

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Der Einsatz von perkutanen linksventrikulären
Unterstützungssystemen bei Patienten im kardiogenen
Schock ohne akuten Myokardinfarkt**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jean Marc Stefan Haurand

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Patrick Horn

Zweitgutachter: PD Dr. med. Hug Aubin

Für meine Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht und dementsprechend im Text markiert [1]:

Haurand JM, Haberkorn S, Haschemi J, Oehler D, Aubin H, Akhyari P, Boeken U, Kelm M, Westenfeld R, Horn P. Outcome of patients with non-ischaemic cardiogenic shock supported by percutaneous left ventricular assist device. ESC Heart Fail. 2021 Oct;8(5):3594-3602.

Zusammenfassung

Perkutane ventrikuläre Kreislaufunterstützung (pVAD), wie die Impella Pumpe, wird verwendet, um Patienten im kardiogenen Schock (CS) als Folge eines akuten Myokardinfarkts (AMI) zu stabilisieren, bis die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sich nach erfolgreicher Koronarintervention erholt hat. Ob pVAD auch effektiv ist, um Patienten im non-AMI-bedingten CS hämodynamisch zu stabilisieren, ist bisher noch nicht vollständig untersucht.

Ziel dieser Studie ist es, den Einsatz und die Effektivität der mechanischen Kreislaufunterstützung mittels Impella bei Patienten im CS ohne AMI mit dem bewährten Einsatz bei AMI Patienten zu vergleichen.

Es wurden retrospektiv 106 Patienten im kardiogenen Schock mit Impella aus den Jahren 2011 bis 2018 analysiert. 36 Patienten hatten einen CS ohne AMI als Ursache und 70 Patienten einen CS als Folge eines AMI. Die Effektivität der Stabilisierung mittels pVAD wurde anhand von Laborparametern wie Laktat, hämodynamischen Parametern und klinischen Scores ermittelt. Die Unterschiede in Bezug auf die Mortalität wurden mit Hilfe des Log-Rank-Tests zum Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven berechnet.

Anhand der Basischarakteristika und klinischen Scores zeigt sich, dass beide Patientengruppen vergleichbar schwer erkrankt waren, ohne Unterschiede im Hinblick auf den mittleren APACHE II Score (non-AMI: 17,9; AMI: 20,5; $p = 0,103$), den SOFA Score (non-AMI: 6,3; AMI: 6,8; $p = 0,467$) und den CI (non-AMI: 1,9 l/min/m²; AMI: 2,2 l/min/m²; $p = 0,176$). Es zeigte sich ein vergleichbarer mittlerer Abfall der Serumlaktat-Werte 48 Stunden nach Implantation der Impella, von initial 4,1 mmol/l auf 1,7 mmol/l in der non-AMI Gruppe ($p < 0,001$) und von 3,6 mmol/l auf 2,2 mmol/l in der AMI Gruppe ($p = 0,025$). In der non-AMI Gruppe wurde ein Trend zu geringerer 30-Tage-Mortalität beobachtet (non-AMI: 47 %, AMI: 57 %; HR = 1,674; $p = 0,077$). Aufrüstung zum LVAD wurde mit 22,2 % häufiger bei non-AMI Patienten im Vergleich zu 5,7 % bei AMI Patienten durchgeführt ($p = 0,020$).

In der uni- und multivariaten Analyse zeigt sich, dass erhöhte Laktat-Werte mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert sind (HR 1,127; $p = 0,002$). Weitere Parameter, die mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert waren, waren höheres Alter (HR 1,051; $p = 0,001$) und eine stattgehabte Reanimation (HR 2,221; $p = 0,035$).

Kreislaufunterstützung mittels Impella ist, im Sinne einer hämodynamischen Stabilisierung, bei non-AMI Patienten im CS vergleichbar effektiv wie bei AMI Patienten. Zudem kann die Kreislaufunterstützung mittels Impella bei non-AMI Patienten als Überbrückung zur LVAD-Versorgung oder Herztransplantation verwendet werden.

Multizentrische randomisierte kontrollierte Studien mit dem harten Endpunkt Überleben, insbesondere im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie sind ausstehend.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1. <i>Definition des kardiogenen Schocks</i>	11
1.2. <i>Epidemiologie</i>	11
1.3. <i>Ätiologie</i>	12
Akuter Myokardinfarkt.....	12
Chronische Herzinsuffizienz	14
1.4. <i>Pathophysiologie des kardiogenen Schocks</i>	16
1.5. <i>Therapie</i>	18
Katecholamine	18
Interventionelle Therapie.....	19
Kurzfristige, perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme	20
Längerfristige linksventrikuläre Unterstützungssysteme.....	22
1.6. <i>Fragestellung</i>	24
2. Methoden	25
2.1. <i>Patientenkollektiv</i>	25
2.2. <i>Datenschutz und Ethikvotum</i>	25
2.3. <i>Erhobene Messwerte</i>	25
Klinische Scores	26
2.4. <i>Gruppierung</i>	28
2.5. <i>Studienendpunkte</i>	28
2.6. <i>Statistische Auswertung</i>	29
3. Ergebnisse	30
3.1. <i>Basischarakteristika</i>	30
3.2. <i>Hämodynamische Stabilisierung</i>	33
3.3. <i>Klinischer Verlauf</i>	36
Univariate und Multivariate Analyse.....	39
Grenzwerte der Laktatkonzentration	41
3.4. <i>Komplikationen</i>	44
3.5. <i>Zusammenfassung</i>	45
4. Diskussion	46
4.1. <i>Basischarakteristika</i>	47

4.2.	<i>Hämodynamische Stabilisierung von Patienten mit non-AMI-bedingtem kardiogenen Schock durch den Einsatz eines pVAD</i>	49
4.3.	<i>Klinischer Verlauf von Patienten mit non-AMI-bedingtem kardiogenen Schock unter dem Einsatz eines pVAD</i>	53
4.4.	<i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	57
4.5.	<i>Limitationen</i>	59
	Literaturverzeichnis	61
	5. Danksagung	72
	Anhang	73
	<i>Tabelle Basischarakteristika</i>	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das erweiterte Konzept der Schockspirale (modifizierte Abbildung nach van Diepen et al., 2017) [3].....	17
Abbildung 2: Lage der Impella CP im linken Ventrikel mit Beschreibung der einzelnen Teile (modifizierte Abbildung aus der Produktbroschüre Impella CP, Abiomed 2019).....	21
Abbildung 3: Laktat-Spiegel zu Beginn und während Impella-Unterstützung.....	33
Abbildung 4: Noradrenalin-Dosis initial und 24 Stunden nach Impella Implantation	35
Abbildung 5: Dobutamin-Dosis initial und 24 Stunden nach Impella Implantation.....	35
Abbildung 6: Klinischer Verlauf.....	36
Abbildung 7: 30-Tage Überleben, non-AMI und AMI Gruppe im Vergleich.....	38
Abbildung 8: 120-Tage-Überleben, non-AMI und AMI Gruppe im Vergleich	38
Abbildung 9: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 6 Stunden	41
Abbildung 10: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 12 Stunden	42
Abbildung 11: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 24 Stunden	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug Basischarakteristika (vollständige Tabelle siehe Anhang)	32
Tabelle 2: Mittlere Laktat-Spiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten während Impella- Unterstützung	33
Tabelle 3: Klinischer Verlauf und Aufrüstung zu längerfristigen Kreislaufunterstützungs- Systemen	37
Tabelle 4: Uni- und multivariate Regressionsanalyse von Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität	40
Tabelle 5: Blutungen, Verabreichung von Blutprodukten und weitere Komplikationen	44

Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	Cardiogenic shock, kardiogener Schock
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECLS	Extracorporeal life support
EF	Ejektions Fraktion
EK	Erythrozyten-Konzentrat
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma, Gefrorenes Frischplasma
GCS	Glasgow coma scale
HCM/HOCM	Hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
HFmrEF	Heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard-Rate
HTX	Herztransplantation
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	Linksventrikulär
LVAD	Left ventricular assist devices
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektions Fraktion
MAP	Mean arterial pressure, arterieller Mitteldruck
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
OHCA	Out hospital cardiac arrest, Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
pVAD	Perkutane ventrikuläre Kreislaufunterstützung
SOFA	Sepsis-related organ failure assessment
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
VHF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1. Definition des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock (CS) ist der Zustand einer verminderten Endorgan-Perfusion, welche durch eine kardiale Dysfunktion mit reduziertem Herzzeitvolumen verursacht wird [2, 3].

Die Diagnose wird anhand klinischer sowie hämodynamischer Parameter gestellt.

Patienten im kardiogenen Schock sind hypoton mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg.

Zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks ist oft der Einsatz von Vasopressoren erforderlich.

Folge der arteriellen Hypotonie ist eine verminderte Organperfusion. Hinweisend auf eine verminderte Endorganperfusion zeigt sich oft eine Oligurie (< 30 ml Urin pro Stunde) [4].

Weitere Zeichen einer Kreislaufzentralisierung sind eine kalte und feuchte Haut sowie Zyanose, insbesondere an den Extremitäten. Es kann ebenfalls zu neurologischen Ausfällen oder zu einer Vigilanzstörung des Patienten auf Grund einer verminderten zerebralen Durchblutung kommen [5, 6]. Ein wichtiger biochemischer Marker, der auf einen Schock hinweist, ist ein erhöhter arterieller Laktat-Wert (> 2 mmol/L) [4, 7]. Die arterielle Hypotonie ist das Resultat eines verminderten Auswurfes und des damit einhergehenden verminderten Herz-Index, welcher das Herz-Zeit-Volumen im Verhältnis zur Körperoberfläche abbildet [4, 8]. Ein weiterer Parameter ist der Lungenkapillaren-Verschlussdruck, welcher mit einem Pulmonalkatheter gemessen werden kann und beim kardiogenen Schock erhöht ist. Er ist ein indirektes Maß für den enddiastolischen Druck des linken Ventrikels [9].

Als Parameter für den kardiogenen Schock werden in vielen Studien ein Herz-Index $< 2,2$ l/min*m² und ein Lungenkapillaren-Verschlussdruck > 15 mmHg verwendet [8].

1.2. Epidemiologie

Akute Ereignisse, wie der akute Myokardinfarkt (AMI), sind mit einer Häufigkeit zwischen 55 % bis 80 % die Hauptursache des CS [4, 10, 11]. Beim ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) tritt der CS in 4,2 % aller Fälle auf. Das ist häufiger als beim Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) mit 2,3 % [12].

Neben dem AMI sind auch eine akute Lungenarterienembolie, akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz, fortgeschrittene Klappenerkrankungen, Myokarditiden, Kardiomyopathien oder kreislaufrelevante Herzrhythmusstörungen Ursachen des CS [5].

Der Anteil der nicht-infarkt-bedingten Ursachen am CS nimmt zu [11]. Umso wichtiger wird es in den nächsten Jahrzehnten sein, für die heterogene Gruppe von Patienten im CS ohne AMI als Ursache optimale Therapiekonzepte zu finden.

Die Mortalität des CS lag vor der routinemäßigen Durchführung einer frühen Revaskularisation, wie der perkutanen Koronar-Intervention (PCI) oder der Bypass Operation, noch bei bis zu 80 %. Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist die Mortalität gesunken [13, 14]. Abhängig vom Schweregrad verläuft der CS aber immer noch in 40 % - 50 % der Fälle letal [4, 14].

Das verbesserte Überleben wurde vor allem durch den Einsatz evidenzbasierter Behandlungsalgorithmen in Zeit-kritischen Situationen wie dem AMI oder dem plötzlichen Herzstillstand erreicht [3].

1.3. Ätiologie

Akuter Myokardinfarkt

Der AMI führt zu einer Minderperfusion und daraus folgender nicht-kompensierter Ischämie des Myokards und konsekutiv zu einer akuten Verschlechterung der systolischen Pumpfunktion [15]. Die akute Minderperfusion eines Herzmuskelareals kann durch einen totalen oder subtotalen thromboembolischen Verschluss eines Koronargefäßes hervorgerufen werden [15]. Ein vollständiger Verschluss führt häufig zu einer transmuralen Ischämie mit klassischen elektrokardiographischen Veränderungen, dem STEMI. Bei bereits ausgeprägter Kollateralen-Bildung oder einem unvollständigen Verschluss ist häufig ein subendokardialer Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Veränderungen, ein NSTEMI, die Folge [16].

Die Ischämie führt zu einem akuten Funktionsverlust der Kardiomyozyten und somit zu einer verminderten myokardialen Kontraktilität, welche zu einer relevanten Einschränkung der Herzleistung bis hin zum kardiogenen Schock und plötzlichem Herztod führen kann [3, 15].

Auch bei weniger schweren myokardialen Ischämien, beispielsweise wenn ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und Angebot herrscht und die Herzleistung nur gering eingeschränkt ist, können kompensatorische Regulationsmechanismen, wie beispielsweise die periphere Vasokonstriktion als Folge eines niedrigen Auswurfes, zu relevanten Endorganschäden führen und somit ebenfalls die Mortalität innerhalb der nächsten 30 Tage steigern [3].

Eine rasche Koronarintervention mit frühestmöglicher Eröffnung der betroffenen Koronararterie ist der Goldstandard und kann die Mortalität senken. Bei Patienten mit AMI und CS konnte nach der Einführung der frühen Koronarintervention die 6-Monats Sterblichkeit auf etwa 50 % reduziert werden [17].

Akute nicht-ischämische Herzinsuffizienz

Auch nicht ischämische Akutereignisse wie eine akute Myokarditis oder eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie / Stress-Kardiomyopathie können zu einem CS führen [18-20]. Diese beiden Krankheitsbilder werden zu den erworbenen, primären Kardiomyopathien gezählt [21].

Der häufigste Auslöser einer Myokarditis ist eine virale Infektion. Seltener sind eine medikamentös-toxische Genese oder Erkrankungen, wie die Riesenzellmyokarditis, Sarkoidose oder Lupus [19, 20, 22]. Definiert ist die Myokarditis nach den Dallas-Kriterien als Infiltration des Myokards von inflammatorischen Zellen, durch die es zum Teil auch zu einer Nekrose und Narbenbildung des Myokards kommen kann [23-25]. Diese Prozesse können reversibel sein, jedoch auch zu einer akuten oder chronischen myokardialen Funktionseinschränkung führen. In bis zu 30 % der Fälle geht eine Myokarditis in eine prognostisch ungünstige chronische Herzinsuffizienz über [20]. Eine Myokarditis kann sich in unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad zeigen. Es gibt sowohl milde, wenig symptomatische Formen, als auch einen fulminanten Verlauf, der zur Ausprägung eines CS führt und letal enden kann [20]. So ist mit bis zu 44 % die akute Myokarditis eine häufige Ursache für den plötzlichen Herztod von jungen Menschen [26].

Eine weitere akute Ursache eines CS ist die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie [27]. Es wird angenommen, dass eine hohe endogene Katecholamin-Freisetzung, zum Teil ausgelöst durch psychische Extremsituationen, zu einer akuten Funktionseinschränkung des Herzmuskels in Form von pathognomonischen, meistens apikalen regionalen Wandbewegungsstörungen mit kompensatorischer basaler Hyperkontraktibilität führt [27, 28]. Es gibt verschiedene Theorien zur Pathogenese. Sie reichen von kardiotoxischen Effekten über Beeinträchtigungen der Mikrozirkulation bis hin zu Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion in Kardiomyozyten durch hohe Katecholamin-Level [29, 30]. Wenn diese Mechanismen vom Myokard nicht kompensiert werden können, kann es in 12 % bis 45 % der Fälle zur Ausprägung eines CS kommen [27]. Die Symptome und diagnostischen Parameter (EKG-Veränderungen, laborchemisch erhöhte Herzenzyme) sind denen eines akuten Koronarsyndroms ähnlich, so

dass eine Diagnosestellung komplex ist [27]. Koronarangiographisch zeigen sich meist keine makroskopisch ursächlichen Koronarstenosen, jedoch kann eine koronare Herzerkrankung als Nebenerkrankung vorliegen [31]. Die Mortalität ist vergleichbar mit der beim akuten Koronarsyndrom [32]. Auf Grund der Pathogenese und der möglichen LV-Stauung durch basale Hyperkontraktilität sollte eine Katecholamin-Therapie vermieden werden [27]. In der Mehrzahl der Fälle ist diese Form der akuten kardialen Funktionseinschränkung innerhalb von 1 bis 2 Wochen reversibel, die Mortalität beträgt in etwa 5 % [27].

Chronische Herzinsuffizienz

Neben akuten Ereignissen, wie dem AMI oder einer fulminanten Myokarditis, ist eine dekompensierte chronische Herzinsuffizienz in bis zu 30 % der Fälle für die Entstehung eines CS verantwortlich [3]. Der chronischen Herzinsuffizienz liegt meist eine ischämische oder nicht-ischämische Kardiomyopathie zu Grunde [33].

Die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz ist die ischämische Kardiomyopathie (ICM) [34]. Die WHO zählte 2016 die ischämischen Herzerkrankungen gemeinsam mit dem AMI zu den häufigsten Todesursachen weltweit [35]. Die Zunahme der Prävalenz ist auch Folge des verbesserten Überlebens von akuten ischämischen Ereignissen, welches vor allem durch die Einführung der frühen Revaskularisation erreicht wurde [17, 36].

Definiert ist die ICM als Linksherzinsuffizienz in Folge einer myokardialen Ischämie. Als myokardiale Ischämie zählen hier ein AMI in der Vorgeschichte, der Zustand nach stattgehabter Revaskularisation sowie eine koronare Herzerkrankung mit mindestens 75-prozentigen Stenosen im Hauptstamm, im Ramus interventricularis anterior oder in zwei unabhängigen Koronararterien [37].

Die reduzierte linksventrikuläre (LV) Funktion kann bei der ICM Folge verschiedener pathophysiologischer Stadien des myokardialen Remodelings sein. Diese Anpassungen der Stoffwechselprozesse an ein vermindertes Sauerstoffangebot durch Umstrukturierung der Zellen reichen vom akinetischen Myokard („Stunning“) über das sogenannte Winterschlafmyokard bis zur irreversiblen Fibrose und Narbenbildung [36, 38]. Diese Prozesse betreffen alle Herzmuskelzellen und nicht nur die, welche sich in einem akut minderperfundierten Areal befinden [39].

Ziel aller Therapiemaßnahmen ist es, das myokardiale Remodeling zu stoppen oder diese Adaptionprozesse umzukehren, bevor sie zu einer irreversiblen Schädigung und

Funktionseinschränkung führen. Dies gelingt entweder mittels medikamentöser Therapie oder, bei noch vitalem Myokard, auch durch eine koronare Revaskularisation [36].

Unbehandelt schreitet die ICM jedoch fort und endet oft in einer terminalen Herzinsuffizienz ohne adäquate Therapieoptionen [36].

Zu den nicht-ischämischen Kardiomyopathien zählen unter anderem die Dilatative Kardiomyopathie (DCM), die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM / HOCM) sowie weitere Formen, wie beispielsweise die arrhythmieinduzierte Kardiomyopathie. Diese sind zum Teil auch mit systemischen Erkrankungen assoziiert, welche auch weitere Organe und Organsysteme betreffen können [21, 40]. Bei den nicht-ischämischen Kardiomyopathien ist die DCM die häufigste [41]. Die DCM kann verschiedene Ursachen haben. Sie kann durch angeborene Gendefekte ausgelöst werden, idiopathisch oder sekundär auftreten [42]. Bei bis zu 30 % aller Patienten mit DCM sind genetische Veränderungen ursächlich [43]. Sekundäre Ursachen sind erstens Systemerkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Hämochromatose oder Hypokalzämie, zweitens immunologische oder inflammatorische Erkrankungen des Myokards, wie beispielsweise eine stattgehabte Myokarditis und drittens der Konsum kardiotoxischer Substanzen wie Alkohol oder Drogen [42, 43]. Charakteristisch für die DCM sind ein vergrößerter linker Ventrikel mit einer eingeschränkten systolischen Pumpfunktion bei regelhafter myokardialer Wanddicke [42]. Bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 35 % sind eine leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie sowie die Versorgung mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillator-Systemen zur Reduktion des Risikos des plötzlichen Herztods empfohlen [43, 44].

Bei chronischer Herzinsuffizienz können verschiedenen Faktoren eine akute Dekompensation mit weiterer Verschlechterung der bereits eingeschränkten Pumpfunktion hervorrufen. Hierzu gehören sowohl kardiale als auch nicht-kardiale Faktoren. Ursachen sind unter anderem akute Herzrhythmusstörungen, wie Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern, Änderungen des systemischen Blutdrucks, Änderungen des Volumenhaushalts mit resultierender pulmonalvenöser Stauung und erhöhtem Füllungsdruck. Auch weitere Erkrankungen wie Infektionen (insbesondere Pneumonie) oder Nierenversagen, Einnahme oder Nicht-Einnahme von Medikamenten oder Alkoholkonsum können ursächlich sein. Häufig ist jedoch ein akuter Auslöser nicht identifizierbar [45, 46].

1.4. Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

Die verminderte Kontraktilität des Herzmuskels durch die oben genannten Ursachen führt zu einem reduzierten Auswurf, der mit einem Abfall des Blutdrucks einhergeht. Hieraus folgt nicht nur eine verminderte Endorgan-Perfusion, insbesondere initial der Nieren, sondern auch eine verminderte Koronardurchblutung. Dies verursacht eine weitere Reduktion der Leistung des Herzmuskels und führt hierüber zu einer weiteren Reduktion des Auswurfs. Dieser Prozess der zunehmenden kardialen Dysfunktion wird auch als „Schockspirale“ bezeichnet [3].

Die Hypoperfusion und folgende Hypoxie des Myokards sowie des anderen Gewebes führt zunächst zu einer anaeroben Energiegewinnung. Langfristig kann diese Stoffwechsellage jedoch nicht aufrechterhalten werden, so dass eine dauerhafte Ischämie zum Zelluntergang führt. Beschleunigt wird dies durch die Akkumulation toxischer Produkte der anaeroben Glykolyse, wie beispielsweise Laktat, die Einfluss auf das Säure-Basen-Gleichgewicht nehmen und zu einem weiteren Zelluntergang führen [47]. Eine weitere Folge des ischämischen Zelluntergangs ist die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine im Rahmen einer systemischen Inflammationsreaktion sowie die erhöhte Aktivität der induzierbaren Stickstoff-Monoxid-Synthase. Der vermehrte Anfall von Stickstoff-Monoxid verursacht durch Vasodilatation sowie einen negativ-inotropen Effekt in den Herzmuskelzellen eine Hypotonie. Diese verschlimmert das Schockgeschehen [2, 48]. In der untenstehenden Abbildung 1 sind einige Faktoren dieses sich selbst aggravierenden Prozesses aufgezeigt.

Das Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und Verbrauch ist auch beim AMI ausschlaggebend für die Infarktgröße und die daraus folgende LV-Dysfunktion [49]. Einen negativen Einfluss haben hierbei eine erhöhte Herzfrequenz, eine verminderte LV-Kontraktilität sowie eine erhöhte myokardiale Wandspannung als Folge erhöhter Füllungsdrücke im linken Ventrikel [50]. Diese Mechanismen werden durch adrenerge Gegenregulation bei vermindertem Auswurf noch aggraviert [50].

Die klinischen Zeichen der akuten Herzinsuffizienz können anhand der Forrester-Kriterien eingeteilt werden. So zeigt sich beim Vorwärts-Versagen kalte und trockene Haut (Forrester III), beim Übergang zum kombinierten Vorwärts- und Rückwärts-Versagen, dem CS (Forrester IV), kalte und feuchte Haut sowie Zeichen der Zyanose insbesondere an den Extremitäten als Folge der Kreislaufzentralisierung [5, 6].

Die Klassifikation des CS ist in verschiedene Stadien eingeteilt. Sie reicht vom Risiko einen CS auszubilden (Stadium A) über den beginnenden Schock (Stadium B) zum klassischen CS

mit manifester Hypoperfusion (Stadium C) bis hin zu Patienten, die einen Herzstillstand haben oder die auf eine Herz-Lungen-Maschine angewiesen sind (Stadium D) [51].

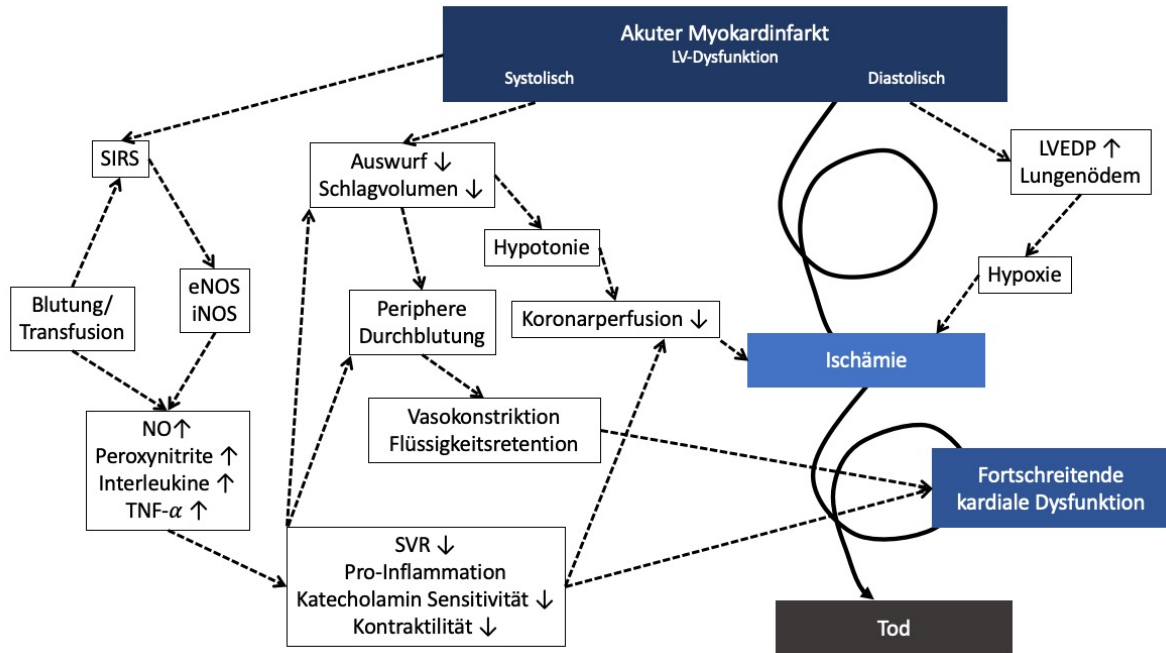


Abbildung 1: Das erweiterte Konzept der Schockspirale (modifizierte Abbildung nach van Diepen et al., 2017) [3]

1.5. Therapie

Den zuvor beschriebenen circulus vitiosus aus Sauerstoffmangel und Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten gilt es mit effektiven therapeutischen Maßnahmen zu durchbrechen. Neben der medikamentösen Therapie, welche meistens auf eine Steigerung der Kontraktilität abzielt, haben über die letzten Jahre auch mechanische Herzunterstützungssysteme einen immer höheren Stellenwert in der Therapie des kardiogenen Schocks erhalten [52].

Katecholamine

Vasoaktive Substanzen wie Noradrenalin und Dobutamin werden therapeutisch im kardiogenen Schock eingesetzt [7, 53, 54]. Obwohl diese Substanzen in der Therapie oft unabdingbar sind, bieten sie auch ein hohes Potential an Nebenwirkungen und Komplikationen, wie Kardiotoxizität und ein erhöhtes Risiko für arrhythmogene Ereignisse. Im kardiogenen Schock ist insbesondere Adrenalin mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert, so dass die Verwendung von Noradrenalin und Dobutamin vorzuziehen ist [55].

Noradrenalin und Dobutamin führen auf unterschiedliche Weise zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks und wirken so einer Hypoperfusion entgegen [56].

Noradrenalin erreicht eine Steigerung des arteriellen Mitteldrucks vor allem durch eine periphere Vasokonstriktion. Dies wird durch die Wirkung als Agonist mit hoher Affinität am alpha-1-Rezeptor bewirkt. So führt es zu einer Vasokonstriktion in der glatten Muskulatur vor allem der Arteriolen und erhält so den Perfusionsdruck der Endorgane [57].

In hohen Dosen kann Noradrenalin jedoch durch Vasokonstriktion, über die neurohumorale Regulation hinaus, die Perfusion der Endorgane und der Extremitäten zusätzlich einschränken [58]. Kurzfristig kann durch Stimulation koronararterieller beta-2-Rezeptoren und eine geringe positiv inotrope Wirkung auch eine Steigerung der Koronarperfusion und des Schlagvolumens erreicht werden [59]. Über einen langen Zeitraum angewendet und dosisabhängig führt auch Noradrenalin durch eine Erhöhung der Nachlast zu einer Verschlechterung der Herzfunktion und zu einer erhöhten Mortalität [2, 7, 55].

Dobutamin hat seinen Haupteffekt über eine gesteigerte Inotropie des Myokards und kann so die Herzleistung steigern. Dies erfolgt durch Aktivierung des beta-Rezeptor vermittelten second messenger pathways von cyclischem Adenosin-Monophosphat [60]. Dies kann jedoch auch zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch führen, was gerade im kardiogenen

Schock, welcher auf Grund eines akuten Myokardinfarkts entstanden ist, mit einer erhöhten Mortalität und langfristigen Schäden einhergeht [61].

Adrenalin ist im Vergleich zum Noradrenalin ein zusätzlich stärkerer Agonist am Beta-1-Rezeptor und wirkt somit am Herzen positiv chronotrop, dromotrop und inotrop. Es birgt jedoch auf Grund des Wirkungsortes auch ein erhöhtes Risiko für arrhythmogene und kardiotoxische Nebenwirkungen [55]. Adrenalin aktiviert zusätzlich mit einer höheren Affinität als Noradrenalin im Muskel befindliche Beta-2-Rezeptoren, welche eine Vasodilatation bewirken. So ist eine Steigerung des arteriellen Mitteldruckes beim Adrenalin vor allem über die Steigerung der Herzleistung und weniger über die Vasokonstriktion vermittelt [57].

Alternative Medikamente zur Inotropiesteigerung sind der Kalziumsensitizer Levosimendan oder der Phosphodiesterase-III-Hemmer Milrinon, welche in den Kardiomyozyten eine Erhöhung der Inotropie bewirken und durch Kalium-Kanal vermittelte Vasodilatation den hohen peripheren Widerstand und somit die Nachlast senken [62].

Katecholamine und Inotropika werden häufig zur hämodynamischen Stabilisierung von Patienten im kardiogenen Schock verwendet. Jedoch kommt es durch die Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, die Steigerung der Nachlast und damit verbundener Einschränkung der Mikrozirkulation sowie durch arrhythmogene Ereignisse oft auch zu negativen Auswirkungen. Die Dauer der Anwendung sowie die Dosierungen sollten deshalb so gering wie möglich gehalten werden.

Für inotrope Substanzen konnte trotz hämodynamischer Stabilisierung bisher kein mortalitätssenkender Effekt bewiesen werden [63]. Bei vasopressorischen Katecholaminen ist ein erhöhter Bedarf mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [3, 61].

Interventionelle Therapie

Für die Patienten mit einem AMI als Ursache des CS besteht in der koronaren Revaskularisierung ein potenziell kausaler Therapieansatz.

Die rasche Durchführung einer Herzkatheter-Untersuchung mit der Möglichkeit einer PCI hat in den vergangenen Jahrzehnten die Mortalität der Patienten mit AMI und CS senken können [8]. Im Vergleich zwischen einer frühen PCI mittels Ballondilatation oder Einbringen eines Stents und einer initialen Stabilisierung der Patienten und einer anschließenden PCI im Verlauf zeigte sich im „SHOCK-Trial: Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock“ eine höhere Überlebensrate bei der früh-intervenierten Patientengruppe

[17]. Spätestens seit diesen Ergebnissen ist die frühestmögliche koronare Revaskularisierung (meist mittels PCI) Mittel der Wahl bei AMI und kann die Ursache des kardiogenen Schocks beseitigen [54]. Trotz der Möglichkeit früher invasiver Therapiemaßnahmen, wie der PCI, ist die Mortalität im kardiogenen Schock mit bis zu 50 % weiterhin hoch, so dass bei schweren Fällen weitere Therapieoptionen notwendig sind [4, 11, 14].

Für Patienten ohne AMI als Ursache des kardiogenen Schocks (progrediente Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz) besteht meist keine kausale akute Therapie [18].

Kurzfristige, perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme

Perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme (pVAD) stehen bei schweren Verläufen des kardiogenen Schocks als eine weitere Eskalationsstufe der Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Ziel ist es, durch den Einsatz eines pVAD eine hämodynamische Stabilisierung, die Verbesserung der Organperfusion und eine Entlastung des Herzens zu erreichen [54].

Zur kurzfristigen hämodynamischen Stabilisierung stehen mikroaxiale Schraubepumpen, wie das Impella-System, zur Verfügung. Bei richtiger Platzierung fördert die Impella von der Spitze des Katheters, welche wie in Abbildung 2 abgebildet im linken Ventrikel platziert wird, über die Aortenklappe Blut in die Aorta ascendens. Der kontinuierliche Fluss entlastet den linken Ventrikel und erhöht das Herz-Zeit-Volumen, so dass die Perfusion wichtiger Endorgane verbessert wird [64, 65]. Der Katheter ist an einen externen Controller angeschlossen, an den Messwerte, wie der aktuelle Fluss, übertragen werden und über den die Leistungsstufe der Pumpe gewählt werden kann [64].

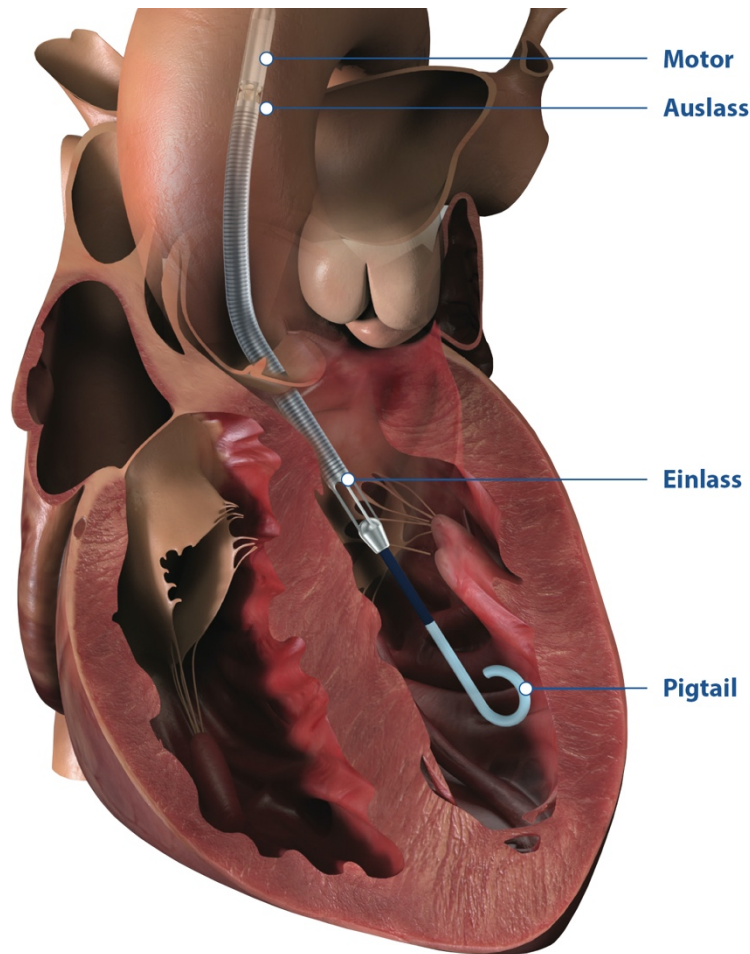


Abbildung 2: Lage der Impella CP im linken Ventrikel mit Beschreibung der einzelnen Teile (modifizierte Abbildung aus der Produktbroschüre Impella CP, Abiomed 2019)

Je nach Impella-Typ kann so der Kreislauf zwischen 4 und 14 Tagen unterstützt werden. Ziel ist es, die Regeneration des Herzens zu unterstützen und durch Hypoperfusion entstehende Endorgan-Schäden so gering wie möglich zu halten [64].

Aktuell gibt es vier verschiedene Impella-Pumpen. Die Impella 5.0/LD mit einer Leistung von bis zu 5 L/min wird kardiochirurgisch eingebracht. Das erste Modell, die Impella 2.5, und die Weiterentwicklung, die Impella CP, werden perkutan eingebracht und haben eine Pumpleistung von bis zu 4,3 L/min. Die Impella RP ist eine perkutan eingebrachte rechtsventrikuläre Unterstützungs-Pumpe [64].

Das Einbringen der Impella 2.5 und CP erfolgt über die Arteria femoralis. Mittels Seldinger-Technik wird der Impella-Katheter eingebracht und bis in die gewünschte Lage des Blut-Einlasses in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die korrekte Lage sollte mittels

Echokardiographie und anhand der Messwerte und Alarme der Konsole regelmäßig kontrolliert werden [64].

Mögliche Komplikationen beim Einsatz der Impella sind Hämatome, Blutungen mit der Notwendigkeit der Bluttransfusion, akutes Nierenversagen, Gefäßverletzungen, Infektionen und Ischämien der Extremitäten distal des Zugangsweges [64].

Im Wesentlichen wird die hämodynamische Stabilisierung im kardiogenen Schock mittels der Impella Pumpe über die folgenden Mechanismen erreicht.

Durch das Entladen des LV sinkt der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und die myokardiale Wandspannung wird reduziert [66, 67].

Durch Senkung des LVEDP und somit der Wandspannung ist die Herzarbeit erleichtert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch verringert. Zudem wird das Herz-Zeit-Volumen erhöht. Der arterielle Mitteldruck (MAP) steigt, sodass die Endorgan-Perfusion sowie der diastolische Perfusionsdruck und somit die Koronarperfusion verbessert werden. Dadurch ist das Sauerstoffangebot des Myokards gesteigert.

Dies führt zusammenfassend zu einer hämodynamischen Stabilisierung sowie zu einer Entlastung des Herzens und gibt dem Myokard Zeit, sich zu erholen [67, 68].

Zu den vom Hersteller angegebenen Kontraindikationen zählen ein Aortenklappen Ersatz oder Kardioband, eine hochgradige Aortenklappenstenose oder ausgeprägte Kalzifikation der Aortenklappe, ein linksventrikulärer Thrombus, eine mittel- bis hochgradige Aortenklappen-Insuffizienz, eine periphere Arterielle-Verschluss-Krankheit (pAVK) des Zugangsweges, Rechtsherzversagen, kombiniertes kardiopulmonales Versagen, ein Ventrikel-Septum-Defekt nach akutem MI sowie eine Wandruptur des linken Ventrikels mit Perikard-Tamponade.

Längerfristige linksventrikuläre Unterstützungssysteme

Der Einsatz eines pVAD ist für eine kurzzeitige Stabilisierung des Kreislaufs ausgelegt. Kommt es im Verlauf jedoch nicht zu einer Erholung oder Verbesserung der Herzfunktion werden längerfristige Therapiekonzepte, wie „left ventricular assist devices“ (LVAD) oder die definitive Versorgung mittels orthotoper Herztransplantation (HTX) benötigt.

Die orthotope Herztransplantation ist der Goldstandard zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. Da das Angebot von Spenderorganen der Nachfrage nicht gerecht wird, wurden in den letzten Jahren große Fortschritte im Bereich der längerfristigen mechanischen linksventrikulären Kreislaufunterstützung erzielt [69].

LVAD sind zum einen eine Möglichkeit der Überbrückung, wenn kein geeignetes Organ vorhanden ist, zum anderen sind sie inzwischen auch eine finale Therapieoption bei multimorbiden Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind [70]. Das 1-Jahres-Überleben von 80 % und das 2-Jahres-Überleben von 70 % nach LVAD-Versorgung ist im Vergleich zur allgemein hohen Mortalität bei terminaler Herzinsuffizienz deutlich besser [71]. Eine langfristige Therapiemöglichkeit ist letzten Endes nur die Herztransplantation [41]. Nach Herztransplantation überleben 86 % der Patienten das erste Jahr [72].

Das LVAD-System wird chirurgisch in den Apex des linken Ventrikels eingebracht und transportiert durch eine Pumpe das oxygenierte Blut in den Aortenbogen. So kann ein Großteil der Herzarbeit durch das LVAD übernommen werden. Die aktuellen Geräte produzieren einen kontinuierlichen Fluss. Mit einer sogenannten „driveline“ ist das Gerät mit einem externen Controller und der Stromzufuhr verbunden [73].

Studien zeigen eine Zunahme der Alltagsbelastbarkeit innerhalb von 6 Monaten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität in den ersten 2 Jahren nach LVAD-Implantation [74].

Langfristiges „Unloading“ des linken Ventrikels kann zudem das „Reverse-Remodeling“ durch anti-fibrotische und anti-inflammatorische Prozesse begünstigen und so die Kreislauftsituation verbessern [75, 76].

1.6. Fragestellung

Der kardiogene Schock ist trotz moderner Therapiemöglichkeiten mit hohen Mortalitätsraten von 40 – 50 % assoziiert [4, 11, 14]. Bei Patienten im kardiogenen Schock, welcher auf Grund eines akuten Myokardinfarkts entstanden ist, ist der Einsatz von temporärer mechanischer Kreislaufunterstützung sowohl nach den Deutschen als auch internationalen Leitlinien zu erwägen [7, 54]. Für die Patienten ohne AMI als Ursache des kardiogenen Schocks (akute nicht-ischämische Herzinsuffizienz oder progrediente Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz) ist der Nutzen temporärer mechanischer Unterstützungssystem unklar.

Ziel dieser Studie ist es, den Einsatz und die Effektivität der mechanischen Kreislaufunterstützung mittels Impella bei Patienten im nicht-infarktbedingtem kardiogenen Schock (nicht-MI bedingter kardiogener Schock) mit dem Einsatz bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock (MI-bedingter kardiogener Schock) zu vergleichen.

Der Schwerpunkt wird bei diesem Vergleich auf folgende Aspekte gelegt:

- Hämodynamische Stabilisierung
- Überbrückung zur Therapieentscheidung, wie bspw. LVAD
- Überleben

Die Hypothese ist, dass pVAD, wie die Impella-Pumpe, auch bei Patienten im nicht-MI-bedingten kardiogenen Schock, ohne akute Interventionsmöglichkeit (Revaskularisation) bei einem potenziell reversiblen Ereignis, zu einer hämodynamischen Stabilisierung beitragen kann und Zeit für die Evaluation der endgültigen Therapiemöglichkeiten gewonnen wird.

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Bei dem den Untersuchungen zu Grunde liegenden Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf, die zwischen 2011 und 2018 eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels Impella bei kardiogenem Schock erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche nur kurzfristig im Rahmen einer Hochrisiko-Intervention mechanische Kreislaufunterstützung erhalten haben.

Retrospektiv wurden Datensätze von 106 Patienten gesammelt. Quelle waren die im Archiv der Klinik vorhandenen Patientenakten. Die Kurven der Intensivstationen sowie die zusätzlichen Protokolle der klinischen Überwachung lieferten den Großteil der benötigten Informationen. Verwendet wurden zudem die stationären Entlass- und/oder Verlegungsbriefe, Herzkatheter-Berichte, Laborwerte aus dem digitalen Laborviewer, Impella-Protokolle sowie PiCCO- oder PAK-Protokolle zur hämodynamischen Überwachung. Der Arztbrief war bei einem Patienten fehlend. Herzkatheter-Berichte lagen für alle Patienten vor. Laborwerte waren ebenfalls für alle bis auf einen Patienten vorhanden. Bei insgesamt 10 Patienten waren die Intensivkurven fehlend oder unvollständig. Ein Impella-Protokoll lag bei 76 Patienten vor. Zusätzliche Hämodynamik-Protokolle lagen für 45 Patienten vor.

2.2. Datenschutz und Ethikvotum

Die Patientendaten wurden pseudonymisiert in der Studiendatenbank gespeichert.

Die Datenerhebung wurde im Rahmen eines Ethikvotums der Ethikkommission der Universität Düsseldorf im April 2016 vorgelegt und genehmigt (Studennummer 5476R, Registrierungs-ID 20160.34988).

2.3. Erhobene Messwerte

Es wurde für mehrere Zeitpunkte (initial, nach 24 Stunden, nach 48 und 72 Stunden sowie nach Impella Explantation) umfassende Daten aus den oben beschriebenen Quellen zusammengetragen.

Aus den Arztbriefen wurden generelle Daten wie Liegedauer, Geburtsdaten, Sterbedaten sowie relevante Nebenerkrankungen oder Vorerkrankungen entnommen. Zusätzlich wurden aus der klinischen Verlaufsdokumentation Informationen über stattgehabte Reanimation gewonnen und im Falle einer Reanimation mit Daten aus der Notaufnahme oder aus dem Notarzteinsatzprotokoll abgeglichen. Aus der stationären Verlaufsdokumentation ergaben sich Informationen zu weiteren Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise dem chirurgischen Upgrade zu längerfristigen Linksherzunterstützungssystemen.

Neben Elektrolyten wurden Hämolyse-Parameter, Nierenwerte, Gerinnungswerte, Entzündungsparameter sowie Transaminasen aus der Labordatenbank übernommen.

Aus den Intensivkurven wurden die Werte der Blutgasanalysen, initial, wenn möglich vor Impella, nach 6, 12, 24, 48 Stunden und nach Impella in den Datensatz eingepflegt.

Zusätzlich wurde die Dauer und Dosierung der Katecholamintherapie, die Dauer der Intubationsnarkose, Beatmungsdaten sowie die Leistung der Impella-Pumpe dokumentiert. Hämodynamische Angaben, wie systolischer und diastolischer Blutdruck sowie arterieller Mitteldruck, wurden aus den Kurven entnommen, sofern keine genauere Dokumentation in Hämodynamik-Protokollen vorlag.

Aus den Herzkatheter-Berichten wurden neben Größe und Gewicht der Patienten die Werte aus Links- und Rechtsherzkatheter-Untersuchungen sowie der Zugangsweg und der Pumpentyp übernommen.

Klinische Scores

In dieser Arbeit wurden zwei intensiv-medizinische Scores verwendet, der „Sepsis-related organ failure assessment“ (SOFA) Score und der „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II“ (APACHE II) Score [77, 78].

Der SOFA Score ist ein intensivmedizinischer Score zur Bestimmung und Dokumentation des Ausmaßes des Multiorganversagens. Er kann nicht nur bei Sepsis und septischem Schock, sondern auch bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen. Der SOFA Score errechnet sich aus Variablen und Werten des respiratorische Systems (Horowitz-Index), des Gerinnungssystems (Thrombozyten), der Leberfunktion (Bilirubin), der Nierenfunktion (Kreatinin), des kardiovaskulären Systems (mittlerer arterieller Druck sowie Katecholamin-Therapie und -Dosis) sowie der Funktion des zentralen Nervensystems in Form der „Glasgow coma scale“ (GCS) [78]. Der Score kann sich

im Verlauf durch neue Messwerte und Variablen verändern und ist ein Maß für die Entwicklung von Multiorganversagen [78].

Der APACHE II Score ist ein Score zur Berechnung der Überlebenschancen von intensivmedizinisch versorgten Patienten. Es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl aus drei verschiedenen Scores, dem Acute Physiology Score, den Age Points und den Chronic Health Points. Der Acute Physiology Score bezieht Kreislaufparameter (Mitteldruck, Herzfrequenz), Oxygenierung (Atemfrequenz, Horowitz-Index), Elektrolyte und Säuren-Basen-Haushalt sowie in Form der GCS das Bewusstsein des Patienten ein. Die Age Points orientieren sich am Alter des Patienten. Die Chronic Health Points beziehen sich auf die Anamnese und Vorerkrankungen des Patienten, zum Beispiel, ob Operationen in der Vergangenheit erfolgt sind oder ob Organsysteme chronisch erkrankt sind. Je höher der Score ist, desto wahrscheinlicher ist ein letaler Verlauf der Erkrankung [77].

2.4. Gruppierung

Der Datensatz wurde im Folgenden in zwei Subgruppen unterteilt, die non-AMI Gruppe und als Kontrollgruppe, die AMI Gruppe. Die Kriterien für die Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen war die Genese des kardiogenen Schocks.

Entweder lag ein AMI mit der Indikation zur PCI vor oder es bestand eine andere Ursache des kardiogenen Schocks. In der non-AMI Gruppe waren Patienten mit einer akuten nicht-ischämischen Herzinsuffizienz, wie beispielsweise einer fulminanten Myokarditis oder einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und Patienten mit einer akut verschlechterten / dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese, ohne AMI als Ursache der Verschlechterung. Hierzu zählen vor allem Patienten mit DCM und ICM.

Nach diesen Kriterien ergaben sich für die non-AMI Gruppe 36 Patienten und für die Kontrollgruppe (AMI Gruppe) 70 Patienten.

2.5. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt war die Veränderung des mittleren arteriellen Laktat-Wertes innerhalb der ersten 48 Stunden nach Implantation der Impella Pumpe.

Laktat-Werte wurden initial, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Implantation dokumentiert und jeweils mit dem initialen Wert verglichen.

Sekundäre Endpunkte waren die 30-Tage-Überlebensrate, das Gesamtüberleben und die Katecholamin-Dosis im Verlauf der mechanischen Kreislaufunterstützung.

2.6. Statistische Auswertung

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 25 von IBM verwendet.

Bei nominalem Skalenniveau wurden jeweils absolute und relative Häufigkeiten ermittelt. Die metrischen Daten werden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Zum Vergleich wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fisher verwendet.

Bei metrischem Skalenniveau wurde zunächst mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Bei normalverteilten Werten wurde auf signifikante Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen mit dem t-Test getestet. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Bei Messwerten, welche zu mehreren Zeitpunkten erhoben wurden, wurde ein Vergleich des Verlaufs mittels t-Test bei verbundenen Stichproben berechnet.

Zur Berechnung von Unterschieden von dichotomen Variablen von verbundenen Stichproben wurde der McNemar-Test verwendet.

Unterschiede im Hinblick auf das zeitliche Eintreten von Ereignissen, im Speziellen in Bezug auf die Mortalität, wurden mit Hilfe des Log-Rank-Testes zum Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven berechnet.

Die uni- und multivariaten Testungen im Hinblick auf den Endpunkt Mortalität wurden mit Hilfe der Cox-Regression berechnet.

Ein Unterschied wird als signifikant angesehen, wenn die Wahrscheinlichkeit p des α -Fehlers $< 5\%$ ist.

Zur Berechnung von Cut-Off-Werten wurde zunächst eine Analyse mittels ROC-Kurve durchgeführt. Anschließend wurden die Koordinatenpunkte mittels Youden-Index verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika

In die Studie wurden insgesamt 106 Patienten im CS eingeschlossen. 36 waren Patienten mit non-AMI-bedingtem kardiogenem Schock (non-AMI Gruppe) und 70 mit AMI-bedingtem kardiogenen Schock (AMI Gruppe). Der Einschluss erfolgte retrospektiv und bezog sich auf die Jahre 2011 bis 2018.

Eine Auswahl der Basischarakteristika sind der untenstehenden Tabelle 1 zu entnehmen. Die vollständige Tabelle befindet sich im Anhang. Die in dieser Arbeit eingeschlossenen 106 Patienten waren im Durchschnitt 65 Jahre alt (± 14 Jahre) und mehrheitlich männlich (78 %). Der durchschnittliche Body Mass Index der Patienten lag bei 27kg/m^2 . Geschlecht und Body Mass Index zeigten keinen Unterschied zwischen der non-AMI und der AMI Gruppe. Die non-AMI Patienten waren im Durchschnitt jünger als die AMI Patienten mit 60 Jahren (± 17 Jahre) im Vergleich zu 67 Jahren (± 12 Jahre; $p = 0,018$).

Im Hinblick auf Vorerkrankungen wie Arterielle Hypertonie, AMI, Zustand nach Bypass-Operation, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, pAVK, Nikotinabusus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Niereninsuffizienz (NI) und Hämodialyse (HD), Zustand nach Schlaganfall, Adipositas, Infektionskrankheiten bzw. Sepsis gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Vorhofflimmern zeigte eine höhere Prävalenz in der non-AMI Gruppe im Vergleich zur AMI Gruppe (47 % vs. 23 %; $p = 0,015$). Die Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit (KHK) war in der non-AMI Gruppe mit 44 % niedriger im Vergleich zu 93 % in der AMI Gruppe ($p < 0,001$).

In der non-AMI Gruppe lag bei 94 % der Patienten eine hochgradig reduzierte LV-Funktion vor, in der AMI Gruppe bei 74 % der Patienten ($p = 0,017$).

Die non-AMI Patienten waren häufiger mit Schrittmachern oder implantierbaren Kardioverter/Defibrillator-Systemen (ICD) versorgt (25 % im Vergleich zu 7 % in der AMI Gruppe; $p = 0,015$).

Die Raten von Reanimation, Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses (OHCA), Laien-Reanimation sowie Latenz und Dauer der Reanimation waren bei beiden Patientengruppen ähnlich. Etwa 45 % aller Patienten wurden reanimiert, davon 44 % außerhalb des Krankenhauses und 21 % von Laien. Die Dauer der Reanimation war im Durchschnitt 28 Minuten.

Von allen Patienten waren 81 % vor Impella Implantation katecholaminpflichtig; im Verlauf stieg dies auf 92 % während Impella Unterstützung ($p = 0,007$).

Initial waren 78 % der Patienten Noradrenalin-pflichtig. Patienten in der non-AMI Gruppe waren mit einer Häufigkeit von 91 % öfter Noradrenalin-pflichtig als Patienten in der AMI Gruppe mit 71 % ($p = 0,023$).

Dobutamin-pflichtig waren initial 42 % aller Patienten. Es zeigte sich ein Trend zu häufigerem Dobutamin-Gebrauch bei den non-AMI Patienten mit 56 % im Vergleich zu 34 % in der AMI Gruppe ($p = 0,051$).

Zum Zeitpunkt der Implantation waren 58 % aller Patienten invasiv beatmet; im weiteren Verlauf stieg der Anteil auf 80 % ($p < 0,001$).

Im Hinblick auf die Häufigkeit von Katecholaminpflichtigkeit und Intubationsnarkose vor und während Impella gab es keine Unterschiede zwischen der non-AMI und der AMI Gruppe. Die exakten Werte können der Tabelle im Anhang entnommen werden.

Bei den intensivmedizinischen Scores, der GCS, dem SOFA Score und dem APACHE II Score zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Der mittlere GCS im Patientenkollektiv war 10, der mittlere SOFA Score 7 und der mittlere APACHE II Score 20.

	Gesamt (n=106)	Non-AMI (n=36)	AMI (n=70)	p
Alter (a)	64,6 (± 13,9)	59,6 (± 16,6)	67,2 (± 11,6)	0,018*
Männlich	83 (78,3 %)	28 (77,8 %)	55 (78,6 %)	1,000
Body Mass Index (kg/m ²)	27,3 (± 4,8)	26,9 (± 5,7)	27,5 (± 4,4)	0,578
Reanimation	48 (45,3 %)	14 (38,9 %)	34 (48,6 %)	0,412
Impella 2.5	46 (43,4 %)	21 (58,3 %)	25 (35,7 %)	0,038*
Dauer Impella (d)	3,0 (± 2,6)	3,3 (± 2,3)	2,8 (± 2,8)	0,425
HFpEF	5 (4,7 %)	1 (2,8 %)	4 (5,7 %)	0,660
HFmrEF	15 (14,2 %)	1 (2,8 %)	14 (20,0 %)	0,018*
HFrEF	86 (81,1 %)	34 (94,4 %)	52 (74,3 %)	0,017*
Schrittmacher / ICD	14 (13,2 %)	9 (25,0 %)	5 (7,1 %)	0,015*
VHF	33 (31,1 %)	17 (47,2 %)	16 (22,9 %)	0,015*
KHK	81 (76,4 %)	16 (44,4 %)	65 (92,9 %)	< ,001***
GCS	9,8 (± 5,9)	10,9 (± 5,7)	9,2 (± 6,0)	0,157
SOFA	6,6 (± 3,4)	6,3 (± 3,3)	6,8 (± 3,5)	0,467
APACHE II	19,6 (± 7,5)	17,9 (± 6,8)	20,5 (± 7,8)	0,103

Tabelle 1: Auszug Basischarakteristika (vollständige Tabelle siehe Anhang)

3.2. Hämodynamische Stabilisierung

Der mittlere Laktat-Spiegel lag initial bei den Patienten in der non-AMI Gruppe bei 4,1 mmol/l und in der AMI Gruppe bei 3,6 mmol/l ($p = 0,498$). In beiden Patientengruppen kam es nach Implantation der Impella, wie in Abbildung 3 dargestellt, zu einem vergleichbaren Abfall der mittleren Laktatkonzentration innerhalb der ersten 48 Stunden. 48 Stunden nach Implantation der Impella war die mittlere Laktatkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert in der non-AMI Gruppe auf 1,7 mmol/l ($p < 0,001$) und in der AMI Gruppe auf 2,2 mmol/l ($p = 0,025$) abgefallen. Die Laktat-Spiegel waren zu allen Zeitpunkten zwischen den beiden Patientengruppen vergleichbar. Die einzelnen Werte sind der untenstehenden Tabelle 2 zu entnehmen.

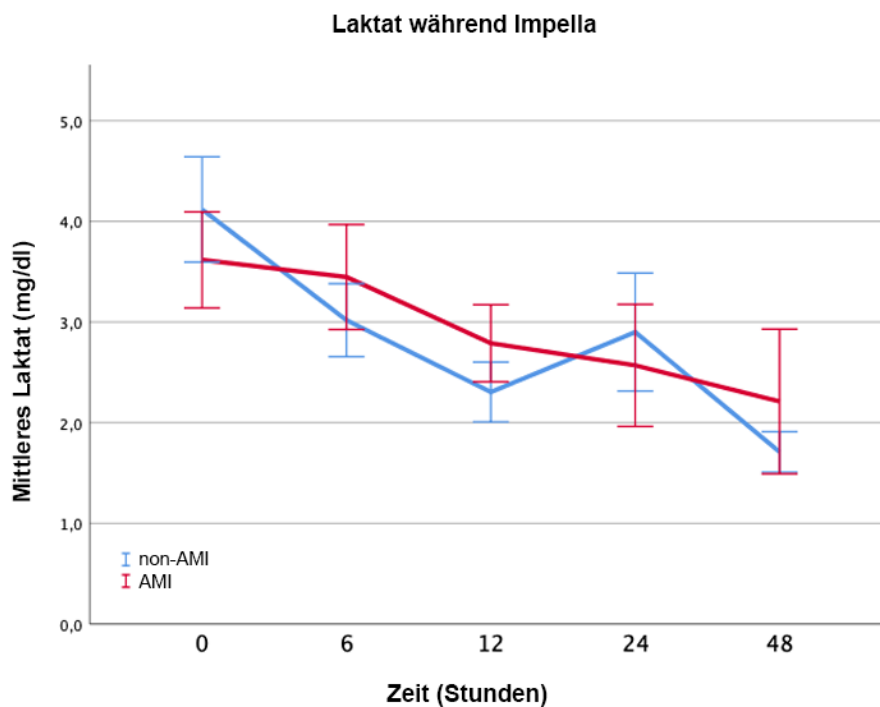


Abbildung 3: Laktat-Spiegel zu Beginn und während Impella-Unterstützung

	Gesamt	Non-AMI	AMI	p
Laktat initial (mmol/l)	3,8 (± 2,7)	4,1 (± 2,5)	3,6 (± 2,9)	0,498
Laktat nach 6h (mmol/l)	3,3 (± 2,7)	3,0 (± 1,7)	3,4 (± 3,1)	0,609
Laktat nach 12h (mmol/l)	2,6 (± 2,0)	2,3 (± 1,4)	2,7 (± 2,3)	0,416
Laktat nach 24h (mmol/l)	2,7 (± 3,3)	2,9 (± 2,7)	2,5 (± 3,6)	0,692
Laktat nach 48h (mmol/l)	2,0 (± 3,4)	1,7 (± 0,9)	2,2 (± 4,3)	0,609

Tabelle 2: Mittlere Laktat-Spiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten während Impella-Unterstützung

Die Anzahl der Patienten, welche Noradrenalin erhielten, stieg im Verlauf von 78 % vor Impella Implantation auf 90 % während Impella-Unterstützung ($p = 0,004$). Bei der Häufigkeit der Verwendung von Noradrenalin während Impella-Unterstützung, mit 91 % bei den non-AMI Patienten und 90 % bei den AMI Patienten, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 1,0$).

Dobutamin wurde bei 48 % der Patienten verwendet. Der Häufigkeit des Einsatzes von Dobutamin war vor und nach der Implantation vergleichbar ($p = 0,424$). Bei 56 % der non-AMI Patienten und 43 % der AMI Patienten wurde während Impella-Unterstützung Dobutamin verwendet. Auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 0,286$). Die Katecholamin-Dosis war sowohl bei Dobutamin als auch bei Noradrenalin in beiden Patientengruppen initial und im Verlauf während Impella-Unterstützung vergleichbar.

Die Noradrenalin-Dosis lag bei $0,364 (\pm 0,416) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vor Impella Implantation und $0,449 (\pm 0,515) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ während Impella-Unterstützung ($p = 0,712$).

Zwischen der non-AMI und der AMI Gruppe zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Höhe der Noradrenalin-Dosis vor oder während Impella-Unterstützung, wie Abbildung 4 zu entnehmen ist.

Die mittlere Dobutamin-Dosis aller Patienten lag bei $3,583 (\pm 2,219) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vor Implantation der Impella und $4,074 (\pm 3,048) \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ während Impella-Unterstützung ($p = 0,406$). Auch hier zeigte sich, wie Abbildung 5 zu entnehmen ist, kein Unterschied zwischen den Patientengruppen oder den Messzeitpunkten.

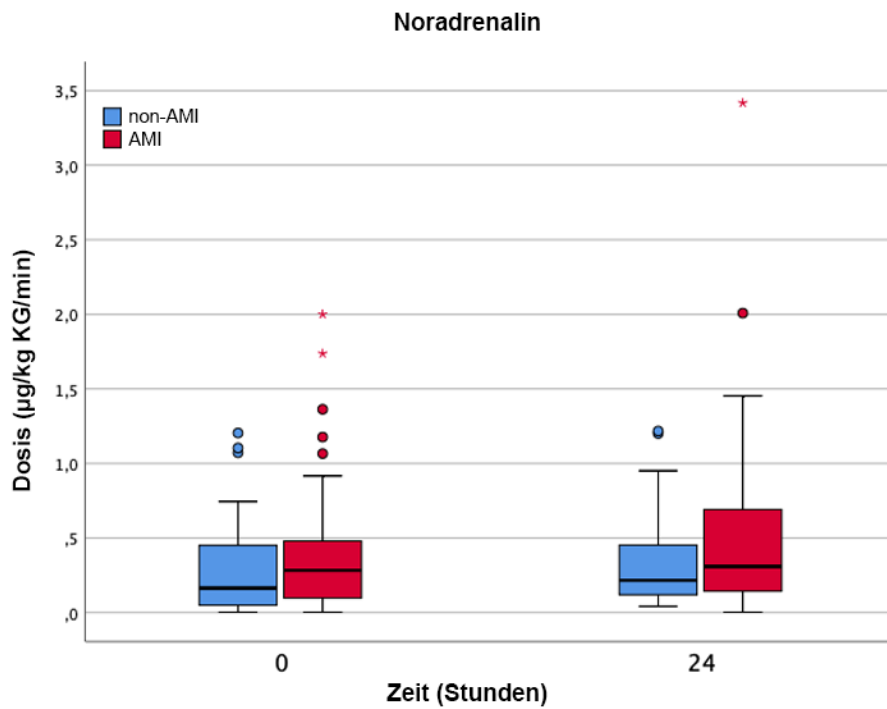


Abbildung 4: Noradrenalin-Dosis initial und 24 Stunden nach Impella Implantation

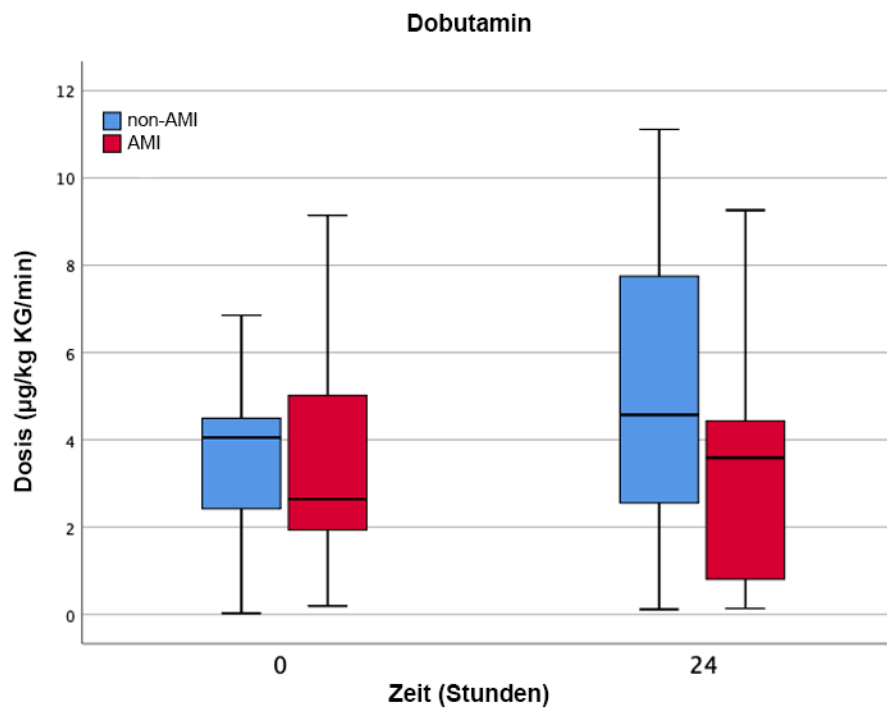


Abbildung 5: Dobutamin-Dosis initial und 24 Stunden nach Impella Implantation

3.3. Klinischer Verlauf

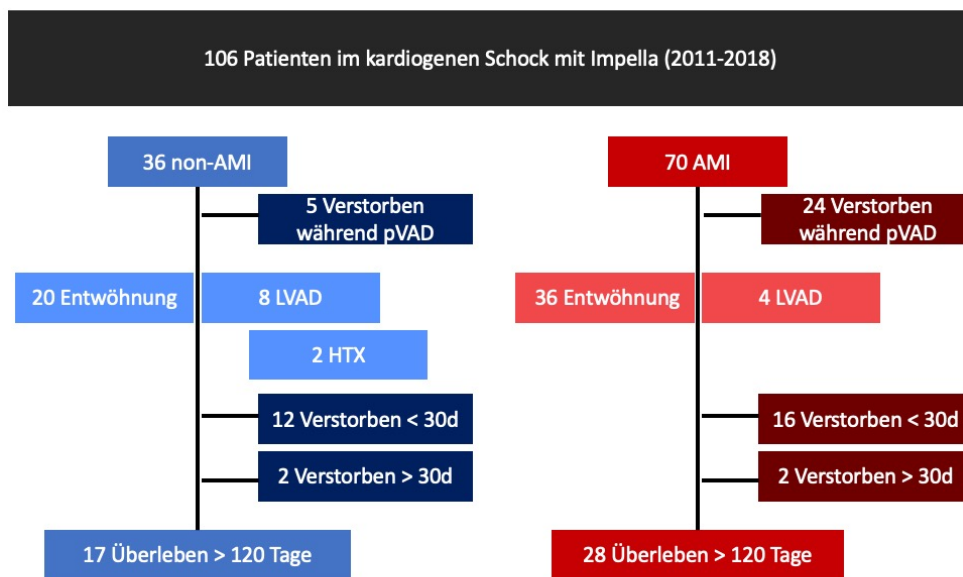


Abbildung 6: Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf der 106 eingeschlossenen Patienten ist in der obenstehenden Abbildung 6 schematisch dargestellt. In der non-AMI Gruppe überlebten 19 Patienten (53 %) die ersten 30 Tage, 17 verstarben. In der AMI Gruppe überlebten 30 Patienten (43 %) die ersten 30 Tage und 40 verstarben. Jeweils 2 Patienten in beiden Gruppen verstarben nach mehr als 30 Tagen. Nach 120 Tagen lebten in der non-AMI Gruppe noch 47 % und in der Kontrollgruppe 40 % der Patienten.

Die Dauer der Kreislaufunterstützung mittels Impella und der Zugangsweg unterschieden sich nicht zwischen den beiden Patientengruppen. Die Dauer der Impella-Unterstützung betrug im Durchschnitt 3 Tage. Zu 73 % wurde die rechte A. femoralis communis als Zugangsweg verwendet.

Hinsichtlich des verwendeten Devices zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. So wurde die Impella 2.5 häufiger bei non-AMI Patienten und die Impella CP häufiger bei AMI Patienten verwendet (Impella 2.5 58 % bei non-AMI, 35 % bei AMI; $p = 0,038$).

Eine Entwöhnung von der Impella gelang in 52,8 % aller Fälle. Eine Versorgung mittels extrakorporaler Lebensunterstützung (ECLS), vor oder während der Impella-Unterstützung erfolgte bei 18,9 % aller Patienten.

Bei der Eskalation der Therapie durch den Einsatz einer langfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung (mit LVAD) zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. So wurden 22,2 % der non-AMI Patienten und 5,7 % der AMI Patienten im Verlauf mit einem LVAD versorgt ($p = 0,020$). Die Zeit bis zur dauerhaften mechanischen Kreislaufunterstützung betrug im Durchschnitt 7,7 Tage.

Insgesamt konnte bei 2 Patienten der non-AMI Gruppe eine Herztransplantation durchgeführt werden ($p = 0,645$).

Hinsichtlich der Häufigkeit für Entwöhnung, Herztransplantation und ECLS-Unterstützung zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Die einzelnen Häufigkeiten können der untenstehenden Tabelle 3 entnommen werden.

	Gesamt (n=106)	Non-AMI (n=36)	AMI (n=70)	p
ECLS	20 (18,9 %)	7 (19,4 %)	13 (18,6 %)	1,000
Aufrüstung zu LVAD	12 (11,3 %)	8 (22,2 %)	4 (5,7 %)	0,020*
Zeit bis zum Upgrade (d)	7,7 (\pm 6,6)	7,8 (\pm 7,7)	7,5 (\pm 4,7)	0,954
Herztransplantation	2 (1,9 %)	2 (5,6 %)	0 (0 %)	0,645
Entwöhnung von Impella	56 (52,8 %)	20 (55,5 %)	36 (51,4 %)	0,163

Tabelle 3: Klinischer Verlauf und Aufrüstung zu längerfristigen Kreislaufunterstützungssystemen

Von allen eingeschlossenen Patienten überlebten 49 die ersten 30 Tage. Die 30-Tage-Mortalität lag somit bei 53,8 %.

Es zeigte sich ein Trend für eine höheres 30-Tage-Überleben in der non-AMI Gruppe nach Impella-Unterstützung. Die 30-Tage-Mortalität beträgt 47 % in der non-AMI Gruppe und 57 % in der AMI Gruppe ($HR = 1,674$; $p = 0,077$). Nach 90 bzw. 120 Tagen zeigte sich eine ähnliche Mortalität, mit 53 % in der non-AMI Gruppe und 60 % in der AMI Gruppe ($HR = 1,560$; $p = 0,110$).

In der Überlebenszeitanalyse zeigt sich eine 30-Tage-Überlebensrate von 51,3 % in der non-AMI Gruppe und 40,5 % in der AMI Gruppe ($p = 0,067$; Abbildung 7). Die 120-Tage-Überlebensrate beträgt 44,2 % in der non-AMI Gruppe und 36,6 % in der AMI-Gruppe ($p = 0,099$; Abbildung 8).

Die Zeit bis zum Versterben lag im Mittel bei 16 Tagen (non-AMI 16,5 Tage, AMI 16,3 Tage; $p = 0,983$).

Bei 14 Patienten (13 %) kam es zu einem Versterben auf Grund einer zerebralen Minderperfusion im Sinne eines hypoxischen Hirnschadens. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (non-AMI: 13,9 %, AMI: 12,9 %; $p = 0,743$).

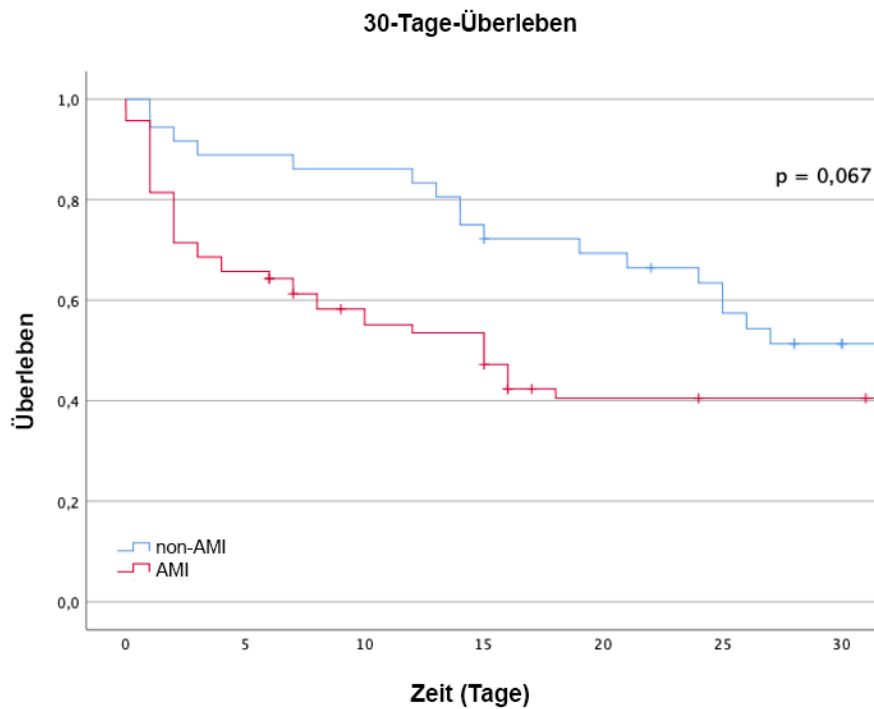


Abbildung 7: 30-Tage Überleben, non-AMI und AMI Gruppe im Vergleich

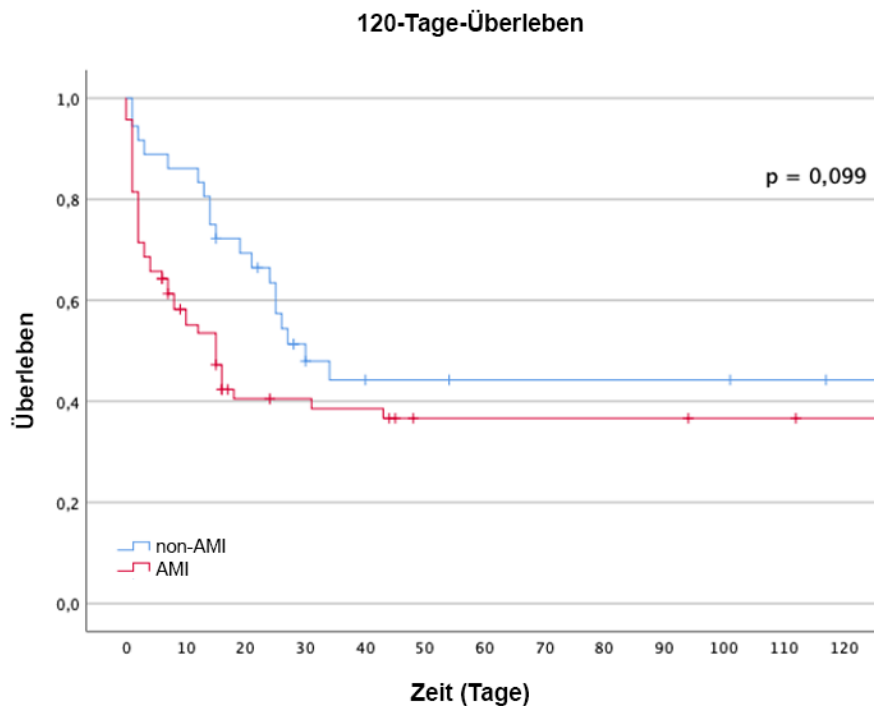


Abbildung 8: 120-Tage-Überleben, non-AMI und AMI Gruppe im Vergleich

Univariate und Multivariate Analyse

Mit der univariaten Analyse wurde untersucht, welche Variable der demographischen Faktoren und Vorerkrankungen einen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität hat.

Hier zeigte sich, dass Alter (HR 1,045; $p < 0,001$) und die Gabe von Katecholaminen vor Implantation der Impella (HR 3,046; $p = 0,017$) mit einem höheren Risiko für Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen assoziiert waren.

Die Parameter der Blutgasanalyse und die Laborwerte ergaben, dass initial sowohl ein erniedrigter pH-Wert (HR 0,046; $p = 0,001$) als auch ein erhöhtes Serumlaktat (HR 1,138; $p = 0,001$) univariate Prädiktoren für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität waren.

Es zeigte sich ein Trend, dass Reanimation (HR 1,602; $p = 0,076$), HFrEF (HR 2,181; $p = 0,071$), AMI als Ursache (HR 1,674; $p = 0,077$), Sepsis (HR 3,496; $p = 0,085$), eine mehrgefäß-koronare Herzerkrankung (HR 1,204; $p = 0,083$) sowie Zustand nach Bypass-Operation (HR 2,144; $p = 0,060$) Faktoren für eine höhere 30-Tage-Mortalität sind.

Im multivariaten Modell, bei dem unabhängigen Faktoren mit einem p -Wert $< 0,1$ aus der univariaten Analyse einbezogen wurden, zeigte sich, dass höheres Lebensalter mit einer HR von 1,051 ($p = 0,001$), Reanimation mit einer HR von 2,221 ($p = 0,035$) sowie erhöhtes Laktat mit einer HR von 1,127 ($p = 0,002$) für 30-Tage-Mortalität einhergeht.

Für Katecholamine vor Impella Implantation (HR 2,732; $p = 0,063$) sowie Zustand nach Bypass-OP (HR 2,476; $p = 0,075$) zeigte sich lediglich noch ein Trend.

Die einzelnen Modellvariablen, Hazard-Raten und Signifikanzen können der untenstehenden Tabelle 4 entnommen werden.

Parameter	Univariat		Multivariat	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Alter	1,045 (1,022-1,068)	<0,001***	1,051 (1,021-1,081)	0,001**
Geschlecht (w=0, m=1)	0,722 (0,422-1,411)	0,400		
Body Mass Index	1,009 (0,958-1,063)	0,725		
Reanimation	1,602 (0,952-2,697)	0,076	2,221 (1,057-4,666)	0,035*
Katecholamine pre	3,046 (1,215-7,631)	0,017**	2,732 (0,964-7,889)	0,063
Katecholamine peri	5,768 (0,798-41,693)	0,082		
OHCA	1,428 (0,768-2,654)	0,260		
HFrEF	2,181 (0,935-5,084)	0,071	2,220 (0,845-5,831)	0,106
AMI	1,674 (0,946-2,962)	0,077	1,540 (0,696-3,405)	0,287
Sepsis	3,496 (0,841-14,529)	0,085	2,162 (0,418-11,188)	0,358
Akutes Nierenversagen	1,209 (0,706-2,071)	0,490		
Hämodialyse bekannt	1,769 (0,706-4,431)	0,224		
Hämodialyse peri	1,254 (0,746-2,110)	0,393		
Arterielle Hypertonie	0,929 (0,547-1,578)	0,786		
Vorhofflimmern	1,198 (0,695-2,066)	0,515		
KHK	1,337 (0,707-2,529)	0,372		
n-Gefäß KHK	1,204 (0,976-1,485)	0,083	0,909 (0,690-1,198)	0,498
vorheriger AMI	1,066 (0,564-2,017)	0,843		
Z.n. Bypass	2,144 (0,967-4,751)	0,060	2,476 (0,911-6,729)	0,075
Z.n. Apoplex	0,825 (0,298-2,279)	0,710		
Diabetes mellitus	0,771 (0,421-1,410)	0,398		
Hyperlipidämie	0,660 (0,313-1,395)	0,277		
pAVK	0,830 (0,376-1,831)	0,644		
COPD	0,567 (0,226-1,422)	0,227		
Niereninsuffizienz	1,166 (0,684-1,989)	0,572		
pH	0,046 (0,007-0,297)	0,001**		
Laktat	1,138 (1,051-1,232)	0,001**	1,127 (1,046-1,213)	0,002**
Hb	1,002 (0,898-1,117)	0,977		
Bilirubin	0,987 (0,739-1,318)	0,931		
ASAT	1,000 (1,000-1,000)	0,354		
Kreatinin	1,040 (0,912-1,187)	0,554		
INR	0,890 (0,642-1,235)	0,486		
CRP	1,000 (0,964-1,037)	0,998		

Tabelle 4: Uni- und multivariate Regressionsanalyse von Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität

Grenzwerte der Laktatkonzentration

In der ROC-Analyse und der Berechnung des Youden-Index (0,345) aller Patienten ergab sich für das Serumlaktat nach 6 Stunden für einen Grenzwert von 2,95 mg/dl ($p = 0,004$) für die 30-Tage-Mortalität eine Sensitivität von 70,2 % und eine Spezifität von 64,3 %. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 9 dargestellt.

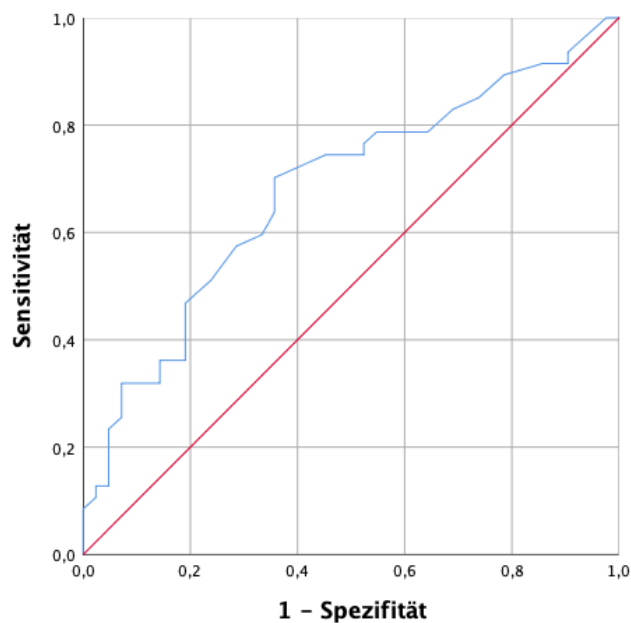


Abbildung 9: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 6 Stunden

Für das Serumlaktat nach 12 Stunden ergibt sich in der ROC-Analyse und nach Berechnung des Youden-Index (0,338) für einen Grenzwert von 4,3 mg/dl ($p = 0,008$) für die 30-Tage-Mortalität eine Sensitivität von 45,7 % und eine Spezifität von 88,1 %. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 10 dargestellt.

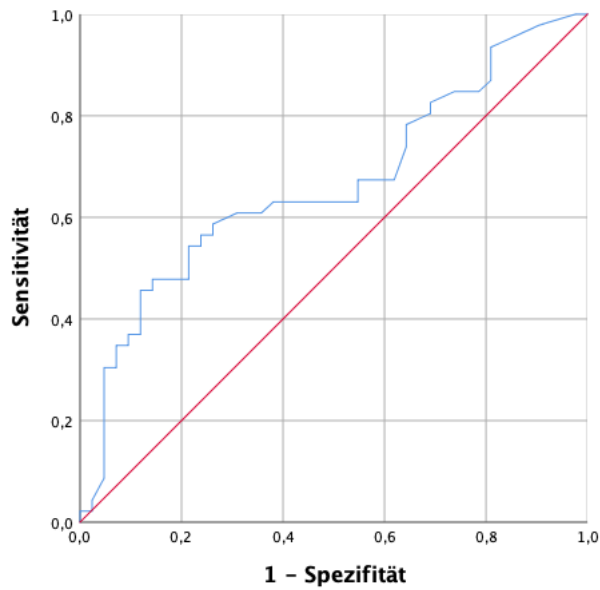


Abbildung 10: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 12 Stunden

Für das Serumlaktat nach 24 Stunden ergab sich in der ROC-Analyse und nach Berechnung des Youden-Index (0,378) für einen Grenzwert von 2,15 mg/dl ($p < 0,001$) für die 30-Tage-Mortalität eine Sensitivität von 68,0 % und eine Spezifität von 69,8 %. Die ROC-Kurve ist in Abbildung 11 dargestellt.

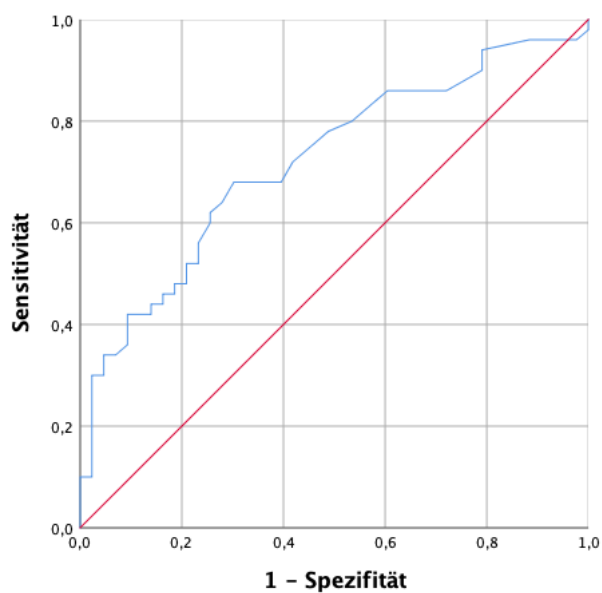


Abbildung 11: ROC-Kurve für Serumlaktat nach 24 Stunden

Für den initialen Serumlaktat Wert ergab die ROC-Analyse im Hinblick auf die 30-Tage-Mortalität kein aussagekräftiges Ergebnis ($p = 0,161$).

Um die Grenzwerte der individuellen Veränderungen des mittleren Serumlaktats im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu untersuchen, wurden für jeden Patienten Delta-Werte zwischen dem initialen Wert und den Werten 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Initiierung der Impella-Unterstützung berechnet.

In der ROC-Analyse sowie im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich keine ausreichende Signifikanz, um einen prädiktiven Grenzwert der individuellen Laktat-Veränderungen im Hinblick auf die 30-Tage-Mortalität abzuleiten.

3.4. Komplikationen

In 15,1 % der Fälle kam es zu Blutungen, meistens im Bereich der Zugangswege. Etwa die Hälfte davon waren schwere Blutungen mit einer relevanten Erniedrigung des Hämoglobinwertes und Transfusions-Indikation.

Erythrozyten Konzentrate (EK) wurden in 53,8 % aller Fälle transfundiert. In 17,9 % der Fälle wurde frisches-gefrorenes-Plasma substituiert.

Die mittlere Anzahl der transfundierten EK während Impella Support lag bei 2,6 (\pm 5,1), ohne Unterschied zwischen der non-AMI und der AMI Gruppe ($p = 0,809$). Die mittlere Anzahl der Transfusionen von frischem-gefrorenes-Plasma lag während Impella Support bei 1,1 (\pm 4,1), ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,690$).

Hinsichtlich des Auftretens von Blutungen und der Substitution von Blutprodukten zeigten sich keine Unterschiede zwischen der non-AMI und der AMI Gruppe.

Ein Re-Infarkt und ein hämorrhagischer Schlaganfall traten jeweils bei einem Patienten auf.

In 9 Fällen (8,5 %) kam es zu Beinischämien bedingt durch die arterielle Schleuse der Impella.

In drei Fällen kam es zu Wundheilungsstörungen. Insgesamt zeigte die Komplikationsrate keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

Die exakten Werte und Signifikanzen sind der untenstehenden Tabelle 6 zu entnehmen.

	Gesamt (n=106)	Non-AMI (n=36)	AMI (n=70)	p
Blutung	16 (15,1 %)	5 (13,9 %)	11 (15,7 %)	1,000
Schwere Blutung	8 (7,5 %)	1 (2,8 %)	7 (10 %)	0,260
EK-Transfusion	57 (53,8 %)	19 (52,8 %)	38 (54,3 %)	1,000
EKs während Impella (n)	2,6 (\pm 5,1)	2,4 (\pm 5,1)	2,6 (\pm 5,1)	0,809
FFP-Transfusionen	19 (17,9 %)	9 (25 %)	10 (14,3 %)	0,190
FFPs während Impella (n)	1,1 (\pm 4,1)	0,9 (\pm 1,8)	1,2 (\pm 4,9)	0,690
Re-Infarkt	1 (0,9 %)	0 (0 %)	1 (1,4 %)	1,000
Schlaganfall	1 (0,9 %)	0 (0 %)	1 (1,4 %)	1,000
Beinischämie	9 (8,5 %)	3 (8,3 %)	6 (8,6 %)	1,000
Wundheilungsstörung	3 (2,8 %)	0 (0 %)	3 (4,3 %)	0,549

Tabelle 5: Blutungen, Verabreichung von Blutprodukten und weitere Komplikationen

3.5. Zusammenfassung

Anhand der Basischarakteristika und klinischen Scores zeigte sich, dass beide Patientengruppen vergleichbar schwer erkrankt waren.

Unter Impella-Unterstützung fiel die Laktatkonzentration sowohl bei non-AMI als auch bei AMI Patienten als Ausdruck einer hämodynamischen Stabilisierung ab. Die Katecholamin-Dosierungen im Verlauf der Impella-Unterstützung blieben gleichzeitig stabil.

Die 30-Tage-Mortalität betrug 53,8 %. Es wurde in der non-AMI Gruppe ein Trend für eine geringere 30-Tage-Mortalität beobachtet. Aufrüstung zu LVAD wurde mit 22,2 % häufiger bei non-AMI Patienten im Vergleich zu 5,7 % bei AMI Patienten durchgeführt.

Zudem zeigte sich, dass erhöhte Laktat-Werte mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert waren. Weitere Parameter, die mit erhöhter 30-Tage-Mortalität assoziiert waren, waren höheres Alter sowie Reanimation.

4. Diskussion

Es ist bekannt, dass der kardiogene Schock trotz moderner Therapiemöglichkeiten mit hohen Mortalitätsraten von 40 – 50 % assoziiert ist [4, 11, 14].

Bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt als Ursache des kardiogenen Schocks kann eine temporärere mechanische Kreislaufunterstützung zur hämodynamischen Stabilisierung eingesetzt werden [4, 7, 54].

Unbekannt war, ob auch bei den Patienten, bei denen eine nicht akut ischämische Ursache des kardiogenen Schocks vorliegt (ohne akute Interventionsmöglichkeit eines potenziell reversiblen Ereignisses, wie bspw. Revaskularisation), der Einsatz eines temporären mechanischen Unterstützungssystems zu einer hämodynamischen Stabilisierung führt und als Überbrückung bis zur finalen Therapie verwendet werden kann.

Der Einsatz von pVAD beim kardiogenen Schock ohne AMI wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht.

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei non-AMI Patienten wurde mittels pVAD, wie zum Beispiel einer Impella-Pumpe, eine vergleichbare hämodynamische Stabilisierung erreicht wie bei AMI Patienten [79].
2. pVAD eignete sich bei Patienten, bei denen sich die Herzfunktion nicht erholte, als Überbrückung zu einer Therapie mittels langfristiger Kreislaufunterstützung (wie bspw. LVAD) oder sogar Herztransplantation [79].
3. Erhöhte Laktat-Werte sowie eine stattgehabte Reanimation waren Prädiktoren für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität.
4. Es zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf Überleben zwischen Patienten im non-AMI und AMI-bedingtem kardiogenen Schock [79].

4.1. Basischarakteristika

Beide Patientengruppen, die non-AMI und die AMI Gruppe, wiesen mehrheitlich ähnliche Basischarakteristika auf. Da die Einteilung auf Grund der Ätiologie des kardiogenen Schocks vorgenommen wurde, zeigten sich jedoch einzelne Unterschiede. Die non-AMI Gruppe war eine heterogene Gruppe, die aus Patienten mit chronisch ischämischen und akuten oder chronischen nicht-ischämischen Kardiomyopathien gebildet wurde [79].

Die Patienten in der non-AMI Gruppe waren im Mittel mit etwa 60 Jahren jünger als die Patienten in der AMI Gruppe mit 67 Jahren. Dies kann zum Teil an Patienten mit angeborenen Kardiomyopathien oder akuter Myokarditis in der non-AMI Gruppe liegen. Diese Erkrankungen können bereits in jüngeren Jahren zu einer relevanten Einschränkung der LV Funktion führen. Auch in der CardShock Studie zeigte sich ein Altersunterschied zwischen den beiden Patientengruppen, mit im Mittel 68 Jahren bei non-AMI Patienten und 62 Jahren bei AMI Patienten [10].

Die Zahl der reanimierten Patienten war in beiden Gruppen ähnlich und wie klinisch zu erwarten war, ging eine stattgehabte Reanimation mit einer höheren 30-Tage-Mortalität einher. Weitere Unterschiede waren die Prävalenz von Vorhofflimmern sowie die Versorgung der Patienten mit Herzschrittmachern oder implantierbaren Kardioverter-Defibrillator-Systemen. Dies ist ebenfalls auf die Genese der Erkrankung zurückzuführen. Bei den non-AMI Patienten besteht zum Teil schon eine chronische Herzinsuffizienz, bevor es zu einer akuten oder subakuten Verschlechterung mit Ausprägung eines kardiogenen Schocks kommt. So sind entsprechende primär- oder sekundärprophylaktische Maßnahmen, wie die Versorgung mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator, bereits erfolgt. Bei den chronisch herzinsuffizienten non-AMI Patienten bildet sich der kardiogene Schock zum Teil auf dem Boden einer bereits vorbestehenden hochgradig reduzierten LV-Funktion aus. So erklärt sich ebenfalls, dass in Folge einer chronischen Volumenbelastung der Vorhöfe auch die Prävalenz von Vorhofflimmern bei diesen Patienten erhöht war. Tritt der kardiogene Schock in Folge eines nicht-ischämischen Akutereignisses, wie eine fulminante Myokarditis oder eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie auf, ist die Prävalenz von Begleiterkrankungen geringer. Bei den AMI Patienten ist bei einem Anteil der Patienten davon auszugehen, dass vor dem Akutereignis, im Sinne eines STEMI oder NSTEMI, noch keine Funktionseinschränkung des Herzens vorlagen oder bekannt waren.

Die im Vergleich in der AMI Gruppe erhöhte Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung erklärt sich ebenfalls durch die Gruppeneinteilung.

Um den Schweregrad der Erkrankung quantifizierbar zu machen, wurden die klinischen Scores SOFA und APACHE II verwendet. Hier zeigte sich ein ähnlich kritischer Krankheitszustand, obwohl die Ursache des kardiogenen Schocks und die Interventions- und Therapiemöglichkeiten der Patienten beider Gruppen sich unterschieden. Zusammengefasst war die Mortalitätswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen vergleichbar [79].

4.2. Hämodynamische Stabilisierung von Patienten mit non-AMI-bedingtem kardiogenen Schock durch den Einsatz eines pVAD

In dieser Arbeit zeigte sich bei non-AMI Patienten im kardiogenen Schock bei konstanten Katecholamin-Dosierungen eine vergleichbare hämodynamische Stabilisierung mittels pVAD, wie zum Beispiel einer Impella-Pumpe, wie bei AMI-Patienten [79].

Obwohl eine unterschiedliche Ätiologie des kardiogenen Schocks vorliegt, sind die hämodynamischen Effekte, die zur Schockspirale führen, in beiden Patientengruppen vergleichbar. Ein verminderter Auswurf sowie erhöhte ventrikuläre Füllungsdrücke führen zu einer fortschreitenden Einschränkung der Koronarperfusion, der myokardialen Kontraktilität und zu einer weiteren Reduktion des Schlagvolumens. Hierdurch entsteht eine Minderperfusion von Endorganen und Gewebe, was wiederum zu einer Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren führt. Diese können den Stoffwechsel weiter beeinträchtigen und durch systemische Vasodilatation den kardiogenen Schock und das Kreislaufversagen weiter verschlimmern.

Diese Prozesse können sich akut, beispielsweise als Folge eines AMI, bei akuter Myokarditis oder bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, oder subakut auf dem Boden einer bereits bestehenden chronischen Herzinsuffizienz entwickeln.

Um die Effektivität der Impella Unterstützung zu untersuchen, wurde in dieser Studie, analog zu vielen anderen Studien im Bereich Schock, das Serumlaktat als Biomarker für das Ausmaß des Krankheitsgeschehens und der Gewebe-Minderperfusion verwendet.

In den Heartfailure Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) sowie in der IABP-SCHOK II Studie werden erhöhte Serumlaktat Werte über 2 mmol/L als Diagnose- bzw. Einschlusskriterium für Patienten im kardiogenen Schock verwendet [4, 7].

Durch verminderte Gewebe- und Koronar-Durchblutung kommt es zu einem Zustand der Hypoxie, so dass anaerobe Stoffwechselprozesse zur Energiegewinnung genutzt werden. Diese sind jedoch nur kurzfristig suffizient. Es kommt zu einer Akkumulation des Stoffwechselproduktes Laktat. Der vermehrte Anfall von Laktat hat wiederum einen Einfluss auf die pathophysiologischen Prozesse. So kommt es zu einer Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts, der Laktatazidose, welche sich weiter negativ auf den Verlauf der Gewebsschädigung auswirkt [80].

Bei Patienten im kardiogenen Schock als Folge eines akuten Myokardinfarktes sind erhöhte Laktat-Werte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [10, 81].

Einer Studie von Gatién et al zu Folge, war ein kardiogener Schock bei venösen Laktat-Werten unter 2,2 mmol/L unwahrscheinlich. Es ergab sich hierfür ein hoher negativ-prädiktiver Wert von 96 % und eine Spezifität von lediglich 46 %, da erhöhte Werte unterschiedliche Ursachen haben können [82].

Aktuell wird diskutiert, ob erhöhte Laktat-Level nur als Folge einer Minderperfusion und daraus resultierendem Gewebeuntergang auftreten oder eher als Ausdruck einer veränderten Gesamtstoffwechsellage zu sehen sind. Hier wäre die Rolle des Laktat-Spiegels ohne Berücksichtigung weiterer klinischer Aspekte fraglich [83].

Auch die Katecholamintherapie hat einen Einfluss auf den Laktat-Spiegel. Vasopressoren, wie sie häufig therapeutisch im kardiogenen Schock verwendet werden, können den Laktat-Spiegel erhöhen [83].

Jansen et al. konnten zeigen, dass im Notfallmedizinischen Kontext der Laktat-Spiegel unabhängig von anderen klinischen Zeichen als prognostischer Faktor für die Mortalität verwendet werden kann [84]. Aktuelle Studien zeigten ebenfalls, dass die initiale Laktat-Konzentration bei reanimierten Patienten einen Prädiktor für das Überleben darstellt. Der Abfall des Laktat-Spiegels war zudem mit einem guten neurologischen Ergebnis nach Reanimation assoziiert [85].

Auch bei Patienten mit ventrikulären Unterstützungssystemen hat die Laktat-Konzentration als prognostischer Marker eine hohe klinische Bedeutung [83].

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass ein erhöhter Laktat-Wert bei Patienten mit kardiogenem Schock und Impella Unterstützung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Dies zeigte sich in der multivariaten Regressions-Analyse von Prädiktoren für die 30-Tage-Mortalität. Eine rasche Stabilisierung der Hämodynamik ist somit für ein positives Ergebnis wichtig. Ein abwartendes Verhalten und ein verzögerter Beginn der pVAD Unterstützung könnte mit einem schlechten Ergebnis einhergehen. Um den richtigen Zeitpunkt zum Beginn einer pVAD Unterstützung herauszufinden, sind jedoch neben klinischen Zeichen sowie laborchemischen Parametern des kardiogenen Schocks auch Nebenerkrankungen, wie beispielsweise eine Sepsis, zu berücksichtigen. Die Ergebnisse des SHOCK Registers sowie der TRIUMPH Studie zeigten, dass eine Leukozytose, im Sinne einer Infektion oder Sepsis, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren [86, 87].

Eine exakte klinische sowie apparative Evaluation der Gesamtsituation ist also weiterhin die beste Methode, um zu entscheiden, ob ein Patient pVAD benötigt oder nicht. Jedoch kann die Verlaufskontrolle des Laktat-Spiegels ggf. einen Hinweis liefern, ob der Patient von pVAD profitiert.

In der Therapie des kardiogenen Schocks spielen Katecholamine und inotrope Substanzen eine entscheidende Rolle. Jedoch sind sie auch mit erhöhter Rate an Komplikationen durch Arrhythmien, Organ-Minderperfusion oder erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch assoziiert [2, 88]. Deshalb sollten Katecholamine immer in so niedrigen Dosierungen wie möglich verwendet werden. Bei AMI Patienten im kardiogenen Schock nach PCI sind höhere Katecholamin-Dosierungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [89]. Patienten mit nicht-ischämischer Genese des kardiogenen Schocks sprechen weniger gut auf eine konventionelle Katecholamin-Therapie an als Patienten mit ischämischem kardiogenem Schock, da durch die limitierte myokardiale Reserve nur ein geringer Zuwachs an Inotropie erreicht werden kann [90]. Der erhöhte myokardiale Sauerstoffbedarf durch inotrope Substanzen könnte bei diesen Patienten ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Überleben haben [91].

In dieser Studie zeigte sich im zeitlichen Verlauf, trotz oft progredientem oder letalem Krankheitsverlauf, im Mittel keine Veränderung der benötigten Katecholamin-Dosierungen. Eine Reduktion der benötigten Katecholamin-Dosierungen nach Implantation der Impella konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Eine mögliche Schlussfolgerung aus dieser Beobachtung ist, dass die konservative Therapie mittels Katecholaminen, je nach Ätiologie, neben dem Einsatz von pVAD weiterhin ein notwendiger Bestandteil in der Therapie des kardiogenen Schocks ist. Jedoch kann pVAD Einsatz ggf. eine Dosissteigerung im Verlauf verhindern und adverse Effekte der Katecholamintherapie kompensieren. So könnte der Einsatz einer Impella nützlich sein, um Komplikationen, wie beispielsweise die verminderte Endorgan-Perfusion auf Grund von Vasopressoren, wie Noradrenalin, zu reduzieren.

Entgegen der Beobachtung in anderen Studien zeigte die Höhe der Katecholamin-Dosis in der multivariaten Analyse keine Assoziation mit erhöhter Mortalität.

Dies kann an dem zunächst abwartenden konservativen Therapieversuch bei Patienten im nicht-AMI-bedingten kardiogenen Schock liegen. Meistens wurden bereits hohe Katecholamin-Dosierungen verwendet, bevor zusätzliche invasive Therapie, wie der Einsatz von pVAD, erwogen wurde. So kann keine Assoziation zwischen Mortalität und Katecholamin-Dosis beobachtet werden. Bei den non-AMI Patienten wurden sowohl Noradrenalin als auch Dobutamin häufiger bereits vor Implantation der Impella verwendet als bei den AMI Patienten (91 % zu 78 % bei Noradrenalin und 56 % zu 43 % bei Dobutamin).

Wie anhand der Gruppeneinteilung und der aktuellen klinischen Praxis zu erwarten war, zeigt sich ein Trend zu häufigerem Einsatz von Dobutamin in der non-AMI Gruppe, da die unerwünschten Effekte auf Grund eines erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei akut-ischämisch-bedingtem kardiogenen Schock den Nutzen überwiegen würden.

Die Effektivität der Impella im kardiogenen Schock wurde bereits im Vergleich zur langen Zeit genutzten intraaortalen Ballonpumpe (IABP) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass auf Grund der von der IABP abweichenden Funktionsweise, mittels Impella eine Verbesserung des Herz-Zeit-Volumens erreicht wurde. So zeigte die prospektive ISAR-SHOCK Studie, dass die Impella 2.5 bessere hämodynamische Stabilisierung bot als die IABP [92].

Das EUROSHOCK-Register kam zu einem ähnlichen Ergebnis, es zeigte sich jedoch auch hier eine weiterhin hohe 30-Tage-Mortalität trotz eines beobachteten Abfalls des Laktat-Spiegels und ebenfalls beobachteten hämodynamischen Stabilisierung [93].

Eine Meta-Analyse von verschiedenen Studien zum Thema pVAD von Thiele et al. zeigte, dass der Einsatz der Impella zu einem Anstieg des MAP bei konstantem CI führte [94].

Der Einsatz der Impella führt zu einer direkten Entlastung („Unloading“) des linken Ventrikels und hierüber zu einer Steigerung des MAP zusätzlich zum verbliebenen Auswurf des Herzens [92, 95, 96]. Die Entlastung des Herzens führt zu einer Reduktion der ventrikulären Wandspannung und hierüber zu einem geringeren Sauerstoffbedarf. Diese Effekte zeigen sich unabhängig von der Pathogenese des kardiogenen Schocks und unabhängig von Akutinterventionen, wie der PCI beim AMI, so dass der Einsatz von pVAD die Erholung des geschädigten Myokards unterstützt [95, 97, 98]. Der Einsatz eines pVAD könnten insbesondere beim akuten nicht-ischämisch-bedingten kardiogenen Schock in Folge einer fulminanten Myokarditis oder einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie einen positiven Effekt haben, da so Katecholamine gespart werden können, und eine akute Phase auch ohne Intervention überwunden werden kann.

Auch wenn eine langfristige Erholung der LV-Funktion ausbleibt, kann der Einsatz von pVAD so lange Kreislaufunterstützung leisten, bis eine langfristige Versorgung mit LVAD oder sogar Herztransplantation möglich ist [79].

Eine mögliche Besonderheit, welche im Vergleich zum AMI häufiger Patienten im nicht-ischämisch-bedingten kardiogenen Schock betrifft und welche beim erfolgreichen pVAD-Einsatz wichtig sein könnte, ist das biventrikuläre Herzversagen [99]. Um Rechtsherzversagen rechtzeitig zu identifizieren und hierauf zu reagieren, kann eine Druckmessung mittels Pulmonalkatheter und eine hierüber gesteuerte Katecholamin- und Volumentherapie notwendig sein. So können der richtige Zeitpunkt zur Therapieeskalation und die Notwendigkeit einer biventrikulären mechanischen Kreislaufunterstützung identifiziert werden [100, 101].

4.3. Klinischer Verlauf von Patienten mit non-AMI-bedingtem kardiogenen Schock unter dem Einsatz eines pVAD

In dieser Arbeit zeigte sich, dass auch Patienten im kardiogenen Schock ohne AMI als Ursache mittels Impella stabilisiert werden können, bis sich die linksventrikuläre Funktion erholt hat oder eine LVAD-Implantation oder Herztransplantation möglich ist [79]. Dennoch zeigt sich in beiden Patientengruppen eine hohe Mortalität.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen eine vorherige, retrospektive Analyse des Einsatzes des Impella CP bei Patienten mit nicht-akut-ischämischen kardiogenem Schock der Universität Würzburg. Maniuc et al. kamen zu dem vergleichbaren Ergebnis, dass der Impella-Einsatz auch bei Patienten im kardiogenen Schock ohne AMI als Ursache (in dieser Studie als Patienten mit nicht-akut-ischämischem kardiogenen Schock bezeichnet) von dem Einsatz der Impella als therapeutische Option im Sinne einer „Bridge to recovery“ profitieren können [102].

In den ESC-Guidelines von 2016 findet kurzfristige Kreislaufunterstützung mittels pVAD auch als „Bridge to decision“ oder „Bridge to bridge“ Erwähnung und kann ausgewählten Patientengruppen nützen [7].

Eine retrospektive Analyse von 24 Patienten mit akut-dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz, welche die chirurgisch eingebrachte Impella 5.0 als Überbrückung bis zur LVAD-Therapie, Herztransplantation oder klinischen Besserung erhalten hatten, kommt zu dem Schluss, dass der Einsatz der Impella in dieser Patientengruppe geeignet ist [103].

Die zuvor beschriebenen Erkenntnisse im Hinblick auf eine hämodynamische Stabilisierung konnten bisher jedoch nicht auf ein verbessertes Überleben reproduziert werden.

So zeigte sich kein 30-Tage-Überlebensvorteil der perkutanen mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme, wie der Impella, im Vergleich zur IABP [104]. Weitere Studien kamen sogar zu dem Ergebnis, dass der Einsatz der Impella mit höheren Komplikationsraten einhergeht als der Einsatz der IABP und dass eine genauere Auswahl des Patientenkollektivs notwendig ist, um komplikationsreichen oder frustranen Einsatz von pVAD zu vermeiden [105].

Indirekte Hinweise auf ein verbessertes Überleben gab eine kleine, retrospektive Studie mit 47 Patienten, wo jedoch die Mehrheit der Patienten einen post-operativen kardiogenen Schock hatte. Hier zeigte sich eine Mortalität von 25 % in einem Patientenkollektiv, welches auf Grund der Schwere der Erkrankung eine Mortalität von etwa 50 % erwarten ließ. Dies ist jedoch eine verhältnismäßig kleine Fallzahl und ein sehr spezielles Kollektiv, welches nicht

verallgemeinerbar ist, da es sich hauptsächlich um Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen handelte und der Mortalitätsvorteil lediglich retrospektiv vergleichend evaluiert wurde [106].

In der vorliegenden Arbeit handelte es sich um ein schwer erkranktes Patientenkollektiv. Sowohl die non-AMI als auch die AMI Gruppe zeigten einen ähnlich ausgeprägten Schweregrad des Schocks [79]. Anhand der initial ermittelten klinischen Scores, dem APACHE II und dem SOFA Score, ließ sich die Mortalität der Patientengruppe abschätzen.

Im Mittel liegt bei dem Patientenkollektiv ein APACHE II Score von 20 vor. Dies würde einer geschätzten Mortalität von 40 % entsprechen [77]. Innerhalb der non-AMI Gruppe war der APACHE II Score retrospektiv betrachtet ein guter Prädiktor der 30-Tage-Mortalität.

Da bei den AMI Patienten zum Teil erst im weiteren Verlauf die maximale Ausprägung des kardiogenen Schocks auftrat, liegt die Mortalität in dieser Studie mit etwa 54 % über der durch den APACHE II Score geschätzten Sterblichkeit. Sie ist jedoch mit der beobachteten Mortalität beim AMI-bedingten kardiogenen Schock in anderen Studien vergleichbar. So zeigte sich im EUROSHOCK-Register eine 30-Tage-Mortalität von 64,2 % [93].

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die hohe Mortalität in diesem Patientenkollektiv hatte, ist die hohe Mortalität innerhalb der ersten 48 Stunden. Nach 48 Stunden waren bereits 23 Patienten und somit 21,7 % verstorben. Dies waren bereits mehr als ein Drittel aller Todesfälle des beobachteten Patientenkollektivs.

Hier spielte unter anderem eine Rolle, dass die Hälfte der Patienten innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses reanimiert wurden. Auch wenn ein Wiedereinsetzen eines spontanen Kreislaufes erreicht werden konnte, kam es oft zu hypoxischen irreversiblen Hirnschädigungen, welche zwangsläufig zu einer Therapielimitation bzw. zur Einstellung der Therapie führten. Wenn man nun die Werte und Ergebnisse dieser Patienten und der Patienten, welche tatsächlich von einer Kreislaufunterstützung profitieren können, gemeinsam betrachtet, führt dies zu einer negativen Verzerrung der Ergebnisse. Zudem sollte die Impella möglichst frühzeitig eingesetzt werden, da sonst die sich selbst verschlimmernden Prozesse der oben beschriebenen Schockspirale bereits ablaufen und nur schwer durchbrochen werden können.

Die hohe Mortalität in der initialen Phase des kardiogenen Schocks wird auch in verschiedenen anderen Studien beschrieben und stellt eine der größten Herausforderungen dar. So zeigte die TRIUMPH Studie eine Mortalität von etwa 20 % bei Patienten im kardiogenen Schock innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden [87]. Diese Ergebnisse lassen sich somit auch in dieser Studie reproduzieren.

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass höheres Alter mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der CardShock Studie, wo ebenfalls ein Zusammenhang zwischen höherem Alter und erhöhter Mortalität gezeigt wurde [10].

In der non-AMI Gruppe zeigte sich ein Trend zu einer geringen 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu der AMI Gruppe. Dieser Trend zeigte sich, obwohl diese Patientengruppe von keiner akuten Intervention, wie der frühen PCI bei AMI, profitieren konnten.

Neben dem pVAD Einsatz spielt ebenfalls die stationäre Aufnahme und Rekompensation der Patienten eine entscheidende Rolle. Ohne pVAD bestünde möglicherweise nicht die notwendige Zeit und die notwendige Aufrechterhaltung der Organperfusion, um eine Verbesserung des Allgemeinzustandes durch weitere Therapien zu erreichen. Es könnte in weiteren Studien untersucht werden, ob die Impella, bspw. über die Reduktion der pulmonal-venösen Stauung oder durch eine Verbesserung der renalen Perfusion und somit einer verbesserten Nierenfunktion, auch ohne Möglichkeit einer Akut-Therapie im Sinne einer Koronarintervention, zu einer Verbesserung beitragen kann. Diese möglichen Ansätze und Zusammenhänge wurden bereits in einem Case-Report von Ise et al. und im Rahmen einer Studie von Flaherty et al. zum Thema hoch-Risiko-PCI mit Impella Unterstützung beschrieben [107, 108].

Insgesamt war die beobachtete Komplikationsrate geringer als in anderen Studien zum Thema pVAD. Beinischämien kamen deutlich weniger häufig vor als bei vergleichbaren Register-Studien, deren Ergebnisse eine Studie von Werdan et al. zusammenfasst [88]. Die Häufigkeit schwerer Blutungen lag mit 8 Fällen bei 7,5 %. Der Transfusionsbedarf war erwartungsgemäß hoch. Mehr als die Hälfte aller Patienten haben Erythrozyten-Konzentrate im Verlauf erhalten, wobei etwa 2,6 EK während Impella-Unterstützung und etwa 1,2 EK innerhalb von 48 Stunden transfundiert wurden. Dies kann neben der Blutungskomplikation auch an einer durch die Impella verursachten Hämolyse liegen. Die mechanische Beanspruchung der Erythrozyten ist bei der axialen Schraubepumpe des Impella-Devices ausgeprägter als bei anderen pVAD-Systemen, wie beispielsweise der IABP. Die geringe Komplikationsrate lässt sich auch auf die engmaschigen Kontrollen auf der Intensiv-Station zurückführen. Mögliche Komplikationen, wie Blutungen oder Beinischämien, lassen sich durch regelmäßige klinische, sonographische und laborchemische Kontrollen frühzeitig erkennen und somit verhindern. Auch die im Verlauf wachsende Erfahrung im Umgang mit den Devices sowie der vermehrte Einsatz von arteriellen Verschlussystemen nach Explantation des pVAD sorgen für eine Verringerung der Komplikationsrate. Diese regelmäßige und engmaschige Kontrolle ist bei der Verwendung von

pVAD für einen optimalen Nutzen bei reduzierten Risiken und möglichst geringen Komplikationen unverzichtbar.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob auch Patienten ohne AMI-bedingten kardiogenen Schock von dem Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützung mittels Impella profitiert haben. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der Impella auch in dieser Patientengruppe sicher ist und eine hämodynamische Stabilisierung, im Sinne eines Laktat-Abfalls, erzielt werden konnte [79].

Allerdings war die Mortalität auch in diesem Patientenkollektiv hoch, so dass neue Strategien bei der Behandlung des kardiogenen Schocks und insbesondere im Bereich des kardiogenen Schocks ohne AMI notwendig sind.

Der bisherige Einsatz von pVAD im kardiogenen Schock scheint noch keine ausreichende Strategie zu sein, da bisher, trotz hämodynamischer Stabilisierung, zunehmender Sicherheit und nachgewiesener Machbarkeit des Verfahrens, in keiner großen randomisierten kontrollierten Studie ein Überlebensvorteil für Patienten, die ein pVAD erhielten, gezeigt werden konnte.

Neben der Identifikation des geeigneten Patienten könnte der richtige Zeitpunkt der Initiierung der Impella-Unterstützung einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis haben. Im Zusammenhang mit dem kardiogenen Schock zeigt sich, dass bereits gering erhöhte Laktatspiegel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.

Befindet sich der Patient bereits in der sogenannten Schockspirale ist es schwer, diese zu durchbrechen.

Gerade vor dem Hintergrund der in dieser Studie beobachteten niedrigen Impella-Device assoziierten Komplikationsrate kann ein früherer Einsatz von pVAD einen zusätzlichen Nutzen bieten.

Jedoch sollten vergebliche invasive Maßnahmen, wie eine zu frühe, zu späte oder vergebliche Implantation eines pVAD, sowohl aus Patientenperspektive als auch aus wirtschaftlicher und organisatorischer Sicht vermieden werden.

Diese Studie zeigt, dass auch non-AMI Patienten, ohne therapeutischen Ansatz wie der PCI, mittels Impella stabilisiert werden konnten. Ziel war einerseits die Erholung der LV-Funktion bei Patienten mit akuter nicht-ischämischer Herzinsuffizienz und andererseits die Überbrückung bis zur Versorgung mittels LVAD oder Herztransplantation bei Patienten, bei denen keine Reversibilität der myokardialen Schädigung zu erwarten war [79].

Die positiven Effekte sind sowohl bei non-AMI als auch bei AMI Patienten durch das Entlasten des LV mittels Impella, die Reduktion der Wandspannung und Steigerung des Schlagvolumens zu erklären [79].

Ein möglicherweise vergleichbarer Ansatz eines frühen Einsatzes von pVAD wird gerade bei AMI Patienten in einer groß angelegten multizentrischen Studie untersucht. Kapur et al. untersuchen, ob ein frühes „LV-Unloading“ mittels Impella vor PCI bei STEMI Patienten zu einem verbesserten Ergebnis führt [109]. Neben der hämodynamischen Stabilisierung liegt bei der Studie ein erhoffter positiver Effekt in der erwarteten Entlastung des LV und damit einer verminderten Wandspannung und in Folge einer verbesserten Kollateralperfusion und einem geringeren Infarktareal. Dieser Mechanismus wäre ebenfalls für Patienten mit einem akuten nicht-ischämischen Ereignis im Rahmen einer fulminanten Myokarditis oder bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie eine sinnvolle Therapieoption. Bei non-AMI Patienten könnte eine frühe mechanische hämodynamische Unterstützung vor maximaler konservativer Therapie mittels Katecholaminen einen möglichen Ansatz zu einem verbesserten Ergebnis liefern.

Neben der hämodynamischen Stabilisierung und mit dem Ziel der myokardialen Erholung und Entwöhnung vom pVAD ist ein weiterer Vorteil die Möglichkeit zur Überbrückung zur Aufrüstung auf längerfristige mechanische linksventrikuläre Unterstützung, wie LVAD, oder die Überbrückung bis zu einer möglichen finalen Therapie mittels Herztransplantation. Dies konnte besonders in der non-AMI Gruppe beobachtet werden [79].

Insgesamt zeigte sich, dass die Impella bei Patienten im kardiogenen Schock ohne AMI einen vergleichbaren Effekt hatte und ein vergleichbarer Outcome beobachtet werden konnte, wie bei Patienten mit AMI als Ursache [79].

Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Fokus neben den AMI Patienten auch auf die non-AMI Patienten gerichtet werden sollte, da auch in dieser Patientengruppe der frühere Einsatz von mechanischer Kreislaufunterstützung mit pVAD, die daraus resultierende hämodynamische Stabilisierung, das Einsparen von Katecholaminen sowie die Möglichkeit einer Überbrückung einen positiven Effekt haben kann.

In folgenden, prospektiv angelegten und randomisierten Studien, die den Fokus mehr auf die Patienten im nicht-ischämischen kardiogenen Schock legen, sollten diese Beobachtungen genauer untersucht werden.

Die wachsende klinische Erfahrung, die sinkende Rate an schwerwiegenden Komplikationen sowie der technische Fortschritt im Bereich pVAD könnten in Zukunft eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit bieten, so dass möglicherweise die Häufigkeit schwerwiegender und letaler Krankheitsverläufe reduziert werden kann.

4.5. Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Zum Teil hat sie deskriptive Elemente, wie eine Register-Studie, und zum Teil auch Charakteristika einer Fall-Kontroll-Studie, da zwei Patientengruppen miteinander verglichen werden.

Die Wahl des Studiendesigns wurde vor allem wegen der geringen Häufigkeit des Impella-Einsatzes bei Patienten, die nicht ein akutes Koronarsyndrom als Ursache des kardiogenen Schocks hatten, getroffen. Hier hatte die klinische Erfahrung der letzten Jahre gezeigt, dass es oft individuelle Entscheidungen und Therapieversuche sind, wenn eine Impella im kardiogenen Schock bei non-AMI Patienten angewendet wird [7].

Es wurden deskriptiv alle Fälle in die Studie aufgenommen, bei denen eine Impella 2.5 oder eine Impella CP im kardiogenen Schock verwendet wurde und die krankheitsverlauf- und patientenbezogenen Informationen in einer Datenbank zusammengetragen und statistisch aufgearbeitet.

Ziel war es, eine möglichst exakte Beschreibung und Analyse des Impella-Einsatzes in der Klinik zu erstellen und möglichst viele der zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Informationen mit einfließen zu lassen.

Die Wahl der retrospektiv erhobenen Parameter orientierte sich hier an den großen Register-Studien zum kardiogenen Schock, wie der SHOCK Studie, der CardShock Studie oder der IABP-Shock II Studie [4, 10, 17].

Die Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen non-AMI und AMI erfolgte anhand des initialen Herzkatheter Befundes. Patienten ohne akuten Interventionsbedarf in der Herzkatheter-Untersuchung oder ohne Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung wurden der non-AMI Gruppe zugeordnet.

So setzte sich die non-AMI Gruppe aus sehr heterogenen Krankheitsbildern mit einer Mischung aus DCM, ICM und HCM zusammen. Diese waren meistens in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und zudem zum Teil in einem akut dekompensierten Zustand. Die AMI Gruppe ist die Gruppe von Patienten, die einen STEMI oder NSTEMI mit PCI als Ursache des kardiogenen Schocks hatten. In den bisherigen Studien zum Thema pVAD wurde die Patientengruppe mit linksventrikulärer Dysfunktion in Folge eines AMI auch auf Grund ihrer Homogenität oft untersucht [88].

Zunächst ist die Aussagekraft der Studie wegen des Studiendesigns eingeschränkt, da es vor allem vergleichend-deskriptiven Charakter hat.

So gibt es keine speziellen zuvor definierten Ausschlusskriterien, um Verzerrungen, beispielsweise durch Komorbiditäten oder zusätzliche Therapiemaßnahmen, zu verhindern.

Die Datensätze waren auf Grund des retrospektiven Studiendesigns nicht bei allen Patienten vollständig. Es wurden also auch Fälle mit unvollständigen Informationen in den Datensatz aufgenommen. Dieses Vorgehen bietet ebenfalls ein hohes Fehlerpotential, da wichtige Informationen bei fehlender oder schwer zugänglicher Dokumentation nicht in die Auswertung mit Einfließen konnten.

Der Goldstandard einer prospektiven randomisierten-kontrollierten Studie ist im intensivmedizinischen Kontext und insbesondere bei Patienten im kardiogenen Schock oft an strenge Reglementierungen gebunden. Diese sind notwendig, damit die Studien den ethischen und wirtschaftlichen Ansprüchen der guten wissenschaftlichen Praxis entsprechen. Besonders bei invasiven Therapieoptionen, für die es noch keine aussagekräftigen Langzeitdaten gibt, sollte auf Grund ihres potenziell hohen Komplikationsrisikos ein besonders hoher Anspruch an das Studiendesign gestellt werden. Diese Hürde gilt es für zukünftige Studien in diesem Bereich zu überwinden.

Eine weitere Einschränkung der Studie stellt die vergleichsweise geringe Anzahl an non-AMI Patienten dar. Von insgesamt 106 Patienten konnten nur 36 Patienten der non-AMI Gruppe zugeteilt werden. In der AMI Gruppe waren hingegen 70 Patienten. Hier spielte eine Rolle, dass Patienten im non-AMI kardiogenen Schock weniger häufig mit Impella behandelt wurden. Dies lag daran, dass der Nutzen von pVAD, wie der Impella, bei non-AMI Patienten anhand der vorbestehenden Studienlage noch unklar war und dass die Hürde einen zusätzlichen invasiven Eingriff durchzuführen bei non-AMI Patienten größer war als bei AMI Patienten, die bereits standardmäßig eine invasive Diagnostik und Therapie im Herzkatheter-Labor erhielten.

So ist ein direkter Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen durch die unterschiedliche Anzahl von Patienten erschwert.

Zudem stellt die heterogene Zusammensetzung der non-AMI Gruppe eine mögliche weitere Fehlerquelle dar. Vergleiche innerhalb der non-AMI Gruppe zwischen den einzelnen Krankheitsbildern, bspw. ein Vergleich zwischen dem Einsatz der Impella bei ICM und DCM Patienten, waren auf Grund der jeweils geringen Fallzahlen nicht möglich. Mögliche Vorteile innerhalb der einzelnen Subgruppe könnten so durch Nachteile in einer anderen Subgruppe nicht erfasst und beobachtet werden. Um dieses Problem zu lösen sind größere Patientengruppen, ggf. aus mehreren verschiedenen Zentren und Kliniken, notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Haurand, J.M., et al., *Outcome of patients with non-ischaemic cardiogenic shock supported by percutaneous left ventricular assist device*. ESC Heart Fail, 2021. **8**(5): p. 3594-3602.
2. Reynolds, H.R. and J.S. Hochman, *Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes*. Circulation, 2008. **117**(5): p. 686-97.
3. van Diepen, S., et al., *Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **136**(16): p. e232-e268.
4. Thiele, H., et al., *Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock*. N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1287-96.
5. Vincent, J.L. and D. De Backer, *Circulatory shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1726-34.
6. Forrester, J.S. and D.D. Waters, *Hospital treatment of congestive heart failure: Management according to hemodynamic profile*. The American Journal of Medicine, 1978. **65**(1): p. 173-180.
7. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
8. Hochman, J.S., et al., *Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3 Suppl A): p. 1063-70.
9. Mitchell, J.D. and D.L. Brown, *45 - Invasive Hemodynamic Monitoring*, in *Cardiac Intensive Care (Third Edition)*, D.L. Brown, Editor. 2019, Content Repository Only!: Philadelphia. p. 465-477.e2.

10. Harjola, V.P., et al., *Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(5): p. 501-9.
11. Shah, M., et al., *Trends in mechanical circulatory support use and hospital mortality among patients with acute myocardial infarction and non-infarction related cardiogenic shock in the United States*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(4): p. 287-303.
12. Holmes, D.R., Jr., et al., *Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation*. Circulation, 1999. **100**(20): p. 2067-73.
13. Babaev, A., et al., *Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. JAMA, 2005. **294**(4): p. 448-54.
14. Jeger, R.V., et al., *Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock*. Ann Intern Med, 2008. **149**(9): p. 618-26.
15. Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)*. J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(18): p. 2231-2264.
16. Libby, P., et al., *Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes*. Circ Res, 2019. **124**(1): p. 150-160.
17. Hochman, J.S., et al., *Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*. N Engl J Med, 1999. **341**(9): p. 625-34.
18. Schrage, B., et al., *Patient Characteristics, Treatment and Outcome in Non-Ischemic vs. Ischemic Cardiogenic Shock*. J Clin Med, 2020. **9**(4).
19. Cooper, L.T., Jr., *Myocarditis*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1526-38.
20. Caforio, A.L., et al., *Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J, 2013. **34**(33): p. 2636-48, 2648a-2648d.

21. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention*. *Circulation*, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
22. Guglin, M., C. Smith, and R. Rao, *The spectrum of lupus myocarditis: from asymptomatic forms to cardiogenic shock*. *Heart Fail Rev*, 2020.
23. Aretz, H.T., et al., *Myocarditis. A histopathologic definition and classification*. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1987. **1**(1): p. 3-14.
24. Kindermann, I., et al., *Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis*. *Circulation*, 2008. **118**(6): p. 639-48.
25. Feldman, A.M. and D. McNamara, *Myocarditis*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(19): p. 1388-98.
26. Basso, C., et al., *Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings*. *Cardiovasc Res*, 2001. **50**(2): p. 290-300.
27. Medina de Chazal, H., et al., *Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*, 2018. **72**(16): p. 1955-1971.
28. Kurisu, S., et al., *Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction*. *Am Heart J*, 2002. **143**(3): p. 448-55.
29. Lyon, A.R., et al., *Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. **5**(1): p. 22-9.
30. Wittstein, I.S., et al., *Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(6): p. 539-48.
31. Kurisu, S., et al., *Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy*. *Coron Artery Dis*, 2009. **20**(3): p. 214-8.

32. Tornvall, P., et al., *A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(16): p. 1931-6.
33. Bart, B.A., et al., *Clinical Determinants of Mortality in Patients With Angiographically Diagnosed Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(4): p. 1002-1008.
34. Fox, K.F., et al., *Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population*. Eur Heart J, 2001. **22**(3): p. 228-36.
35. Naghavi, M., et al., *Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2013; 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet, 2017. **390**(10100): p. 1151-1210.
36. Briceno, N., et al., *Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation*. Heart, 2016. **102**(5): p. 397-406.
37. Felker, G.M., L.K. Shaw, and C.M. O'Connor, *A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(2): p. 210-8.
38. Rahimtoola, S.H., *The hibernating myocardium*. American Heart Journal, 1989. **117**(1): p. 211-221.
39. Uren, N.G., et al., *Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(3): p. 650-8.
40. Böcker, D., Heitz, Höfler, Kreipe, Moch, *Pathologie*. Vol. 5. 2012, München: Elsevier.
41. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time*. J Heart Lung Transplant, 2017. **36**(10): p. 1037-1046.
42. Lakdawala, N.K., J.R. Winterfield, and B.H. Funke, *Dilated cardiomyopathy*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(1): p. 228-37.
43. Hunt, S.A., et al., *2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of*

- the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation, 2009. 119(14): p. e391-479.*
44. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med, 2005. 352(3): p. 225-37.*
 45. Teerlink, J.R., et al., *Acute decompensated heart failure update. Curr Cardiol Rev, 2015. 11(1): p. 53-62.*
 46. Gheorghiu, M., et al., *Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol, 2013. 61(4): p. 391-403.*
 47. Michiels, C., *Physiological and pathological responses to hypoxia. Am J Pathol, 2004. 164(6): p. 1875-82.*
 48. Hochman, J.S., *Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation, 2003. 107(24): p. 2998-3002.*
 49. Hillis, L.D. and E. Braunwald, *Myocardial ischemia (first of three parts). N Engl J Med, 1977. 296(17): p. 971-8.*
 50. Handler, C.E., *Cardiogenic shock. Postgrad Med J, 1985. 61(718): p. 705-12.*
 51. Baran, D.A., et al., *SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. Catheter Cardiovasc Interv, 2019. 94(1): p. 29-37.*
 52. Killip, T., 3rd and J.T. Kimball, *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol, 1967. 20(4): p. 457-64.*
 53. Thiele, H., et al., *Management of cardiogenic shock. Eur Heart J, 2015. 36(20): p. 1223-30.*

54. Werdan, K., et al., *Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(19): p. 343-51.
55. Levy, B., et al., *Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study*. Crit Care Med, 2011. **39**(3): p. 450-5.
56. Annane, D., et al., *A global perspective on vasoactive agents in shock*. Intensive Care Med, 2018. **44**(6): p. 833-846.
57. Jentzer, J.C., et al., *Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit*. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 2014. **20**(3): p. 249-260.
58. De Backer, D., et al., *Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?* Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1659-67.
59. Sun, D., et al., *Norepinephrine elicits beta2-receptor-mediated dilation of isolated human coronary arterioles*. Circulation, 2002. **106**(5): p. 550-5.
60. Unverzagt, S., et al., *Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. Cd009669.
61. Landmesser, U. and H. Drexler, *Update on inotropic therapy in the management of acute heart failure*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2007. **9**(6): p. 443-9.
62. Werdan, K., et al., *Deutsch-österreichische S3-Leitlinie Infarktbedingter kardiogener Schock. Diagnose, Monitoring und Therapie*. Der Kardiologe, 2011. **5**(3): p. 166.
63. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **62**(16): p. e147-e239.
64. Abiomed, *Impella® Ventricular Support Systems for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI. Impella 2.5®, Impella 5.0®, Impella LD®, and Impella CP® (Shock) Impella 2.5® and Impella CP® (HRPCI)*. 2019.

65. Abiomed, *Impella CP® Heart Pump; NEXT GENERATION OF HEART RECOVERY*. 2017.
66. Remmelink, M., et al., *Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **70**(4): p. 532-7.
67. Sauren, L.D., et al., *Combined Impella and intra-aortic balloon pump support to improve both ventricular unloading and coronary blood flow for myocardial recovery: an experimental study*. *Artif Organs*, 2007. **31**(11): p. 839-42.
68. Engström, A.E., et al., *The Impella 2.5 and 5.0 devices for ST-elevation myocardial infarction patients presenting with severe and profound cardiogenic shock: the Academic Medical Center intensive care unit experience*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(9): p. 2072-9.
69. Kadakia, S., et al., *Current status of the implantable LVAD*. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **64**(9): p. 501-8.
70. Alraies, M.C. and P. Eckman, *Adult heart transplant: indications and outcomes*. *J Thorac Dis*, 2014. **6**(8): p. 1120-8.
71. Kirklin, J.K., et al., *Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(12): p. 1495-504.
72. Lund, L.H., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure*. *J Heart Lung Transplant*, 2015. **34**(10): p. 1244-54.
73. Abbott, *THEIR FUTURE STARTS WITH YOU. HeartMate 3™ LVAD with Full MagLev™ Flow Technology*. . HearMate 3 LVAD Brochure, 2019.
74. Mehra, M.R., et al., *A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(17): p. 1618-1627.
75. Levin, H.R., et al., *Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading*. *Circulation*, 1995. **91**(11): p. 2717-20.

76. Tseng, C.C.S., et al., *Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device*. Eur J Clin Invest, 2018. **48**(3).
77. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
78. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
79. Haurand, J.M., et al., *Outcome of patients with non-ischemic cardiogenic shock supported by percutaneous left ventricular assist device*. unter Revision bei ESC Heart Failure, 2021.
80. Weil, M.H. and W. Tang, *Clinical correlates of arterial lactate levels in STEMI patients*. Crit Care, 2011. **15**(1): p. 113.
81. Attana, P., et al., *Strong-ion gap approach in patients with cardiogenic shock following ST-elevation myocardial infarction*. Acute Card Care, 2013. **15**(3): p. 58-62.
82. Gatién, M., et al., *Diagnostic performance of venous lactate on arrival at the emergency department for myocardial infarction*. Acad Emerg Med, 2005. **12**(2): p. 106-13.
83. Kubiak, G.M., et al., *Lactate in cardiogenic shock - current understanding and clinical implications*. J Physiol Pharmacol, 2018. **69**(1): p. 15-21.
84. Jansen, T.C., et al., *The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. R160.
85. Jung, C., et al., *Lactate Clearance Predicts Good Neurological Outcomes in Cardiac Arrest Patients Treated with Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation*. J Clin Med, 2019. **8**(3).
86. Sleeper, L.A., et al., *A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry*. Am Heart J, 2010. **160**(3): p. 443-50.

87. Katz, J.N., et al., *Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery*. Am Heart J, 2009. **158**(4): p. 680-7.
88. Werdan, K., et al., *Mechanical circulatory support in cardiogenic shock*. Eur Heart J, 2014. **35**(3): p. 156-67.
89. Valente, S., et al., *Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock*. International Journal of Cardiology, 2007. **114**(2): p. 176-182.
90. Samuels, L.E., et al., *Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system*. J Card Surg, 1999. **14**(4): p. 288-93.
91. Schumann, J., et al., *Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **1**(1): p. Cd009669.
92. Seyfarth, M., et al., *A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(19): p. 1584-8.
93. Lauten, A., et al., *Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry*. Circ Heart Fail, 2013. **6**(1): p. 23-30.
94. Thiele, H., et al., *Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials*. Eur Heart J, 2017. **38**(47): p. 3523-3531.
95. Burkhoff, D., et al., *Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(23): p. 2663-2674.
96. Ouweneel, D.M. and J.P. Henriques, *Percutaneous cardiac support devices for cardiogenic shock: current indications and recommendations*. Heart, 2012. **98**(16): p. 1246-54.

97. Burkhoff, D. and S.S. Naidu, *The science behind percutaneous hemodynamic support: a review and comparison of support strategies*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012. **80**(5): p. 816-29.
98. de Souza, C.F., et al., *Percutaneous mechanical assistance for the failing heart*. *J Interv Cardiol*, 2010. **23**(2): p. 195-202.
99. Lim, H.S. and N. Howell, *Cardiogenic Shock Due to End-Stage Heart Failure and Acute Myocardial Infarction: Characteristics and Outcome of Temporary Mechanical Circulatory Support*. *Shock*, 2018. **50**(2): p. 167-172.
100. Garan, A.R., et al., *Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality*. *JACC Heart Fail*, 2020. **8**(11): p. 903-913.
101. Konstam, M.A., et al., *Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2018. **137**(20): p. e578-e622.
102. Maniuc, O., et al., *Impella CP use in patients with non-ischaemic cardiogenic shock*. *ESC Heart Fail*, 2019. **6**(4): p. 863-866.
103. Bansal, A., et al., *Using the Minimally Invasive Impella 5.0 via the Right Subclavian Artery Cutdown for Acute on Chronic Decompensated Heart Failure as a Bridge to Decision*. *Ochsner J*, 2016. **16**(3): p. 210-6.
104. Ouweneel, D.M., et al., *Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(3): p. 278-287.
105. Wernly, B., et al., *Mechanical circulatory support with Impella versus intra-aortic balloon pump or medical treatment in cardiogenic shock-a critical appraisal of current data*. *Clin Res Cardiol*, 2019. **108**(11): p. 1249-1257.
106. Lemaire, A., et al., *The Impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **97**(1): p. 133-8.

107. Ise, H., et al., *Additional unloading of the left ventricle using the Impella LP 2.5 during extracorporeal life support in cases of pulmonary congestion*. J Surg Case Rep, 2018. **2018**(11): p. rjy302.
108. Flaherty, M.P., et al., *Impella support and acute kidney injury during high-risk percutaneous coronary intervention: The Global cVAD Renal Protection Study*. Catheter Cardiovasc Interv, 2020. **95**(6): p. 1111-1121.
109. Kapur, N.K., et al., *Unloading the Left Ventricle Before Reperfusion in Patients With Anterior ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction*. Circulation, 2019. **139**(3): p. 337-346.

5. Danksagung

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik, Herrn Professor Dr. med. Malte Kelm, für die Möglichkeit der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn PD Dr. med. Ralf Westenfeld möchte ich dafür danken, dass er schon zu Studienzeiten, den Anstoß für meine klinische und wissenschaftliche Arbeit gegeben hat und mein Interesse und Begeisterung für dieses Themengebiet geweckt hat.

Zudem möchte ich mich besonders bei Herrn PD Dr. med. Patrick Horn für die hervorragende Betreuung und Konzeption meiner Dissertation sowie für die darüber hinaus gehende klinische und wissenschaftliche Leitung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. med. Sandra Haberkorn, für ihre große Unterstützung und Hilfsbereitschaft, für alles, was ich von ihr gelernt habe sowie für ihren großen Beitrag zur Konzeption und Begleitung dieses Projektes von Anfang an.

Abschließend möchte ich Sophia Kleemann sowie meiner Familie für den Rückhalt danken, den sie mir in den letzten Jahren immer gegeben haben, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Anhang

Tabelle Basischarakteristika

	Gesamt (n=106)	Non-AMI (n=36)	AMI (n=70)	p
Alter (a)	64,6 (± 13,9)	59,6 (± 16,6)	67,2 (± 11,6)	0,018*
Männlich	83 (78,3 %)	28 (77,8 %)	55 (78,6 %)	1,000
BMI (kg/m ²)	27,3 (± 4,8)	26,9 (± 5,7)	27,5 (± 4,4)	0,578
Reanimation	48 (45,3 %)	14 (38,9 %)	34 (48,6 %)	0,412
Reanimation Dauer (min)	27,8 (± 27,4)	23,6 (± 27,9)	29,33 (± 27,6)	0,580
Reanimation außerhalb	21 (19,8 %)	6 (16,7 %)	15 (21,4 %)	0,617
Reanimation Laie	10 (9,4 %)	3 (8,3 %)	7 (10,0 %)	1,000
Reanimation ohne Latenz	30 (28,3 %)	9 (25,0 %)	21 (30,0 %)	0,654
Katecholamine pre	82 (77,4 %)	27 (75,0 %)	55 (78,6 %)	1,000
Katecholamine peri	94 (88,7 %)	31 (86,1 %)	63 (90,0 %)	1,000
Intubationsnarkose pre	59 (46,2 %)	17 (47,2 %)	42 (60,0 %)	0,292
Intubationsnarkose peri	82 (77,4 %)	27 (75,0 %)	55 (78,6 %)	1,000
Impella 2.5	46 (43,4 %)	21 (58,3 %)	25 (35,7 %)	0,038*
Dauer Impella (d)	3,0 (± 2,6)	3,3 (± 2,3)	2,8 (± 2,8)	0,425
Zugang A. fem. rechts	77 (72,6 %)	23 (63,9 %)	54 (77,1 %)	0,171
HFpEF	5 (4,7 %)	1 (2,8 %)	4 (5,7 %)	0,660
HFmrEF	15 (14,2 %)	1 (2,8 %)	14 (20,0 %)	0,018*
HFrEF	86 (81,1 %)	34 (94,4 %)	52 (74,3 %)	0,017*
Rhythmusstörungen	48 (45,3 %)	21 (58,3 %)	27 (38,6 %)	0,065
Schrittmacher	14 (13,2 %)	9 (25,0 %)	5 (7,1 %)	0,015*
Hämodialyse bekannt	7 (6,6 %)	0 (0 %)	7 (10,0 %)	0,092
Art. Hypertonie	42 (39,6 %)	13 (36,1 %)	29 (41,4 %)	0,677
VHF	33 (31,1 %)	17 (47,2 %)	16 (22,9 %)	0,015*
KHK	81 (76,4 %)	16 (44,4 %)	65 (92,9 %)	< 0,001***
Z. n. Myokardinfarkt	21 (19,9 %)	10 (27,8 %)	11 (15,7 %)	0,197
Z. n. Bypass	9 (8,5 %)	2 (5,6 %)	7 (10,0 %)	0,715
Diabetes mellitus	29 (27,4 %)	9 (25,0 %)	20 (28,6 %)	0,819
Hyperlipidämie	20 (18,9 %)	4 (11,1 %)	16 (22,9 %)	0,193
pAVK	14 (13,2 %)	3 (8,3 %)	11 (15,7 %)	0,373
Nikotinabusus	19 (17,9 %)	7 (19,4 %)	12 (17,1 %)	0,793
COPD	12 (11,3 %)	4 (11,1 %)	8 (11,4 %)	1,000
Niereninsuffizienz	36 (34,0 %)	15 (41,7 %)	21 (30,0 %)	0,280
Z. n. Schlaganfall	8 (7,5 %)	1 (2,8 %)	7 (10,0 %)	0,260
Adipositas	26 (24,5 %)	10 (27,8 %)	16 (22,9 %)	0,637

Infektion / Sepsis	69 (65,1 %)	26 (72,2 %)	43 (61,4 %)	0,291
Hypoxie	14 (13,2 %)	5 (13,9 %)	9 (12,9 %)	0,743
GCS	9,8 (± 5,9)	10,9 (± 5,7)	9,2 (± 6,0)	0,157
SOFA	6,6 (± 3,4)	6,3 (± 3,3)	6,8 (± 3,5)	0,467
APACHE II	19,6 (± 7,5)	17,9 (± 6,8)	20,5 (± 7,8)	0,103