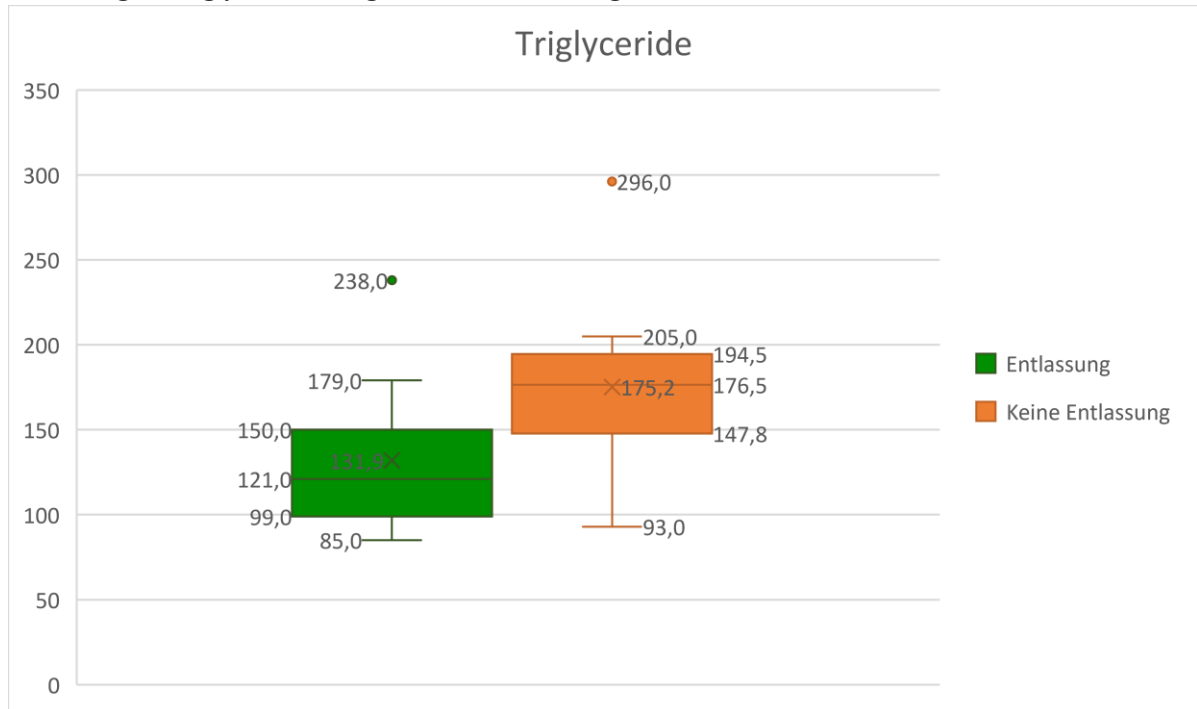
Um einen Unterschied bei der Entlassung anhand ausgewählter Laborparameter festzustellen, wurde hier für die Triglyceride, das LDL und HbA1c der Mann-Whitney-U-Test verwendet, da metrische Daten zweier Gruppen (Entlassung versus keine Entlassung), welche Ausreißer enthalten sowie teilweise nicht normalverteilt sind, verwendet wurden. Hierbei stellte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.012$) zwischen den 2 Gruppen, Entlassung und keine Entlassung, in Bezug auf die Triglyceride heraus. Für das HDL und Gesamtcholesterin wurde beim Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung festgestellt, weswegen der t-Test für unabhängige Stichproben berechnet wurde. Im untenstehenden Boxplot sind die Werte graphisch dargestellt. Hierbei ist zu sehen, dass bei niedrigeren Werten der Triglyceride eine Entlassung wahrscheinlicher war. (21)

Tabelle 17: Laborwerte bezogen auf die Entlassung nach Hause

Laborwerte	Mittelwert		Median		p-Wert
	Entlassung	Keine Entlassung	Entlassung	Keine Entlassung	
LDL	72.0 [38.0]	76.1 [29.2]	69.0	66.0	0.704 [§]
HDL	29.7 [11.3]	28.9 [8.0]	29.0	27.0	0.829*
TGL	131.9 [44.6]	175.2 [49.8]	121.0	176.5	0.012 ^{§**}
Gesamtcholesterin	132.6 [46.5]	144.8 [30.0]	129.0	135.5	0.430*
HbA1c	51.7 [14.8]	51.2 [9.6]	46.0	50.0	0.795 [§]

Legende: Mediane sowie Mittelwerte der Lipide in mg/dl und HbA1c in mmol/mol mit der Standardabweichung in eckigen Klammern und p-Wert. Der [§]Mann-Whitney-U-Test oder *t-Test für unabhängige Stichproben wurde verwendet. **Signifikanz $p < 0.05$; LDL = low density lipoprotein. HDL = high density lipoprotein. TGL = Triglyceride; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

Abbildung 9: Triglyceride bezogen auf die Entlassung nach Hause



Legende: Darstellung der Triglyceridwerte in mg/dl in Bezug auf die Entlassung mit den jeweiligen Grenzwerten der Quartile, Median, Mittelwert und Ausreißer; selbst erstellter Boxplot bezogen auf die Studie (21)

3.7 Scores

Im Zuge dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden der Framingham Risk Score, der PROCAM-Score sowie der Charlson-Komorbiditätsindex berechnet. Um einen möglichen Unterschied zwischen den 2 Gruppen (Auftreten von MACE bzw. kein Auftreten von MACE) in Bezug auf die einzelnen Scores herauszufinden, wurden der Mann-Whitney-U-Test als auch der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Für den PROCAM-Score wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da laut dem Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung ($p < 0.001$) vorliegt. Für den CCI und Framingham Risk Score wurde hingegen der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, weil hier der Shapiro-Wilk-Test für beide Variablen kein signifikantes Ergebnis lieferte und somit eine Normalverteilung angenommen werden kann. Bei keiner dieser CV-Risiko-Scores konnte ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von MACE entdeckt werden. (21)

Tabelle 18: Test auf Normalverteilung der CV-Risiko-Scores

CV-Risiko-Scores	Statistik	df	Signifikanz
Framingham	0.937	31	0.067
PROCAM	0.816	31	< 0.001*
CCI	0.949	31	0.145

Legende: Shapiro-Wilk-Test der CV-Risiko-Scores; *Signifikanz $p < 0.05$; CV-Risiko-Scores = kardiovaskuläre Risiko-Scores. df = degrees of freedom. CCI = Charlson-Komorbiditätsindex; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

Tabelle 19: CV-Risiko-Scores bezogen auf das Auftreten von MACE

CV-Risiko-Scores	p-Wert
Framingham	0.522*
PROCAM	0.110 [§]
CCI	0.061*

Legende: [§]Mann-Whitney-U-Test und *t-Test für unabhängige Stichproben. Signifikanz $p < 0.05$; CV-Risiko-Scores = kardiovaskuläre Risiko-Scores. CCI = Charlson-Komorbiditätsindex; selbst erstellte Tabelle bezogen auf die Studie (21)

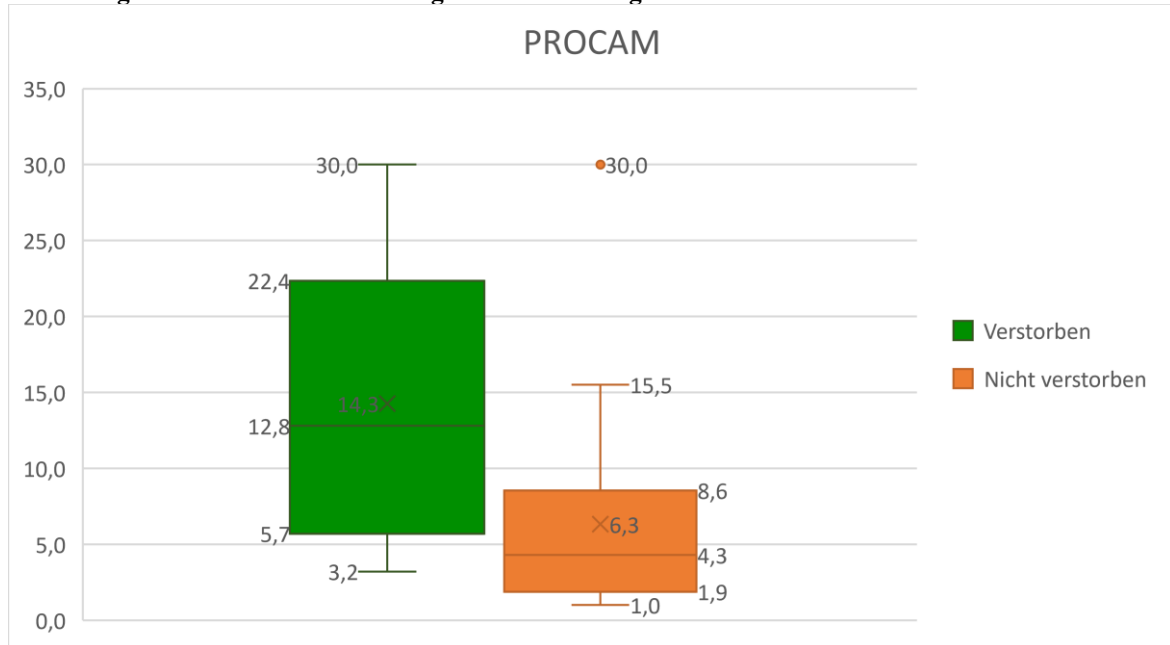
Bei der 30-Tage-Mortalität konnte allerdings eine Signifikanz ($p = 0.028$) in Verbindung mit dem PROCAM-Score aufgezeigt werden. Patient*innen mit einem höheren PROCAM-Score verstarben häufiger innerhalb der ersten 30 Tage nach der ICU-Aufnahme als jene mit einem niedrigeren PROCAM-Score. Der Framingham Risk Score und der CCI hingegen wiesen keine Signifikanz in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität auf. (21)

Tabelle 20: CV-Risiko-Scores bezogen auf die 30-Tage-Mortalität

CV-Risiko-Scores	Mittelwert [SD]	Verstorbene	Überlebende	p-Wert
Framingham	13.4 [8.9]	13.4 [7.3]	13.4 [9.7]	0.996*
PROCAM	8.6 [8.3]	13.1 [9.6]	6.5 [6.8]	0.028 [§] **
CCI	42.5 [36.4]	2.6 [30.7]	47.2 [38.7]	0.306*

Legende: Mittelwerte in Prozent angegeben mit Standardabweichung in eckigen Klammern und p-Wert. Der *t-Test für unabhängige Stichproben und [§]Mann-Whitney-U-Test wurden verwendet. **Signifikanz $p < 0.05$; CV-Risiko-Scores = kardiovaskuläre Risiko-Scores. CCI = Charlson-Komorbiditätsindex; abgeändert aus (21)

Abbildung 10: PROCAM-Score bezogen auf die 30-Tage-Mortalität



Legende: Vergleich des PROCAM-Scores zwischen den Patient*innen, welche in den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation verstorben sind und den Patient*innen, welche nach den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation noch gelebt haben; selbst erstellter Boxplot bezogen auf die Studie (21)

Da eine Signifikanz beim PROCAM-Score in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität feststellbar war, wurden weitere Parameter berechnet, um die Relevanz dieses Ergebnisses aufzuzeigen. Hierbei wurde die Effektgröße r (Effektstärke des Mann-Whitney-U-Test) mithilfe des Unterschieds zwischen den beiden Medianen ermittelt. (21)

Die Einstufung erfolgt anhand folgender Intervalle:

- 0.1 – 0.3 geringer Effekt
- 0.3 – 0.5 mittlerer Effekt
- > 0.5 großer Effekt

Die Effektgröße r beträgt hier 0.395 und wird somit als mittlerer Effekt eingestuft. Um die Aussagekraft des PROCAM-Scores in Bezug auf diese Fragestellung besser einschätzen zu können wurden weiters der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) sowie die Sensitivität und Spezifität berechnet. Hierbei wurde bei einem PROCAM-Score < 10 % von einem niedrigen Risiko ausgegangen und bei einem PROCAM-Score \geq 10 % von einem erhöhten Risiko. Der PPV beträgt hier 50 % und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass Patient*innen mit einem erhöhten Risiko (PROCAM-Score \geq 10 %) innerhalb der ersten 30 Tage versterben. Der NPV hingegen beträgt 76 % und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass Patient*innen mit einem niedrigen Risiko (PROCAM-Score < 10 %) innerhalb der ersten 30 Tage überleben. (21)

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der Verstorbenen mit einem erhöhten Risiko (PROCAM-Score $\geq 10\%$) in Bezug auf die Gesamtheit der Verstorbenen und beträgt hier 50 %. Bei der Spezifität wurde ein Wert von 76 % ermittelt und dieser beschreibt den Anteil der Überlebenden mit einem niedrigen Risiko (PROCAM-Score $< 10\%$) in Bezug auf die Gesamtheit der Überlebenden. Zu beachten ist hier allerdings, dass sich die Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität nur auf die 30-Tage-Mortalität beziehen. (21)

Tabelle 21: PROCAM-Score in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PROCAM	0.50	0.76	0.50	0.76

Legende: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV in Bezug auf den PROCAM-Score in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität; PPV = positive predictive value. NPV = negative predictive value; selbst erstellte Tabelle bezogen auf (21)

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob anhand von CV-Risiko-Scores eine Voraussage über das Auftreten von MACE getroffen werden kann. Zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos wurden bei dieser Studie der PROCAM-Score, Framingham Risk Score und der Charlson-Komorbiditätsindex verwendet. Die Berechnungen zeigten allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, weshalb keine Voraussage mittels dieser Scores bezüglich dem Auftreten von MACE getroffen werden kann. (21)

Weiters wurden die 30-Tage-Mortalität in Verbindung mit Laborwerten als auch den oben genannten Scores betrachtet und hierbei signifikante Unterschiede festgestellt.

Bei den Triglyceriden ist der Unterschied zwischen den Gruppen (Verstorbene versus Überlebende) in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität signifikant ($p = 0.035$). In Zusammenhang mit der Entlassung zeigten die Triglyceride ebenfalls eine Signifikanz ($p = 0.012$). Durch diese Berechnungen kann somit angenommen werden, dass bei hohen Werten von Triglyceriden die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 30 Tagen nach der ICU-Aufnahme zu versterben höher ist als bei niedrigeren Werten und somit auch die Entlassung unwahrscheinlicher ist. (21)

Eine Voraussage bezüglich der 30-Tage-Mortalität könnte möglicherweise durch den PROCAM-Score getroffen werden, da sich die Gruppen hierbei signifikant unterscheiden ($p = 0.028$). Die berechnete Effektgröße ($r = 0.395$) zeigt außerdem einen mittleren Effekt auf, wodurch die Relevanz dieses Ergebnisses nicht vernachlässigbar ist. Weiters wurden der positive prädiktive Wert (0.50) und der negative prädiktive Wert (0.76) sowie die Sensitivität (0.50) und Spezifität (0.76) ermittelt. Die alleinige Verwendung des PROCAM-Scores zur Vorhersage der 30-Tage-Mortalität ist angesichts dieser Ergebnisse zu relativieren. Es ist jedoch zu erwähnen, dass durch eine Vergrößerung des Patient*innen-Kollektivs ein aussagekräftigeres Endergebnis resultiert, welches womöglich auch erfolgsversprechend ist. (21)

Der Framingham Risk Score und der Charlson-Komorbiditätsindex hingegen weisen keine Signifikanz ($p > 0.05$) auf, weswegen auch keine Voraussage mittels dieser Scores getroffen werden kann (21).

Im Hinblick auf die ICU-Aufenthaltsdauer haben das LDL ($p = 0.026$) und das Gesamtcholesterin ($p = 0.002$) ein signifikantes Ergebnis erzielt. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman in Bezug auf die Aufenthaltsdauer und das LDL beträgt 0.401 und somit korrelieren diese beiden Parameter positiv miteinander. Das Gesamtcholesterin korreliert ebenfalls positiv mit der ICU-Aufenthaltsdauer, da der Korrelationskoeffizient nach Spearman 0.538 ergibt. Durch diese Berechnungen kann also angenommen werden, dass ein höherer LDL-Wert genauso wie ein höheres Gesamtcholesterin eine längere ICU-Aufenthaltsdauer bedeuten. (21)

4.2 Vergleichende Erläuterungen

In der retrospektiven Studie von Aydin et al. wurden ebenfalls höhere LDL-Werte (> 150 mg/dl) mit einer höheren Mortalität assoziiert. Durch den ablaufenden Entzündungsprozess, im Rahmen einer COVID-19-Infektion kommt es vermehrt zu oxidativem Stress, welcher dafür sorgt, dass auch vermehrt oxidiertes LDL entsteht. Bei einer Hypercholesterinämie steht somit mehr LDL zur Verfügung, welches in oxidiertes LDL umgewandelt wird und es können wiederum atherosklerotische Plaques gebildet werden. Dadurch lässt sich schlussfolgern, dass durch die vermehrte Plaquebildung in weiterer Folge Herz-Kreislauf-Komplikationen auftreten und die Mortalität ansteigt. Diese Aussage wird wiederum durch das Ergebnis der Studie, dass hohe LDL-Werte mit höherer Mortalität assoziiert sind, unterstützt. (45)

Weitere Studien zeigen, dass eine geringe Konzentration an HDL-Cholesterin und eine hohe Konzentration an Triglyceriden eine schlechtere Prognose aufzeigen. In der Studie von Masana et al. wiesen die Laborwerte der COVID-19-Erkrankten niedrigere Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und Nicht-HDL-Cholesterin-Werte auf, wohingegen die Triglyceride deutlich höhere Werte annahmen im Vergleich zum Zeitpunkt, an dem die Teilnehmer*innen noch nicht erkrankt waren. Als Erklärungsversuche dieser Veränderungen im Lipidprofil wurden der vorherrschende gesteigerte Katabolismus und die verringerte Nahrungszufuhr im Rahmen der Infektion vorgeschlagen. Bei Patient*innen mit einem schweren Krankheitsverlauf zeigten sich signifikant höhere Triglycerid-Werte und niedrigeres HDL-Cholesterin. Diese Veränderungen lassen darauf schließen, dass diese zwei Parameter von Faktoren, die mit dem Krankheitsprozess einhergehen, beeinflusst werden. Weiters könnte es auch durch die Einleitung einer Kortikosteroidtherapie zu einem Anstieg der Triglyceride kommen, jedoch

kann der Anstieg durch die Therapie allein nicht erklärt werden. Patient*innen mit einem schweren Krankheitsverlauf erhielten oftmals eine Kortikosteroidtherapie, welche zu einem Anstieg der Triglyceride führte. (46)

Das gemeinsame Auftreten von niedrigem HDL-Cholesterin und hohen Triglyceriden wird als atherogene Dyslipidämie bezeichnet. Hierbei kommt es zu vermehrtem Auftreten von kleinen und dichten LDL-Partikeln. Diese Gegebenheiten treten normalerweise in Verbindung mit Diabetes mellitus und Adipositas auf, wobei bei dem Patient*innen-Kollektiv der Studie, welche von Masana et al. beschrieben wurde, kein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen mit leichtem oder schwerem Krankheitsverlauf feststellbar war. (46)

4.3 Erkenntnisse

In Bezug auf die 30-Tage-Mortalität wurde nur in Verbindung mit dem PROCAM-Score ein signifikantes Ergebnis erzielt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der PROCAM-Score das LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin sowie die Triglyceride berücksichtigt und in dieser Studie hohe LDL-Werte und hohe Triglyceride eine Signifikanz mit der 30-Tage-Mortalität aufweisen. Weiters werden auch das Alter, der Raucher*innen-Status, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und eine positive Familienanamnese in Bezug auf einen Myokardinfarkt bei der Berechnung miteinbezogen. All diese Variablen gehen mit einer Gefäßschädigung einher und somit ist bei einem hohen Score mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Herz-Kreislauf-Komplikation zu rechnen. (21) Weiters werden die Gefäße und das Herz direkt durch das Virus (SARS-CoV-2) geschädigt. Das Virus infiziert die Zellen über ACE2-Rezeptoren, welche unter anderem im Herzen und an den Endothelzellen vorkommen. Die dadurch entstehende Endothelitis hat eine Störung der Mikrozirkulation zur Folge, wodurch Thrombosen entstehen können. Durch diese Schädigungen an den Gefäßen und am Herzen kann es zu schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Komplikationen kommen, welche den Tod zur Folge haben können. Durch die systemische Entzündungsreaktion im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass sich bereits bestehende Erkrankungen verschlimmern oder neue kardiovaskuläre Komplikationen auftreten. (21,47)

Im Gegensatz zum PROCAM-Score werden beim CCI keinerlei Lipidwerte berücksichtigt, wodurch hier auch die Signifikanz in Bezug auf die Triglyceride oder das LDL-Cholesterin mit der 30-Tage-Mortalität keinen Einfluss auf die Berechnung hat. Der Framingham Risk

Score hingegen bezieht, die Lipidwerte betrachtet, nur das HDL-Cholesterin und das Gesamtcholesterin in die Berechnung mit ein. Beide Werte lieferten kein signifikantes Ergebnis in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität. (21)

Musuza et al. fanden heraus, dass COVID-19-Patient*innen mit einer Co-Infektion oder Superinfektion ein schlechteres Outcome sowie eine höhere Mortalität aufwiesen als jene, welche allein an COVID-19 erkrankt waren. Bei Patient*innen mit einer Superinfektion war außerdem, im Vergleich zu den rein an COVID-19-Erkrankten, öfter eine mechanische Beatmung notwendig und sie wiesen mehr Komorbiditäten auf. COVID-19-Patient*innen mit einer Co-Infektion hingegen hatten durchschnittlich einen längeren Krankenhausaufenthalt. Bei den Patient*innen auf der ICU wurden insgesamt mehr Superinfektionen festgestellt als Co-Infektionen. (48)

Wie bereits erwähnt wurde keine Signifikanz zwischen den kardiovaskulären Risikoscores und dem Auftreten von MACE während des ICU-Aufenthalts entdeckt. Wenn sich aber die Annahme, dass Superinfektionen hauptsächlich für den Tod von COVID-19-Erkrankten verantwortlich sind, als richtig erweist, dann könnten die Ergebnisse der Studie durch diesen rasanten tödlichen Verlauf beeinflusst werden. (21)

4.4 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Anzahl an Studienteilnehmer*innen, was eine Auslegung auf die gesamte Bevölkerung schwierig macht. Um eine eindeutige Aussage treffen zu können, müssten weitere Studien mit einem sehr viel größeren Patient*innen-Kollektiv durchgeführt werden, um das Ergebnis auf die gesamte Population beziehen zu können. Die signifikanten Ergebnisse, welche in dieser Studie erhoben wurden, könnten außerdem eine stärkere Aussagekraft erzielen, wenn die Patient*innen-Anzahl um ein Vielfaches höher wäre. Die nachgewiesene Signifikanz zwischen der 30-Tage-Mortalität und dem PROCAM-Score ist beispielsweise dennoch von Relevanz, da die berechnete Effektgröße ($r = 0.395$) einen mittleren Effekt aufzeigt. Ein PPV von 50 % und ein NPV von 76 % wurden im Rahmen dieser Studie ebenfalls errechnet. Diese Ergebnisse zeigen, dass der PROCAM-Score bei diesem Patient*innen-Kollektiv keine verlässliche Vorhersage bezüglich der 30-Tage-Mortalität treffen kann. Die Sensitivität mit 50 % und die Spezifität mit 76 % sind ebenfalls keine erfolgsversprechenden Ergebnisse. (21)

Der PROCAM-Score findet bereits Anwendung in der Bevölkerung zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos individueller Personen. Durch die Entdeckung, dass COVID-19-

ARDS-Patient*innen häufiger innerhalb der ersten 30 Tage nach der ICU-Aufnahme versterben, wird die Relevanz, bei dieser Gruppe ein besonderes Augenmerk auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zu legen, aufgezeigt. Es ist von großer Bedeutung, bei diesen Patient*innen diese Risikofaktoren zu erkennen und fachgerecht zu behandeln, um etwaige Komplikationen zu verhindern und die Mortalität in weiterer Folge zu senken. (21) Um die erforschten Ergebnisse problemlos auf die Allgemeinheit anwenden zu können, sind jedoch weitere Studien mit unabhängigen Stichproben notwendig, da diese prospektive Studie mit einer sehr spezifischen Kohorte durchgeführt wurde. Außerdem müssen in einer unabhängigen Stichprobe sowohl der Score als auch mögliche Cut-offs validiert werden. (21)

Weiters wurden die zur Berechnung herangezogenen Laborwerte nur zu Beginn, bei der Aufnahme auf die ICU, abgenommen und die Werte nicht im Verlauf betrachtet. Hierbei könnten sich noch andere Unterschiede bzw. Zusammenhänge herausstellen oder bereits beobachtete Ergebnisse noch mehr bekräftigt werden. Es wäre daher von Vorteil, die Laborwerte während des Krankenhausaufenthalts mehrmals zu bestimmen und die Veränderungen in Bezug auf den Patient*innenzustand, die Mortalität, Herz-Kreislauf-Komplikationen und auch andere Variablen zu betrachten. Durch diese genauere „Überwachung“ könnten sich weitere Unterschiede bzw. Zusammenhänge herauskristallisieren und somit der Gesamtbevölkerung zur Vorsorge oder bei der etwaigen Behandlung von großem Nutzen sein. (21)

Als eine weitere Limitation ist anzuführen, dass die Studie nur an einem Zentrum durchgeführt wurde. Daher gestaltet sich die Anwendbarkeit auf andere Bevölkerungsgruppen bzw. Patient*innengruppen und auf andere Gesundheitssysteme/-einrichtungen schwierig. (21)

4.5 Implikationen für Theorie und Praxis

Die Studienergebnisse sind nicht ausreichend, um sie in die Praxis zu etablieren. PPV, NPV sowie Sensitivität und Spezifität liefern bei dieser Studie von Rief et al. keine erfolgsversprechenden Werte und sie weißt einige Limitationen auf, welche weiter oben bereits beschrieben wurden. (21)

Der PROCAM-Score sollte anhand weiterer Studien mit unabhängigen Stichproben, einer großen Anzahl an Studienteilnehmer*innen und unterschiedlichen Zentren sowie auch unter Miteinbeziehung verschiedenster Bevölkerungsgruppen untersucht werden. Wenn

diese Bedingungen berücksichtigt werden, werden die Ergebnisse sehr aussagekräftig und sehr gut auf die allgemeine Bevölkerung anwendbar sein. (21)

Es wäre ein großer Fortschritt für die zukünftige Behandlung von COVID-19-ARDS-Patient*innen, wenn Risiko-Scores in Bezug auf die Mortalität sowie auch kardiovaskuläre Komplikationen eine präzise Voraussage treffen können. Weiters wäre es von großem Interesse herauszufinden, wodurch genau sich die Lipidwerte im Rahmen der Erkrankung verändern und welche Effekte diese Veränderungen genau haben. (21)

Ebenso stellt sich die Frage, ob das Mortalitätsrisiko von COVID-19-ARDS-Patient*innen mithilfe von Medikamenten (z.B. Statine), welche die Lipidwerte wieder in einen gesunden Zielbereich bringen, minimiert werden kann. In Studien wurde bereits ein positiver Effekt von Statinen in Bezug auf die Mortalität und den Intensivstationsaufenthalt aufgezeigt. Statine sorgen unter anderem dafür, dass die Expression von Zytokinen und ACE2 vermindert wird und auch eine Modulation der Immunantwort stattfindet, wodurch ein schwerer Lungenschaden und ein ARDS verhindert werden können. Einen weiteren positiven Effekt stellt die antivirale Wirkung dar, welche vermutlich durch eine Hemmung der Virusreplikation bedingt ist. Statine haben auch eine antithrombotische Wirkung, indem sie die Aktivierung der Endothelzellen sowie die Thrombozytenaggregation modulieren. Dank dieses Effekts kann eine mögliche Koagulopathie, welche durch die Infektion, den Zytokin-Sturm und durch ein Organversagen begünstigt werden kann, verhindert werden. Statine zeigen also durch ihre antiinflammatorische, antithrombotische, antivirale und immunmodulierende Wirkung einen positiven Effekt im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. (49)

4.6 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Für eindeutige Aussagen bezogen auf die Bevölkerung sollten, wie bereits erwähnt, weitere Studien mit einer größeren Studienteilnehmer*innen-Anzahl durchgeführt werden. Betrachtet werden sollten hierbei vor allem die Lipide in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität, der Aufenthaltsdauer auf der ICU und der allgemeinen Entlassung aus dem Krankenhaus. Durch den derzeitigen Rückgang der schweren COVID-19-Fälle könnte sich dies jedoch als schwierig gestalten. Die Durchführung solch einer Studie sollte dennoch angestrebt werden, da eine erneute „Welle“ dieser Erkrankung wieder viele schwere Krankheitsverläufe verursachen könnte. Mithilfe einer größeren Studie, welche auch gezielter bestimmte Laborparameter überprüft, kann eine deutlich exaktere Aussage

getroffen werden, welche wiederum einen Benefit für die gesamte Bevölkerung bedeuten kann. Pandemien wie diese sind oftmals unvorhersehbar und konfrontieren das Gesundheitswesen mit vielen Schwierigkeiten, welche unter anderem durch fehlendes Wissen entstehen können. Mehr Kenntnis über eine Krankheit bringt auch mehr Klarheit für die notwendige Behandlung, die Risikopatient*innen und andere krankheitsspezifische Informationen. (21)

5 Conclusio

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der PROCAM-Score zur Vorhersage der 30-Tage-Mortalität dienen könnte, da ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen wurde. Trotz des kleinen Patient*innen-Kollektivs wurde ein mittlerer Effekt nachgewiesen, wodurch dieses Ergebnis durchaus Aussagekraft hat. NPV, PPV, Sensitivität und Spezifität lieferten jedoch keine erfolgsversprechenden Werte. Weitere Signifikanzen wurden bei den Triglyceriden in Verbindung mit der 30-Tage-Mortalität entdeckt und in Bezug auf die Entlassung. Das LDL und Gesamtcholesterin weisen ebenfalls eine Signifikanz in Zusammenhang mit der ICU-Aufenthaltsdauer auf.

In Bezug auf die eigentliche Forschungsfrage, ob mittels kardiovaskulären Risiko-Scores das Auftreten von MACE vorhergesagt werden kann, konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. (21)

6 Literaturverzeichnis

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10(2):206.
2. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(2):182–6.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93.
4. Barouch DH. Covid-19 Vaccines — Immunity, Variants, Boosters. *N Engl J Med*. 2022;387(11):1011–20.
5. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10326):757–68.
6. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749–76.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
8. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown. *Radiology*. 2021;E262–79.
9. Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 7th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2022.
10. Herold G. *Innere Medizin 2023*. Köln: Gerd Herold; 2022.
11. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10300):622–37.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
13. Gorman EA, O’Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *The Lancet*. 2022;400(10358):1157–70.
14. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet*. 2022;400(10358):1145–56.

15. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.
16. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10058):2416–30.
17. Blum HE, Müller-Wieland D, editors. *Klinische Pathophysiologie*. 10. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
18. MOKRA D. Acute Lung Injury – From Pathophysiology to Treatment. *Physiol Res.* 2020;69(Suppl 3):S353–66.
19. Kornilov SA, Lucas I, Jade K, Dai CL, Lovejoy JC, Magis AT. Plasma levels of soluble ACE2 are associated with sex, Metabolic Syndrome, and its biomarkers in a large cohort, pointing to a possible mechanism for increased severity in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):452.
20. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):241.
21. Rief M, Eichinger M, West D, Klivinyi C, Bornemann-Cimenti H, Zajic P. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in Covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study. *Sci Rep.* 2023;13:11452.
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–69.
23. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1. *Circ Res.* 2017;121(6):677–94.
24. Höfler G, Kreipe HH, Moch H, editors. *Pathologie: das Lehrbuch*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019.
25. Rossello X, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes.
26. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):641–54.
27. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2018.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239.
29. Members AF, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et

- al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131.
30. Hoppe U, Erdmann E. [Guidelines for the treatment of chronic heart failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, compiled on behalf of the Commission of Clinical Cardiology in cooperation with Pharmaceutic Commission of the German Physicians' Association]. *Z Für Kardiologie.* 2001;90:218–37.
31. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Geriatrie (DGG), et al. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019.
32. Task Force Medical Apps in der Kardiologie der Kommission für Klinische Kardiologie der DGK, Pöss J, Freund A, Vollert JO, Wolfrum S, Radke P, et al. Lungenarterienembolie: Prozessorientierte und standardisierte Umsetzung der nationalen und internationalen Leitlinien. *Kardiologie.* 2018;12(1):68–82.
33. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
34. van Es N, Kraaijpoel N, Klok FA, Huisman MV, Den Exter PL, Mos ICM, et al. The original and simplified Wells rules and age-adjusted D-dimer testing to rule out pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):678–84.
35. Wells P, Anderson D, Rodger M, Ginsberg J, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a Simple Clinical Model to Categorize Patients Probability of Pulmonary Embolism: Increasing the Models Utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83(03):416–20.
36. Trappe HJ, Schuster HP. EKG-Kurs für Isabel. 8., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.

37. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.
38. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):20–4.
39. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation.* 2008;117(6):743–53.
40. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(5):904–11.
41. Andersson C, Naylor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(21):2680–92.
42. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002;105(3):310–5.
43. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676–82.
44. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
45. Aydın SŞ, Aksakal E, Aydınılmaz F, Gülcü O, Saraç İ, Kalkan K, et al. Relationship Between Blood Lipid Levels and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Angiology.* 2022;73(8):724–33.
46. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2021;11:7217.
47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10234):1417–8.
48. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0251170.

49. Vahedian-Azimi A, Mohammadi SM, Heidari Beni F, Banach M, Guest PC, Jamialahmadi T, et al. Improved COVID-19 ICU admission and mortality outcomes following treatment with statins: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci AMS*. 2021;17(3):579–95.

7 Anhang

7.1 Ethikvotum



Medizinische Universität Graz
Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 07.04.2021

EK-Nummer: 32-328 ex 19/20
Studientitel: Prospective observational ICU trial in critical ill COVID-19 patients
Prüfer: Dr. Martin Rief
Med.Uni Graz, Univ.Klinik f.Anästhesiologie und Intensivmedizin
Sponsor: Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ansprechpartner: Univ. Prof. DDr. Philipp Metnitz, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
CRO: -
Antragsteller: Med.Uni Graz, Univ.Klinik f.Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ansprechpartner: Dr. Martin Rief, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 01.04.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 29.03.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 01.04.2020

✓ Cover Letter Cover letter Vers.1. 1	27.03.2020
✓ Antragsformular ECS	29.03.2020
✓ Originalprotokoll Prüfprotokoll.Vers.1 1	27.03.2020
Informed Consent Form PatEinVers.1.0 1	27.03.2020
✓ Case Report Form 1	27.03.2020
✓ Sonstiges: Gebührenerlass 1	27.03.2020

Dokumente eingegangen am 01.04.2020 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS unterschrieben	30.03.2020
✓ Letter of Authorization	01.04.2020

Dokumente eingegangen am 02.04.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 07.04.2020

✓ Originalprotokoll 1.1	02.04.2020
✓ Informed Consent Form 1.1	02.04.2020
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular Stellungnahme zur BM (mail) udatiert	

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

EK-Nummer: 32-328 ex 19/20

Votum (07.04.2020)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. UG 2002, Information: Mitteilungsblatt der Universität, UID: ATU 575 111 79, Bankverbindung: Raiffeisen Landesbank Steiermark BAN: AT44380000000049510, BIC: RZSTAT2G

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

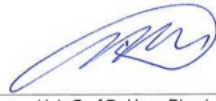
- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 07. April 2020



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

7.2 Studienprotokoll

Version 1.2 vom 16.11.2020



PROTOKOLL Nr. 250320

Title: Prospektive Kohortenstudie von COVID-19 (SARS - CoV-2) Patienten auf Intensivstationen

Das kardiovaskuläre Risiko und dessen Auswirkungen auf Herz-Kreislauf Komplikationen bei COVID-19 Patienten auf Intensivstationen

Title: Prospective observational ICU trial in critical ill COVID-19 patients

Cardiovascular risk and the effects on myocardial events of critical ill COVID-19 patients

Gesamtseitenanzahl: 5

Prüfer

Dr. Martin Rief
Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin,
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Medizinische Universität Graz

Ko-Prüfer

Dr. Paul Zajic
Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin,
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Medizinische Universität Graz

Dr. Christoph Klivinyi
Klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische Anästhesiologie und
Intensivmedizin, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Medizinische Universität Graz

Sponsor

Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

Mitarbeiter an der klinischen Studie

Ass.Prof.PD.Dr.Günther Silbernagel
Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische
Universität Graz

Dr. David West
Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin,
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Medizinische Universität Graz

Dr. Janina Gollowitsch
Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin,
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Medizinische Universität Graz

Hintergrund

Im Dezember 2019 wurde erstmals in China eine neue Viruserkrankung COVID-19 mit dem Erreger SARS - CoV-2 erwähnt. Aufgrund seiner rasanten weltweiten Ausbreitung wurden innerhalb weniger Wochen 450.000 Personen infiziert wovon bis dato ca. 20.000 Personen starben. Die Symptome einer SARS - CoV-2 Infektion reichen von der asymptomatischen Form, über die milde Form mit Husten, Atemproblemen und Fieber bis hin zur schweren Form mit schweren pulmonalen Komplikationen wie Pneumonie und Lungenversagen bis hin zum Tod. Aufgrund der zunehmenden Anzahl der Patienten die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, gibt es in den letzten Tagen immer mehr Berichte darüber, dass Patienten im hohen Alter mit vielen Vorerkrankungen zur Risikogruppe für den schweren und tödlichen Verlauf zählen. Besonders kardiale Komplikationen sowie bakterielle Superinfektionen führen während der Behandlung auf einer Intensivstation oft zum Tod. Welche Vorerkrankungen zu schwerwiegenden Verläufen der COVID-19 Erkrankung führen können wurde bereits von Yang et.al. beschrieben. Wir möchten im Rahmen dieser prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren von Patienten mit COVID-19 Infektion einen Einfluss auf den Myokardschaden im Verlauf des Intensiv-Aufenthaltes und der Mortalität hat.

Ziele

Ziel unserer Studie ist es, den intensivmedizinischen Verlauf bei 30-50 COVID-19 Patienten/innen im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Biomarker (s.u.) zu beobachten.

Diese Studie dient zur Untersuchung von Zusammenhängen und Erforschung von Einflussfaktoren auf den intensivmedizinischen Verlauf der neuen Viruserkrankung COVID-19. Bisherige wissenschaftliche Erkenntnisse sind aufgrund der Aktualität der Erkrankung noch rar, somit ist diese Studie auch explorativ und nicht ausschließlich auf einer Hypothese beruhend.

Das kardiovaskuläre Risiko soll bei Aufnahme auf der Intensivstation erhoben werden und in weiterer Folge der Verlauf von Biomarkern (s.u.) in einer Kohortenstudie (kein-, niedriges- und hohes kardiovaskuläres Risiko) analysiert werden.

Design

Bei dieser prospektiven Beobachtungsstudie wird der Verlauf von 30-50 IntensivpatientInnen des LKH Univ. Klinikum Graz analysiert.

Die Fallzahl kann nicht exakt angegeben werden da nicht genau abgeschätzt werden kann wie viele COVID-19 Patienten auf die angeführten Intensivstationen in Graz aufgenommen werden, die Rekrutierungsphase wird bis zum 01.06.2021 erfolgen.

Einschlusskriterien

- Aufnahme auf einer Isolationseinheit - Intensivstation des LKH Univ. Klinikum Graz
- Nachweis einer SARS - CoV-2 Infektion mittels PCR (Trachealsekret oder Rachensekret) oder CT Untersuchung
- männliches und weibliches Geschlecht
- unterschriebene Einverständniserklärung sofern möglich*
- COVID-19 Phänotyp 4 oder 5 (respiratorische Insuffizienz mit Indikation zur nichtinvasiven- oder invasiven Beatmung)**

Einverständniserklärung/ Informed consent

Da es sich bei den Studienpatienten um Intensiv-Patienten/innen handelt, kann es vorkommen dass die Einverständniserklärung zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation nicht eingeholt werden kann (z.B.: Patient/in ist nicht einwilligungsfähig aufgrund mechanischer Beatmung), in diesem Fall wird die Einverständniserklärung zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt (z.B.: spätestens bei Entlassung aus der Intensivstation/Krankenhaus. (* In Ausnahmefällen kann es vorkommen, dass Patienten/innen nicht bei Aufnahme sowie nicht bei Entlassung aus der Intensivstation (z.B.: während dem Aufenthalt durchgehend mechanische Beatmung und versterben auf der Intensivstation) eine Einverständniserklärung unterfertigen können.)

Maßnahmen

Studienbezogene Maßnahmen

Es wird zusätzlich zum standardisierten Routinelabor (täglich, morgens ca. 05.00 Uhr) einmalig bei Aufnahme auf der Intensivstation ein Lipidprofil (LDL-Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin) abgenommen, um das kardiovaskuläre Risiko bei Intensivstation-Aufnahme bestimmen zu können. Dieses Lipidprofil wird mit Hilfe einer Vacuette entnommen (9 ml entspricht ca. 2 Teelöffel Vollblut).

Studienbezogener Patientenfragebogen zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos

Der Patientenfragebogen soll bei Intensivstation Aufnahme durch Befragung der Patienten/innen ausgefüllt werden, falls dies der Zustand der Patienten/innen nicht zulässt sollen die Angaben im Fragebogen durch einen Mitarbeiter der Studie mittels Recherche in der Krankengeschichte des Patienten (z.B.: Arztbriefe, Medocs, ELGA, etc.) durchgeführt werden. Der Fragebogen dient zur Erhebung des kardiovaskulären Risikos.

Nicht-studienbezogene Maßnahmen (standardisierte Routineanalysen auf einer Intensivstation)

Zur Bestimmung des Herz-Kreislauf Risikos:
Siehe Patientenfragebogen, Lipidstatus, HbA1c.

Zur Verlaufskontrolle (tägliche Routine-Laborkontrollen):
Blutbild, Gerinnung, Leber- und Nierenwerte, Triglyceride, Biomarker (CK, CK-MB, Troponin, NTproBNP, CRP, PCT, IL-6, D-Dimer, LDH, Myoglobin).

Weitere Parameter und Therapien die in der Auswertung berücksichtigt werden bzw. die zur Erstellung des Datensatzes dienen:

Flüssigkeits-Einfuhr, Flüssigkeits-Ausfuhr, Bilanz, Bauchlagerung, nichtinvasive Beatmung (PEEP, fiO2), invasive Beatmung (Beatmungsform, PEEP, P_{insp}, fiO₂, AF), Respiration (Atemfrequenz, fiO₂, SpO₂, paO₂, pCO₂, etCO₂), Kreislaufparameter (RR syst, RR dia, MAP, HF, EKG (Rhythmus, Qtc)), extrakorporale Organunterstützungsverfahren, Mortalität, med. Komplikationen, gesamte medikamentöse Therapie (z.B.: Noradrenalin (inkl. Dosis), Levosimendan (inkl. Dosis), Vasopressin (inkl. Dosis), Cortison (inkl. Dosis), Dobutamin (inkl. Dosis), supportive Therapie (Zink, Vitamin C, Selen), Antibiotikatherapie, Hydroxychloroquin, Hydroxychloroquin + Kaletra, Remdesivir, Favipiravir, Tocilizumab.

Anonymisierung der PatientInnen

Nach Einschluss in die Studie werden die Patientendaten verschlüsselt/pseudoanonymisiert, d.h. Patienten/innen werden mit einer fortlaufenden ID-Nummer bezeichnet (weder Name noch Initialen oder Laboranforderungsnummer werden festgehalten). Um die Vorerkrankungen bei Intensivpatienten/innen herauszufinden ist es notwendig eine Liste anzulegen, wo die Patientennamen und die dazugehörigen ID-Nummern zur Pseudonymisierung vermerkt sind. Diese Liste verbleibt beim Prüfarzt.

Verwendung klinischer Daten

Für die statistische Auswertung werden klinischen Daten in pseudoanonymisierter/verschlüsselter Form verwendet z.B. Diagnose, Begleiterkrankungen, Dauermedikation, Intensivstation-Therapie, Medikation, Rauchen, Alter, Geschlecht. Sollten sich während der Studie weitere Fragestellungen zu diesem Patientenkollektiv ergeben, würden die gesammelten Daten für weitere Auswertungen herangezogen werden.

Zentrum/Intensivstationen

Das Prüfzentrum ist das LKH Univ.Klinikum Graz, Auenbruggerplatz 5, A-8036 Graz. Der Patienten/innen-Einschluss erfolgt auf den SARS - CoV-2 (COVID-19) Isoliereinheiten-Intensivstationen des LKH Universitätsklinikum Graz.

Ethische Aspekte/Risikoabschätzung

Für die Studie wird zusätzlich zur geplanten Blutabnahme im Rahmen der Patientenversorgung einmalig ca. 9ml Blut abgenommen. Für die Patienten/innen besteht somit kein zusätzliches Risiko. Außer der Blutabnahme entstehen für die Patienten/innen keine zusätzlichen Belastungen.

Literaturverzeichnis

Driggin E, et.al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JACC*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

Yang J, et.al.Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* . 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

Lippi G, et.al. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.

Li B, et.al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020. (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00392-020-01626-9>)

Zheng YY, et.al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>.

** G. Schilcher, et.al. SOP: Covid-19 Management 1.0; LKH Univ.-Klinikum Graz. 18.3.2020

7.3 Fragebogen

Prospective Observational ICU Trial in critical ill COVID-19
patients
Fragebogen Version 1.0 27.03.2020

Studienpat.Nr.:

Fragebogen	
Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Geburtsjahr _ _ _ _ Größe _____ Gewicht _____ BMI _____
Persönliche Krankheitsgeschichte	
Hatten Sie bisher Herz- und/oder Kreislaufprobleme der folgenden Art?	
Myokardinfarkt	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
KHK	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Pulmonalarterienembolie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Tiefe Beinvenenthrombose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Schlaganfall	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Arterieller Hypertonus	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Haben Sie weitere Vorerkrankungen?	
COPD	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Krebserkrankung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Rauchen Sie?	
<input type="checkbox"/> nein	
<input type="checkbox"/> ja	
Trinken Sie regelmäßig Alkohol?	
<input type="checkbox"/> nein	
<input type="checkbox"/> ja	

Dauermedikation

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> keine | <input type="checkbox"/> Diuretika |
| <input type="checkbox"/> Antihypertensiva | <input type="checkbox"/> Antikonvulsiva |
| <input type="checkbox"/> Orale Antidiabetika | <input type="checkbox"/> Sauerstoff (LTOT) |
| <input type="checkbox"/> Insulin | <input type="checkbox"/> Lipidsenker |
| <input type="checkbox"/> Gerinnungshemmer | <input type="checkbox"/> Antiarrhythmika |

scientific reports



OPEN Using cardiovascular risk indices to predict mortality in Covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study

Martin Rief, Michael Eichinger, David West, Christoph Klivinyi, Helmar Bornemann-Cimenti & Paul Zajic

Covid-19 patients who require admission to an intensive care unit (ICU) have a higher risk of mortality. Several risk factors for severe Covid-19 infection have been identified, including cardiovascular risk factors. Therefore, the aim was to investigate the association between cardiovascular (CV) risk and major adverse cardiovascular events (MACE) and mortality of Covid-19 ARDS patients admitted to an ICU. A prospective cross-sectional study was conducted in a university hospital in Graz, Austria. Covid-19 patients who were admitted to an ICU with a paO_2/fiO_2 ratio < 300 were included in this study. Standard lipid profile was measured at ICU admission to determine CV risk. 31 patients with a mean age of 68 years were recruited, CV risk was stratified using Framingham-, Procam- and Charlson Comorbidity Index (CCI) score. A total of 10 (32.3%) patients died within 30 days, 8 patients (25.8%) suffered from MACE during ICU stay. CV risk represented by Framingham-, Procam- or CCI score was not associated with higher rates of MACE. Nevertheless, higher CV risk represented by Procam score was significantly associated with 30- day mortality (13.1 vs. 6.8, $p = 0.034$). These findings suggest that the Procam score might be useful to estimate the prognosis of Covid-19 ARDS patients.

The Covid-19 pandemic has significantly affected individuals worldwide, causing widespread morbidity and mortality¹. One of the most severe complications of Covid-19 is acute respiratory distress syndrome (ARDS), which has been identified as a leading cause of death among infected patients^{2,3}.

In addition to respiratory complications, Covid-19 has been associated with an increased risk of cardiovascular events such as heart attacks, strokes, and thrombosis⁴. Patients with pre-existing cardiovascular disease or risk factors such as hypertension, diabetes, and obesity may be particularly susceptible to these complications⁵⁻⁸. Although the interaction between Covid-19 and cardiovascular disease is not yet fully understood, the Covid-19 pandemic has highlighted the significant impact that viral infections can have on the cardiovascular system. Patients with pre-existing cardiovascular disease, as well as those with risk factors such as hypertension, diabetes, and obesity, are at increased risk of severe illness and death from Covid-19⁹. The virus is capable of directly damaging the heart and blood vessels and triggering a systemic inflammatory response that can exacerbate existing cardiovascular conditions⁷.

There is great interest in appropriate risk assessment in Covid-19 patients, and attempts have already been made to use new scores to estimate the outcome of Covid-19 patients⁹. Cardiovascular risk scores, such as the Procam- score and Framingham score, are based on a combination of factors that have been shown to predict the risk of cardiovascular events.

Therefore, cardiovascular risk scores could be useful in predicting the risk of poor outcomes in Covid-19 patients, especially in those with preexisting risk factors. By identifying high-risk patients early, healthcare providers can implement appropriate interventions and close monitoring to prevent complications and improve patient outcomes. Possible tools for cardiovascular risk prediction could be the Framingham-, Procam- and the Charlson Comorbidity Index (CCI) score¹⁰⁻¹⁴.

Division of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 5, 8036 Graz, Austria. email: helmar.bornemann@medunigraz.at

To calculate these risk scores, in addition to information on pre-existing conditions current lipid parameters must be known. For the Framingham score, total cholesterol (TC) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are required, for the Procam score, low- and high density lipoprotein cholesterol (LDL-C and HDL-C) and triglycerides (TG) are mandatory^{10,11}. In Covid-19 patients, several studies have been presented where the composition of standard lipids played an important role¹⁵. Particularly, the role of hypertriglyceridemia as a predictor for severity of Covid-19 progression should be noted¹⁶.

We tested the hypothesis that cardiovascular risk stratification with scoring tools such as Procam- and Framingham score or CCI may identify the increase of major adverse cardiovascular events or death during ICU stay in Covid-19 ARDS patients.

Methods

Study design and patient population. This study was a single-center, prospective cross-sectional study conducted at the Medical University of Graz, Austria, in a general intensive care unit. The intensive care unit, whose attending physicians were specialists in anaesthesiology and critical care medicine, primarily provided care to surgical patients. However, during the Covid-19 pandemic, the unit also provided care exclusively to patients with Covid-19. The study included all patients admitted to our Covid-19 ICU with laboratory-confirmed Covid-19 infection and a $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ ratio < 300 , between 7th of April 2020 and 31st of January 2021.

Ethical approval and informed consent. Ethics approval was obtained from the local ethics committee of the Medical University of Graz (IRB00002556) on April 7th, 2020, and the study was registered at clinicaltrials.gov (NCT04349982). Informed consent was obtained from all participants and/or their legal guardians, and patients who were not able to communicate due to mechanical ventilation consented to the study as soon as it was possible. Patients were free to withdraw their consent for use of their data at any given time-point, without specification of reason in accordance with Austrian and European legislation. The study has been performed in accordance with the relevant guidelines/regulations and was reported in accordance with the current STROBE guideline¹⁷. The study has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria. The inclusion criteria were male and female patients aged 18 years or above, with laboratory-chemically proven Covid-19 infection and a $\text{paO}_2/\text{fiO}_2$ ratio < 300 when admitted to the intensive care unit. Criteria for exclusion was defined as patient refusal. Our initial plan was to include 30 study patients for analysis, but we decided to stop the inclusion as we reached 31 patients.

Measurements and classification at the ICU. Lipoprotein measurements were taken through a one-time extended lipid profile in addition to the admission laboratory to determine standard lipids, including triglycerides, total high and low-density lipoprotein cholesterol, which were determined by enzymatic assays as a standard procedure in the laboratory of the Medical University of Graz. Major adverse cardiovascular events were defined as stroke, myocardial infarction, pulmonary embolism, cardiac death or malignant arrhythmia (i.e., atrioventricular block III°). Patients were followed up due to estimation of mortality for a period of 90 days after ICU admission.

Statistical analysis. Patient characteristics were described with mean and standard deviation (SD) or as numbers and percentages (%), as appropriate. Differences between measurements were analysed by t-test and Spearman correlation coefficient. The effect size was quantified by Cohen's *d*, with small effects defined within a range of 0.2 and 0.4, an intermediate effect between 0.4 and 0.8, and a large effect above 0.8. The data were analysed using SPSS v 27.0 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Results

This study presents the results of 31 patients admitted to the intensive care unit (ICU) with severe Covid-19. The mean age of the patients was 68 years (with a range of 59–79 years), and 22 were male while 9 were female. The mean body mass index was 28 kg/m^2 (with a range of $22\text{--}34 \text{ kg/m}^2$) (Table 1).

The baseline characteristics of the patients showed that 12 of them had diabetes (38.7%), 25 had arterial hypertension (80.6%), 18 had cardiovascular disease (58.1%), 3 had cerebrovascular disease (9.7%), and 6 had malignancy (19.4%) (Table 1). Additionally, 3 patients had undergone transplantation (9.7%), 9 were smokers (29%), and 10 had undergone an operation within 7 days prior to ICU admission (32.3%) (Table 1). 10 patients were on statin therapy (32.3%).

The ICU characteristics (Table S1) showed that the mean hospital stay before ICU admission was 7.35 days (with a range of 10.8 days), and the mean length of stay in the ICU was 14 days (with a range of 12.6 days). The 30-day mortality rate was 32.3%, while the 90-day mortality rate was 9.7%. Nine patients underwent tracheostomy (29%), and 5 suffered from pneumothorax (16.1%). Eight patients suffered from major adverse cardiovascular events as stroke, myocardial infarction or cardiac death (25.8%) (Table S1).

Standard lipid levels displayed in Table 2, with triglycerides already at the mean very close to the upper limit of 150 mg/dl (148.7 mg/dl with a standard deviation of 50.6 mg/dl). Triglycerides were significantly associated with 30-day mortality ($p = 0.035$). Total-, low- and high-density lipoprotein cholesterol showed no significant associations with 30-day mortality (Table 2).

Baseline characteristics	N = 31
Age	68 [59;79]
Gender (male/female)	22M/9F
Body mass index (kg/m ²)	28 [22;34]
Previous illness	
Diabetes	12 (38.7)
Arterial hypertension	25 (80.6)
Cardiovascular disease	18 (58.1)
Cerebrovascular disease	3 (9.7)
Chronic pulmonary disease	6 (19.4)
Malignancy	6 (19.4)
Transplantation	3 (9.7)
Smoking	9 (29.0)
Operation (within 7 days prior ICU)	10 (32.3)
Statin therapy	10 (32.3)

Table 1. Baseline characteristics. Displayed as median with interquartile range in brackets or percentages in round brackets. M = male. N = number. F = female.

Standard lipids	Mean	SD	Death	SD	Survivor	SD	p*
LDL-C	73.6	34.4	80.8	28.9	70.1	36.9	0.427
HDL-C	29.4	10.0	28.9	8.2	29.7	11.0	0.846
TC	137.3	40.8	147.6	32.4	132.4	44.2	0.342
TGL	148.7	50.6	176.1	54.9	135.6	43.9	0.035**

Table 2. Standard lipids and association with 30-day mortality. Displayed as means in mg/dl, standard deviations and correlation coefficients with significance p value. * calculated with t-test for non depending variables. **significance level $p < 0.05$ HDL-C = high density lipoprotein cholesterol. LDL-C = low density lipoprotein cholesterol. mg/dl = milligram per deciliter. SD = standard deviation. TC = total cholesterol. TGL = Triglycerides.

Table 3 presents the mean scores, death and survivor rates, and statistical significance for the Procram-, Framingham-, and Charlson Comorbidity Index (CCI) scores in relation to 30-day mortality in the studied population.

The Procram score had a mean of 8.6 (SD 8.3) and showed a significant association with 30-day mortality ($p = 0.034$), with a higher score indicating a higher mortality rate. The Framingham score had a mean of 13.4 (SD 8.9) but did not show a significant association with 30-day mortality ($p = 0.996$). The CCI had a mean of 42.5 (SD 36.4) and did not show a significant association with 30-day mortality ($p = 0.306$).

When analyzing the effect size, the Procram score had a large effect on the 30-day mortality (Cohen $d = 0.849$), while the other two parameters did not reach a significant effect.

The correlations between the risk scores and mortality or the occurrence of MACE were shown graphically in Supplemental Figure S1 and Figure S2. In Figure S1, the weighting with more deaths is evident at higher Procram scores, in contrast to Framingham and CCI scores, where a weighting in the direction of survivors can be seen at higher score values. In Figure S2, no correlations between the risk scores and the occurrence of MACE are apparent.

Furthermore, the correlations between standard lipoproteins on admission to the ICU and 30-day mortality or the occurrence of MACE are shown in Supplemental Figure S3 and Figure S4. Figure S3 shows a weighting of higher triglyceride values in patients who died in the intensive care unit, whereas this cannot be shown for

Score	Mean (SD)*	Death*	Survival*	p [§]
Procram	8.6 (8.3)	13.1 (9.6)	6.5 (6.8)	0.034**
Framingham	13.4 (8.9)	13.4 (7.3)	13.4 (9.7)	0.996
CCI	42.5 (36.4)	32.6 (30.7)	47.2 (38.7)	0.306

Table 3. Risk scores and association with mortality. [§]calculated with t-test for non depending variables. * values in percent. ** significance level < 0.05 . CCI = Charlson Comorbidity Index. $p = p$ value. SD = standard deviation.

the other standard lipoproteins. In Figure S4 no higher standard lipoprotein values could be shown with the occurrence of MACE.

We further analyzed the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the Procam score for prediction of death within the first 30 days after ICU admission. We thought that a Procam score of 8.6 (as the mean value in our population) would be the ideal value, that resulted in a PPV of 0.55 and a NPV of 0.8. The sensitivity was 0.6 and specificity 0.76.

Discussion

This study demonstrates the significant association between cardiovascular risk represented by risk scores and mortality in patients with severe Covid-19 and ARDS. The three different risk scores investigated in this study were derived from different patient collectives and also require different parameters to calculate them. The Framingham risk score is a well-established tool for predicting cardiovascular risk in individuals based on various risk factors such as age, sex, cholesterol levels, blood pressure, and smoking status. Primarily, the score was used to predict the risk of myocardial infarction within the next 10 years.¹⁰ The Procam (Prospective Cardiovascular Munster) score is a risk assessment tool that was developed to identify individuals at high risk of developing cardiovascular disease, respectively, the risk of suffering a heart attack within 10 years¹¹. The score considers several risk factors, including age, gender, smoking status, blood pressure, cholesterol levels, and family history of cardiovascular disease¹¹.

Currently, there are already several scientific studies on the association of different scores on the severity or mortality of Covid-19 patients^{12,13}, such as the Charlson Comorbidity Index (CCI), which is said to have the best predictive capability for severe outcome of hospitalized Covid-19 patients compared to other scores¹⁴.

The CCI is a valuable tool for estimation of the survival chances of patients who suffer from multiple health problems and calculates the percentage probability of 10-year survival¹⁴. This index is based on 17 different health conditions that have been associated with mortality rates, such as heart disease, cancer, diabetes, liver disease, and others. The index assigns scores to each condition based on its severity, with higher scores indicating more severe conditions. The CCI has been used to predict short- and long-term outcomes for patients, including their ability to function, the length of their hospitalization, and their mortality rates. In the context of Covid-19, the CCI can help clinicians estimate the prognosis for patients who are at higher risk of developing severe illness due to underlying health conditions. For instance, patients with heart disease, diabetes, and other chronic conditions have been shown to be more vulnerable to severe Covid-19 infections, and the CCI can help predict their outcomes¹⁴.

To date, it has not been investigated whether any of these three different risk scores have any significance in Covid-19 ARDS patients.

Our results demonstrate that the Procam score a tool for measuring cardiovascular risk, significantly predicts mortality in critically ill Covid-19 ARDS patients, while the Framingham Risk Score and the CCI did not differ significantly. This may be due to the fact that the Procam score considers triglycerides, low- and high density lipoprotein cholesterol values. Framingham score considers only high density lipoprotein cholesterol and total cholesterol values and the CCI does not consider lipid values. Some studies have suggested that low density lipoprotein cholesterol levels may be associated with a higher risk of severe Covid-19, while high triglyceride levels may be associated with worse outcomes^{16,18}. It has already been shown in many studies in animals and humans that triglyceride levels increase as a result of various cytokines or their release¹⁹. Accordingly, it is reasonable to assume that this also applies to Covid-19 ARDS patients and that higher levels of triglycerides are subsequently associated with increased mortality, as shown in our study.

Furthermore, we did not find any association of cardiovascular risk and the occurrence of MACE during the ICU stay in Covid-19 patients. We could not find any reason for this, possibly bacterial superinfection as already suggested by Musuza et al. is the predominant cause of the death of Covid-19 patients and maybe influences the results through a very rapid lethal course²⁰.

One potential mechanism underlying the association between cardiovascular risk represented by the Procam score and mortality in Covid-19 ARDS patients is direct damage to the heart and blood vessels by the virus. SARS-CoV-2 has been shown to infect endothelial cells and cause endothelitis, which can lead to thrombosis and other cardiovascular complications²¹. Furthermore, the systemic inflammatory response triggered by the virus can also contribute to cardiovascular complications and worsen existing conditions.

The Procam score has been previously validated as a tool for predicting cardiovascular risk in the general population¹¹. Our study demonstrates its utility in predicting mortality in Covid-19 ARDS patients, highlighting the importance of identifying and managing cardiovascular risk factors in these patients.

Our calculated PPV yields a PPV rate of 55% and an NPV of 80% are promising results which encourage further evaluation of this risk score as prognostic parameters for mortality in an ICU-setting. However, it has to be kept in mind that our sample represents a highly specific cohort. Therefore, generalizations should only be made cautiously. Foremost, the score and any cut-offs must be validated in an independent sample.

Limitations. While our study on the association between cardiovascular risk and mortality in Covid-19 ARDS patients provides important insights into this high-risk population, it is important to acknowledge several limitations that may impact the generalizability of our findings.

One significant limitation of our study is the low number of patients included for this research question. While we had a sufficient sample size to detect significant associations between Procam score, triglycerides, and mortality, a larger sample size may have provided more robust results and allowed for more in-depth analysis of the relationships between these variables. By analysing the effect size, we could, however, demonstrate that the observed effect is large, which also puts the group size into perspective.

Another limitation of our study is that we only measured lipid levels at the admittance to the intensive care unit. This means that we do not have information on how lipid levels may have changed over time, and we cannot determine whether changes in lipid levels during ICU stay may have impacted outcomes. Future studies may benefit from measuring lipid levels at multiple time points throughout hospitalization to better understand the relationship between lipid levels and outcomes in Covid-19 ARDS patients.

Finally, our study was conducted at a single center, which may limit the generalizability of our findings to other populations and settings. Additional research is needed to determine whether similar associations between Procim score, triglycerides, and mortality are observed in other patient populations and healthcare systems.

Conclusion

In conclusion, our study provides important insights into the association between cardiovascular risk factors and mortality in Covid-19 ARDS patients admitted to the intensive care unit. Our findings highlight the importance of identifying and managing pre-existing cardiovascular disease and risk factors in these patients. The Procim score remains as an important tool for assessing cardiovascular risk and may be an important factor for predicting mortality in Covid-19 ARDS patients. Further research is needed to fully understand the mechanisms underlying these associations and to develop more targeted and effective strategies for managing cardiovascular risk in this high-risk population. Ultimately, a comprehensive approach to managing Covid-19 ARDS patients that takes into account both respiratory and cardiovascular factors may be essential for improving outcomes and reducing mortality.

Data availability

The dataset used during the current study is available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 6 April 2023; Accepted: 13 July 2023

Published online: 15 July 2023

References

1. Talic, S. *et al.* Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **375**, e068302 (2021).
2. Al Mutair, A. *et al.* Clinical outcomes and severity of acute respiratory distress syndrome in 1154 COVID-19 patients: An experience multicenter retrospective cohort study. *COVID* **2**, 1102–1115 (2022).
3. Attaway, A. H., Scheraga, R. G., Bhimraj, A., Biehl, M. & Hatipoğlu, U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *BMJ* **372**, 436 (2021).
4. Shoar, S., Hosseini, F., Naderan, M. & Mehta, J. L. Meta-analysis of cardiovascular events and related biomarkers comparing survivors versus non-survivors in patients with COVID-19. *Am. J. Cardiol.* **135**, 50–61 (2020).
5. Sabatino, J., De Rosa, S., Di Salvo, G. & Indolfi, C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PLoS One*. **15**, 0237131 (2020).
6. Silverio, A. *et al.* Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc. Disord.* **21**, 23 (2021).
7. Bae, S., Kim, S. R., Kim, M. N., Shim, W. J. & Park, S. M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: A systematic review and meta-analysis. *Heart* **107**, 373–380 (2021).
8. Dessie, Z. G. & Zewotir, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect. Dis.* **21**, 855 (2021).
9. Galloway, J. B. *et al.* A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J. Infect.* **81**, 282–288 (2020).
10. D'Agostino, R. B., Grundy, S., Sullivan, L. M. & Wilson, P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* **286**, 180–187 (2001).
11. Assmann, G., Cullen, P. & Schulte, H. The Münster heart study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur. Heart J.* **19**, 1632–1641 (1998).
12. Versteijen, M. O., Joosen, I. A., Shaw, L. J., Narula, J. & Hofstra, L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and diamond forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.* **18**, 904–911 (2011).
13. Knight, S. R. *et al.* Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* **370**, m3339 (2020).
14. Kim, D. H. *et al.* Age-adjusted Charlson comorbidity index score is the best predictor for severe clinical outcome in the hospitalized patients with COVID-19 infection. *Medicine (Baltimore)* **100**, e25900 (2021).
15. Conroy, R. M. *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur. Heart J.* **24**, 987–1003 (2003).
16. Masana, L. *et al.* Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci. Rep.* **11**, 7217 (2021).
17. von Elm, E. *et al.* The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* **61**, 344–349 (2008).
18. Aydın, S. Ş *et al.* Relationship between blood lipid levels and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Angiology* **73**, 724–733 (2022).
19. Khovidhunkit, W. *et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid. Res.* **45**, 1169–1196 (2004).
20. Musuuza, J. S. *et al.* Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **16**, e0251170 (2021).
21. Varga, Z. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **395**, 1417–1418 (2020).

Acknowledgements

We would like to thank the nursing team of the Intensive Care Unit 3 of the University Hospital Graz for their support during the implementation of the study.

Author contributions

M.R. and P.Z. designed the study. M.R., M.E., D.W. and C.K. collected data. M.R., P.Z., H.B. analysed and interpreted data. M.R. and H.B. performed statistical analyses and prepared the figures. M.R. and H.B. wrote the manuscript. M.R., M.E., D.W., C.K., P.Z. and H.B. validated, reviewed and edited the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.


Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38732-3>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to H.B.-C.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

7.5 Erhobene Daten

Alter	Geschlecht	männlich	weiblich	BMI	Kardiovaskulär	Zerebrovaskulär	Diabetes	arterielle Hypertonie	COPD	Malignität	Transplantation	Rauchen	Operation	Dialyse	Statistherapie bei Inzidenz T1D Personen erhabbar (aus Publikation übernommen)
58	m	1	0	30,70	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
70	m	1	0	38,10	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
62	m	1	0	27,20	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
80	m	1	0	29,60	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
68	m	1	0	26,00	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
80	m	1	0	24,10	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
61	w	0	1	27,70	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	
68	w	0	1	31,20	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
66	w	0	1	28,20	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
67	m	1	0	24,90	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	
77	w	0	1	19,80	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	
43	m	1	0	36,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
69	m	1	0	25,20	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	
79	w	0	1	32,90	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
84	m	1	0	24,30	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
55	m	1	0	25,40	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	
85	w	0	1	27,30	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	
70	w	0	1	25,40	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	
91	m	1	0	23,40	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	
65	m	1	0	49,00	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	
63	w	0	1	36,73	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
74	m	1	0	24,20	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
71	m	1	0	24,50	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
73	w	0	1	31,00	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	
53	m	1	0	24,20	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	
53	m	1	0	24,80	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
64	m	1	0	23,00	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	
62	m	1	0	27,70	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
73	m	1	0	27,80	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
74	m	1	0	23,40	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	
57	m	1	0	27,78	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	

Krankenhausaufenthalt vor ICU (in Tagen)	ICU Aufenthaltsdauer (in Tagen)	30-Tage-Mortalität (ab ICU)	90-Tage-Mortalität (ab ICU)	Mortalität nach ICU Aufnahme (in Tagen)	Entlassung nach Hause	endotracheale Intubation	Tracheotomie	Tracheotomie nach ICU-Aufnahme (in Tagen)	Pneumothorax	Pneumothorax nach ICU-Aufnahme (in Tagen)
3	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	50	0	0	0	1	1	1	14	1	23
2	23	0	0	0	1	1	0	0	0	0
2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
14	19	0	0	0	1	1	1	6	1	10
5	38	0	1	43	0	1	1	19	0	0
6	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	11	0	0	0	1	1	0	0	0	0
0	30	0	0	0	1	1	1	18	1	17
0	9	0	1	67	1	1	0	0	0	0
8	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0
13	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0
1	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0
0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
13	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0
16	13	0	0	0	1	1	0	0	0	0
6	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
3	31	0	1	31	0	1	1	8	0	0
0	16	0	0	0	1	1	0	0	0	0
14	32	1	0	23	0	1	1	26	0	0
1	2	1	0	5	0	0	0	0	0	0
22	4	1	0	26	0	1	0	0	0	0
5	4	1	0	23	0	0	0	0	0	0
56	27	1	0	83	0	1	0	0	0	0
14	22	1	0	29	0	1	1	14	1	2
1	15	1	0	16	0	1	0	0	0	0
8	12	1	0	24	0	1	1	12	0	0
3	24	1	0	26	0	1	1	7	1	1
8	13	1	0	21	0	1	0	0	0	0

HbA1c	LDL	HDL	TGL	TGL-HDL-Ratio	Gesamtcholesterin	MACE	Framingham	PROCAM	CCI (Punkte)	CCI (Prozente)
45,0	59	42	142	3,38	129	0	8	4,20	1	95,87
80,0	102	30	96	3,20	152	0	30	2,40	5	21,36
48,0	113	49	85	1,73	206	0	16	7,00	3	77,48
91,0	12	22	99	4,50	53	0	16	1,00	5	21,36
47,0	190	34	238	7,00	255	0	16	30,00	2	90,15
47,0	68	22	166	7,55	132	1	20	6,10	5	21,36
39,0	82	36	99	2,75	187	0	6	4,40	5	21,36
41,0	48	24	155	6,46	104	1	2	1,50	3	77,48
46,0	88	21	179	8,52	140	0	2	1,50	2	90,15
50,0	71	21	121	5,76	117	0	25	10,70	2	90,15
35,0	27	10	122	12,20	62	0	17	5,60	5	21,36
44,0	49	18	94	5,22	120	1	1	1,00	6	2,25
45,0	69	47	93	1,98	129	0	22	15,50	1	95,87
43,0	71	17	121	7,12	112	0	14	1,90	5	21,36
42,0	94	39	111	2,85	155	1	30	5,70	8	0,00
71,0	70	26	109	4,19	117	0	8	8,00	3	77,48
65,0	64	29	126	4,34	124	1	3	2,60	7	0,01
46,0	62	47	127	2,70	132	0	3	2,20	6	2,25
59,0	33	33	150	4,55	95	1	25	12,80	6	2,25
40,0	37	36	175	4,86	129	0	16	10,20	3	70,48
46,0	63	20	239	11,95	131	0	1	1,80	2	90,15
53,0	115	27	120	4,44	174	0	16	8,80	7	0,01
61,0	44	36	93	2,58	99	0	20	7,40	7	0,01
65,0	60	38	162	4,26	120	1	8	3,20	4	53,39
55,0	100	24	296	12,33	186	0	20	25,10	5	21,36
40,0	51	45	178	3,96	130	1	4	2,90	5	21,36
46,0	64	25	187	7,48	139	0	12	12,80	3	77,48
40,0	121	27	143	5,30	187	0	16	17,50	5	21,36
65,0	89	20	205	10,25	157	0	25	30,00	3	77,48
58,0	108	27	197	7,30	174	0	3	19,60	8	0,00
44,0	56	20	180	9,00	110	0	10	4,00	4	53,39