

Diplomarbeit

**Nicht-medikamentöse Therapie des kardiogenen
Schocks**

eingereicht von

Frederik Wiessner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Friedrich Fruhwald

Graz, 24.10.2022

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 24.10.2022

Frederik Wiessner eh.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract.....	XI
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	2
3 Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik des kardiogenen Schocks.....	3
4 Kausale Behandlung des kardiogenen Schocks	12
4.1 Revaskularisation.....	12
4.1.1 Perkutane Koronarintervention.....	12
4.1.2 Fibrinolyse	14
4.1.3 Aspirations-Thrombektomie	15
4.1.4 Koronararterielle Bypass-Operation (CABG)	16
4.2 Mechanische Komplikationen.....	17
4.2.1 Klappenrepair	18
4.2.2 Ventrikelseptumdefekt.....	20
4.2.3 Therapiemöglichkeiten der Lungenarterienembolie	21
5 Supportive Behandlung des kardiogenen Schocks	24
5.1 Mechanische Kreislaufunterstützung	24
5.1.1 Hintergrund.....	24
5.1.2 IABP	27
5.1.3 Impella.....	29

5.1.4	TandemHeart	32
5.1.5	ECLS/VA-ECMO	33
5.1.6	Rechtsherzunterstützung	37
5.2	Beatmung	39
5.2.1	Nicht-invasive Beatmung.....	41
5.2.2	Invasive Beatmung.....	42
5.3	Hypothermie	45
5.3.1	Hintergrund.....	45
5.3.2	Externe Kühlmethoden.....	46
5.3.3	Interne Kühlmethoden	46
5.3.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	47
5.4	Medikamentöse Kreislaufunterstützung	49
5.4.1	Volumengabe	49
5.4.2	Vasopressoren	50
5.4.3	Inotropika.....	50
5.4.4	Weitere Substanzen	51
5.4.5	Fallstricke der medikamentösen Therapie	51
6	Diskussion der Studienlage	53
6.1	Revaskularisation: Wann und wie?	53
6.2	Mechanische Kreislaufunterstützung: Wer, wann und was?	62
6.3	Beatmung: Ist immer eine invasive Beatmung indiziert?	77
6.4	Hypothermie: Sinnvolle Ergänzung der Therapie des kardiogenen Schocks? 80	
7	Konklusion	83
8	Literaturverzeichnis	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACT	Activated clotting time
AKI	Acute kidney injury
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASB	Assisted spontaneous breathing
ATP	Adenosintriphosphat
BD	Blutdruck
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic positive airway pressure
BNP	Brain natriuretic peptide
BV	Ballonvalvuloplastie
BVAD	Biventrikuläres Unterstützungssystem
CA	Cardiac arrest
CABG	Koronarterieller Bypassgraft
CDT	Kathetergestützte Thrombolyse
CI	Cardiac Index
CKD	Chronic kidney disease
CMV	Continuous mandatory ventilation
CO	Cardiac Output
CO-PCI	Culprit lesion only PCI
CPAP	Continuous positive airway pressure
CS	Cardiogenic shock
CSV	Continuous spontaneous ventilation
CSWG	Cardiogenic Shock Working Group Registry
CTO	Chronic total occlusion
DM2	Diabetes Mellitus Typ 2
ECLS	Extracorporeal Life Support
ERV	Emergency revascularization
ESHD	End-Stage Heart Disease
Fr	French
HFNC	High-flow nasal cannula
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HKS	Herz-Kreislauf-Stillstand
HKU	Herzkatheteruntersuchung

HZV	Herz-Zeit-Volumen
IKS	Infarktbedingter kardiogener Schock
IL-6	Interleukin 6
IMS	Initial medical stabilization
IMV	Intermittent mandatory ventilation
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
LAE	Lungenarterienembolie
LAD/RIVA	Left anterior descending/ Ramus interventricularis anterior
LCx/RCX	Left circumflex artery/Ramus circumflexus
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
MACCE	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
MAP	Arterieller Mitteldruck
MCS	Mechanische Kreislaufunterstützung
MI	Mitralinsuffizienz
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MV-PCI	Multivessel-PCI
MVCAD	Koronare Mehrgefäßerkrankung
NIPSV	Non-invasive pressure support ventilation
NIS	Nationwide Inpatient Sample
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NNT	Number needed to treat
(Non)-IRA	(nicht) Infarktauslösende Arterie
NYHA	New York Heart Association
OHCA	Out of hospital cardiac arrest
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
p _a CO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCV	Pressure controlled ventilation
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
(p)PCI	(primäre) perkutane Koronarintervention
PERT	Pulmonary embolism response teams
PSV	Pressure support ventilation
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie

PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RCA/ACD	Right coronary artery/Arteria coronaria dextra
RCT	Randomized Controlled Trial
ROSC	Return of spontaneous circulation
RR	Risk reduction
RRT	Renal replacement therapy
RVAD	Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
SHOCK	Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
(S)MASH	((Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock)
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
SVI	Stroke volume index
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TFA	Transfemorale Gefäßzugang
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRA	Transradialer Gefäßzugang
TTS	Tako-Tsubo-Syndrom
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
USAT	Ultrasound-assisted catheter directed thrombolysis
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VALI	Ventilator associated lung injuries
VAP	Ventilatorassoziierte Pneumonie
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VCV	Volume controlled ventilation
VILI	Ventilator induced lung injuries
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge im kardiogenen Schock.	5
Abbildung 2: Die SCAI-Klassifikation, aus (18).	7
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Stadien des kardiogenen Schocks	7
Abbildung 4: Unterschiedliche Charakteristika der drei Phänotypen des kardiogenen Schocks. Aus (19).	8
Abbildung 5: Formen des kardiogenen Schocks.....	11
Abbildung 6: Funktionsweise des Aspirationskatheters, aus (32).	15
Abbildung 7: Mitralklappe nach Einsatz eines MitraClip, aus (27).	19
Abbildung 8: Modalitäten der kathetergestützten Therapie der LAE und ausgewählte Katheter, nach (56).....	23
Abbildung 9: Mögliche hämodynamische Auswirkungen bei Einsatz der Impella-Pumpe, nach (74).....	30
Abbildung 10: Aufbau einer Impella Pumpe und Positionierung im linken Ventrikel, aus (73).	31
Abbildung 11: TandemHeart, aus (78)	33
Abbildung 12: Impella RP und TandemHeart RA-PA, aus (88).....	38
Abbildung 13: ProtekDuo Doppellumenkanüle, aus (89)	38
Abbildung 14: Pathophysiologie der akuten Ateminsuffizienz im CS bei LV-Versagen	39
Abbildung 15: Metabolismus in Relation zur Körperkerntemperatur, aus (103)....	45
Abbildung 16: Aufbau eines Kühlkatheters, aus (110).	47
Abbildung 17:Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens in der SHOCK-Studie	54
Abbildung 18:Krankenhausletalität der STEMI-Patient*innen in Relation zur Zeit von Erstkontakt bis zur PCI.....	55
Abbildung 19: Unterschiede in der Häufigkeit koronarer Mehrgefäßerkrankungen bei Patient*innen mit STEMI mit/ohne CS, aus (132).	56
Abbildung 20: Letalität der Culprit-Shock-Population im Verlauf, aus (134)	58
Abbildung 21: Gesamtletalität im Verlauf, aus (132).	59
Abbildung 22: Letalität der IABP-SHOCK-II Population über 6 Jahre, aus (146)..	64
Abbildung 23: Laufende Studien zur va-ECMO im CS.....	67
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven zu Überlebensrate in Relation zur Zeit nach Implantation der Impella vor und nach PCI	69

Abbildung 25: Krankenhausüberleben bei Patient*innen mit MCS-Implantation vor PCI in Relation zur Dauer des Schocks bis zur MCS-Etablierung	69
Abbildung 26: Anzahl eingesetzter Inotropika im Verhältnis zum Überleben bis Entlassung, aus (74).	70
Abbildung 27: Effekt des PEEPs auf den pulmonalen Gefäßwiderstand in Relation zu dem Lungenvolumen, nach (93).....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Seltenerere Ursachen des kardiogenen Schocks, nach (12).	4
Tabelle 2: CardShock-Risk Score	9
Tabelle 3: Cardiogenic Shock 4 Proteins (CS4P)	9
Tabelle 4: TIMI-Klassifizierung (thrombolysis in myocardial infarction), aus (25) .	12
Tabelle 5: Therapieziele vor Implantation eines MCS.....	25
Tabelle 6: INTERMACS-Klassifikation, nach (11,35,58).....	26
Tabelle 7: Komplikationen und deren Häufigkeit bei va-ECMO Therapie im CS und CA, aus (83)	36
Tabelle 8: Weitere mögliche Auswirkungen einer positiven Druckbeatmung auf andere Organe, Auswahl nach (11)	44
Tabelle 9: Nebenwirkungen und Komplikationen der Hypothermie, nach (11,103).	48

Zusammenfassung

Einleitung: Der kardiogene Schock weist unter den vier großen Schockformen neben dem septischen Schock die höchste Letalität auf. Vasopressoren und Inotropika finden in der initialen Behandlung des kardiogenen Schocks häufig Anwendung, obwohl diese auch nachteilige Effekte mit sich bringen können. Diese Diplomarbeit befasst sich deshalb mit den verschiedenen Möglichkeiten der nicht-medikamentösen Therapien u.a. der Revaskularisation, mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme und Hypothermie zur weiteren Optimierung der Behandlung des kardiogenen Schocks.

Methoden: Es wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, um nachfolgend anhand der relevanten Studien die nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten darzustellen und gegeneinander abzuwägen.

Ergebnisse: Die frühe Revaskularisation ist die Grundlage der kausalen Therapie des IKS. PCI-Strategien scheinen trotz einer großen RCT noch ein Diskussionspunkt zu sein. Mechanische Unterstützungssysteme sollten vor einer Revaskularisation etabliert werden und verbessern oftmals die Hämodynamik im kardiogenen Schock, dieser Vorteil scheint sich aber nicht auf die Sterblichkeit zu übertragen. Geeignete Patient*innen für ein MCS sollten vorher identifiziert werden, um ein gutes Nutzen/Risiko-Profil zu erhalten. Bei CS-Ätiologien außerhalb des IKS finden MCS ebenfalls Anwendung und stellen eine gute Möglichkeit zur Überbrückung dar, bis das Myokard sich erholt hat. Das Potential der va-ECMO wird sich in kommenden Studien zeigen. Interventionelle Klappeneingriffe und VSD-Verschlüsse im kardiogenen Schock scheinen machbar zu sein, besonders als potentiell lebensrettende Maßnahme bei inoperablen Patient*innen. Die nicht-invasive Beatmung ist bei geeigneten Patient*innen eine machbare Beatmungsform, wohingegen die Hypothermie im kardiogenen Schock wenig Hinweise auf einen Letalitätsvorteil zeigt.

Konklusion: Die Evidenzlage zur nicht-medikamentösen Therapie ist weiterhin nur begrenzt, wobei insbesondere ein heterogenes Patientenkollektiv sowie sehr unterschiedlich große Fallzahlen die Aussagekraft der Studien schmälern. Aktuell laufende RCTs mit größeren Fallzahlen werden helfen, diese Lücken zu schließen. Insbesondere die Patient*innenselektion bei Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen im kardiogenem Schock sollte dabei neben einem multidisziplinären, protokollbasierten Ansatz weiter optimiert werden.

Abstract

Background: Cardiogenic shock, along with septic shock, has the highest mortality among the four major forms of shock. Vasopressors and inotropics are frequently used in the initial treatment of cardiogenic shock, although they may also have adverse effects. This thesis therefore addresses the various options for non-drug therapies including revascularization, mechanical circulatory support systems and hypothermia to further optimize the treatment of cardiogenic shock.

Methods: An extensive literature research was performed to subsequently present and weigh the nonpharmacologic therapeutic options for cardiogenic shock based on a wide variety of relevant studies.

Results: Early revascularization is the foundation of the treatment for AMI-CS . PCI strategies still seem to be a point of discussion despite a large RCT. Mechanical circulatory support systems should be established before revascularization and often improve hemodynamics in cardiogenic shock, but this advantage does not seem to translate to a reduction in mortality. Suitable patients for MCS should be identified beforehand to obtain a good risk/reward profile. Regarding etiologies of CS outside of AMI-CS, MCS are used as well and represent a viable bridging option until the myocardium has recovered. The role of va-ECMO will become apparent in upcoming studies. Interventional valve procedures and VSD-closure in cardiogenic shock seem to be feasible, especially as a potentially life-saving measure in patients deemed inoperable. Non-invasive ventilation is feasible in appropriate patients, whereas hypothermia shows little evidence of an actual benefit in mortality in cardiogenic shock

Conclusion: The existing evidence for non-drug therapy is still limited, with a heterogeneous patient population and widely varying case numbers diminishing the validity of the studies. Current RCTs with larger study populations will help to close these gaps. In particular, patient selection for mechanical circulatory support systems in cardiogenic shock in addition to a multidisciplinary, protocol-based approach should be further optimized.

1 Einleitung

Der kardiogene Schock gehört neben dem hypovolämen, obstruktiven und distributiven Schock zu den 4 großen Schockformen. Allen gemein ist ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Den kardiogenen Schock charakterisiert dabei eine kardiale Dysfunktion, die mit einer Verminderung der Pumpleistung ohne den Nachweis einer Hypovolämie einhergeht.

Seit Jahrzehnten stellt der kardiogene Schock ein Krankheitsbild mit einer sehr hohen Letalität dar, fast jede/jeder zweite Patient*in verstirbt im Krankenhaus nach einem infarktbedingten kardiogenen Schock (IKS) (1).

Die Sterblichkeit liegt zwischen 30% und 60%, wovon die Hälfte innerhalb der ersten 24h verstirbt (2). Die Inzidenz des kardiogenen Schocks ist steigend, nicht zuletzt aufgrund des demographischen Wandels wird diese wohl in den nächsten Jahren noch weiter zunehmen (3).

Vasopressoren und Inotropika stellen auf vielen Intensivstationen die Grundlage für eine initiale Stabilisierung schockierter Patient*innen dar, können aber gerade im kardiogenen Schock aufgrund ihrer nachlaststeigernden Effekte und einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ihre stabilisierende Wirkung verlieren und sogar zu einer Verschlechterung der Situation beitragen.

Kausale Therapien, wie die Revaskularisation im Falle eines IKS und interventionelle Defektreparaturen mechanischer Komplikationen, sind Optionen, die kardiale Funktion zu verbessern und wiederherzustellen.

Eine weitere Möglichkeit stellen mechanische Kreislaufunterstützungssysteme dar, die einen Teil oder gar die gesamte Arbeit des Herzens übernehmen, damit dieses sich erholen kann und gleichzeitig der Rest des Körpers weiter adäquat mit Sauerstoff versorgt wird, um die Entwicklung zu einem Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (MODS) zu verhindern.

In dieser Diplomarbeit soll deshalb eine Übersicht der nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten als kausale Behandlung, mögliche Ergänzung oder Alternative aufgezeigt, bewertet und gegeneinander abgewogen werden.

2 Material und Methoden

Für die Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine ausgedehnte Literaturrecherche bei PubMed, Google Scholar sowie thematisch relevanten Fachzeitschriften bzw. -websites durchgeführt.

Laufende Studien wurden bei clinicaltrials.gov recherchiert.

Suchbegriffe umfassten “cardiogenic shock“, “definitions of cardiogenic shock“, “epidemiology“, “etiologies“, “temporal trends“, “pathophysiology“, “classification“, “risk score“, “cardiac shock“, “arterial access“, “access site“, “mechanical circulatory support“, “myocarditis“, “takotsubo“, “valve disease“, “vsd closure“ ,“IABP“, “Impelle“, “TandemHeart“ ,“ProtekDuo“, “va-ECMO“, “ECMO“, “ECLS”:-history-indications-pathophysiology-complications-overview-pumps-RP-outcome“, “massiv pulmonary embolism“ “catheter-based therapy“ “interventional treatment“ “surgical embolectomy“, “hemodynamics“, “MCS“, “pharmacological“, “inotropes“, “vasopressors“, “treatment“, “hypothermia“, “revascularization“, “multivessel pci“, “culprit lesion only pci“, “strategy“, “ventilation“ “non-invasive ventilation“, “mechanical ventilation“, “approach“ und “heart team“ in verschiedensten Kombinationen, teils auch äquivalente Begriffe in deutscher Sprache.

Des Weiteren wurden Standardwerke der internistischen Intensivmedizin zu Rate gezogen, Onlinequellen der Bücher wurden hauptsächlich über Thieme eRef bezogen.

3 Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik des kardiogenen Schocks

Ätiologie

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks stellt mit bis zu 80% das akute Koronarsyndrom (ACS) dar, wovon über die Hälfte STEMI (ST-elevation myocardial infarction) -Patient*innen ausmachen (4), dem gegenüber tritt ein kardiogener Schock bei 5-12% aller Fälle eines akuten Koronarsyndroms auf (5). STEMI-Patient*innen haben ein 2-fach erhöhtes Risiko einen kardiogenen Schock zu erleiden gegenüber Patient*innen mit einem NSTEMI (Non-ST-elevation myocardial infarction); kommt es bei diesen Patient*innen jedoch zu einem kardiogenen Schock, steigt aufgrund später durchgeführter Koronarangiographie (und somit verspäteter Revaskularisation) die Letalität im Vergleich zum STEMI-assoziierten kardiogenen Schock (6,7). Ein Infarktausmaß von >40% führt typischerweise zu einem kardiogenen Schock (8), wobei aber auch bereits kleine Insulte in vorgeschädigten Herzen ausreichend sein können (9).

Die am häufigsten betroffene, infarktauslösende Arterie ist der Ramus interventricularis anterior (RIVA/LAD), gefolgt von der A. coronaria dextra (ACD/RCA) und dem Ramus circumflexus (RCX/LCx) (10).

Mechanische Komplikationen eines Myokardinfarktes wie Papillarmuskelausrisse, Ventrikelseptumdefekte oder Myokardrupturen sind nicht zuletzt aufgrund immer rascher durchgeführter Revaskularisation seltener geworden und traten bei etwa 9% der ACS-Patient*innen auf (4).

Außerhalb des akuten Koronarsyndroms sind eine Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz (ungefähr 11%), valvuläre und andere mechanische Ursachen (ungefähr 6%), eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (ca. 2%; in 7% der Fälle einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie kommt es zu einem kardiogenen Schock (11)) sowie eine Myokarditis (ungefähr 2%) mögliche Ursachen eines kardiogenen Schocks. Die weiteren Ursachen des kardiogenen Schocks sind in Tabelle 1 aufgeführt.

	Ursache
Myokardial	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatative Kardiomyopathie - Peri-Partum Kardiomyopathie - Koronararteriendissektion - Hypo-/Hyperthyreose - Phäochromozytom - Postkardiotomie-Schock - Stunning nach HKS - Myokardiale Einschränkungen im Rahmen eines septischen Schocks/SIRS
Valvulär	<ul style="list-style-type: none"> - Stenose, - akute Insuffizienz - Obstruktion - Versagen einer künstlichen Klappe
Rhythmogen	<ul style="list-style-type: none"> - Tachykardien (Absolute Arrhythmie bei Vorhofflattern/-flimmern, atrioventrikuläre Reentrytachykardie, ventrikuläre Tachykardie) - Bradykardien (Sinuatrialer Block, AV-Block III. Grades)
Obstruktiver, eigentlich nicht kardiogener Schock	<ul style="list-style-type: none"> (- Perikardtamponade) (- Lungenembolie)

Tabelle 1: Seltener Ursachen des kardiogenen Schocks, nach (12).

Das Erfassen der zugrundeliegenden Ursache für den kardiogenen Schock ist neben der gezielten Therapie auch für die Risikoabschätzung relevant; so scheint beispielsweise ein akutes Koronarsyndrom unabhängig mit einer erhöhten Letalität gegenüber nicht-ACS-Patient*innen bei ähnlicher klinischer Präsentation verbunden zu sein (4).

Pathophysiologie

Allen Ursachen des kardiogenen Schocks gemein ist eine myokardiale Dysfunktion, die sich als Verminderung des CO äußert. Dies ist der Anstoß für eine Abwärtsspirale, die über ein Multiorganversagen bis zum Tode führen kann.

Kompensatorische Mechanismen des Körpers können diese Entwicklung sogar noch unterstützen. Abbildung 1 soll die komplexen Vorgänge im kardiogenen Schock darstellen.

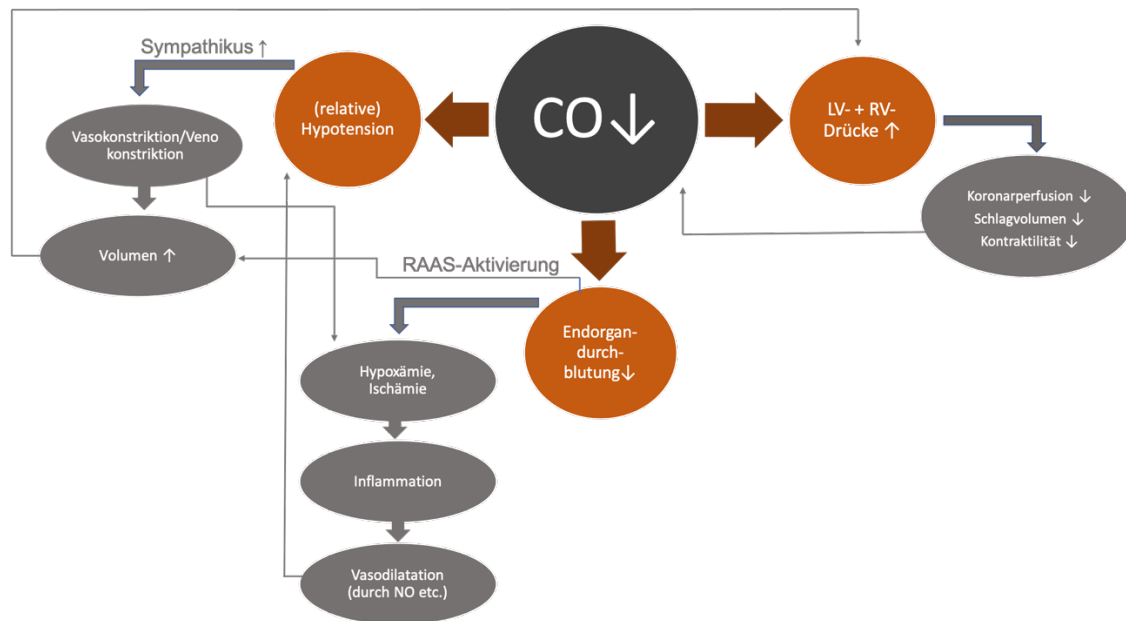


Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge im kardiogenen Schock.

Diagnostik

Die Diagnostik sollte schnellstmöglich erfolgen: eine Blutdruckmessung und klinische Untersuchung mit Beurteilung der Atmung (Tachypnoe, Orthopnoe), Beachten von Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose, kalte marmorierte Extremitäten, Oligurie, Kaltschweißigkeit) und des Bewusstseins (psychische Agitation, Orientierungsdefizite) gehören zu den ersten Maßnahmen (13).

Zur weiteren Diagnostik gehört ein 12-Kanal-EKG, laborchemische Untersuchungen (v.a. Herzenzyme, NT-proBNP, Laktat) und vor allem eine Echokardiografie, die maßgebliche Hinweise auf eine verminderte links- und rechtsventrikuläre Funktion, dekompensierte Vitien, eventuelle mechanische Komplikationen und Differentialdiagnosen wie einen hypovolämen oder obstruktiven Schock geben kann.

Bei Verdacht auf eine ischämische Genese sollte die Diagnostik, die über die zumeist hinreichende klinische Beurteilung hinaus geht, nicht die sofortige Herzkatheteruntersuchung (HKU) verzögern (14).

Diagnostische Kriterien und Stadieneinteilung im kardiogenen Schock

Die Kriterien, um einen kardiogenen Schock zu diagnostizieren, sind in der Literatur und größeren Studien durchaus heterogen, wobei neben hämodynamischen Parametern oft die Klinik im Vordergrund steht.

Das klinische Spektrum des kardiogenen Schocks lässt sich in 3 Phasen unterteilen: „pre-CS“, „CS“ (kardiogener Schock) und „refractory CS“ (therapierefraktärer kardiogener Schock) (15).

Die klassische Definition des kardiogenen Schocks („CS“) setzt sich zusammen aus einem systolischen Blutdruck $<90\text{mmHg}$ oder einem Katecholamin- bzw. mechanischen Unterstützungsbedarf, um den Blutdruck $>90\text{mmHg}$ zu halten sowie dem Nachweis eines Lungenödems und Zeichen einer Endorgan-Minderdurchblutung (16).

Marker für eine gestörte Endorganperfusion sind Bewusstseinsveränderungen, kaltschweißige Haut und Extremitäten, eine Oligurie mit einer Urinausscheidung von $<30\text{ml/h}$ oder ein erhöhtes Laktat im Serum von mehr als 2 mmol/l (17).

Dieser klassischen Form des kardiogenen Schocks geht der Zustand des „pre-CS“ voraus, der sich trotz verminderter Endorganperfusion, Herzindex und linksventrikulärer Ejektionsfraktion aufgrund von kompensatorisch erhöhtem systemischem Gefäßwiderstand (SVR) noch normotensiv präsentiert (15).

Der klinische Verlauf des kardiogenen Schocks stellt sich als Kontinuum dar, wobei der refraktäre Schock, definiert als persistierende Endorgan-Minderdurchblutung trotz adäquater Gabe zweier vasoaktiver Medikamente und Behandlung der zugrundeliegenden Ursache, die fortgeschrittenste Form darstellt (15).

Eine weitere Möglichkeit, die Phasen des kardiogenen Schocks einzuteilen, stellt die SCAI-Klassifikation (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) dar, welche die sehr heterogene Gruppe des INTERMACS-Profil 1 (siehe unten) anhand des Verlaufs in fünf Stadien von A bis E unterteilt (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Die SCAI-Klassifikation, aus (18).

Je weiter die Patient*innen die SCAI-Klassifikation entlangschreiten, desto höher ist die Krankenhaus-Mortalität.

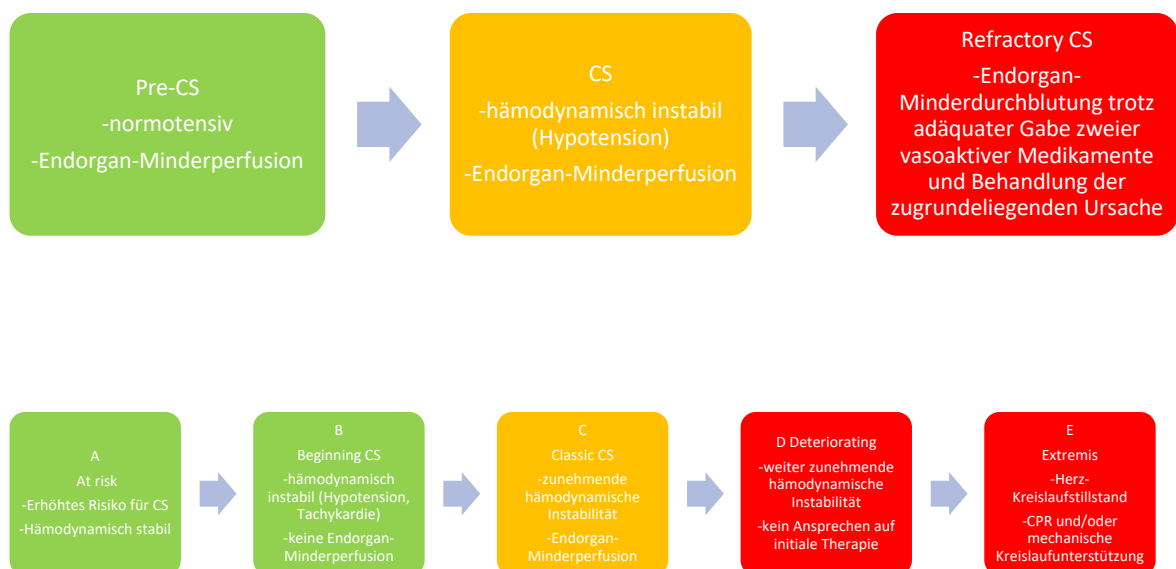


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Stadien des kardiogenen Schocks

Oben eine klinische Einteilung, unten die wichtigsten Differenzierungen zwischen den verschiedenen SCAI-Stadien (15,18)

Während die SCAI-Klassifikation die Schwere des kardiogenen Schocks im Verlauf darstellt, konnten mittels maschinellem Lernen aus Datensätzen von Patient*innen mit infarktbedingtem kardiogenem Schock aus dem CSWG (Cardiogenic Shock Working Group Registry) drei Phänotypen des kardiogenen Schocks aufgrund von einem ACS oder einer Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz bei Aufnahme herausgearbeitet werden, die sich anhand von neun Kriterien deutlich unterscheiden lassen (siehe Abbildung 4) (19).

Characteristics	Cluster/Phenotype I "Noncongested" CS	Cluster/Phenotype II "Cardiorenal" CS	Cluster/Phenotype III "Cardiometabolic" CS
Mean age, y	≈60	≈70	≈65
Comorbidities	Few	DM2, CKD, hypertension...	Few
Blood pressure	↓	↓	↓↓
Congestion	None	Left ventricular	Right ventricular
Heart rate	↔	↔	↑↑
Hemoglobin	↔	↓	↔
Transaminases	↔	↔	↑↑
Lactate	↔ or ↑	↓	↑↑
Kidney function	↔	↓↓	↓

Abbildung 4: Unterschiedliche Charakteristika der drei Phänotypen des kardiogenen Schocks. Aus (19).

Patient*innen mit Phänotyp I „Noncongested CS“ (kaum Komorbiditäten, geringes Laktat und Transaminasen, relativ hoher CO und Blutdruck) weisen ein geringeres Risiko auf, im Krankenhaus zu versterben, als solche mit Phänotyp II „Cardiorenal CS“ (höheres Alter, Komorbiditäten wie CKD, DM2; hohe PCWPs); das höchste Risiko birgt Phänotyp III „Cardiometabolic CS“ (hohes Laktat, Entzündungswerte und Transaminasen, hoher CVP, geringer CO) (19). Das Risiko, im Verlauf ein SCAI-Stadium D oder E zu entwickeln, steigt ebenfalls von Phänotyp I bis III.

Risikofaktoren

Zur Risikostratifizierung kann der CardShock-Risk Score herangezogen werden. Hierfür wurden Daten aus einer prospektiven multizentrischen und -nationalen Beobachtungsstudie von Patient*innen mit kardiogenem Schock aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) sowie nicht-ACS-Ursachen ausgewertet und sieben Risikofaktoren für eine erhöhte Krankenhaus-Letalität identifiziert (Tabelle 2).

Risikofaktor	Punktzahl im CardShock-Risk Score
ACS ursächlich	1
Alter >75 Jahre	1
Herzinfarkt oder CABG in Vorgeschichte	1
Initiale neurologische Veränderung (Verwirrung)	1
LVEF <40%	1
Laktat im Serum	
<2mmol/L	0
2-4mmol/L	1
>4mmol/L	2
eGFR nach CKD-EPI	
>60 mL/min/1,73m	0
30-60 mL/min/1,73m	1
<30 mL/min/1,73m	2
Maximale Punktzahl	9

Tabelle 2: CardShock-Risk Score

Tabelle nach (4). ACS= Akutes Koronarsyndrom, CABG= Koronararterieller-Bypassgraft, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

Anhand der errechneten Punktzahl kann das 12-Tages-Letalitätsrisiko in gering (0-3 Punkte; Letalität 8,7%), mittel (4-5 Punkte; Letalität 36%) und hoch (6-9; Letalität 77%) unterteilt werden (4). Die Unterscheidung zwischen einem hohen und einem niedrigen Kurzzeit-Letalitätsrisiko innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme kann auch durch die Kombination von dem Gehalt vierer Proteine im Serum bestimmt werden, den sog. „Cardiogenic Shock 4 Proteins (CS4P)“ (siehe Tabelle 3); die CS4P eignen sich auch zur Kombination mit dem CardShock-Score, was die Risikovorhersage noch einmal verbessert (20).

Proteine im Serum	Überlebende	Nicht-Überlebende
Beta-2-microglobulin	↓	↑
Liver-type fatty acid-binding protein	↓	↑
Fructose-bisphosphate aldolase	↓	↑
IC1	↑	↓

Tabelle 3: Cardiogenic Shock 4 Proteins (CS4P)

Die CS4P wurden anhand einer Kohorte von 48 Patienten im CS nach STEMI bestimmt, nicht-Überlebende zeigten im Vergleich zu den Überlebenden eine andere Kombination dieser vier Proteine, die alle einen Zustand der systemischen Entzündung und eines Multiorganversagens widerspiegeln. Nach (20).

Pulmonalarterienkatheter (PAK) können helfen, anhand der hämodynamischen Parameter das Stadium des Patienten/ der Patientin einzugrenzen, Veränderungen im Schockverlauf zu registrieren und das Therapieansprechen zu evaluieren. Die Verwendung eines PAK wird bei Patient*innen im refraktären CS und bei mechanischem Unterstützungsbedarf empfohlen (21).

Zudem kann mithilfe des PAK die gemischtvenöse Sättigung kontinuierlich gemessen werden, wodurch eine Organminderversorgung frühzeitig erkannt werden kann.

Hämodynamische Parameter, die einen kardiogenen Schock charakterisieren, beinhalten einen Herzindex (CI) von unter $2,2\text{l/min/m}^2$ und einen pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) von $\geq 15\text{mmHg}$ (22).

Als stärkster hämodynamischer Prognoseparameter gilt der Cardiac Power Output (CPO), ein Produkt aus dem Herzindex, dem arteriellen Mitteldruck (MAP) und dem Faktor 0,0022 (23). Der CPO repräsentiert die Menge an Energie, die im Schock zur Durchblutung lebenswichtiger Organe zur Verfügung steht, wobei ein CPO von $>0,6\text{ Watt (W)}$ als normal gilt; ein CPO ab $\leq 0,53\text{W}$ geht mit einer deutlich erhöhten Letalität einher (23).

Hämodynamische Messwerte wie PCWP, SVR, CVP und CI dienen als Surrogate für den Volumenstatus und die periphere Durchblutung. Anhand dieser Werte lassen sich die unterschiedlichen Präsentationen des Schocks unterteilen und geben Hinweise auf mögliche zugrundeliegende Ursachen.

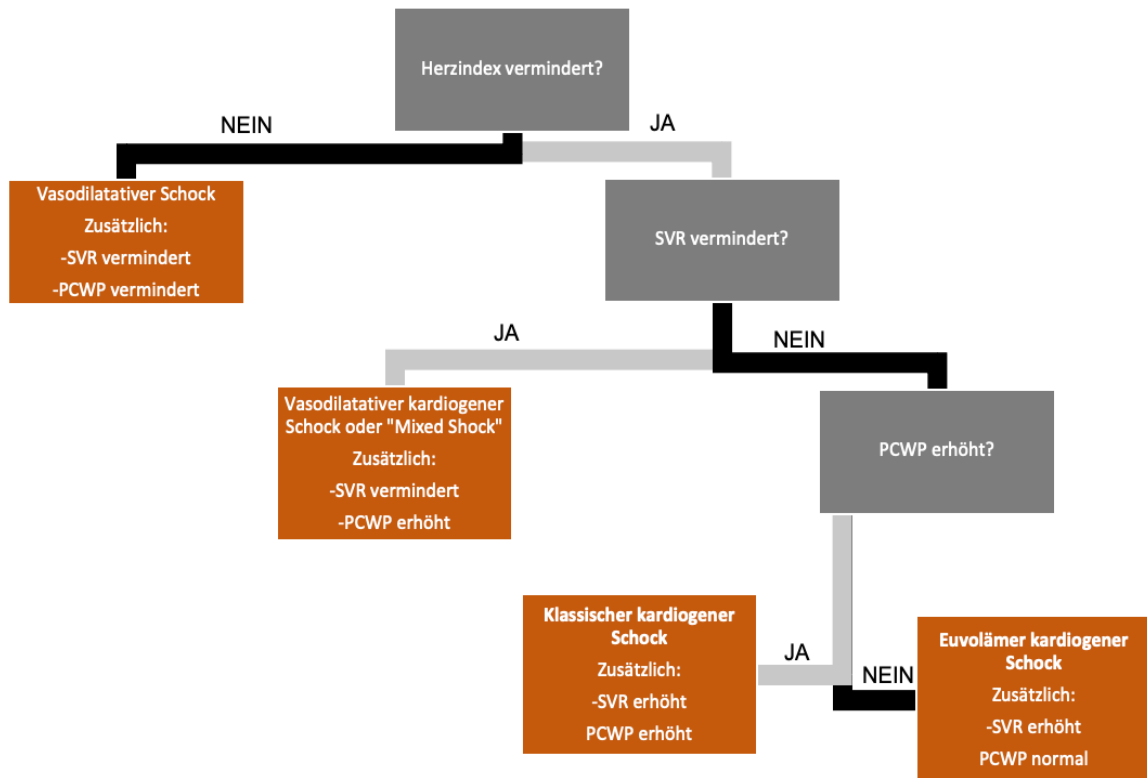


Abbildung 5: Formen des kardiogenen Schocks

Anhand des Herzindex, dem SVR und PCWP kann ein Patient/ eine Patientin in vier Schockformen unterteilt werden: Vasodilatativer Schock bzw. „warm and dry“, vasodilatativer kardiogener Schock bzw. „warm and wet“, euvolämer kardiogener Schock bzw. „cold and dry“ und klassischer kardiogener Schock bzw. „cold and wet“.

4 Kausale Behandlung des kardiogenen Schocks

4.1 Revaskularisation

Acht von zehn Patient*innen im kardiogenen Schock haben als zugrundeliegende Ursache ein akutes Koronarsyndrom. Die Revaskularisation ist somit eine häufige durchgeführte, kausale Therapie. Auf die verschiedenen Arten der Revaskularisation wird im Folgenden eingegangen.

4.1.1 Perkutane Koronarintervention

Die Herzkatheteruntersuchung ist eine minimal-invasive Darstellung der Koronararterien mittels Durchleuchtung. Hierbei können sowohl diagnostisch mögliche Koronarstenosen dargestellt werden als auch dann therapeutisch mittels Ballondilatation oder nachfolgender Stentsetzung interventionell angegangen werden. Diesen Vorgang nennt man perkutane Koronarintervention (PCI) oder auch perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) (24).

Für die Durchführung eines Links-Herzkatheters erfolgt der Zugang entweder über die A.femoralis oder die A.radialis, sowie in seltenen Fällen auch über die A.brachialis.

Hierbei wird ein Führungsdraht über eine flexible Schleuse mittels Seldinger-Technik in die Arterie eingebracht.

Nachfolgend ist es möglich im Rahmen der Durchleuchtung die koronare Durchblutung darzustellen. Für die Beurteilung der Durchblutung dient die TIMI-Klassifikation.

TIMI 0 – keine Perfusion	Verschuß mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I – Minimale Perfusion	Verschuß mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßanteiles
TIMI II – Partielle Perfusion	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamten Fluß des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III – Vollständige Perfusion	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

Tabelle 4: TIMI-Klassifizierung (thrombolysis in myocardial infarction), aus (25)

Im Falle einer behandlungsbedürftigen Läsion wird das entsprechend stenosierte Gefäß mittels jodhaltigem Kontrastmittel dargestellt. Nachfolgend wird ein deflatierter Ballon bis in die Stenose eingebracht und kontrolliert mittels eines Manometers kurzzeitig expandiert. Da bei einer reinen Ballondilatation eine hohe Restenoserate vorliegt, werden die entsprechend ballondilatierten Gefäße in der Regel nachfolgend noch mit einem Stent versorgt. Ein Stent ist ein dabei eine Gefäßstütze aus scherengitterartigem Metallgeflecht oder einer Kunstfaser, welcher das arterielle Gefäß dauerhaft offen halten soll (26,27). Es gibt dabei drei verschiedene Stenttypen:

Heute am meisten verwendet werden medikamentenbeschichtete Stents (DES = Drug-eluting-Stents), die mit antiproliferativen Substanzen wie z.B. Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus) oder auch einem Chemotherapeutikum (u.a. Paclitaxel) beschichtet sind, um eine hyperproliferative Gewebeneubildung um das Fremdmaterial des Stents zu verhindern. In den letzten Jahren konnte durch den Einsatz des DES eine deutlich reduzierte Restenoserate (<10%) nachgewiesen werden (26). Aufgrund der verzögerten Endothelialisierung ist jedoch eine verlängerte Gabe einer dualen Plättchenhemmung indiziert.

Unbeschichtete Metallstents (BMS = bare metal stents) finden aufgrund von höheren Restenoseraten immer weniger Anwendung. Zudem gibt es bioresorbierbare koronare Gefäßgerüste (BVS = Bioresorbable vascular Scaffold): Diese Stents bestehen aus Polyactid- und Magnesiumlegierungen, welche in einem Zeitraum von Monaten wieder komplett resorbiert werden und nachfolgend eine Wiederherstellung der Gefäßfunktion ermöglichen sollen. Im Verlauf soll es möglich sein diesen Gefäßabschnitt bei Progress der KHK einem Bypass zuzuführen. Jedoch hat sich gezeigt, dass auch bei diesen Stents eine erhöhte Anzahl von Stentthrombosen sowie Restenosen vorliegt (28).

Akut während der Untersuchung sind Herzrhythmusstörungen, Dissektionen mit Blutungen bis hin zur Perikardtamponade und nachfolgendem Schockgeschehen sowie Thrombosen oder Schlaganfälle mögliche Komplikationen, die auftreten können. Des Weiteren sind auch Komplikationen wie Aneurysmata oder Nachblutung an der Punktionsstelle zu erwarten. Eine häufige postinterventionelle Komplikation ist die Restenose. Das Risiko für eine Komplikation insbesondere während der Intervention steigt mit dem Lebensalter sowie der Anzahl der Komorbiditäten (Nieren-, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) (24,26).

4.1.2 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist eine weitere Form der Revaskularisationstherapie mittels einer speziellen Kombination von fibrinolytischen Medikamenten. Hierfür werden heutzutage rekombinante Gewebefibrinogen-Aktivatoren (tissue plasminogen activator, t-PA) verwendet. Durch ausgedehnte labortechnisch herbeigeführte Mutationen des t-PA-Moleküls entstand zuletzt die Tenecteplase, die bei einer Halbwertszeit von nur 30 Minuten als Einzelbolus u.a. auch gut im präklinischen Setting appliziert werden kann. Die Fibrinolytika aktivieren dabei die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, welches wiederum Fibrin spaltet und somit das thrombotische Material, welches zu einer Minderperfusion der Koronarien führte, auflöst (29).

Die Indikation für eine Fibrinolyse-Therapie ist u.a. das Vorliegen eines STEMI sowie aufgrund z.B. der räumlichen Situation die fehlende Möglichkeit einer PCI innerhalb der nächsten 120 Minuten. Außerdem sollten seit Symptombeginn zur ausreichenden Wirksamkeit der Lysetherapie am besten weniger als 3 Stunden jedoch maximal 12 Stunden vergangen sein. Unter diesen Voraussetzungen kann im präklinischen Setting, solange keine Kontraindikationen vorliegen, eine dem Körpergewicht angepasste Dosierung von Tenecteplase, sowie ASS, Clopidogrel und Enoxaparin verabreicht werden. Nachfolgend sollte dann eine Verlegung in ein Krankenhaus mit PCI-Bereitschaft erfolgen (30).

Mögliche Kontraindikationen sind ein vorangegangenes Trauma, Operation oder Kopfverletzung innerhalb der letzten drei Wochen, Hirntumore, Magen-Darm-Blutungen innerhalb des letzten Monats, bekannte hämorrhagische Diathesen oder eine vorliegende Aortendissektion, sowie ein Schlaganfall in den letzten sechs Monaten. Bei einem hämorrhagischen Schlaganfall ist die Lysetherapie sogar lebenslanglich kontraindiziert (29,30).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass bei der Fibrinolyse-Therapie gegenüber einer primären PCI eine erhöhte Reokklusionsrate vorliegt, zudem sollte die Blutung als mögliche Komplikation nicht unterschätzt werden (3-4%). Die Erfolgsrate nach der Lysetherapie ist geringer im Vergleich zu einer PCI. Es wird von ca. 20% „Lyseversagen“ berichtet, wobei hier eine direkte Rescue-PCI erfolgen sollte (31).

4.1.3 Aspirations-Thrombektomie

Die Aspirations-Thrombektomie dient der Beseitigung von Thromben und Emboli in den Koronar- oder Bypassgefäßen. Mithilfe eines 6Fr-kompatiblen Aspirationskatheters, der ein offenes Ende und mehrere Löcher an der Seite der Spitze besitzt, kann ein frischer Thrombus (maximal seit 12h bestehend) mittels am Ende des Aspirationskatheters angebrachter Spritze aspiriert werden (27).

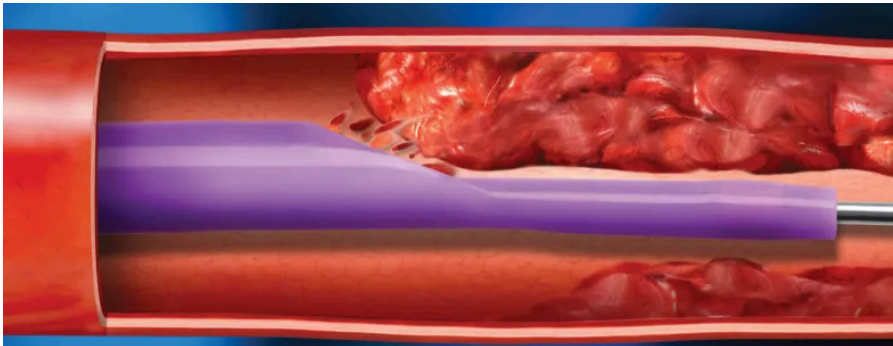


Abbildung 6: Funktionsweise des Aspirationskatheters, aus (32).

Länger als 24h bestehende Thromben lassen sich meist nicht effektiv entfernen, hierfür sind Systeme, die den Thrombus mechanisch abtragen und dann aspirieren (z.B. der AngioJet-Thrombektomiekatheter), besser geeignet; diese Systeme werden momentan im Bereich der koronaren Revaskularisation allerdings nicht eingesetzt (27).

Die Beurteilung zum Einsatz der Aspirations-Thrombektomie bei PCI im kardiogenen Schock muss anhand von einem Patient*innengut außerhalb des kardiogenen Schocks erfolgen, da es hierzu kaum Daten gibt.

Insgesamt zeigten sich in den RCTs zu STEMI und NSTEMI Patient*innen keine Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes, eine Studie legt sogar ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nahe (33).

Die ESC-Leitlinien empfehlen keinen routinemäßigen Einsatz der Thrombusaspiration (III/A) (33), dem schließt sich die deutsch-österreichische Leitlinie zum IKS an und sieht lediglich einen möglichen Anwendungsbereich in der sog. „bailout“-Therapie bei Patient*innen mit hoher Thrombuslast oder unzufriedenstellendem Ergebnis nach PCI (34,35).

4.1.4 Koronararterielle Bypass-Operation (CABG)

Der aortokoronare Bypass (CABG = coronary artery bypass graft) ist ein Revaskularisationsverfahren, bei dem eine Gefäßverbindung zwischen der Aorta und dem distalen Ende einer Koronararterie hergestellt wird, um eine Koronararterienstenose mittels Graft-Gefäß zu umgehen und somit eine ausreichende Durchblutung der Koronarien sicherzustellen (28).

Die Indikation für eine Bypassoperation sollte vielseitig abgewogen werden. Dabei spielen u.a. die klinischen Beschwerden, die Befunde der Koronarangiografie, die Pumpfunktion sowie die Komorbidität und Allgemeinzustand eine Rolle. Eine präoperative Risikostratifizierung kann z.B. durch den EuroSCORE II, der die oben genannten Faktoren miteinbezieht, erleichtert werden. Außerdem kann zur Indikationsstellung der SYNTAX-Score, welcher die Komplexität einer KHK erfasst bzw. der SYNTAX-Score II, welcher noch sieben ergänzende Variablen wie Alter, Geschlecht und LVEF beinhaltet, hinzugezogen werden (36). Indikationen sind u.a. eine mind. >50%ige Stenose des linken Hauptstammes sowie eine Hauptstammstenose bei einer 3-Gefäß-KHK, insbesondere wenn noch ein Diabetes mellitus mitbesteht. Eine Bypassoperation sollte zudem erwogen werden bei einer proximalen RIVA-Stenose >50% oder einer zwei- oder Dreigefäß-KHK mit Stenosen je >50% und einer LVEF <35% oder bei einer Bifurkationsstenose des Hauptstammes (36).

Für die Bypass-Operation werden als Graft-Gefäß meist die A.thoracica interna, aufgrund der räumlichen Nähe insbesondere die linke A.thoracica interna (LIMA), verwendet. Alternativ kann die A.radialis oder auch ein venöses Gefäß, v.a. die V.saphena magna, verwendet werden (ACVB = aortocoronary venous bypass).

Bei einem arteriellen Graft-Gefäß ist eine deutlich kräftigere Gefäßwand vorhanden, was zu einer längeren Überlebensrate führt.

Es erfolgt in der Regel eine komplette mediane Sternotomie unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Es kann jedoch auch eine OPCAB („off-pump coronary artery bypass“) erfolgen, welche am schlagenden Herzen stattfindet. Hier wird während der Operation durch Sog- oder Druckfixation ein bewegungsfreies Myokardareal geschaffen, um die Anastomosen besser nähen zu können.

Darüber hinaus gibt es die MIDCAB („minimally invasive direct coronary artery bypass“). Dieses Verfahren kann primär angewendet werden bei einer Stenose der

RIVA, in dem man einen kleinen Hautschnitt unterhalb der linken Mamille als Zugangsweg wählt und hierüber ohne Sternotomie einen LIMA-Bypass etabliert. Hierbei ist keine Herz-Lungen-Maschine während der Operation erforderlich (28). Es gibt vielseitige Komplikationen, die auftreten können. Akut postoperativ kann eine Perikardtamponade auftreten. Außerdem kann im Verlauf ein Postkardiotomie-Syndrom entstehen, welches in der Regel ein bis sechs Wochen nach der Operation auftritt. Darüber hinaus kann es auch zu erneuten Stenosen des Graft-Gefäßes sowie intra- oder postoperativen Myokardinfarkten kommen. Neurologische Komplikationen durch Mikroembolien sind ebenfalls möglich, teils aber reversibel.

4.2 Mechanische Komplikationen

Mechanische Komplikationen sind oft infarktbedingt, aber auch akut dekompensierte Klappenerkrankungen können zu einem kardiogenen Schock führen oder dazu beitragen.

Sie umfassen den Ventrikelseptumdefekt (VSD) und akute (dekompensierte) Aorten-bzw. Mitralstenosen-/Insuffizienzen; seltener die Klappen des rechten Herzens oder Myokardrupturen.

Der Goldstandard ist die chirurgische Therapie in Form von Klappenrekonstruktion, komplettem Ersatz der Klappe durch biologische oder mechanische Prothesen und die Patch-Plastik bei einem VSD.

Oft sind Patient*innen im kardiogenen Schock durch die hämodynamische Instabilität und ein eventuell schon bestehendes MODS einem sehr hohen intraoperativen Risiko ausgesetzt und so muss eine operative Versorgung stark abgewogen werden. Perkutane Verfahren können hier (neben MCS) helfen, diese kritische Phase zu überbrücken, entweder als definitive Therapie oder als Zwischenschritt zur Operation (37).

Diese Entscheidungen bedürfen oft eines HeartTeams, bestehend aus zumindest einem/einer Herzchirurgen/Herzchirurgin, einem/einer interventionellen und einem/einer nicht-interventionellen Kardiologen/Kardiologin, um das individuell geeignetste Vorgehen für die Patient*innen zu wählen.

4.2.1 Klappenrepair

Die Diagnose eines Klappenvitiums kann durch eine hämodynamische Instabilität erschwert sein, so wird bspw. eine Aortenstenose bei niedrigem LVEF und/oder MI oft unterschätzt (37).

Die Aortenstenose ist das häufigste therapiebedürftige Vitium in Europa und den USA, mit steigender Tendenz (u.a. aufgrund der demographischen Entwicklung) und hat im kardiogenen Schock eine hohe Letalität (38). Die Ballonvalvuloplastie (BV) ist ein Verfahren, bei dem ein Ballonkatheter bis zu der Stenose eingeführt und dann durch ein kurzes Aufpumpen des Ballons aufgedehnt wird, was eine sofortige Verminderung der Stenose bewirkt, aber auch das Risiko einer schweren Aorteninsuffizienz birgt sowie die Tendenz zu einer nicht unerheblichen Rate an Restenosen innerhalb von 6 Monaten (39). Die BV sollte 48h nach Beginn der Vasopressortherapie durchgeführt werden und kann als überbrückende Maßnahme bis zur Operation oder TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) genutzt werden (37). Bei der TAVI wird transfemorale oder transapikale ein Katheter mit einer zusammengefalteten biologischen Klappenprothese, die in einen Metallstent eingenäht ist, bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Bei Entfaltung der Prothese wird die endogene Aortenklappe verdrängt und das Metallgerüst der Prothese verhakt sich im Gewebe. Mögliche Komplikationen sind hier neben einer resultierenden (paravalvulären) Aorteninsuffizienz u.a. ein Schlaganfall und eine Schädigung des Reizleitungssystems mit folglichem Schrittmacherindikation (39).

Im Vergleich zu einer elektiven TAVI ist die Anwendung im Notfall mit einer höheren Letalität verbunden, wie eine Registerstudie zeigen konnte (nach 30 Tagen 8,7% zu 4,3%) (40).

Bongiovanni et al. verglichen den Einsatz von direkter Notfall-TAVI zu einem zweizeitigen Verfahren mit Notfall-BV und anschließender „elektiver“ TAVI bei Patient*innen mit akuter oder schwerer Dekompensation einer Aortenklappenstenose. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Letalität weder direkt nach der Intervention, noch nach 30 Tagen, jedoch hatte die Notfall-TAVI Gruppe einen Trend zu einer niedrigeren Letalität (nach 30 Tagen 23,8% ggü. 33,0%; P=0,40) (41).

Nachteil einer Notfall-TAVI ist, dass es oft nicht möglich ist, im Vorfeld ein CT zur Planung der TAVI durchzuführen, was das Risiko der Implantation erhöht, auch zu

erkennen an der höheren Komplikationsrate (zerebral und vaskulär) bei der Notfall-TAVI (41).

Die Aorteninsuffizienz ist deutlich seltener und konservativ schwer zu beherrschen, weshalb die Operation das Standardverfahren darstellt, die TAVI jedoch bei inoperablen Patient*innen eine adäquate Option darstellt: in einer Studie mit 5 Patient*innen im refraktären CS mit schwerer Aorteninsuffizienz konnte die Klappe in allen Fällen erfolgreich implantiert werden und die 30-Tages-Letalität betrug 20% (42).

Insgesamt scheint die notfallmäßige, direkte TAVI eine akzeptable Möglichkeit bei akuter dekompensierter Aortenklappenstenose zu sein und stellt bei inoperabler Aorteninsuffizienz eine potenziell lebensrettende Option dar.

Die Mitralklappeninsuffizienz ist bei 5-12% der Patient*innen im kardiogenen Schock vorhanden (43). Tritt diese in Form einer Papillarmuskelischämie im Rahmen eines IKS auf, so reicht meist die frühe Revaskularisation aus, damit sich die Klappenfunktion wieder bessert; kommt es jedoch zu einer Papillarmuskelruptur, ist dies eine Indikation zu einer sofortigen Operation (35,37), obwohl in Einzelfällen auch von erfolgreichen Behandlungen mittels MitraClip, teils auch in Kombination mit einer TAVI bei Aortenklappenbeteiligung, berichtet wurde (44).

Das am häufigsten angewendete perkutane Verfahren ist die Behandlung mit einem MitraClip im Rahmen eines sog. „Edge-to-Edge“-Verfahrens: Nach Zugang über die V.femoralis und einer transeptalen Punktion wird der MitraClip so platziert, dass er die beiden Segel der Mitralklappe dauerhaft miteinander verbindet und so eine Klappe mit zwei Öffnungsflächen entsteht, siehe Abbildung 7.

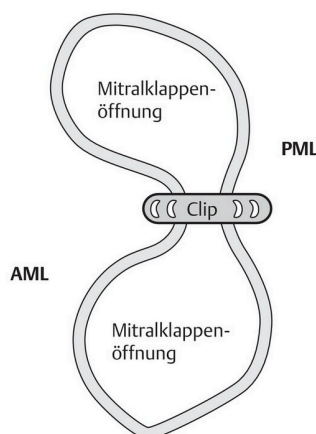


Abbildung 7: Mitralklappe nach Einsatz eines MitraClip, aus (27).

AML=vorderes Mitralsegel, PML=hinteres Mitralsegel

In den meisten Studien zum Einsatz des MitraClip-Verfahrens wurden hämodynamisch instabile Patient*innen ausgeschlossen, Evidenzen über die Anwendung im kardiogenen Schock sind sehr limitiert und haben meist geringe Fallzahlen. Eine Metaanalyse untersuchte die Anwendung des MitraClips bei Patient*innen im kardiogenen Schock oder mit akutem refraktärem Lungenödem. Die Platzierung des MitraClips war in knapp 94% erfolgreich und die Krankenhaussterblichkeit lag bei 12,6%, nach 12 Monaten waren 39,1% der Patient*innen verstorben. Die Überlebenden zeigten jedoch eine konstante Verringerung der Mitralinsuffizienz (43). Der Ersatz von degenerierten biologischen Aorten- wie auch Mitralklappen mittels TAVI im kardiogenen Schock wurde anhand von Fallberichten beschrieben und erscheint machbar als weniger invasive Alternative zur chirurgischen Intervention (37).

4.2.2 Ventrikelseptumdefekt

Ein Ventrikelseptumdefekt, meist als Komplikation nach AMI, ist zwar selten, aber mit einer sehr hohen Letalität verbunden. Der frühe chirurgische Verschluss mittels Patch-Plastik ist ebenfalls mit hohen Mortalitätsraten verbunden, da im frisch infarzierten Gewebe die Nähte leichter ausreißen. Eine mögliche Alternative ist die initiale hämodynamische Stabilisierung, bspw. mittels va-ECMO, mit späterer Operation zu einem Zeitpunkt, an dem sich bereits stabileres Narbengewebe gebildet hat.

Analog zur Technik eines atrialen Septumdefektes wurde eine interventionelle Möglichkeit des VSD-Verschlusses mittels perkutan eingebrachten Okkluders entwickelt: Eine Technik führt einen Katheter und einen langen Führungsdraht über A. femoralis ein, bis der VSD vom linken Ventrikel aus passiert wird. Der Führungsdraht wird dann bis in die VCS vorgeschoben, wo er mit einer Schlinge gefasst und über die rechte V. jugularis nach außen gebracht wird. Dann wird über die V. jugularis der Okkluder in einem Katheter eingeführt und knapp über den VSD in den LV vorgeschoben, wo das erste Schirmchen freigegeben wird. Dann wird der Katheter langsam zurück in den RV gezogen, das zweite Schirmchen freigegeben und so der VSD verschlossen (45).

Die berichteten Letalitätsraten des interventionellen Verschlusses sind ähnlich oder geringer im Vergleich zu einer chirurgischen Versorgung (46). Der interventionelle Verschluss stellt auch im CS eine adäquate Therapieoption dar, obwohl die

Sterblichkeit bei Patient*innen ohne CS deutlich geringer ist. In einer Studie von Thiele et al. starben 38% der Patient*innen ohne CS bei Präsentation gegenüber 88% mit CS. Dies zeigt auch, dass eine hohe Rate an erfolgreich durchgeführten Eingriffen (in dieser Studie 86%) sich nicht direkt in eine niedrige Sterblichkeit überträgt (Gesamtmortalität hier war 35%) (45).

4.2.3 Therapiemöglichkeiten der Lungenarterienembolie

Eine akute, fulminante bzw. massive Lungenarterienembolie (LAE) kann durch die mechanische Verlegung der Lungenstrombahn (meist durch einen eingeschwemmten Thrombus nach TVT, seltener bedingt durch Lipide, Luft oder Fremdmaterial) und daraufhin ausgeschütteter vasokonstriktorischer Mediatoren (ausgelöst durch Hypoxämie und den Embolus selbst) den pulmonalarteriellen Druck und konsekutiv die rechtsventrikuläre Nachlast erhöhen. Diese Druckbelastung des RV führt neben einer Verminderung des koronaren Perfusionsdruck zu einem Shift des interventrikulären Septums nach links, was die linksventrikuläre Vorlast und folglich den linksventrikulären Auswurf verringert. Versagt der RV, kann dies innerhalb kurzer Zeit zu einem kardiogenen Schock und in Folge zu einem HKS mit pulsloser elektrischer Aktivität im EKG führen (47).

Patient*innen in dieser Hochrisikogruppe sollten neben einer Antikoagulation, bspw. mit unfraktioniertem Heparin über eine Motorspritzenpumpe, eine Reperfusionstherapie zur Entlastung des RV und Verbesserung des durch hypoxische Vasokonstriktion eingeschränkten Gasaustausches erhalten. Die Therapie der ersten Wahl bei hämodynamisch instabilen Patient*innen ist die systemische Fibrinolyse (48), zumeist mittels Alteplase (rtPA). Eine Metaanalyse konnte für diese Patient*innengruppe einen Letalitätsvorteil bei jedoch erhöhtem Risiko für massive Blutungen zeigen (49). Die systemische Lyse scheint jedoch trotz verbessertem Outcome nicht bei allen in Frage kommenden Patient*innen angewendet zu werden: lediglich 23% der hämodynamisch instabilen LAE-Patient*innen erhielten in Deutschland eine systemische Lyse (50). Das Abwägen des Blutungsrisikos ggü. dem Nutzen einer systemischen Lyse sollte immer auch im Kontext des Schweregrades der hämodynamischen Einschränkung gesehen werden, vor allem wenn bereits ein refraktärer Schock oder HKS vorliegt. Diese Auswahl des bestmöglichen Vorgehens für die/den individuelle/n Patientin/Patienten bedarf viel Erfahrung, weshalb viele Kliniken sog. PERTs

(pulmonary embolism response teams) gebildet haben, um die Entscheidungsprozesse mittels eines interdisziplinären Austausches zu optimieren. Bestehen Kontraindikationen für eine systemische Lyse (insbesondere ein hohes Risiko für intrakranielle Blutungen) oder war diese nicht erfolgreich, kann eine kathetergestützte Therapie oder eine chirurgische Embolektomie erfolgen (47). Ebenfalls kann die meist erst innerhalb von Stunden effektiv einsetzende Wirkung der systemischen Lyse die Anwendung bei Patient*innen mit massiv zunehmender hämodynamischer Instabilität limitieren und eine kathetergestützte Therapie indizieren (51).

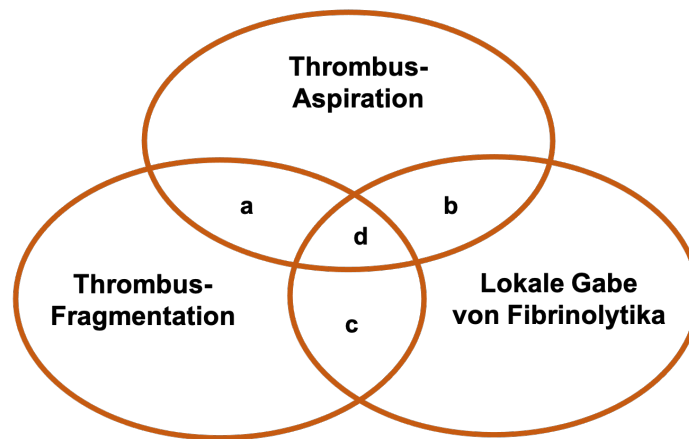
Die kathetergestützte Thrombolyse (CDT) setzt grundsätzlich auf drei Verfahren, die einzeln oder in Kombination verwendet werden können, um den Blutfluss wiederherzustellen: eine Fragmentation des Embolus' (rein mechanisch, rheolytisch, rotations- oder ultraschall-assistiert), die Aspiration des Embolus bzw. dessen Fragmente und die lokale Gabe eines Fibrinolytikums. Die Manipulation des Embolus bewirkt zum einen bereits eine Rekanalisierung, zum anderen wird über eine Oberflächenvergrößerung der Wirkungsbereich für das über den Katheter abgegebene Fibrinolytikum vergrößert (52).

Es gibt verschiedenste Katheter, die eingesetzt werden können, eine Auswahl

Eine lokale Applikation des Fibrinolytikums hat den Vorteil, dass die verminderte Gesamtdosis ein geringeres Risiko für (intrakranielle) Blutungen birgt, bei gleichzeitig vorteilhaften Auswirkungen auf die Hämodynamik und die RV-Dilatation, wie eine prospektive Studie (ca. 1/5 massiven PAEs) in Kombination mit einer ultraschallassistierten Thrombusfragmentation (USAT) im Rahmen einer sog. pharmakomechanischen Thrombolyse zeigen konnte (53). Eine Metaanalyse konnte dies bestätigen, hier zeigten sich bei USAT ähnliche Sterblichkeitsraten wie in Studien zur systemischen Lyse bei signifikant geringerem Risiko für massive Blutungen (54).

Auch als Rescue-Strategie nach erfolgloser systemischer Lyse scheint eine CDT sicher und machbar (55), ebenso wie die wiederholte Anwendung der CDT bei persistierender hämodynamischer Einschränkung (52).

Insgesamt ist die Datenlage zu kathetergestützten Verfahren limitiert, zudem ist das Patient*innenkollektiv oft sehr heterogen (zumeist Intermediär- und Hochrisikogruppen gemischt). Weitere Studien sind nötig um den Einsatz der CDT bei massiver LAE zu beurteilen.



Katheter	Einsatz-bereich	Besonderheiten
(Rotational) PigTail	d	Simpel, günstig; dislozierte Thrombusfragmente können in bisher noch perfundierte Arterien geschwemmt werden
AngioJet (rheolytisches Verfahren)	d	Sicherheitsbedenken aufgrund vermehrter Komplikationen in kleinen Fallstudien; mögliche Ursache: Scherstress \Rightarrow Thrombozyten schütten Bradykinin und Adenosin aus \Rightarrow schwere Bradyarrhythmien
EkoSonik (ultraschallassistiert)	c	Am besten untersuchtes Verfahren der CDT; scheint sicher und zu hämodynamischen Verbesserungen zu führen
Aspirex	a	Gute Ergebnisse in kleiner Registerstudie
Lokale Thrombolyse-katheter	Nur lokale Gabe	Abgabe des Fibrinolytikums direkt in den Embolus
Indigo	Nur Aspiration	Keine Daten zur Hochrisiko-Gruppe
AngioVac	Nur Aspiration	Nicht überzeugende Fallserien mit geringen Erfolgsrate; filtert das aspirierte Blut und führt es über einen zweiten Zugang wieder in den Kreislauf zurück
FlowTrievers	Nur Aspiration	Großlumiger Katheter mit 3 Nitinolscheiben zur Aspiration und Retraktion des Embolus

Abbildung 8: Modalitäten der kathetergestützten Therapie der LAE und ausgewählte Katheter, nach (56)

Die chirurgische Embolektomie wird zumeist als modifizierte Trendelenburg-OP mit kardiopulmonalem Bypass, jedoch ohne Kardioplegie und ohne Abklemmen der Aorta durchgeführt und nach medianer Sternotomie der Embolus von peripher mittels Saugern entfernt (11,47). In retrospektiven Beobachtungsstudien konnte die chirurgische Embolektomie bei ähnlichen Sterblichkeitsraten eine verringerte Rate an Schlaganfällen und wiederholten Eingriffen nach 30 Tagen im Vergleich zur systemischen Lyse zeigen (47,57). Eine chirurgische Therapie erscheint bei massiver LAE jedoch nur in Zentren mit Herz-Thorax-Chirurgie sinnvoll, da ein Transport von derart hämodynamisch eingeschränkten Patient*innen in ein solches Zentrum ein enormes Letalitätsrisiko birgt (11).

Auf die Besonderheiten der Beatmung bei RV-Einschränkung und mechanischen Unterstützungsmöglichkeiten bei RV-Versagen wird in den jeweiligen Kapiteln eingegangen.

5 Supportive Behandlung des kardiogenen Schocks

5.1 Mechanische Kreislaufunterstützung

5.1.1 Hintergrund

Die mechanische Kreislaufunterstützung im kardiogenen Schock soll die Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff verhindern, um die dadurch ausgelöste Abwärtsspirale mit konsekutivem SIRS und MODS möglichst frühzeitig zu unterbrechen. Das Herz soll in seiner Pumpfunktion unterstützt werden, je nach Ausmaß der Myokardschädigung kann aus verschiedenen Devices gewählt werden, die entweder eine links-, rechts- oder biventrikuläre Unterstützung bieten. Weiter können die Systeme in kurzfristige (Tage bis wenige Wochen, meist perkutan implantierbar) und längerfristige Devices (Monate bis Jahre) eingeteilt werden. Vor der Implantation eines Systems sollte eine klare Indikationsstellung mit eindeutigen Therapieziel definiert werden, gängige Ziele siehe Tabelle 5.

	Definition	Möglicher Anwendungsbereich	Mögliche Unterstützungssysteme
BTI (Bridge to Intervention)	Implantation um eine (hämodynamische) Stabilisierung zu erreichen, die eine (oft kausale) Therapieoption ermöglicht	PCI	pMCS Va-ECMO
BTR (Bridge to Recovery)	Unterstützung und damit Schutz des Herzens, bis sich dieses ausreichend erholt hat	Myokarditis	Oft biventrikuläre Systeme, bspw. VA-ECMO; aber auch pMCS
BTD (Bridge to Decision)	Zeitgewinn um weitere Informationen zu erhalten, um dann eine fundierte weitere Therapieentscheidung treffen zu können	OHCA mit unklarem neurologischem Status	ECMO, pMCS
BTC (Bridge to Candidacy)	MCS verbessert die Endorganfunktion, sodass für eine Transplantation zuvor nicht geeignete Patient*innen nun in Frage kommen		In der Regel LVAD
BTT (Bridge to Transplantation)	Überbrücken der Zeit, bis ein passendes Spenderherz gefunden wird	Herztransplantation	Oft längerfristige Systeme, bspw. BVAD, LVAD, aber auch pMCS
BTB (Bridge to Bridge)	Zwischenschaltung eines kurzfristigen Systems bis zur Implantation eines längerfristigen Device	ESHD im CS	ECMO, pMCS
DT (Destination Therapy)	Device - einzige Option, da Herztransplantation nicht möglich ist	ESHD	Längerfristige Systeme, bspw. BVAD, LVAD

Tabelle 5: Therapieziele vor Implantation eines MCS

Die Indikationsstellung zur MCS-Implantation bei terminal herzinsuffizienten Patient*innen kann anhand der INTERMACS-Klassifikation (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) abgeschätzt werden, (siehe Tabelle 6.)

Profil	Erläuterung	Implantationszeitpunkt	Systeme
INTERMACS 1 = Crash and burn	Kardiogener Schock, keine Stabilisierung durch Katecholaminsteigerung mehr möglich	Sofortige MCS-Implantation indiziert	ECLS, perkutane MCS
INTERMACS 2 = Sliding on inotropes	Steigende Katecholamindosen erreichen gerade noch eine hämodynamische Stabilität	MCS-Implantation innerhalb von Tagen	ECLS, LVAD
INTERMACS 3 = Dependent stability	Hämodynamisch und klinisch stabil bei moderaten Katecholamindosen, Weaning aber nicht möglich	MCS-Implantation innerhalb von Tagen	LVAD
INTERMACS 4 = Frequent flyer	Wiederholte Dekompensationen mit Katecholaminpflichtigkeit, Weaning jedoch möglich	MCS-Implantation innerhalb von Wochen	LVAD
INTERMACS 5 = Housebound	Keine Belastbarkeit, können das Haus nicht verlassen, Ruhedyspnoe	Implantationszeitpunkt variabel	LVAD
INTERMACS 6 = Walking wounded	Geringe Belastbarkeit, können das Haus verlassen, Ruhedyspnoe	Implantationszeitpunkt variabel	LVAD kann diskutiert werden
INTERMACS 7 = Placeholder	Keine Ruhedyspnoe (NYHA III)	Keine MCS-Implantation indiziert	-

Tabelle 6: INTERMACS-Klassifikation, nach (11,35,58).

Drei Konfigurationen für die links- bzw. biventrikuläre Unterstützung sind üblich: 1) Blut wird aus dem linken Ventrikel drainiert und transvalvulär wieder in die Aorta rückgeführt, so beispielsweise bei den Impella-Systemen, 2) Ableitung des Blutes aus dem linken Atrium und Rückführung in das arterielle Stromgebiet, wie etwa bei dem TandemHeart, und 3) Drainage des Blutes aus dem rechten Atrium/VCS/VCI und ebenfalls Rückführung in das arterielle Stromgebiet, was der VA-ECMO/ECLS entspricht (59).

5.1.2 IABP

Die intraaortale-Ballonpumpe (IABP) ist ein mechanisches, in erster Linie linksventrikuläres Unterstützungssystem. Die IABP beruht auf dem Prinzip der Gegenpulsation, welches bereits 1963 von Dennis et al. als Möglichkeit zur Behandlung eines infarktbedingten kardiogenen Schocks beschrieben wurde (60). Im Jahr 1967 gelang Kantrowitz et al. die erste erfolgreiche Therapie eines infarktbedingten kardiogenen Schocks mittels IABP (61).

Die IABP gehört nicht zuletzt durch ihre technische Einfachheit zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Systemen zur mechanischen Kreislaufunterstützung (62): eine IABP besteht im Wesentlichen aus einem mit Gas beaufschlagbarem Ballonkatheter und einer Steuereinheit.

Als Gas kann Helium oder Kohlendioxid verwendet werden, wobei Helium einen schnelleren Gas-Zu- und Abtransport ermöglicht, der Ballon längere Zeit mit einem größeren Gasvolumen betrieben sowie bei einer Ballonruptur einfacher in das Blut aufgenommen werden kann und somit bevorzugt genutzt wird.

Der Katheter hat zwischen 8.0 und 9.5 French und besitzt zwei Lumen: das innere Lumen ermöglicht eine arterielle Druckmessung, das äußere den Gastransport zu und vom distal angebrachten Ballon aus Polyethylen (63). Der Ballon sollte eine Länge besitzen, die der Strecke von der A. subclavia sin. bis zum Abgang des Truncus coeliacus entspricht, einen Durchmesser, der aufgepumpt zu 90-95% dem der thorakalen Aorta descendens gleicht und das Volumen sollte stets dem Blutvolumen der Aorta zum Zeitpunkt kurz vor Aufpumpen des Ballons angeglichen werden: die ideale diastolische Augmentation kann erfolgen, wenn das Schlagvolumen dem Ballonvolumen entspricht (64).

Die Steuereinheit ermöglicht es, über ein pneumatisches System dem Ballon Gas zuzuführen oder es wieder abzusaugen, womit der Ballon auf- oder leer gepumpt wird. Der Ballon wird in der Diastole insuffliert und in der frühen Systole leer gepumpt. Die Steuereinheit regelt dies entweder EKG-gestützt, wobei die Mitte der T-Welle (=Beginn der Diastole) den Auslöser für die Gaszufuhr darstellt und die R-Zacke (=Beginn der Systole) die Gasausfuhr triggert; oder anhand der arteriellen Druckkurve: Aufpumpen geschieht zum Zeitpunkt der dikrotschen Inzisur (=Schluss der Aortenklappe), Leerpumpen kurz vor dem Wiederanstieg der Druckkurve (=kurz vor dem Öffnen der Aortenklappe bzw. während der isometrischen Kontraktion (64)).

Dies führt über die Verringerung der Nachlast mittels Sogeffekt bei der Ballondeflation und einer Verbesserung der Koronarperfusion durch die Erhöhung des diastolischen Drucks bei Insufflation zu einem verbesserten Verhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot des Myokards. Das Herzminutenvolumen kann um 0,5-1,0l gesteigert werden (64).

Die Implantation erfolgt meist perkutan in Seldinger-Technik über die A. femoralis, während einer PTCA kann sie auch kontralateral erfolgen. Die Durchführung und Lagekontrolle erfolgen unter Durchleuchtung, alternativ intraoperativ per transösophagealer Echokardiografie (63). Das proximale Ende sollte sich 2-3cm unterhalb des Abgangs der A. subclavia sin. befinden, das distale Ende oberhalb der Aa. renales. Für den Einsatz der IABP ist eine Vollheparinisierung notwendig (65). Die Unterstützung kann bei jedem Schlag des Herzens, sogenannte 1:1 Ratio, erfolgen, oder in geringerem Umfang (1:2, 1:3 etc.).

Immer geringer werdende Unterstützungsratios können auch zum Weaning verwendet werden, wobei jedoch eine zunehmende Reduktion des insufflierten Gasvolumens bei einer konstanten 1:1 Ratio sinnvoller erscheint, da in einem Tiermodell eine 1:1 Ratio geringeren Unterstützungsgraden hämodynamisch überlegen war (66).

Der Bereich, in dem die IABP zum Einsatz kommt, ist breit gefächert. Indikationen reichen von einem Myokardinfarkt mit hämodynamischer Instabilität oder kardiogenem Schock, insbesondere bei mechanischen Komplikationen wie einer akuten Mitralklappeninsuffizienz infolge eines Papillarmuskelabrisses oder eines Ventrikelseptumdefekts, über die hämodynamische Unterstützung bei High-Risk-PCIs bis hin zu chirurgischen Einsatzgebieten wie der Kreislaufunterstützung vor und während einem herzchirurgischen Eingriff oder dem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine (67). Weiter kann die IABP bei Fibrinolyse infolge eines infarktbedingten kardiogenen Schocks oder therapierefraktären ventrikulären Arrhythmien bei Myokardischämien präinterventionell eingesetzt werden (35,67).

Kontraindikation für den Einsatz der IABP ist eine höhergradige Aorteninsuffizienz, da eine Erhöhung des diastolischen Drucks nur bei kompetenter Aortenklappe erfolgen kann. Ist dies nicht der Fall, resultiert das Aufpumpen des Ballons in der Diastole lediglich in einer Erhöhung des Regurgitationsvolumens. Auch eine nur suspektierte Aortendissektion stellt eine Kontraindikation dar, da eine versehentliche Platzierung des Ballons im falschen Lumen ein Fortschreiten der Dissektion oder

gar eine Ruptur der Aorta zur Folge haben kann (63). Weitere Kontraindikationen sind Aortenaneurysmata und eine schwere pAVK (65).

Daten aus dem Benchmark-Register zwischen 1996 und 2000 zeigten bei 16909 Patienten, die mit einer IABP behandelt wurden, eine Komplikationsrate von 7% (68).

Die häufigsten Komplikationen im Rahmen der IABP-Nutzung sind vaskulärer Natur, wovon wiederum die Extremitätenischämie den größten Anteil ausmacht; Mesenterialischämien sind seltener zu beobachten (69). Weitere Komplikationen sind Hämorrhagien, Sepsis, Ballonruptur aufgrund von Ballonkontakt mit kalzifizierten Plaques und konsekutiver Thrombusformation, Thrombozytopenie und aortiliacale Dissektionen (64,65,68,69). Risikofaktoren für eine Komplikation sind Diabetes Mellitus, eine pAVK, arterielle Hypertension, weibliches Geschlecht sowie die Kathetergröße und der Einsatz einer Schleuse beim Einsetzen der IABP (69).

5.1.3 Impella

Das Impella-Unterstützungssystem der Firma Abiomed ist eine Mikroaxialpumpe, die nach dem Prinzip der archimedischen Schraube funktioniert, welches schon in der Antike unter anderem zur Bewässerung in der Landwirtschaft genutzt wurde.

Eine Schnecke (=“Impeller“) rotiert in einem dicht angepassten Rohr um einen zentral liegenden Stab und fördert so Flüssigkeiten vom einen zum anderen Ende. Im Jahr 1976 erkannte Dr. Richard Wampler die Möglichkeit, dieses Prinzip zur Unterstützung des Herzens zu nutzen und entwickelte 1985 die Hemopump, den Vorläufer der Impella (70). Heute umfasst die Familie der Impella-Pumpen mehrere Versionen: perkutan (meist über die A. femoralis communis) einsetzbare Impella 2.5 (max. Flussrate 2,5l/min) und Impella CP (max. Flussrate 3,5-4l/min), sowie mittels chirurgischer Gefäßfreilegung einsetzbare Pumpen mit Flussraten bis zu 5,5l/min (Impella 5.0 und Impella 5.5) und die Impella LD, welche per Gefäß-Graft direkt in die Aorta ascendens eingesetzt wird; auch eine Impella für den rechtsventrikulären Einsatz existiert bereits(siehe unten).

Die perkutanen Impella-Devices werden über eine Implantationsschleuse (Peel-Away, sodass diese nach Platzierung wieder entfernt werden können) zwischen 13-16Fr in die A. femoralis oder A. axillaris eingesetzt und über die Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Bei korrekter Positionierung saugt die Pumpe

Blut aus dem linken Ventrikel und pumpt dies über die Aortenklappe hinweg, wo es dann in die Aorta ascendens oberhalb des Bulbus aortae abgegeben wird (71-73). Die Impella kreiert einen kontinuierlichen, antegraden Fluss und steigert so den CPO, zusätzlich vermindert das Absaugen des Blutes die Wandspannung und sorgt somit für einen geringeren Sauerstoffbedarf des Herzens (72), siehe auch Abbildung 9.

Die Stromversorgung und Steuerung funktioniert über einen externen Controller, mit dem die Positionierung im Herzen (anhand eines Platzierungssignals in der Aorta und der Motorstromkurve der Pumpe) abgeschätzt und hämodynamische Parameter wie CPO und LVEDP abgelesen werden können.

Die maximale Liegedauer beträgt 14 (Impella 5.0, 5.5 und LD) bzw. ≤ 4 Tage (Impella 2.5 und CP bei CS) (71).

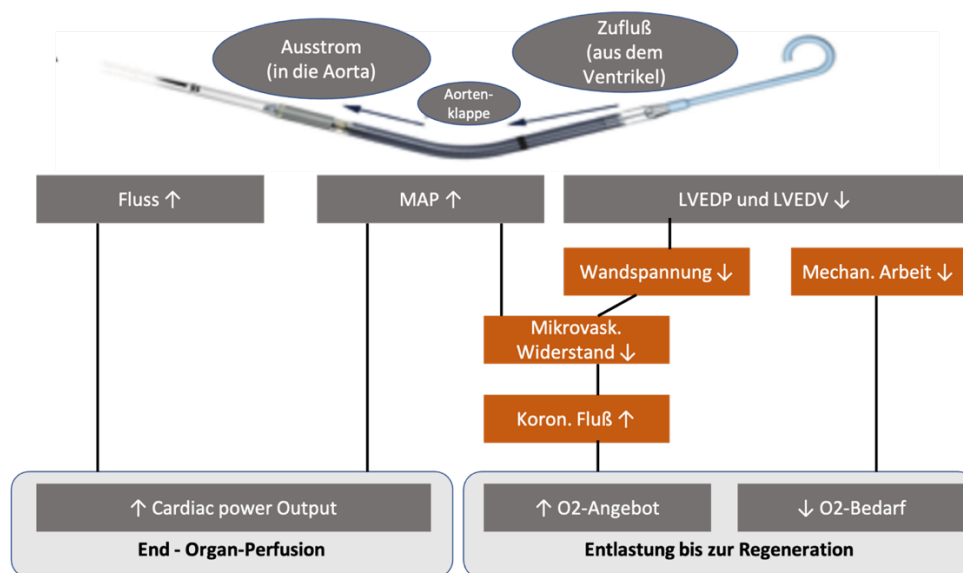


Abbildung 9: Mögliche hämodynamische Auswirkungen bei Einsatz der Impella-Pumpe, nach (74)

Indikationen für einen Impellaeinsatz sind neben der hämodynamischen Unterstützung im kardiogenen Schock die kurzzeitige Stabilisierung und Absicherung bei Hochrisikoeingriffen (z.B. PCI) sowie der Einsatz als bridge-to-recovery bei Myokardschäden (z.B. Myokarditis) oder bridge-to-bridge/bridge-to-transplantation. Im Rahmen einer ECLS kann sie als „Venting“-Strategie verwendet werden, um die Nachlast des LV zu senken (73).

Eine systemische Antikoagulation, meist mit unfraktioniertem Heparin, ist erforderlich mit einer Ziel-ACT bei Betrieb von ≥ 180 Sekunden. Um ein Eindringen von Blut in die Motoreinheit zu verhindern und diese zu kühlen, wird über eine retrograd infundierte Spüllösung (meist Dextrose und Heparin) eine Druckbarriere geschaffen (71,72).

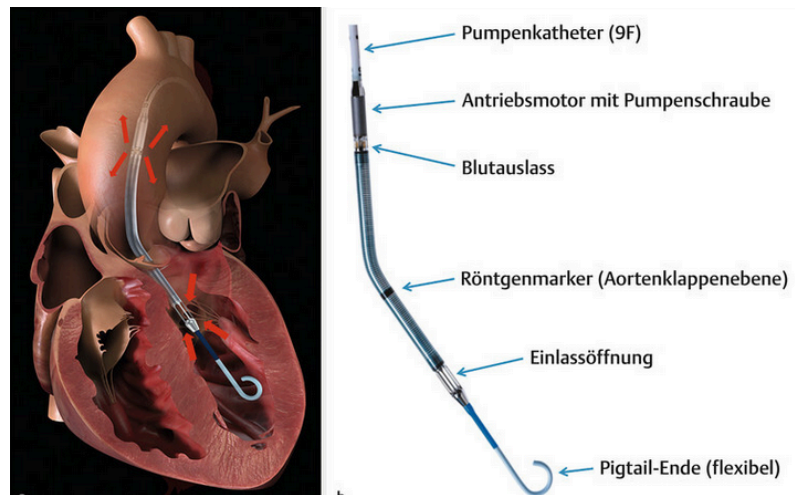


Abbildung 10: Aufbau einer Impella Pumpe und Positionierung im linken Ventrikel, aus (73).

Komplikationen können Hämatome, Blutungen und Gefäßverletzungen an der Implantationstelle, Thrombosen und Hämolysen (oft mechanisch bedingt durch die Pumpe) sein (71). Seltene Fälle einer funktionellen Mitralstenose durch eine Dislokation der Impella wurden beschrieben, bei der der Schaft der Impella auf dem vorderen Mitralsegel zu liegen kam (75). Dies kann bspw. bei steigenden Unterstützungsraten passieren, da sich die Pumpe tiefer in den LV zieht (73). Nach Entfernung der Impella waren außer einer geringen MI keine Auffälligkeiten an der Klappe erkennbar und der Patient stabilisierte sich rapide. Um dies früh zu erkennen, sollten vor allem bei schlechtem Ansprechen auf die Impella regelmäßige, idealerweise tägliche, echokardiographische Kontrollen durchgeführt werden (75), sowie ein Dauerharnkatheter gelegt werden, um eine Hämolyse sowie eine periphere Minderperfusion früh erkennen zu können (71).

Absolute Kontraindikationen sind Thromben im LV; mechanische Aortenklappenprothesen; massive unstillbare Blutungen, die eine Antikoagulation

nicht möglich machen und stenotische oder andere Veränderungen der Zugangsgefäße, die ein Verschieben der Impella bis in den LV unmöglich machen. Relative Kontraindikation sind eine Aortenklappenstenose und eine schwere pAVK, die jedoch über alternative Zugänge über die A. axillaris oder A. subclavia umgangen werden kann (73).

5.1.4 TandemHeart

Das TandemHeart ist ein weiteres System zur temporären Kreislaufunterstützung und besteht aus einer extrakorporalen Zentrifugalpumpe, einer 21Fr venösen und einer 17Fr arteriellen Kanüle (76). Die venöse Kanüle wird über die V. femoralis eingebracht, bis zum rechten Vorhof vorgeschoben, wo dann eine transeptale Punktion erfolgt, sodass die Kanüle im linken Vorhof zu liegen kommt. Dies geschieht unter Röntgenkontrolle und TEE (11). Die Zentrifugalpumpe saugt nun Blut über die 14 seitlichen Löcher und das offene Ende der venösen Kanüle im linken Vorhof an und pumpt es über die arterielle Kanüle, die in der A. femoralis platziert wird, wieder in den Kreislauf zurück und schafft so eine Umgehung des linken Ventrikels (76). Daraus resultiert eine Steigerung des CO und des MAP sowie eine Reduktion der linksventrikulären Füllungsdrücke, was jedoch durch die erhöhte Nachlast aufgrund des retrograden Blutflusses zum Teil wieder egalisiert wird (77). Das TandemHeart ist vorlastabhängig, womit ein zu geringer PCWP (beispielsweise bei Rechtsherzversagen) den Einsatz des Systems weniger sinnvoll macht (76) und kann einen kontinuierlichen Fluss von bis zu 4l/min bereitstellen. Im Gegensatz zu den Impella-Systemen kann das TandemHeart trotz einer Aortenstenose oder einer künstlichen Aortenklappe verwendet werden(2).

Der Einsatz erfordert eine systemische Antikoagulation mit Heparin mit einer Ziel-ACT von 200s (78). Die maximale Liegedauer beträgt zwischen 2 und 3 Wochen (2).

Kontraindikationen sind neben dem Rechtsherzversagen ein Ventrikelseptumdefekt mit der Gefahr eines Rechts-links-Shunts, eine relevante Aorteninsuffizienz (retrograder Fluss kann sonst zu erhöhten Füllungsdrücken führen), eine Aortendissektion, eine pAVK; Gründe, die gegen eine systemische Antikoagulation sprechen sowie Thromben im linkem Vorhof(ohr) (2,78).

Komplikationen können eine Beinischämie und Blutungen sein (2), weitere Probleme entstehen zum einen durch die in einer Notfallsituation schwierigen

Anlage des Systems (11) und der Gefahr einer Dislokation der venösen Kanüle, vor allem während der Lagerung der Patient*innen(78).

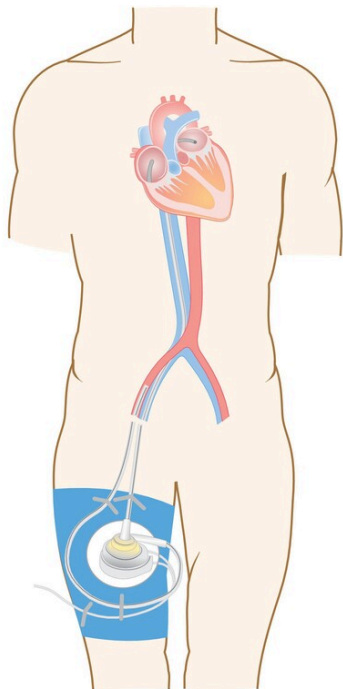


Abbildung 11: TandemHeart, aus (78)

5.1.5 ECLS/VA-ECMO

Der Begriff „ECMO“ bedeutet „Extracorporeal Membrane Oxygenation“ und bedarf weiterer Spezifizierung, um Unklarheiten zu vermeiden: Eine ECMO im klassischen Sinne meint die vv-(=venovenöse) ECMO, die der Sauerstoffanreicherung und Kohlenstoffdioxidabfuhr im venösen Stromkreis dient und somit die Lungenfunktion weitreichend übernimmt.

ECLS (Extracorporeal Life Support), auch va-(venoarterielle) ECMO genannt, ersetzt neben der Lunge mittels einer Pumpe auch die Funktion des Herzens und kann somit fast die komplette Kreislauffunktion übernehmen (79).

Eine va-ECMO besteht aus mehreren Komponenten: venösen und arteriellen Kanülen, Schläuchen, einer Pumpe, einem Membranoxygenator, einem Filter sowie Drucksensoren und optional einem Wärmetauscher.

Die Zentrifugalpumpe (früher waren auch Rollerpumpen verwendet worden, die aber aufgrund vermehrter Hämolyse verlassen wurden) saugt über die venöse Kanüle, mit 21-29 Fr meist sehr großlumig (um einen maximalen Blutfluss als maßgebenden Faktor für die Oxygenierung zu ermöglichen), venöses Blut aus dem

rechten Atrium durch einen heparinbeschichteten Schlauch an und pumpt dieses dann weiter in Richtung des Membranoxygenators (80). Dieser besteht aus ungefähr 20000 mikroporösen Kapillaren, in denen der Sauerstoff fließt und mittels Diffusion an das die Kapillaren umströmende Blut im Gegenstromprinzip abgegeben wird (11). CO₂ wird ebenfalls eliminiert. Nun passiert das Blut noch einen Wärmetauscher und einen Filter, bevor es über die arterielle Kanüle, meist zwischen 17-21 Fr, wieder dem arteriellen Stromkreis des Körpers zugeführt wird (80).

Neben den konventionellen va-ECMO-Systemen, die eine längere Aufbauzeit und einen Kardiotechniker/ eine Kardiotechnikerin benötigen, gibt es auch verkleinerte Versionen, die deutlich schneller aufgebaut werden können und auch einen inter- oder intrahospitalen Transfer ermöglichen (81). Die maximale Liegedauer variiert je nach System, von 6h (Lifebridge, Firma Zoll) bis zu 30 Tagen (Cardiohelp, Firma Maquet) (11).

Zur Antikoagulation wird meist unfraktioniertes Heparin verwendet mit einer Ziel-ACT von >180 s (81). Zu achten ist auf einen ausreichenden Antithrombin-Spiegel (>70%) (11) um die Wirkung des Heparins zu gewährleisten. Bei einer HIT kann bspw. Argatroban verwendet werden; die heparinbeschichteten Schläuche schwemmen das Heparin nicht aus und sind somit keine Kontraindikation bei HIT (80).

Die meisten va-ECMO Systeme erzeugen einen laminaren, nichtpulsatilen Fluss (Ausnahme bspw. iCor=pulsatile va-ECMO) und können bis zu 7l/min bereitstellen. Der Pulsdruck repräsentiert die residuelle Auswurfleistung des linken Ventrikels und lässt auf deren Ausmaß rückschließen (bei peripherer Kanülierung meist am rechten Arm am besten abzuschätzen) (82).

Für die Anlage der va-ECMO ist kein Katheterlabor nötig und sie kann auch am Bett des Patienten/ der Patientin durchgeführt werden. Die Anlage kann von erfahrenen Teams innerhalb von 15min erfolgen (80).

Mögliche Konfigurationen der va-ECMO sind zum einen die periphere Kanülierung, bei der die venöse Kanüle in der V. femoralis und die arterielle Kanüle in der A. femoralis communis liegt. Dies ist auch unter Reanimationsbedingungen durchführbar. Um die Sauerstoffversorgung des kanülierten Beines sicherzustellen, kann eine weitere Schleuse (5-7 Fr) und Kanüle in der A. femoralis platziert werden, um einen antegraden Blutfluss zu etablieren(80). Die arterielle Kanüle in der A.

femoralis kann mittels Anlage eines Y-Konnektors als Schleuse für eine anschließende HKU dienen (11).

Bei der peripheren Kanülierung gibt es durch die retrograde Perfusion eines zu bedenken: Bis zu welchem Punkt das durch die va-ECMO oxygenierte Blut die proximale Aorta perfundiert, hängt von dem antegraden Auswurf des Herzens ab: die sogenannte „Wasserscheide“ entsteht dort, wo diese beiden Flüsse aufeinandertreffen, meist ist dies in einem Bereich zwischen Diaphragma und Aortenwurzel (82).

Das Herz versorgt selbst bei deutlich verringertem Auswurf maßgeblich die Koronarien (79), sodass deren Oxygenierung von der Funktion der Lunge abhängt. Verbessert sich nun in einer Situation mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz der linksventrikuläre Auswurf, so wird die Wasserscheide nach weiter distal entlang der Aorta verlagert und neben den Koronarien werden auch der Kopf bzw. das Gehirn und eventuell die oberen Extremitäten mit minderoxygeniertem Blut versorgt, es kann das „Harlekin-Syndrom“ entstehen. Geschieht dies bspw. aufgrund eines ARDS (Acute respiratory distress syndrome), kann eine weitere venöse Kanüle in der V. Jugularis interna platziert werden, die über einen Y-Konnektor sauerstoffreiches Blut aus der arteriellen Kanüle dem rechten Herzen und damit auch der Lunge bereitstellen kann. Ist die Funktion des rechten Ventrikels ebenfalls eingeschränkt, kann die weitere Kanüle auch in die Pulmonalarterie gelegt werden (82).

Eine weitere Komplikation kann durch den retrograden Fluss entstehen: Während viele andere MCS die Nachlast des linken Ventrikels verringern, steigt diese bei der peripher kanülierten va-ECMO. Dies kann zu einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck, erhöhter Wandspannung und einem Lungenödem führen. Besonders bei Patient*innen mit sehr geringem Auswurf reicht der Druck, den der Ventrikel aufbaut, nicht mehr aus, um die Aortenklappe relevant zu öffnen und die Volumenbelastung nimmt noch weiter zu (82). Dieses Problem kann durch ein „Venting“ (Entlastung) des linken Herzens gelöst werden. Verschieden Strategien sind hier möglich, neben einer Atrioseptostomie und dem Setzen einer weiteren Kanüle in die Herzspitze wird häufig die „ECMELLA“ verwendet: eine Kombination aus va-ECMO und Impella (80).

Bei der zentralen va-ECMO wird, meist offen-chirurgisch, seltener in Seldinger-Technik, die arterielle Kanüle in der A. subclavia platziert, wobei der Blutfluss

antegrad über den Truncus brachiocephalicus erfolgt, der rechte Arm wird dabei direkt über die va-ECMO versorgt (79).

Bei offenem Thorax kann auch die arterielle Kanülierung direkt über die Aorta ascendens und die venöse Drainage über das rechte Vorhofohr erfolgen (79).

Beide Methoden bergen aufgrund ihrer (fast) ausschließlich antegraden Perfusion keine Durchblutungsproblematik der oberen Körperhälfte. Weitere Komplikationen sind in Tabelle 7 aufgeführt:

Komplikation	Häufigkeit
Ischämie der unteren Extremitäten	16,9%
Fasziotomie oder Kompartmentsyndrom	10,3%
Amputation der unteren Extremität	4,7%
Schlaganfall	5,9%
Neurologische Komplikationen	13,3%
AKI	55,6%
RRT	46,0%
Relevante Blutung	40,8%
Relevante Infektion	30,4%
Rethorakotomie aufgrund von Blutung oder Perikardtamponade	41,9%

Tabelle 7: Komplikationen und deren Häufigkeit bei va-ECMO Therapie im CS und CA, aus (83)

Die meisten Kontraindikationen für einen va-ECMO Einsatz sind relativ, da dem Risiko oft der Nutzen „Lebenserhalt“ gegenübersteht, dennoch sollte neben der medizinischen auch eine ethische Beurteilung und eine klare Zielsetzung erfolgen. Unstillbare Blutungen sind aufgrund der Antikoagulation eine Kontraindikation, jedoch kann eine va-ECMO theoretisch auch ohne Antikoagulation betrieben werden, da die Schläuche heparinbeschichtet sind (80). Dies wurde in einigen Zentren bei Hochrisiko-Patient*innen bereits durchgeführt, ist jedoch nicht empfohlen (off-label) (82).

Aortenklappeninsuffizienzen sind eine Kontraindikation, da es schon bei Patient*innen mit suffizienter Aortenklappe über die erhöhte Nachlast, bedingt durch den retrograden Fluss des Blutes, zu einer Erweiterung des linken Ventrikels kommen kann. Dieser Effekt ist bei einer insuffizienten Aortenklappe noch einmal verstärkt und kann in Folge zu einem Lungenödem führen (82). Weiter gehört eine Aortendissektion zu den relevanten Kontraindikationen für eine Implantation.

5.1.6 Rechtsherzunterstützung

Der kardiogene Schock wird in den meisten Fällen durch ein Versagen des linken Ventrikels verursacht, prädominantes Rechtsherzversagen war in lediglich 5% der Fälle im SHOCK-Register die Ursache (84).

Die Krankenhaussterblichkeit bei schwerem rechtsventrikulärem Versagen ist jedoch mit bis zu 70-75% sehr hoch (85), vor allem bei Patient*innen mit RV-Versagen trotz medikamentöser Therapie bieten sich mechanische Unterstützungsverfahren zur Entlastung des RV an.

Zudem kann es bei Einsatz eines LVAD zu einer Dekompensation des rechten Ventrikels kommen: durch den erhöhten CO nach LVAD-Implantation erhöht sich auch der venöse Rückstrom, was eine vorbestehende RV-Funktionseinschränkung noch weiter verschlechtern kann, des Weiteren kann eine Verschiebung des interventrikulären Septums aufgrund der hochgradigen Druckentlastung während des LVAD-Einsatzes dessen Beitrag zur rechtsventrikulären Kontraktion vermindern (86). Diese Septumverschiebung kann auch eine Trikuspidalinsuffizienz weiter verschlechtern. Atriale Arrhythmien (bei LVAD-Einsatz in ca. 20% der Fälle) verdoppeln das Risiko für ein rechtsventrikuläres Versagen (86).

Mögliche Unterstützungssysteme für den rechten Ventrikel sind die Impella RP, das TandemHeart RA-PA und das ProtekDuo RVAD; die va-ECMO unterstützt neben dem linken Ventrikel auch den rechten Ventrikel; wohingegen der indirekte Effekt der IABP auf den rechten Ventrikel sehr limitiert ist (87).

Die Impella RP ist eine mikroaxiale Schraubpumpe, die über eine 23Fr-Schleuse perkutan in die V. femoralis eingeführt werden kann und im Bereich der Kreuzung von V. cava inferior und rechtem Atrium zu liegen kommen sollte, um den Einstrom von dort mit einem maximalen Fluss von 5l/min zum Ausfluss in der A. pulmonalis etablieren zu können (85).

Das TandemHeart RA-PA ist analog zu der Variante für die Linksherzunterstützung bestehend aus einer extrakorporalen Zentrifugalpumpe und zwei venösen Kanülen. Die 21Fr Einstromkanüle wird meist über die linke V. femoralis, die 21Fr Ausflusskanüle über die rechte V. femoralis (bei Patient*innen mit langem Torso auch über die rechte V. jugularis interna möglich) eingeführt und bis in das rechte Atrium bzw. die A. pulmonalis vorgeschoben (88). Somit kann über das Ansaugen von Blut aus dem rechten Atrium und dem Einstrom in die A. pulmonalis das rechte Herz komplett umgangen werden, der maximale Fluss beträgt dabei 4l/min (85).

Wird zusätzlich ein Oxygenator benötigt, kann dieser in den Kreislauf integriert werden und so, im Gegensatz zur vv-ECMO (die nur eine Oxygenierung des Blutes ermöglicht) Lunge und rechtes Herz ersetzen (88).

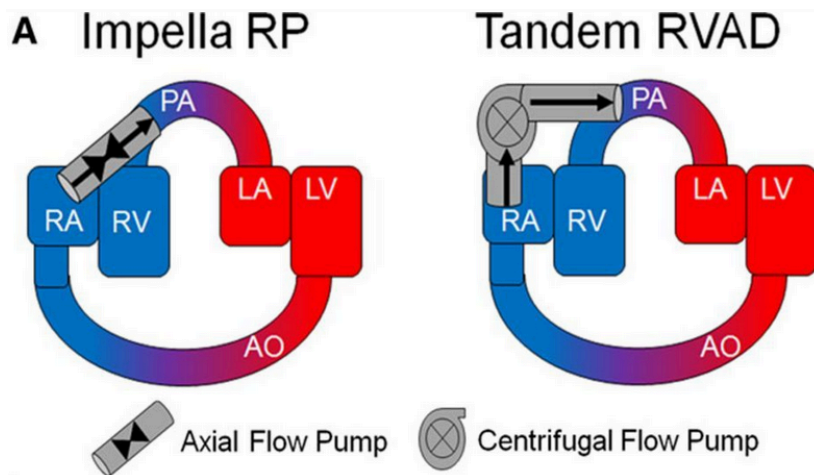


Abbildung 12: Impella RP und TandemHeart RA-PA, aus (88).

Die ProtekDuo Kanüle (29Fr oder 31Fr) besitzt zwei Lumen und wird über die rechte V.jugularis interna so weit vorgeschoben, dass das Einflusslumen, welches eine Reihe an Einflusöffnungen besitzt, im Bereich des rechten Atriums zu liegen kommt; das Ausflusslumen befindet sich mit seiner mehrfach gefensterten Spitze in der A. pulmonalis (88,89).

Die Vorteile der ProtekDuo Kanüle gegenüber der konventionellen Kanülierung in Verbindung mit dem TandemHeart sind die deutlich bessere Mobilisierung der Patient*innen. Die einfache Kanülierung am Hals kann die Infektions- und Blutungsgefahr im Vergleich zu einer zweifachen Kanülierung in der Leiste vermindern (89).

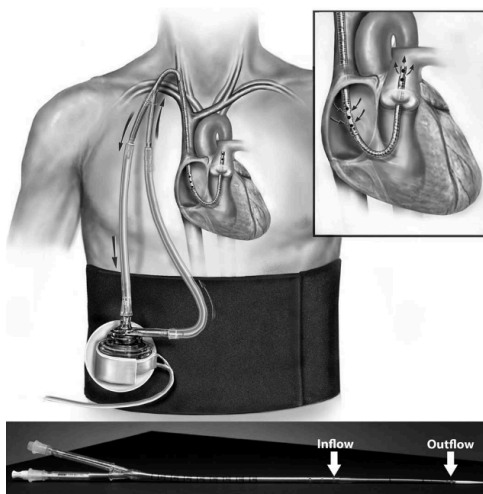


Abbildung 13: ProtekDuo Doppellumenkanüle, aus (89)

5.2 Beatmung

Eine akute Ateminsuffizienz ist die häufigste nicht-kardiale Komplikation bei Patient*innen im IKS (90) und ist verbunden mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit (91).

Akute Ateminsuffizienz bedeutet ein Abfall der Sauerstoffkonzentration im Blut (=Hypoxämie; meist $p_aO_2 < 60\text{mmHg}$ trotz O_2 -Gabe), der mit und ohne Hyperkapnie einhergehen kann (92).

Pathophysiologie des Lungenversagens bei kardiogenem Schock

Der häufigste Grund für eine akute Ateminsuffizienz im kardiogenen Schock ist das durch erhöhte linksventrikuläre Drücke bedingte, kardiale Lungenödem mit konsekutiver Hypoxämie und Endorganminderperfusion, siehe auch Abbildung 14.

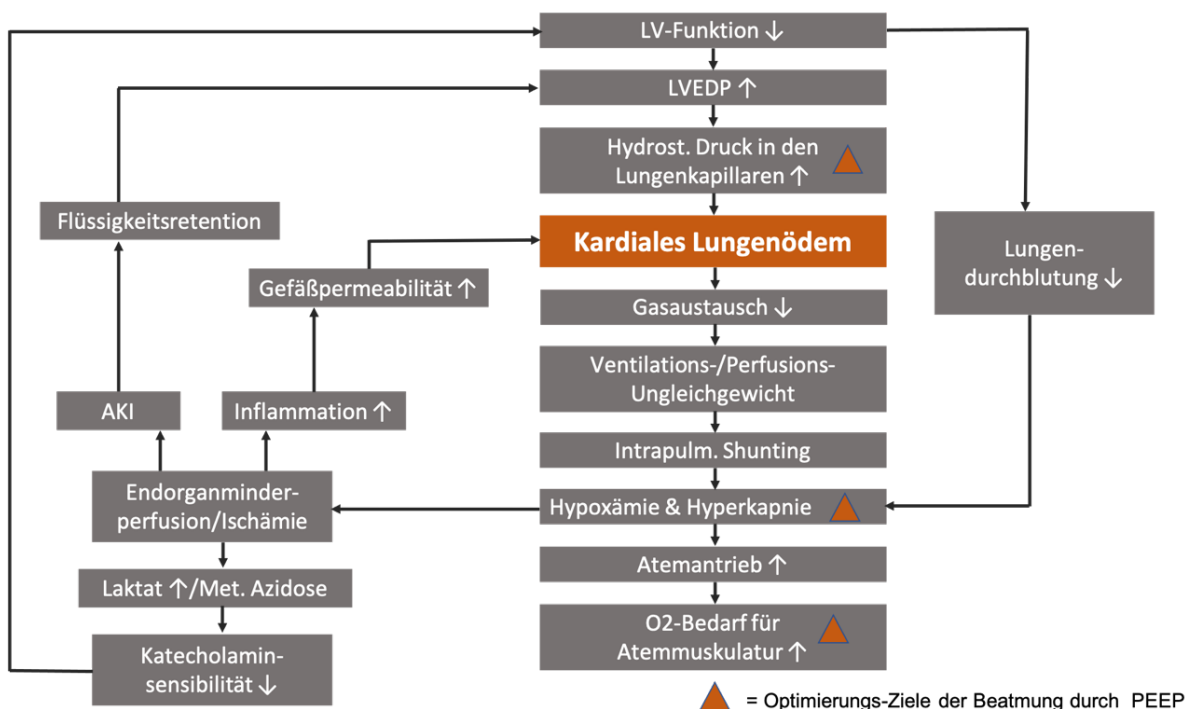


Abbildung 14: Pathophysiologie der akuten Ateminsuffizienz im CS bei LV-Versagen

Isoliertes RV-Versagen wird meist bei einer akuten Lungenembolie oder dekompensierter chronischer pulmonaler Hypertension beobachtet (92).

Hämodynamische Auswirkungen

Wie in Abbildung 14 gezeigt, beeinflusst das Herz die Lunge, aber auch umgekehrt bewirkt die Atmung eine Veränderung der kardiovaskulären Funktion. Dies geschieht bei der Spontanatmung und insbesondere bei Applikation positiver Beatmungsdrücke. Diese (patho) physiologischen Auswirkungen zu verstehen ist relevant, um später die möglichen Vorteile einer Beatmung bei kardial eingeschränkten Patient*innen nutzen zu können.

Bei spontaner Atmung sorgt die aktive Kontraktion der Atemmuskulatur (v.a. das Diaphragma und die Interkostalmuskulatur) für einen negativen intrapleurale Druck, der zum einen die venöse Druckdifferenz zwischen Thorax und Abdomen vergrößert und so den venösen Rückstrom zum rechten Ventrikel fördert, zum anderen sorgt er gemeinsam mit einer Reduktion des transpulmonalen Drucks für eine Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes (93). Somit steigt die Vorlast und sinkt die Nachlast des rechten Ventrikels. Der linke Ventrikel erfährt durch den negativen intrapleurale Druck eine Vergrößerung der Nachlast, da der Druck im linken Ventrikel in Relation zum systemischen systolischen Druck fällt (93).

Die Expiration erfolgt bei Patient*innen ohne obstruktive Komponente passiv durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge.

Eine Beatmung mittels positiven Drücken hält zu jedem Zeitpunkt des Atemzyklus' einen gewissen Druck oberhalb des atmosphärischen Druckes, den sogenannten PEEP (Positiv-endexpiratorischer Druck). Das bedeutet auch, dass der intrapleurale und alveoläre Druck in der Inspiration nun positiv sind, was sich auf das Herz auswirkt: die Nachlast des linken Ventrikels sinkt, da der steigende intrapleurale Druck sich anfangs auch auf den Druck in der Aorta auswirkt, indem die dortigen Barorezeptoren den höheren Druck wahrnehmen und über die Autoregulation der systemische Widerstand und somit die Nachlast gesenkt werden (94).

Zusätzlich entsteht durch den positiven intrathorakalen Druck (der Druck erhöht sich gleichermaßen in der Pleura, dem linken Ventrikel und der Aorta) ein Flussgradient zwischen Thorax und peripheren Organen, wodurch diese besser perfundiert werden können (93).

Die geringe Druckdifferenz von 4-8mmHg zwischen dem rechten Ventrikel und der venösen Peripherie wird bei der Spontanatmung durch den negativen intrapleurale Druck vergrößert und der venöse Rückfluss erhöht sich. Ist der intrapleurale Druck

nun aber durchgehend positiv, vermindert sich der Rückfluss und somit auch die rechtsventrikuläre Vorlast (95,96). Die rechtsventrikuläre Nachlast steigt ebenfalls, da der erhöhte transpulmonale Druck kleinste Gefäße im Lungenstrombett kollabieren lässt und so der pulmonale Widerstand steigt (97). Dies kann sich wiederum auf den linken Ventrikel auswirken, wenn sich der rechte Ventrikel durch den erhöhten Widerstand ausdehnt und das interventrikuläre Septum nach links verschiebt, wodurch die Compliance und das Schlagvolumen des linken Ventrikels vermindert werden (92).

Im Gesamten ergibt dies bei gesunden Personen, die mit positiven Drücken beatmet werden, eine Tendenz zu einem niedrigeren Blutdruck und vermindertem CO (92). Zur Verabreichung von Sauerstoff stehen mehrere Optionen zur Verfügung: die einfachste Möglichkeit ist die Gabe über eine Nasenbrille, was technisch einfach aber mit einem maximalen Fluss von ca. 6l/min nur selten ausreicht, um eine adäquate Oxygenierung im kardiogenen Schock zu erreichen.

Oft wird ein positiv-endexpiratorischer Druck benötigt, um eine effektive Beatmung zu ermöglichen. Dieser kann entweder invasiv mittels endotrachealer Intubation oder nicht-invasiv über eine Maske o.Ä. appliziert werden, über die verschiedenen Formen wird im Folgenden kurz eingegangen.

5.2.1 Nicht-invasive Beatmung

Die drei häufigsten Formen der nicht-invasiven Beatmung sind das CPAP (Continuous positive airway pressure), NIPSV (Non-invasive pressure support ventilation) und die HFNC (High-flow nasal cannula) (92).

Das CPAP-Verfahren ist dabei der einfachste Modus: die Patient*innen atmen spontan während über eine Maske oder ein Helm ein PEEP appliziert wird. Es wird nicht zwingend ein Beatmungsgerät benötigt.

NIPSV unterstützt die Patient*innen neben dem PEEP zusätzlich mit einem inspiratorischen Druck, der durch die beginnende Inspiration der spontan atmenden Patient*innen ausgelöst wird. Der maximale Unterstützungsdruck in der Inspiration wird durch den Verschlussdruck des Ösophagussphinkters limitiert, Werte über 20cmH₂O sollten nicht erreicht werden, um eine Magenbelüftung mit konsekutivem Aspirationsrisiko zu vermeiden (93). Für diese Art der Beatmung wird ein Beatmungsgerät benötigt und der Gebrauch erfordert mehr Erfahrung und Aufmerksamkeit als das CPAP-Verfahren, hat dafür aber Vorteile besonders bei

hyperkapnischen Patient*innen (92) durch eine verbesserte Ventilation; das Tidalvolumen kann mehr gesteigert werden im Vergleich zu CPAP und die Atemarbeit minimiert sich (93).

Die HFNC stellt über eine spezielle Nasenbrille ein erwärmtes und angefeuchtetes Sauerstoffgemisch mit einem Fluss von bis zu 60-80L/min bereit, was zusätzlich einen geringen PEEP erzeugt (bis ca. 7cmH₂O), wenn die Patient*innen den Mund geschlossen halten; dieser letzte Punkt erschwert die Anwendung bei Patient*innen mit Lungenversagen und Dyspnoe, da diese meist über den Mund atmen (98).

Die Kontraindikationen für eine nicht-invasive Beatmung sind im Grunde die Indikationen für eine invasive Beatmung (siehe unten).

5.2.2 Invasive Beatmung

Indikationen für eine invasive Beatmung (über einen endo-/nasotrachealen Tubus oder ein Tracheostoma) sind eine refraktäre Hypoxie oder Hyperkapnie nicht weiter aufrecht zu erhaltende Atemarbeit, Herz-Kreislaufstillstand, drohende respiratorische oder kardiale Insuffizienz; neurologische Veränderungen, die eine Sicherung des Atemwegs nötig machen oder keine suffiziente Spontanatmung unter NIV erlauben; obere GI-Blutungen und Erbrechen (93).

Es gibt zahlreiche Beatmungsformen und je nach Hersteller noch mehr Bezeichnungen für jede einzelne, was die Übersichtlichkeit stark einschränkt.

Im Grunde kann man unterscheiden zwischen einer spontanen Beatmung (CSV=continuous spontaneous ventilation; z.B. CPAP), bei der alle Atemzüge von den Patient*innen ausgelöst werden und sie die Frequenz bestimmen, und einer kontrollierten Beatmung (CMV= Continuous mandatory ventilation), die keine Spontanatmung zulässt. Eine Zwischenform ist die IMV (Intermittent mandatory ventilation; z.B. SIMV), bei der die Spontanatmung zwischen den festgelegten, kontrollierten Beatmungen möglich ist (93), im kardiogenen Schock könnte diese Beatmungsform jedoch zu einer nachteiligen Hämodynamik führen, da der Wechsel zwischen spontanen, nicht druckunterstützten Atemzügen und den vorgegeben Atemzügen Schwankungen des intrathorakalen Drucks und so eine Nachlasterhöhung des linken Ventrikels hervorrufen könnten (96).

Weiter kann man unterscheiden, ob druck(PCV)- oder volumenkontrolliert (VCV) beatmet werden soll; es gibt jedoch keine Evidenzen dafür, welche Form besser ist, in den USA ist die VCV, in Europa die PCV die Standard-Beatmungsform (11).

Zuletzt können die Patient*innen noch in ihrer spontan getriggerten Inspiration zusätzlich unterstützt werden, z.B. mittels ASB/PSV.

Um Komplikationen bei der maschinellen Beatmung zu minimieren und ein ARDS im Zuge eines MODS zu verhindern, wird auch im kardiogenen Schock nach hämodynamischer Stabilisierung eine lungenprotektive Beatmung angestrebt.

Diese setzt sich im Grunde aus 3 Komponenten zusammen:

- 1) Niedrige Atemhubvolumina von ≤ 6 ml/kg Idealgewicht
- 2) Inspirations- bzw. Plateaudruck von max. 30cmH₂O
- 3) Relativ hoher PEEP von 10-18cmH₂O, mindestens jedoch 5cmH₂O

Steigt der p_aCO₂ ,wird zur Eliminierung des CO₂ anstatt des Atemhubvolumens meist die Atemfrequenz (15-30/min) angehoben (99).

Pulmonale Komplikation bei maschineller Beatmung sind die sog. VALI (Ventilator associated lung injuries; bei vorgeschädigter Lunge) bzw. VILI (Ventilator induced lung injuries; bei vorher gesunder Lunge): Ein Barotrauma kann durch erhöhte Beatmungsdrukke entstehen, wodurch Luft außerhalb der Alveolen gelangt und es zu einem Pneumothorax, Pneumomediastinum oder interlobulären und subkutanen (Gesicht, Nacken, Thorax oder Skrotum) Emphysemen kommen kann. Durch hohe Tidalvolumina kann es zu einem Volutrauma, einer Überblähung der Lunge, kommen.

Bei zu niedrigen endexpiratorischen Lungenvolumina (bspw. bei einem zu geringen PEEP) kommt es zu einem Zusammenfallen der Alveolen, die in der Inspiration dann wieder geöffnet werden. Dieser zyklische Vorgang des Öffnens und Zusammenfallens löst einen Scherstress aus, der die Pneumozyten schädigen und so zu einem Surfactantmangel führen kann.

Ein Biotrauma kann entstehen, wenn durch den mechanischen Stress (auch ohne Gewebsschädigung möglich) eine Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induziert wird, die ultimativ zu einer Entzündungsreaktion führen können (100).

Ein weiterer Faktor, der zu Schädigungen der Lunge beiträgt, ist der oxidative Stress, weshalb die Oxygenierung zu einer maximalen arteriellen Sauerstoffsättigung zwischen 94 und 98% führen sollte; zudem führte eine Hyperoxie in einigen Studien zu einer erhöhten Letalität bei Intensivpatient*innen (35).

Die ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) kommt meistens durch die Verschleppung von Erregern aus dem oberen Respirationstrakt entlang des Endotrachealtubus' zustande und das Risiko steigt mit der Beatmungsdauer (101), so tritt sie bei 75% aller Patient*innen auf, die länger als 10 Tage beatmet werden (11). Die oben beschriebenen hämodynamischen Effekte können nicht nur das Herz betreffen, sondern den gesamten Körper, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Organ	Effekt	Mechanismus
Gehirn	Hirndruckerhöhung	Venöser Rückstrom zum Herz ↓ →zerebrovenöser Abfluss ↓
Niere	Hyponatriämie	PEEP ↑ → SIADH Venöser Rückstrom ↓ →Füllung linker Vorhof ↓ →ADH ↑
	Verminderte Durchblutung	HZV ↓
Leber	Stauung	Venöser Rückstrom ↓
Larynx	Schleimhautödeme, Stimmbandimmobilität	Intubation

Tabelle 8: Weitere mögliche Auswirkungen einer positiven Druckbeatmung auf andere Organe, Auswahl nach (11)

5.3 Hypothermie

5.3.1 Hintergrund

Das gezielte Temperaturmanagement soll die im kardiogenen Schock verminderte/unzureichende Fähigkeit des Herzens, Sauerstoff in adäquatem Maße dem ganzen Organismus (inklusive sich selbst) bereitzustellen, abmildern: Die Stellschrauben sind hier der verminderte Metabolismus mit konsekutiv vermindertem Verbrauch von O₂ und Glukose sowie einer geringeren Produktion von CO₂ (102) bei milder Hypothermie. Der Sauerstoffverbrauch vermindert sich pro Grad Celsius um 10% (11), der Glukoseverbrauch um 5-7% (103), die cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂), ein guter Marker für den Stoffwechselzustand des Gehirns (welches aufgrund der lediglich aeroben Glykose besonders auf Sauerstoff angewiesen ist), sinkt ebenfalls um ungefähr 6% (104).

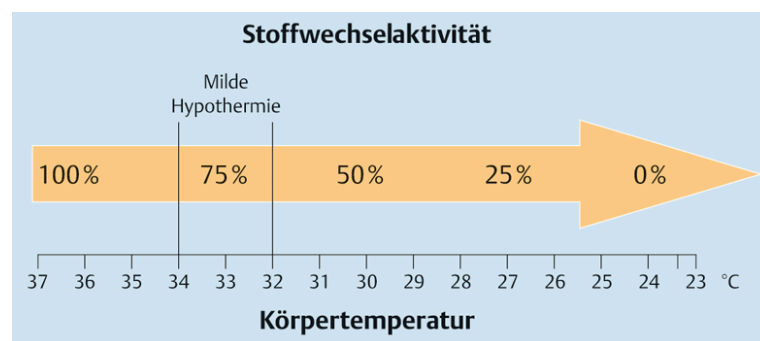


Abbildung 15: Metabolismus in Relation zur Körperkerntemperatur, aus (103).

Die Hypothermie hat zudem einen neuroprotektiven Effekt (verminderte Zellnekrose und Verzögerung der Apoptose) und vermindert die Bildung von Sauerstoffradikalen (11,103).

Therapeutische Hypothermie meint eine kontrollierte Absenkung der Körperkerntemperatur auf <36°C; weiter kann man eine milde (34.0-35.9°C) von einer moderaten therapeutischen Hypothermie (32.0-33.9°C) unterscheiden (105), teils wird auch eine milde therapeutische Hypothermie mit 32-34°C angegeben (103).

Der Ausdruck „mild therapeutic hypothermia“ wurde 2015 von der ERC verlassen und durch „targeted temperature management (TTM)“ ersetzt (106), wodurch zum

Ausdruck gebracht werden soll, dass auch das Vermeiden einer Hyperthermie ein Aspekt des Therapiekonzepts darstellt (107).

Etabliert wurde die Hypothermie bei Patient*innen nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit zwei multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studien (RCT) im Jahr 2002. Die HACA Study Group konnte ein signifikant häufigeres gutes neurologisches Outcome bei Patient*innen nach Herz-Kreislauf-Stillstand mit Kammerflimmern als initialem Rhythmus bei Behandlung mit Hypothermie (32-34°C über 24h) vs. Normothermie nachweisen (108), Bernard et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen (109). Es stehen externe und interne Kühlmethoden zur Verfügung.

5.3.2 Externe Kühlmethoden

Externe Kühlverfahren sind zunächst einfache Maßnahmen wie die Patient*innen zu entkleiden und Heizungen in der Umgebung auszuschalten. Kaltluftgebläse und Eispacks/kalte-nasse Umschläge an Kopf, Nacken und den Extremitäten können verwendet werden, zudem Kältematten, vorgekühlte Kühlpads (EMCOOL Pad) und Wasserzirkulationsdecken (11). Das Rhino-Chill ist ein nasopharyngeales Kühlsystem, das durch einen in die Nasenhöhle eingebrachten Katheter Perfluorcarbon (verdunstet schnell) und Sauerstoff versprüht und so in erster Linie basale Hirnabschnitte, im Verlauf auch den Rest des Körpers, kühlt (103).

Die meisten externen Kühlmethoden sind zwar günstig und ubiquitär verfügbar, sie sind jedoch limitiert durch eine geringere Kühlrate, Shivering, Vasokonstriktion, schlechtere Steuerbarkeit und den erschwerten Zugang zu den Intensivpatient*innen, wenn diese mit Kühlequipment „belegt“ sind (103).

5.3.3 Interne Kühlmethoden

Interne Kühlmethoden haben höhere Kühlraten, so können 4°C kalte Infusionen (oft Ringer-Lösungen) die Körpertemperatur um 3,4-5°C pro Stunde senken (103). Kalte Infusionen sind gut geeignet zur Induktion der Hypothermie, jedoch muss bei einer solchen Volumengabe (oft 1,5-2l) auch immer an die hämodynamischen Auswirkungen auf die Patient*innen gedacht werden.

Zur Aufrechterhaltung der Hypothermie sind endovaskuläre Systeme gut geeignet, die einen Kühlkatheter verwenden. Dieser wird meist über die V. femoralis eingeführt und kommt in der VCI zu liegen. Die Flüssigkeit zum Kühlen (oder Erwärmen) wird in den Katheter eingeleitet und kühlt das vorbeiströmende Blut,

ohne dass Flüssigkeit infundiert wird. Der Wärmeaustausch der Flüssigkeit und die Temperaturkontrolle erfolgt über eine extrakorporale Kühlpumpe mit Steuerkonsole. Die maximale Liegedauer beträgt 4 Tage (103).

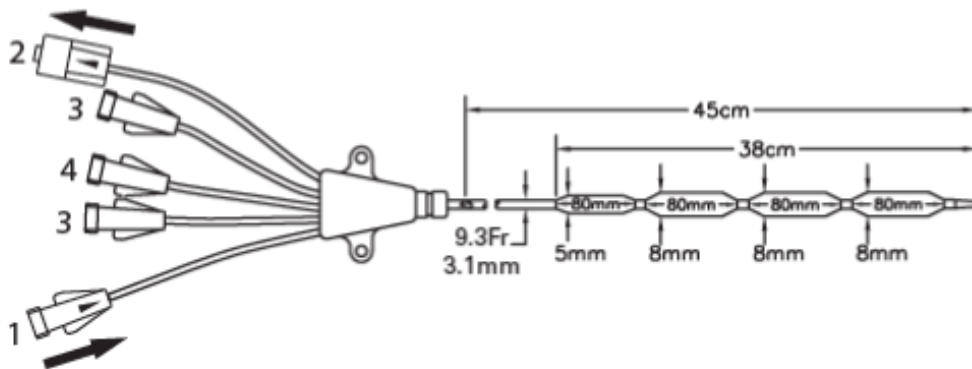


Abbildung 16: Aufbau eines Kühlkatheters, aus (110).

Über 1 kann die Kühlflüssigkeit in den Katheter einströmen, durchläuft dann die vier Ballons und kühlt dabei das sie umströmende Blut. Über 2 kann die nun erwärmte Flüssigkeit wieder abfließen. Die restlichen Lumina können wie ein dreilumiger ZVK genutzt werden, bspw. um Medikamente intravenös zu verabreichen.

Weitere Möglichkeiten zur internen Kühlung sind ein venovenöses Verfahren über einen Doppellumendialysekatheter, eine intraperitoneale Kühlung und die Kühlung über eine liegende ECLS (11,103).

5.3.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Eine Nebenwirkung der Hypothermie ist das sog. „Shivering“ (Muskel-/Kältezittern), das als körpereigene Reaktion auf die Hypothermie deren therapeutische Effekte durch einen erhöhten Sauerstoff- und Glukosebedarf minimiert; aus diesem Grund wird oft eine Analgosedierung und ein Muskelrelaxans eingesetzt. Zudem wurden vermehrt Pneumonien und ein erhöhtes Auftreten einer Sepsis beobachtet (11).

Weitere Nebenwirkungen sind in Tabelle 9 abgebildet.

	Nebenwirkungen/Komplikationen
Geringfügige Elektrolytstörungen	Verminderung von Kalium, Kalzium, Magnesium und Phosphat; Hypernatriämie
Hämatologische Veränderungen	Verminderung von Leukozyten Gerinnungsstörungen (verminderte Thrombozyten, geringere Aktivität der Gerinnungsfaktoren), Blutungen jedoch selten
Hämodynamische Auswirkungen (vor allem bei <32°C)	Rhythmusstörungen (Bradykardien, Vorhofflimmern) Hypotonie
Pharmakokinetik	Verminderte systemische Clearance von Cytochrom-P450-Substraten
Gastrointestinal	Verminderte Motilität
Sonstige	Hyperglykämie Inhibierung von ADH (Diurese↑ ⇒ Hypovolämie)

Tabelle 9: Nebenwirkungen und Komplikationen der Hypothermie, nach (11,103).

Neben einem Monitoring der Temperatur sollten deshalb auch Elektrolyte, Serumglukose und die Gerinnung während der Hypothermiebehandlung überwacht werden (103).

Kontraindikationen sind ein schweres Trauma, eine schwere manifeste Blutung und eine schwere Gerinnungsstörung (11).

5.4 Medikamentöse Kreislaufunterstützung

Die meisten Patient*innen im kardiogenen Schock erhalten zur initialen hämodynamischen Stabilisierung und teils auch im weiteren Verlauf Katecholamine, in großen RCTs wurden diese bei 75-90% der Patient*innen über mehrere Tage eingesetzt (111,112).

Eine Cochrane Meta-Analyse konnte keinen entscheidenden Hinweis auf einen Vorteil zwischen den Katecholaminen finden (113), die amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock verweist darauf, dass bei der Wahl der Substanz diese in einem passenden Verhältnis von Pharmakodynamik und hämodynamischer Situation stehen sollte (12).

5.4.1 Volumengabe

Die Evaluation des Volumenstatus ist die erste Maßnahme, um eine Verbesserung der Hämodynamik zu erreichen. Vorzugsweise mittels passivem Beinhebeversuch, der etwa vergleichbar mit einer Volumengabe von 300ml ist, kann abgeschätzt werden, ob die Patient*innen von einer Volumengabe profitieren, wenn das HZV innerhalb einer Minute ansteigt.

Echokardiographisch kann der Volumenstatus anhand der Morphologie der Ventrikel ebenfalls initial gut bestimmt werden. Auch ein TTE der VCI (oder genauer ein TEE der Atemvariabilität der VCS) kann abschätzen, ob ein positives Ansprechen auf eine Volumengabe wahrscheinlich ist (VCI-Durchmesser <10mm wahrscheinlich, >22mm unwahrscheinlich, gemessen unterhalb des Zwerchfells) (35,114). Wenn klinisch keine Hypervolämie zu erkennen ist, kann auch mit einer initialen Gabe von 250ml Ringerlösung (0,9%NaCl birgt die Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose) über 15-30min die Volumenreagibilität getestet werden (2).

Von einer Abschätzung des Volumenhaushaltes profitieren auch Patient*innen, die bereits Katecholamine erhalten haben: erzeugt eine Flüssigkeitsgabe eine Verbesserung der Hämodynamik, können die Katecholamine reduziert werden (35).

5.4.2 Vasopressoren

Vasopressoren erhöhen den Gefäßtonus und steigern so den SVR und darüber auch den Blutdruck.

Europäische Leitlinien empfehlen als Vasopressor Noradrenalin, um den Blutdruck anzuheben und die Endorgandurchblutung zu verbessern (IIb/B) (115).

Vasopressin könnte bei Patient*innen mit RV-Versagen Vorteile gegenüber Noradrenalin haben, da es zu einem geringeren Anstieg des PVR führt (14), zudem kann es bei einer Milrinone-induzierten peripheren Vasodilatation genau diese Wirkung aufheben (2).

Dopamin zeigte in der SOAP-II-Studie (Dopamin ggü. Noradrenalin bei Patient*innen im Schock) neben einem erhöhten Vorkommen von Arrhythmien (am häufigsten Vorhofflimmern) in einer Subgruppenanalyse der miteingeschlossenen CS-Patient*innen eine erhöhte Letalität nach 28 Tagen im Vergleich zu Noradrenalin (116).

5.4.3 Inotropika

Inotropika steigern die kardiale Kontraktilität und somit den CO.

In den Leitlinien der ESC werden Inotropika empfohlen, wenn sonstige Maßnahmen wie ein Flüssigkeitsausgleich nicht ausreichen, um die Endorganfunktionen aufrecht zu erhalten (IIb/C) (115).

Das gängigste Inotropikum im CS ist Dobutamin, es wirkt u.a. positiv inotrop und leicht vasodilatierend.

Bei Patient*innen im CS mit einem erniedrigten systemischen Widerstand würde sich neben der Standardkombination aus Dobutamin und Noradrenalin aus pharmakodynamischer Sicht auch Adrenalin anbieten (Beta und Alpha Agonist), jedoch konnten bei ähnlichen hämodynamischen Vorteilen signifikant häufiger Arrhythmien, erhöhte Herzfrequenzen sowie Laktat-Werte und ein geringere Magendurchblutung beobachtet werden (117); auch in der CardShock-Studie war Adrenalin mit einer erhöhten 90-Tages-Letalität verbunden (118).

Die randomisiert kontrollierte OptimaCC-Studie brach den Vergleich zwischen Adrenalin und Noradrenalin bei IKS-Patient*innen vorzeitig ab, da das Vorkommen eines therapierefraktären Schocks in der Adrenalin-Gruppe deutlich häufiger war (119). Daher ist Adrenalin im kardiogenen Schock der Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin unterlegen.

5.4.4 Weitere Substanzen

Levosimendan ist ein Kalzium-Sensitizer, der positiv inotrop und lusitrop (gut bei diastolischen Dysfunktionen) wirkt, zudem senkt es den PAP und PVR und wirkt vasodilatativ bei geringem Arrhythmierisiko und ohne relevant vermehrten myokardialen Sauerstoffverbrauch (11). Es eignet sich daher vor allem bei Patient*innen mit RV-Versagen oder pulmonaler Hypertonie sowie bei dauerhafter Beta-Blocker Einnahme vor CS (2) und kann bei „nicht ausreichendem hämodynamischen Ansprechen auf Katecholamine“ verwendet werden (35).

Milrinone gehört zu den selektiven PDE-Inhibitoren und wirkt ebenfalls positiv inotrop, lusitrop und vasodilatierend, zeigte aber in einigen Studien eine Übersterblichkeit (11).

Neue Ansätze die Stickoxidsynthetase (NOS) (und damit die Vasodilatation durch NO zu verhindern) zu blockieren, um die überschießende Entzündungsreaktion im kardiogenen Schock zu vermindern, konnten im refraktären CS nach AMI bisher keinen Letalitätsvorteil zeigen (120).

5.4.5 Fallstricke der medikamentösen Therapie

Beta-Blocker und RAAS-Inhibitoren sollten im kardiogenen Schock abgesetzt werden (12), da deren Verabreichung vor Beendigung des Schocks mit einer erhöhten 30-Tages-Sterblichkeit verbunden zu sein scheint (121). Sind die Patient*innen für 24h ohne Vasopressor, kann mit den RAAS-Inhibitoren wieder begonnen werden, sind sie zudem euvoäm, kann auch der Beta-Blocker wieder gegeben werden (12).

Die frühe medikamentöse Unterstützung scheint zwar oft notwendig, um weitere Diagnostiken oder kausale Therapien durchführen zu können, jedoch erhöhen Katecholamine den myokardialen Sauerstoffverbrauch, und gerade in der initialen Phase ist der Sauerstoffbedarf am größten (122).

Weitere ungünstige Nebenwirkungen sind das arrhythmogene Potenzial, die periphere Vasokonstriktion mit konsekutiv verminderter Perfusion und die Kardiotoxizität vieler Katecholamine. Im IKS treffen Katecholamine auf ein besonders vulnerables Myokard: Der O₂-/ATP-Mangel führt zunächst zu einem „Hibernating“ bzw. verminderten Kontraktilität mit hohem Risiko für Arrhythmien; nach der Revaskularisation kann noch ein „stunned“ Myokard vorliegen, wodurch das Herz versucht sich vor weiterer Ischämie und Zelluntergang zu schützen; gibt

man in diesen Phasen Inotropika, kann sich die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration und die Herzfrequenz erhöhen, der zelluläre O_2 -Bedarf steigt und die Ischämie nimmt zu, die diastolische Funktion wird schlechter und Arrhythmien werden leichter ausgelöst sowie kardiotoxisch und -depressive Zytokine (IL-6) ausgeschüttet (123). Aus diesen Gründen sollte ein Einsatz von Katecholaminen im kardiogenen Schock nur so kurz wie möglich und in so geringen Dosen wie nötig stattfinden.

6 Diskussion der Studienlage

6.1 Revaskularisation: Wann und wie?

Die Revaskularisation ist die kausale Therapie des infarktbedingten Schocks. Evidenzen zum Zeitpunkt, zur Wahl des Verfahrens sowie Zugangswege und Strategien bei der PCI werden im Folgenden vorgestellt und diskutiert.

Wann

Die Frage, ob eine frühe Durchführung der Revaskularisation einen Vorteil gegenüber einer initialen konservativ-intensivmedizinischen Therapie bietet, wurde in zwei RCTs, SMASH (124) und SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) (22), untersucht.

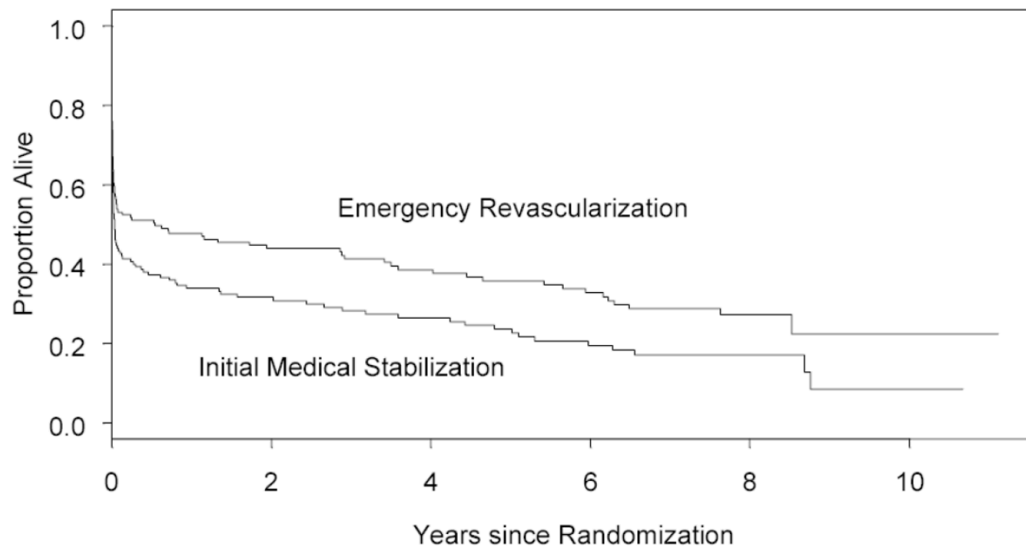
SMASH randomisierte 55 IKS-Patient*innen zum einen in eine frühe invasive Gruppe, die schnellstmöglich einer Herzkatheteruntersuchung (HKU) und soweit möglich einem Revaskularisationsversuch zugeführt wurden; zum anderen in eine früh konservativ behandelte Gruppe.

Hinsichtlich des primären Endpunktes (Überleben nach 30 Tagen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die Studie könnte es jedoch durch ihren verfrühten Abbruch aufgrund von Problemen bei der Patient*innenrekrutierung verpasst haben, einen klinisch bedeutenden Vorteil der frühen Revaskularisation zu erkennen (Letalität invasiv 69% vs. Konservativ 78%, absoluter Unterschied 9%) (124).

Fast zur gleichen Zeit (1993-1998) wurde die SHOCK-Studie durchgeführt, mit einem ähnlichen Studiendesign, allerdings mit fast sechsfacher Patient*innenzahl: 152 IKS-Patientinnen wurden der Notfall-Revaskularisations-Gruppe (=Emergency-Revascularization=ERV) zugeteilt, die innerhalb von 6h nach Randomisierung eine Revaskularisation (PCI oder CABG) erhalten sollten; 150 erhielten in der IMS-Gruppe („initial medical stabilization“) eine nichtinvasive, intensivmedizinische Behandlung.

46,7% der ERV-Gruppe und 56% der IMS-Gruppe starben innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung (95% CI -20,5-1,9; P=0,11), was lediglich einem Trend aber keiner statistischen Signifikanz entspricht. Die Gesamtletalität nach 6 Monate konnte jedoch einen signifikanten Vorteil zugunsten der ERV-Gruppe zeigen: 50,3%

der ERV-Gruppe und 63,1% der IMS-Gruppe waren gestorben (95% CI -23,2-0,9; P=0,027) (22). Dies bestätigte sich auch nach 12 Monaten (125), 3 und 6 Jahren (126).



ERV	152	56	42	33	18	3
IMS	150	38	29	18	9	2

Abbildung 17:Kaplan-Meier Kurven des Langzeitüberlebens in der SHOCK-Studie

Nach 6 Monaten divergieren die Kurven signifikant, aus (126).

Eine Propensity-matched Analyse des US-amerikanischen Nationwide Inpatient Sample (NIS) konnte ebenfalls einen Vorteil einer frühen Revaskularisation gegenüber einer konservativen Therapie zeigen (OR 0,37; 95% CI 0,34-0,39; P=0,0001) (127).

Obwohl die SMASH-Studie keinen Vorteil zugunsten der frühen Revaskularisation zeigen konnte, entsprach die absolute Differenz zwischen den Gruppen 9%. Dies entspricht dem Unterschied im primären Endpunkt nach 30 Tagen in der SHOCK Studie (22), die den primären Endpunkt ebenfalls verpasste, jedoch im Verlauf einen deutlichen Überlebensvorteil zeigen konnte. Die Tatsache, dass in der Revaskularisationsgruppe der SHOCK- Studie lediglich 35,7% der Patient*innen mit intrakoronaren Stents versorgt wurden, führt einige Autoren dazu, die Studie als inzwischen veraltet zu erachten (14).

Patient*innen mit kardiogenem Schock nach STEMI scheinen besonders von einer kurzen contact-to-balloon-Zeit (Zeit des medizinischen Erstkontaktes bis zur PCI) zu profitieren, wie die prospektive, multizentrische FITT-STEMI-(Beobachtungs) Studie in der Subgruppe von 699 Patient*innen im kardiogenen Schock ohne

vorherigen Herz-Kreislaufstillstand zeigte: bei einer contact-to-balloon-Zeit unter 90min reduzierte sich die Krankenhaussterblichkeit um ca. die Hälfte (OR 0,49; 95%CI 0,36-0,66; P<0,0001); die NNT ist bei Patient*innen mit Schock wesentlich geringer als ohne (5 ggü. 53). Wenn die contact-to-balloon-Zeit zwischen 60 und 180 Minuten betrug, bedeutete jeder Verzug der Behandlung um 10min 3,31 weitere Todesfällen je 100 PCI-behandelten IKS-Patient*innen ohne OHCA (128).

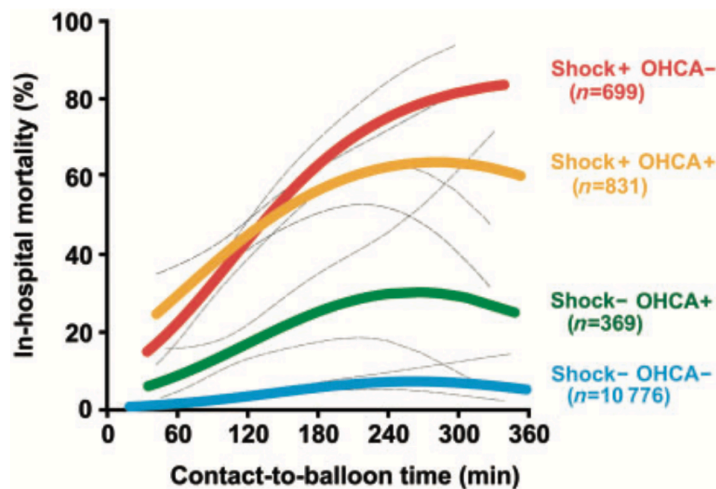


Abbildung 18: Krankenhausletalität der STEMI-Patient*innen in Relation zur Zeit von Erstkontakt bis zur PCI

OHCA=Out of hospital cardiac arrest; farbige Linien zeigen kalkulierte Wahrscheinlichkeiten basierend auf einer logistischen Regression, aus (128).

Wie

Perkutane Koronarintervention oder koronararterieller Bypass?

Es bestehen aktuell keine RCTs, die den Einsatz von CABG zu pPCI im kardiogenen Schock untersuchen. Eine Analyse der Daten aus der SHOCK-Studie konnte keinen Unterschied hinsichtlich der 30-Tages und 1-Jahres-Sterblichkeit zwischen PCI- oder CABG-behandelten Patient*innen mit MVCAD nach IKS feststellen, obwohl in der Gruppe der mit CABG-Behandelten mehr Personen an einer koronaren 3-Gefäßerkrankung und Diabetes litten und häufiger die LMA betroffen war (129). Zu bedenken ist hierbei aber, dass es den Behandelten oblag, welches Revaskularisationsverfahren gewählt wird, was einen Selektionsbias birgt.

Daten aus dem US-amerikanischen NIS konnten unter 386811 IKS-Patient*innen (nicht selektiert nach MVCAD) eine geringere Sterblichkeit bei CABG gegenüber PCI feststellen, eine Sensitivitätsanalyse bei gematchten Patient*innen, die am Tag der Krankenhausaufnahme revaskularisiert wurden, zeigte eine geringere Krankenhaussterblichkeit für CABG im Vergleich zu PCI (130).

Die PCI ist dennoch das häufiger angewandte Verfahren zur initialen Revaskularisation mit eher steigender Tendenz, während der Einsatz von CABG gleichbleibend gering bis leicht rückläufig ist (130).

Die Zeit bis zur Intervention und Reperfusion ist bei PCI deutlich kürzer als bei CABG (129,131), was gerade bei hämodynamisch instabilen Patient*innen von Vorteil sein kann, dem gegenüber steht das Potential der CABG, vollständigere Revaskularisationen zu erreichen und die Abwärtsspirale des kardiogenen Schocks bei On-Pump Verfahren durch den kardiopulmonalen Bypass zu beenden (130,131).

Infarktauslösende Arterie oder darüber hinaus?

Bis zu 80% der Patient*innen im kardiogenen Schock leiden an einer koronaren Mehrgefäßerkrankung; diese ist auch bei STEMI-Patient*innen mit kardiogenem Schock deutlich häufiger als bei Patient*innen ohne Schock und, im Vergleich zu einer Eingefäßerkrankung, mit einer höheren Sterblichkeitsrate vergesellschaftet (111,128). Studien in diesem Bereich schlossen Patient*innen mit hämodynamischer Instabilität jedoch zumeist aus.

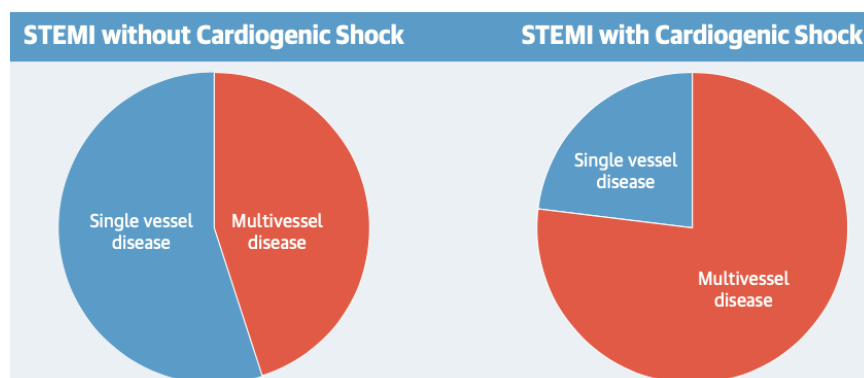


Abbildung 19: Unterschiede in der Häufigkeit koronarer Mehrgefäßerkrankungen bei Patient*innen mit STEMI mit/ohne CS, aus (132).

Zwei Strategien können bei diesem Befund verfolgt werden: eine initiale PCI der infarktauslösenden Stenose (=“culprit lesion“) und eventuell zweizeitiger PCI der weiteren relevanten Stenosen (=“Culprit lesion only-PCI= CO-PCI) oder eine primäre Revaskularisation aller relevanten (auch nicht infarktauslösenden) Koronargefäßen (=“multivessel PCI“= MV-PCI).

Theoretische Vorteile einer MV-PCI sind eine Minimierung des Infarktausmaßes durch eine Verbesserung der Perfusion um das Infarktareal, wodurch mehr Myokard und damit auch eine bessere, vor allem linksventrikuläre, Pumpfunktion erhalten wird, demgegenüber steht das Risiko für Stent-Thrombosen und durch den Mehrbedarf an Kontrastmittel eine Volumenüberladung und die Gefahr einer renalen Beeinträchtigung (111).

Eine Metaanalyse untersuchte anhand von 10 Beobachtungsstudien (6051 Patient*innen), den Effekt von CO-PCI gegenüber MV-PCI (4857 Patient*innen (80.3%) ggü. 1194 Patient*innen (19.7%)) auf das Kurzzeitüberleben (definiert als Zeit bis zur Entlassung oder bis 30 Tage nach Aufnahme) bei IKS-Patient*innen mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Das Kurzzeitüberleben war signifikant länger in der Gruppe der mit MV-PCI Behandelten (37,5% zu 28,8%; 95%CI 1,12-1,41, P=0,001). Das Langzeitüberleben (definiert als ≥ 6 Monate nach Aufnahme) und weitere sekundäre Endpunkte wie die Reinfarktrate, Anzahl an Blutungen oder Schlaganfällen sowie akutes Nierenversagen zeigten keinen signifikanten Unterschied (133).

Die erste und bisher einzige RCT zu dieser Fragestellung stellt die “Culprit Lesion Only PCI versus Multivessel PCI in Cardiogenic Shock“-Studie (=CULPRIT-SHOCK) dar. Zwischen den Jahren 2013 und 2017 wurden 706 Patient*innen im IKS mit koronarer Mehrgefäßerkrankung direkt nach der HKU 1:1 in zwei Gruppen randomisiert: die eine Gruppe erhielt eine PCI der infarktauslösenden Arterie (IRA) mit der Möglichkeit einer späteren Revaskularisation der nicht-infarktauslösenden Arterie (non-IRA), die andere unterging direkt der Mehrgefäß-PCI aller relevant (>70% des Durchmesser okkludiert) stenosierten Koronargefäße. Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus Tod oder Nierenersatztherapie nach 30 Tagen, wurde von signifikant weniger Patient*innen der IRA-PCI Gruppe im Vergleich zur Mehrgefäß-PCI Gruppe erreicht (45,9% ggü. 55,4%; 95%CI 0,71- 0,96; P = 0,01). Die Rate an Nierenersatztherapien unterschied sich dabei nicht signifikant, jedoch verstarben signifikant weniger Patient*innen nach initialer IRA-PCI (43,3% zu

51,6%; 95%CI 0,72-0,98; P=0,03). Sekundäre Endpunkte wie wiederholter Myokardinfarkt, Wiedereinweisung aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, Blutungen oder Schlaganfälle konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieansätzen feststellen (111).

Nach einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Letalitätsunterschied mehr zwischen den beiden Gruppen, jedoch wurden signifikant mehr Patient*innen aus der IRA-PCI-Gruppe aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz wiederaufgenommen und öfter einer weiteren PCI zugeführt (134).

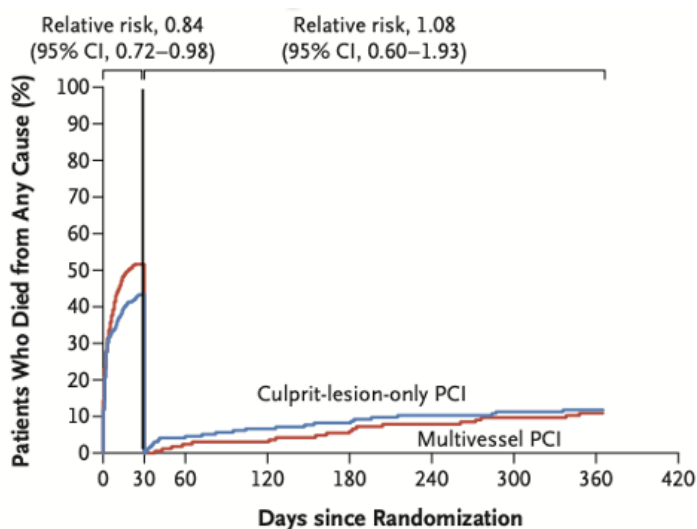


Abbildung 20: Letalität der Culprit-Shock-Population im Verlauf, aus (134)

Linker Abschnitt der Kaplan-Meier Kurve zeigt den signifikanten Unterschied bis Tag 30; im weiteren Verlauf sind keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar (rechter Bereich).

Demgegenüber stehen Ergebnisse aus einer Studie basierend auf Daten aus dem südkoreanischen Herzinfarktregister „KAMIR-NIH“ (Korea Acute Myocardial Infarction-National Institutes of Health): 659 Patient*innen mit STEMI und koronarer Mehrgefäßerkrankung kompliziert durch kardiogenen Schock wurden identifiziert, wovon 260 mit MV-PCI und 399 mit IRA-PCI behandelt wurden. Die Gruppe der MV-PCI zeigte ein deutlich niedrigeres Risiko gegenüber IRA-PCI nach einem Jahr zu versterben (21,3% ggü. 31,7%; 95%CI 0,43-0,82; P=0,001), auch der kombinierte sekundäre Endpunkt „POCO“ (=Patient-oriented composite outcome, Kombination aus Tod, jeglicher Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation) wurde von der MV-PCI-Gruppe seltener erreicht; dieses Resultat galt für 30 Tage

nach Aufnahme wie auch für 1 Jahr danach. Das isolierte Risiko für eine erneute Revaskularisation der non-IRA war in der MV-Gruppe niedriger.

Die Rate an Nierenersatztherapien unterschied sich zwischen den beiden Gruppen weder nach 30 Tagen noch nach 1 Jahr (132).

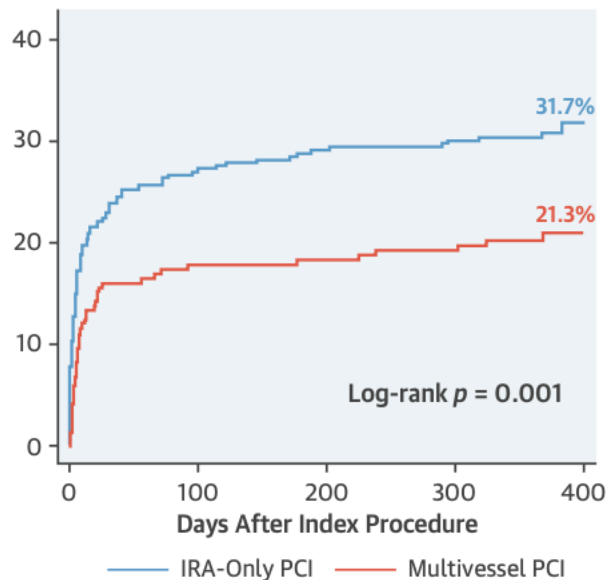


Abbildung 21: Gesamtletalität im Verlauf, aus (132).

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von 15 Studien, darunter auch KAMIR-NIH und CULPRIT-SHOCK, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen MV-PCI und CO-PCI bei STEMI Patient*innen mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und kardiogenem Schock feststellen, weder in der Kurz- noch in der Langzeitsterblichkeit oder bei der Rate an erneuten Myokardinfarkten, erneuter Revaskularisationen, Blutungen oder Schlaganfällen. Lediglich das Risiko für ein akutes Nierenversagen zeigte sich bei Patient*innen der MV-PCI-Gruppe erhöht (135).

Obwohl die CULPRIT-SHOCK-Studie die größte RCT im Bereich des kardiogenen Schocks darstellt, stehen viele Evidenzen gegen einen Vorteil der CO-PCI. Die befürchtete höhere Rate an Nierenversagen durch den vermehrten Kontrastmitteleinsatz bei MV-PCI hat sich weder in der CULPRIT-SHOCK-Studie selbst noch in der Kamir-NIH bestätigt, lediglich die oben angeführte Meta-Analyse gab Hinweise dafür.

Patient*innen in den MV-PCI-Gruppen im Rahmen von retrospektiven Analysen scheinen insgesamt kränker zu sein als die der CO-PCI-Gruppen. Dies kann sich

dadurch erklären, dass es in diesen Studien den Ärzt*innen oblag, zu entscheiden wie viele Gefäße sie eröffnen und so gut ein reales Abbild der Klinik zeigen könnten; in einer RCT ist man (soweit vertretbar) an die Randomisierung gebunden.

Dies würde also nahe legen, dass die gleichwertigen oder sogar die MV-PCI favorisierenden Ergebnisse dieser Studien noch höher zu bewerten wären. Hinweise dafür gibt es auch in der CULPRIT-SHOCK-Studie, bei der 43 Patient*innen der CO-PCI-Gruppe zu der MV-PCI-Gruppe wechselten, meist aufgrund neu entdeckter Läsionen oder anhaltend schlechter Hämodynamik.

Hinzu kommt die Tendenz zu einer höheren Rate an Wiedervorstellungen aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz und erneuter PCI, die das Gesamtrisiko der Patient*innen wieder erhöhen. Die Langzeitüberlebensraten bei beiden Verfahren unterschieden sich kaum, auch nicht in der CULPRIT-SHOCK-Studie.

Somit minimiert sich der Vorteil der CO-PCI in der CULPRIT-SHOCK-Studie auf die frühe Letalität, dessen Aussagekraft jedoch zum einen aufgrund der oben beschriebenen hohen Crossover-Rate limitiert ist, zum anderen sollten laut Protokoll in der MV-PCI-Gruppe auch versucht werden, chronisch verschlossene Gefäße (CTO) zu eröffnen, der Nutzen dieser Praktik ist gerade im kardiogenen Schock fraglich.

In der Kamir-NIH-Studie war die MV-PCI der CO-PCI im Langzeitüberleben jedoch nur überlegen, wenn die MV-PCI auch vollständig war.

Gefäßzugang

Der transradiale Gefäßzugang (TRA) ist, gegenüber dem transfemoralem (TFA), als Standardzugang bei ACS ohne Schock in den europäischen Leitlinien mit einer I/A Empfehlung angegeben; mehrere Studien, darunter auch RCTs, konnten einen Vorteil des TRA hinsichtlich Blutungen, vaskulären Komplikationen und Letalität zeigen (136). Patient*innen im infarktbedingten kardiogenen Schock waren von diesen Studien zumeist ausgeschlossen, obwohl gerade dieses Kollektiv nicht zuletzt aufgrund seines erhöhten Blutungsrisikos von den Vorteilen der TRA profitieren könnte (137). Aufgrund schwacher oder fehlender Pulse der A. radialis, oft erklärbar durch das zugrundeliegende Krankheitsbild (kompensatorische Vasokonstriktion, Gabe von Vasopressoren zur Aufrechterhaltung des CO), stellt der transradiale Zugang im kardiogenen Schock eine Herausforderung dar (138),

trotzdem konnte eine kontinuierliche steigende Anwendung des TRA gegenüber TFA im IKS beobachtet werden (139).

Eine retrospektive Kohortenstudie aus Großbritannien untersuchte anhand von 7231 IKS-Patient*innen in einem Zeitraum von 7 Jahren den Einfluss des Gefäßzuganges (TRA vs. TFA) auf das PCI-Ergebnis hinsichtlich 30-Tages Letalität und MACCE und konnte neben der Machbarkeit des TRAs eine Assoziation zwischen der Entscheidung der Untersuchenden einen TRA zu verwenden und einer geringeren 30-Tages Letalität (HR 0,64, 95% CI 0,54-0,74, $P < 0,001$ in der adjusted propensity-matched Kohorte), verringerten MACCE (OR 0,94, 95% CI 0,89-0,98, $P = 0,002$) und vermindertes Auftreten von „major bleeding complications“ (HR 0,37, 95%CI 0,18-0,73, $P = 0,004$) zeigen (139).

Eine Metaanalyse von 8 Studien mit insgesamt 8,131 Patient*innen mit IKS die einer PCI unterzogen wurden, konnte im Vergleich TRA zu TFA ebenfalls eine Assoziation zwischen TRA und einer geringeren 30-Tages Letalität (bereinigte RR 0,55, 95% CI 0,46-0,65, $P < 0,001$) sowie ein vermindertes Auftreten von MACCE (bereinigte RR 0,63, 95% CI 0,52-0,75, $P < 0,001$) gezeigt werden (140).

Die Natur dieser Studien in Zusammenschau mit dem sehr breiten Spektrum der Patient*innen im kardiogenen Schock (siehe oben) prädestinieren für einen Selektionsbias, in der Art dass bei gesünderen Patient*innen eher ein TRA und bei kränkeren ein TFA durchgeführt wird. Eine RCT würde diesen Bias minimieren, die in der Metaanalyse inkludierte RCT zeigte zwar einen starken Trend zugunsten des TRA hinsichtlich der 30-Tages Letalität, war jedoch stark underpowered, um eine solche Aussage treffen zu können (140).

Diesem Umstand trugen Tehrani et al. Rechnung, indem sie den Einfluss des Gefäßzuganges (TRA vs. TFA) bei 153 Patient*innen im IKS in einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten und diese mittels CardShock-Score in 3 Gruppen geringen, mittleren und hohen Risikos als Ausdruck für die Krankheitsschwere unterteilten (137). Anhand eines 3-schrittigen hierarchischen logistischen Regressionsmodells konnten ein niedriges Alter und die Zugehörigkeit zu den niedrigsten Risikogruppen als Prädiktor für eine erfolgreichen PCI (definiert als TIMI-III Fluss mit Überlebensdauer von 30 Tagen) festgestellt werden, jedoch zeigte sich bei Miteinbezug des Gefäßzugangs kein Unterschied zwischen TRA und TFA über alle 3 Gruppen hinweg (OR 1,36, 95% CI 0,54-3,40) (137). Zudem zeigte sich auch hier eine verminderte Zahl von Blutungen an der Zugangsstelle beim TRA

gegenüber TFA in der geringen und mittleren Risikogruppe und weniger MACCE (78% der MACCE bei TFA); erwähnenswert ist ein Trend hinsichtlich eines geringeren Aufkommens von Blutungen bei TFA, wenn dieser ultraschallgezielt erfolgte (137).

Auch die mediane Zeit von 14min bis zum Erreichen eines Gefäßzugangs unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Die amerikanische Stellungnahme zum kardiogenen Schock unterstützt den Gebrauch des transradialen Zugangswegs für die Koronarangiographie und PCI, so lange dies machbar erscheint (12).

Die deutsch-österreichische S3-Leitlinie zum IKS empfiehlt den Zugangsweg im IKS nach dem Erfahrungsgrad der Untersuchenden in einer Technik, die sie sonst auch bei Patient*innen ohne Schock nutzen würden, zu wählen (35); dies ist auch im Einklang mit einer Studie, die die positiven Effekte des TRA bei Zentren mit geringer TRA-Erfahrung nicht bestätigen konnte (139).

Der TFA kann vor allem genutzt werden, wenn im Weiteren ein MCS verwendet werden soll.

6.2 Mechanische Kreislaufunterstützung: Wer, wann und was?

Der physiologische Grundgedanke der mechanischen Kreislaufunterstützung, den CO zu steigern, ohne den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen oder diesen gar zu reduzieren, um so den zentralen pathophysiologischen Auslöser des kardiogenen Schocks zu überkommen, erscheint in der Theorie als patente Lösung. Im Weiteren soll beleuchtet werden, ob diese Theorie auch der Praxis entspricht und sich tatsächlich Vorteile für die Patient*innen ergeben, wie die einzelnen Systeme im Vergleich zueinander abschneiden und welche Evidenzen zum Implantationszeitpunkt und zur Selektion der geeigneten Patient*innen bestehen.

Wahl des Systems

Die Auswahl an Systemen zur mechanischen Kreislaufunterstützung ist groß, doch zu wenigen bestehen Evidenzen und noch geringer ist die Anzahl an qualitativ hochwertigen Studien bei Patient*innen im kardiogenen Schock, geschweige denn zu anderen Ursachen des kardiogenen Schocks neben dem Myokardinfarkt.

Das am häufigsten verwendete mechanische Unterstützungssystem bei IKS ist die IABP (141,142). Obwohl diese jahrelang eingesetzt wurde, gab es keine RCTs, die

einen möglichen Vorteil bezüglich des Outcomes untersucht hatten. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2009 konnte zwar einen Vorteil des IABP-Einsatzes bei CS-Patient*innen nach STEMI feststellen, die mit Fibrinolyse behandelt wurden; dies war jedoch nicht der Fall, wenn die Revaskularisation primär mittels PCI durchgeführt wurde (143).

Eine erste RCT, die die Verwendung der IABP untersuchte, war die IABP-SHOCK-I Studie aus dem Jahr 2010. Anhand von 45 Patient*innen im IKS, die eine PCI erhielten und entweder mit oder ohne IABP behandelt wurden, sollte mittels APACHE II-Score über 4 Tage beurteilt werden, ob ein IABP-Einsatz ein CS-bedingtes MODS verringern kann (144).

Der APACHE-II-Score sank in beiden Gruppen zwischen Tag 1 und Tag 4, jedoch nicht signifikant mehr in der IABP-Gruppe. Auch der CI und die Letalität (36,8% in der IABP-Gruppe zu 28,6% in der OMT-Gruppe) zeigte keinen signifikanten Unterschied. BNP als Surrogat für eine ventrikuläre Entlastung war an Tag 2 und 3 bei IABP-Einsatz signifikant verringert, an Tag 4 waren jedoch keine Unterschiede mehr zu der konservativen Therapie erkennbar (144).

Die IABP-SHOCK I Studie war durch ihre geringe Patient*innenanzahl limitiert und nicht ausreichend gepowert, um eine Aussage über Letalitätsunterschiede treffen zu können.

Die 2012 veröffentlichte, multizentrische, randomisiert-kontrollierte IABP-SHOCK II-Studie untersuchte den Unterschied in der Sterblichkeit nach 30 Tagen bei 600 Patient*innen im IKS, die einer frühen Revaskularisation untergingen, wovon 301 mit IABP und 299 mit OMT als Kontrollgruppe behandelt wurden (17).

Nach 30 Tagen war kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den beiden Gruppen erkennbar: 39,7% der IABP-Behandelten und 41,3% der OMT-Gruppe waren verstorben (95%CI 0,79-1,17; P=0,69). Serum-Laktat-, Nieren- und CRP-Werte als Surrogate für Endorganminderversorgung bzw. Inflammation waren ebenfalls ähnlich, genauso bei Komplikationen wie Schlaganfällen, Blutungen, Sepsis, peripheren Ischämien, Reinfarkten oder Stentthrombosen (17).

Diese Ergebnisse bestätigten sich auch nach 6 und 12 Monaten (145) sowie nach 6 Jahren (146).

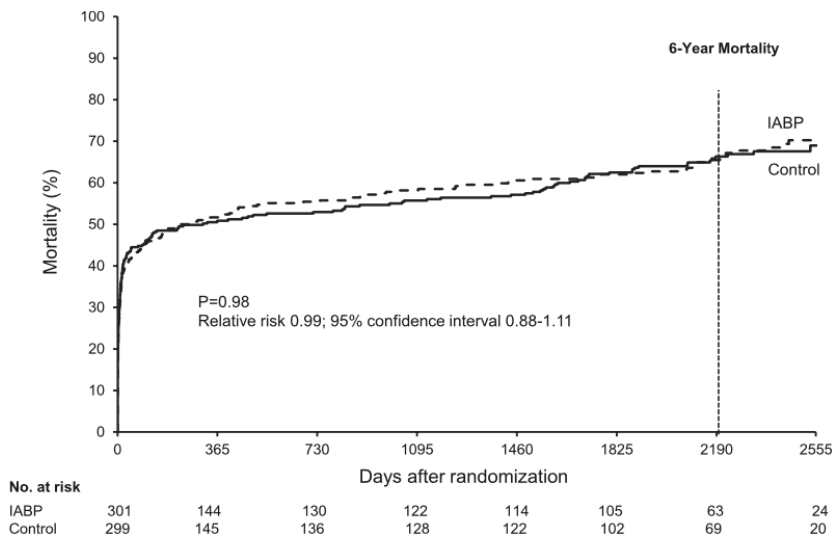


Abbildung 22: Letalität der IABP-SHOCK-II Population über 6 Jahre, aus (146)

Diese Ergebnisse führten zu einer Herabstufung in den europäischen Leitlinien von Klasse I zu Klasse III/B sowie in den amerikanischen Empfehlungen (IIb B) (146). Die IABP bietet mit ca. 0,5l/min nur eine geringe Unterstützung des Herzminutenvolumens, die Impella-Systeme hingegen ermöglichen zwischen 2,5 und 5,5l/min, was die Frage aufwirft, ob sich der mutmaßliche hämodynamische Vorteil auch auf das Outcome überträgt.

Die randomisiert-kontrollierte ISAR-SHOCK-Studie mit 26 Patient*innen im IKS konnte einen signifikanten Anstieg des CI innerhalb der ersten 30 Minuten nach Implantation bei Verwendung der Impella LP2.5 gegenüber der IABP feststellen, dies übertrug sich jedoch nicht in einen Vorteil hinsichtlich der Sterblichkeit nach 30 Tagen (46% in beiden Gruppen) (147). Insgesamt beschränkte sich der Unterschied des CI auch auf die ersten 30 Minuten: nach 4h wie auch nach 30h war der CI zwischen den Gruppen ähnlich.

Eine weitere RCT verglich den Einsatz der Impella CP mit der IABP bei 48 Patient*innen im CS nach AMI, die invasiv beatmet werden mussten hinsichtlich der Sterblichkeit nach 30 Tagen. 50% in der IABP-Gruppe und 46% in der Impella-Gruppe waren nach 30 Tagen verstorben (95%CI 0,42-2,18; P=0,92), nach 6 Monaten jeweils genau 50%. Blutungen waren häufiger in der Impella-Gruppe, zudem wurde bei 2 Patient*innen in der Impella-Gruppe das System aufgrund von Hämolyse explantiert. Limitiert war die Studie unter anderem durch ihre geringe Population und die hohe Zahl an Patient*innen mit ROSC (92%), was die häufigste Todesursache „anoxischer Hirnschaden“ (46%) miterklären könnte (148), jedoch zeigten sich auch bei einer anderen Studie in Subgruppenanalysen von

wiederbelebten Patient*innen keine Unterschiede in der Sterblichkeit nach 30 Tagen zwischen Impella und IABP (149).

Die Tendenz zu höheren Komplikationsraten bei Einsatz der Impella-Pumpen war auch in einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse zu erkennen, die 237 mit Impella (2.5 und CP) behandelte IKS-Patient*innen mit 237 Patient*innen der IABP-SHOCK II-Studie (115 aus der IABP-Gruppe und 122 aus der Kontrollgruppe) verglich.

Während der primäre Endpunkt (Letalität nach 30 Tagen) wie in anderen Studien zuvor keine Unterschiede hervorbrachte (48,5% verstarben in der Impella-Gruppe zu 46,4% in der IABP-SHOCK-II-Gruppe; $P=0,64$), waren schwere oder lebensbedrohliche Blutungen (8,5% ggü. 3,0%; $P<0,01$), periphere vaskuläre Komplikationen (9,8% zu 3,8%; $P=0,01$) und Sepsis (35,3% zu 19,4%; $P<0,01$) in der Impella-Gruppe signifikant erhöht; vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch, wenn die Impella-Gruppe nur mit den mit IABP-Behandelten aus der IABP-SHOCK-II-Gruppe verglichen wurden. Ob eine Impella CP oder Impella 2.5 verwendet wurde, zeigte keine Auswirkung auf den primären Endpunkt (149).

Es scheint also, als ob der hämodynamische Vorteil der Impella gegenüber der IABP von der erhöhten Komplikationsrate abgemildert werden oder sogar in einen Nachteil verkehrt werden könnte, wie in einer retrospektiven propensity-matched Studie mit Daten aus 2 US-amerikanischen Registern zu beobachten war: Die Verwendung eines mikroaxialen LVAD war bei Patient*innen im IKS mit einem signifikant höheren Risiko verbunden, im Krankenhaus zu versterben im Vergleich zu gematchten Patient*innen, die mit IABP behandelt wurden (45,0% ggü. 34,1%; 95%CI 3,1-14,4; $P<0,001$). Auch das Risiko schwere Blutungen zu erleiden war höher in der mikroaxialen LVAD-Gruppe (31,3% ggü. 16%; 95%CI 12,5-18,2; $P<0,001$), dies galt sowohl für Blutungen an der Zugangsstelle als auch von dieser entfernt.

Weiter konnte diese Studie auch keinen Vorteil für die IABP gegenüber OMT feststellen, die Krankenhaussterblichkeit (28,6% zu 26,5%; 95%CI 0,8-3,6; $P=0,002$) und das Risiko für schwere Blutungen (14,5% zu 11,0%; 95%CI 2,5-4,5; $P<0,001$) waren signifikant erhöht in der IABP-Gruppe (150).

Auch der Miteinbezug des TandemHeart konnte keinen Letalitätsvorteil gegenüber der IABP zeigen, obwohl initial ein Anstieg des MAP und eine gleichzeitige Reduktion des Serum-Laktats zu verzeichnen waren, wie eine Metaanalyse von

insgesamt vier RCTs (zwei Impella, zwei TandemHeart; jeweils IABP als Kontrolle) feststellte (151).

Zum Einsatz der ECLS ist die Datenlage noch spärlicher, qualitativ hochwertige Evidenzen sind wenige vorhanden. Eine RCT mit 42 Patient*innen im IKS (152) untersuchte die LVEF nach 30 Tagen als Surrogat für die Myokardregeneration. Zwischen den 21 Patient*innen, die mit ECLS behandelt wurden, und der Kontrollgruppe (ebenfalls 21 Patient*innen, behandelt mit OMT) konnte weder ein signifikanter Unterschied in der LVEF nach 30 Tagen (50,0% ggü. 50,8%; $P=0,86$), noch in der Sterblichkeit nach 30 Tagen (19% zu 33%; $P=0,37$) festgestellt werden. Auch die initiale Hämodynamik schien nicht signifikant beeinflusst von der ECLS, pH-, Laktatwerte nach 24h und kumulative Katecholamindosen waren ähnlich. Komplikationen wie Schlaganfälle, massive Blutungen, Sepsis oder periphere Ischämien waren in der ECLS-Gruppe nicht erhöht, jedoch verbrachten Überlebende mehr Zeit auf der Intensivstation und wurden länger beatmet als die Überlebenden in der Kontrollgruppe. Limitiert war diese Studie neben der geringen Population zusätzlich durch die hohe Rate (95%) an Patient*innen nach ROSC, was die gute Erholungsrate der Herzfunktion in beiden Gruppen erklären würde, wenn die initiale Verminderung der LVEF im Rahmen einer sich ohne spezifische Therapie wieder auflösenden „Post Resuscitation Myocardial Dysfunction“ entstanden wäre (153).

Auch nach 12 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Letalität. Neurologisch günstige Ausgänge waren ähnlich, die ungünstigen Ausgänge zeigten eine numerische Häufung in der ECLS-Gruppe, die aber keine Signifikanz erreichte (153).

Patient*innen mit erheblichem Schock nach STEMI (hier definiert als Blutdruck ≤ 75 mmHg trotz IABP und Katecholaminen) scheinen jedoch von einer ECLS-Behandlung hinsichtlich der Sterblichkeit nach 30 Tagen zu profitieren (154).

Im Vergleich zu anderen Systemen konnte eine Metaanalyse aus 4 retrospektiven Studien insgesamt keinen Vorteil der ECLS gegenüber IABP oder TandemHeart/Impella feststellen. Wenn jedoch die ECLS nur mit der IABP verglichen wurde, zeigte sich ein signifikant besseres 30-Tages-Überleben; gegenüber TandemHeart/Impella war kein Unterschied festzustellen (155).

In der Zusammenschau ist der Vorteil der mechanischen Unterstützungssysteme anhand der Studienlage also durchaus fraglich:

In der IABP-SHOCK I Studie konnte anhand der erniedrigten BNP-Werte gezeigt werden, dass die hämodynamischen Effekte in der Praxis reproduzierbar sind, jedoch hatte dies keinen Effekt auf die Entwicklung eines MODS.

Diese Diskrepanz zwischen verbesserter Hämodynamik und positivem Outcome lässt sich in vielen Studien, auch zu anderen MCS-Systemen, beobachten, weshalb manche Autor*innen (2) die verbesserte Makrozirkulation nur als technischen Erfolg werten, von dem man nicht auf die Mikrozirkulation und damit auch nicht auf die Entwicklung bzw. Unterhaltung eines MODS rückschließen könnte.

Die Entscheidung, welches System verwendet wird, sollte sich auch an der residuellen Pumpfunktion des Herzens orientieren, da wie oben beschrieben deutliche Unterschiede in den Flussraten der Systeme bestehen: so ist eine IABP kaum in der Lage, einen großes Flussdefizit adäquat auszugleichen, auf der anderen Seite ist eine va-ECMO bei lediglich mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion eventuell nicht geeignet, ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil abzugeben.

Für die Implantation einer va-ECMO scheint die Machbarkeit gegeben, bisherige Studien waren jedoch entweder retrospektiv (und unterlagen somit möglichem Bias) oder nicht ausreichend gepowert, um verlässliche Aussagen über das Outcome bei ECLS-Einsatz im IKS zu treffen.

Momentan laufen mehrere RCTs, die diese Erkenntnislücke verkleinern sollen:

Studie	Intervention
EURO SHOCK (NCT03813134)	428 IKS-Pat.; frühe va-ECMO vs. OMT
ECLS-SHOCK (NCT03637205)	420 IKS-Pat.; va-ECMO vs. OMT
ECMO-CS (NCT02301819)	120 Pat. In schwerem/rapide verschlechterndem CS; sofortige va-ECMO vs. OMT
ANCHOR (NCT04184635)	400 IKS-Pat.; va-ECMO+IABP vs. OMT

Abbildung 23: Laufende Studien zur va-ECMO im CS

Zudem untersuchen mehrere Studien (ECMOsorb NCT05027529; ECMORIX NCT04886180) den Einsatz der va-ECMO in Kombination mit Systemen, die u.a. proinflammatorische Zytokine aus dem Blut herausfiltern, um so das Risiko eines MODS zu vermindern.

Implantationszeitpunkt

Der Zeitpunkt der Implantation des MCS-Systems ist ein weiterer Baustein im Konstrukt der optimalen Therapie des kardiogenen Schocks.

Nachdem die SHOCK-Studie den Langzeitvorteil der frühen Revaskularisation festgestellt hatte und dies die Grundlage der Behandlung des IKS bildet, stellt sich die Frage, ob eine Etablierung des MCS-Devices vor der Revaskularisation, mit dem möglichen Nachteil einer verspäteten Intervention, sinnvoll ist.

Die Theorie hinter einer frühen Implantation ist eine sofortige Verbesserung der Hämodynamik mit konsekutiver Entlastung des Myokards, verbesserter Endorganperfusion bei vermindertem Katecholaminbedarf, was die Abwärtsspirale des Schocks hinunter zu einem MODS frühzeitig durchbrechen soll.

In der IABP-SHOCK II-Studie wurde die IABP zum Großteil nach der Intervention eingesetzt (86,6% nach ggü. 13,4% davor), es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied in der Letalität nach 30 Tagen (36,8% nach ggü. 36,4% davor; $P=0,96$) (17) und 12 Monaten (48,8% nach ggü. 54,6% davor) (145).

In der ISAR-SHOCK-Studie wurden alle MCS nach der Revaskularisation implantiert (147), auch in der IMPRESS-Studie wurde der Großteil danach eingesetzt (83% zu 17%), wobei aber ein Trend zu einer geringeren Sterblichkeit nach 30 Tagen beobachtet wurde, wenn das MCS vor der Revaskularisation eingesetzt wurde (25% ggü. 53%, $P=0,16$) (148).

Einen signifikanten Vorteil für eine prä-PCI-Implantation bei Verwendung der Impella 2.5 gegenüber post-PCI-Implantation zeigte eine retrospektive Studie von 154 IKS-Patient*innen (65,1% Überlebensrate ggü. 40,7%; $P=0,003$), zudem wurden ausgedehntere Revaskularisationen in Form von mehr behandelten Stenosen und Gefäßen vorgenommen und mehr Stents eingesetzt (156).

Basir et. al (74) konnten in einer Registerstudie ebenfalls einen Vorteil für Impella-Implantation vor PCI feststellen, bis zur Entlassung hatten 46% der pre-PCI-Gruppe gegenüber 35% der post-PCI-Gruppe überlebt (95%CI 0,24-0,98;; $P=0,04$) trotz einer durchschnittlichen um 17 Minuten verzögerten PCI und bei ähnlichen hämodynamischen Parametern zum Zeitpunkt der Aufnahme und gleichem Revaskularisationserfolg zwischen den Gruppen.

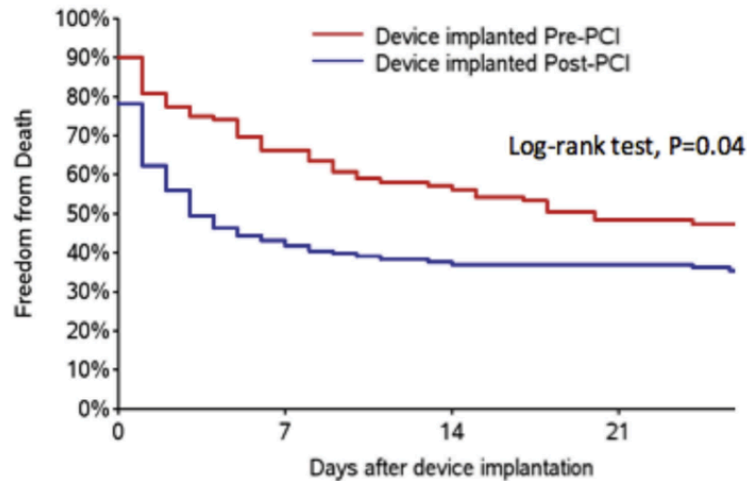


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurven zu Überlebensrate in Relation zur Zeit nach Implantation der Impella vor und nach PCI

Die frühe Aufteilung der Kurven spricht für einen initialen Vorteil bei Implantation vor PCI, aus (74).

Die Patient*innen, die einer frühen PCI untergingen und deren Schockdauer vor MCS-Implantation <1,25h betrug, hatten die höchste Überlebensrate:

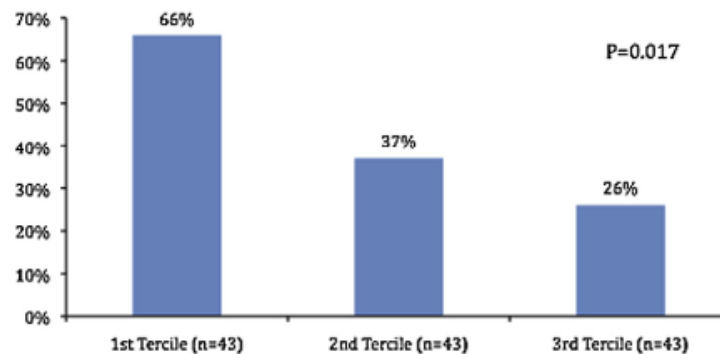


Abbildung 25: Krankenhausüberleben bei Patient*innen mit MCS-Implantation vor PCI in Relation zur Dauer des Schocks bis zur MCS-Etablierung

1. Tertial= <1,25h, 2. Tertial= 1,25-4,25h, 3. Tertial= >4,25h; aus (74).

Die Detroit Cardiogenic Shock Initiative (157) konnte mittels eines vorgegeben Schock-Protokolls, das besonderen Wert auf die MCS-Implantation vor PCI legte, anhand einer Überlebensrate von 76% der IKS-Patient*innen den möglichen Überlebensvorteil noch einmal unterstreichen.

Zusammenfassend scheint ein Überlebensvorteil bei früher Implantation des MCS zu bestehen. Die Zeit zur Revaskularisation verlängert sich zwar, jedoch sind die Erfolgsraten hoch, nicht zuletzt weil eine frühe hämodynamische Stabilisierung eine komplettere Revaskularisation erlaubt und das Herz mehr Zeit bekommt, sich zu erholen.

Ein weiterer Faktor ist die oftmals geringere Katecholamindosis, die bei Einsatz eines MCS benötigt wird, um eine adäquate Hämodynamik herzustellen: in der Detroit Cardiogenic Shock Initiative konnten 71% der früh MCS- und Revaskularisationsbehandelten die Dosis der Inotropika und Vasopressoren innerhalb von 24h verringern (157), dies erscheint noch einmal wertvoller, wenn man das indirekt proportionale Verhältnis von der Anzahl der eingesetzten Inotropika vor MCS-Einsatz und dem Überleben bis zur Entlassung betrachtet:

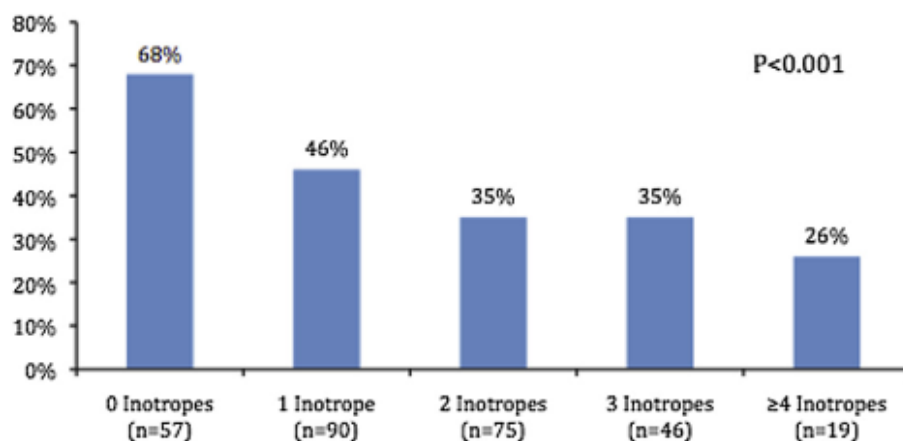


Abbildung 26: Anzahl eingesetzter Inotropika im Verhältnis zum Überleben bis Entlassung, aus (74).

Patienten*innenselektion

Viele Studien zum Einsatz der MCS zeigen heterogene Ergebnisse, dies könnte nicht zuletzt an einer unzureichenden Selektion genau der Patient*innen liegen, die tatsächlich von einem MCS profitieren, wie etwa Thiele et. al beschreiben (158): In Studien, in denen MCS mit einer Kontrollgruppe ohne MCS-Einsatz verglichen wurde (wie etwa der IABP-SHOCK-II-Studie) überlebte ein gewisser Prozentsatz ohne die Hilfe eines MCS. Diese Gruppe würde also nicht vom Nutzen profitieren, sondern möglicherweise nur unter den Risiken leiden. Genau so stellt es sich auf der anderen Seite des Spektrums dar: Patient*innen im schwersten kardiogenen Schock, mit anoxischem Hirnschaden oder anderen infausten Diagnosen werden

nicht von einem MCS profitieren, zumindest hinsichtlich des Überlebens (eine bridge-to-decision Indikation kann hier trotzdem bestehen).

So könnte etwa die Gruppe der CS-Patient*innen mit vorherigem HKS nicht von einem MCS profitieren: in kleineren RCTs und Analysen mit einer hohen Rate an wiederlebten Personen war die mechanische Kreislaufunterstützung oftmals nicht mit einem Vorteil gegenüber der OMT verbunden (148,149,152).

Die Relevanz geeignete Patient*innen zu identifizieren kann auch bei der IMPRESS-Studie abgelesen werden: Lässt man ein Drittel der Patient*innen, die mit anoxischem Hirnschaden und refraktärem Schock aufgenommen wurden, aus der Analyse weg, ist das Gesamtüberleben nicht mehr knapp 50%, sondern 80% (74).

Würde es gelingen, die ungeeigneten Patient*innen zu identifizieren, ergäbe dies letztlich eine Gruppe von ca. 15-25% der IKS-Patient*innen, die tatsächlich von einem MCS profitieren würden. Erhalten nur diese Personen ein MCS, würde die Aussagekraft von Studien deutlich verbessert werden und eine bessere Risiko/Nutzen-Abwägung für die/den individuelle/n Patientin/Patienten möglich.

Scores wie der SCAI, CardShock oder neue Ansätze wie CS4P können helfen zu beurteilen, in welchem Stadium die Patient*innen sich befinden und welches Risiko ihr Zustand birgt.

Für den Einsatz der va-ECMO gibt es bereits spezifische Risikoscores (ENCOURAGE und SAVE-ECMO).

Somit ist es ein sehr schmaler Grat zwischen zu frühem, liberalem Einsatz der MCS, was Patient*innen unnötigerweise miteinschließt, die es nicht gebraucht hätten und so das nicht zu verachtende Komplikationsrisiko den Nutzen übersteigt; und einem zu späten Einsatz kurz vor oder schon während des MODS, wenn durch den mangelnden CO eine Kaskade ausgelöst wurde, die nicht mehr durch die reine Wiederherstellung eines adäquaten CO gestoppt werden kann.

Daraus ergeben sich mehrere Ansatzpunkte: Komplikationsrisiken minimieren, um eine liberale Anwendung zu ermöglichen (etwa durch gesteigerte Erfahrung eines Zentrums mit den Devices), Patient*innenselektion verbessern um genau die Personen herauszufiltern, die von einem MCS profitieren werden, sowie die Behandlung der Patient*innen im MODS weiter zu optimieren.

Die unterschiedlichen verfügbaren Systeme werden in der Klinik auch miteinander kombiniert, was neue Strategien ermöglicht, die besser auf die hämodynamischen Bedürfnisse und Begleiterscheinungen des/der individuellen Patienten/Patientin ausgerichtet werden können (159).

Einsatz bei nicht-ACS-bedingtem kardiogenem Schock

Die meisten der oben genannten Studien beziehen sich auf das Kollektiv der IKS-Patient*innen; jedoch ist der Einsatz eines MCS auch abhängig von der Ätiologie des Schocks, von denen im Weiteren einige ausgewählte diskutiert werden.

Myokarditis

Patient*innen im kardiogenen Schock aufgrund einer fulminanten Myokarditis sollten früh einer MCS-Behandlung zugeführt werden (160), um Zeit zu gewinnen die richtige Diagnose zu stellen (etwa für eine Myokardbiopsie zum Ausschluss einer akuten eosinophilen- oder Riesenzell-Myokarditis) und eine entsprechende medikamentöse Therapie beginnen zu können (2). Neben dieser bridge-to-recovery kann bei permanenter Schädigung des Myokards ein MCS als bridge-to-bridge verwendet werden (bspw. hin zu einem LVAD oder BVAD).

Bei der Auswahl des Systems ist oft eine biventrikuläre Unterstützung sinnvoll, da ein univentrikuläres MCS bei einer diffusen Schädigung des Myokards nur unzureichend eine Endorganversorgung bereitstellen kann (2).

Ist jedoch isoliert der linke Ventrikel betroffen, kann eine rein linksventrikuläre Unterstützung per Impella in Betracht gezogen werden (161). Dies setzt allerdings voraus, dass sich keine relevanten Thromben im linken Ventrikel befinden und (besonders bei der Myokarditis aufgrund der Wandverdickung bei einem myokardialen Ödem relevant) eine adäquate Größe der Herzhöhle gegeben ist, um ein Ansaugen der Impella zu verhindern (vermindert die Unterstützung massiv und fördert die Hämolyse) (162).

Die am häufigsten verwendete Form der Unterstützung bei fulminanter Myokarditis mit zusätzlicher Beteiligung des rechten Ventrikels ist die va-ECMO, jedoch kann die Nachlasterhöhung bei peripherer Kanülierung erhöhte Füllungsdrücke für den linken Ventrikel bedeuten, wodurch die Wandbelastung ansteigt und dies wiederum den subendokardialen Blutfluss vermindert. Über die Zeit kann dies eine

entzündliche Reaktion fördern, was ultimativ zu einem kardialen Remodeling führen kann (163).

Eine Strategie, um die Nachlast bei ECLS-Einsatz zu senken, ist die Entlastung mittels Impella, in Kombination auch „ECMELLA“ genannt. Eine Metaanalyse verglich den Einsatz von ECMELLA zu alleiniger ECLS bei 34 bzw. 123 Patient*innen im refraktären kardiogenen Schock. Eine 2:1 propensity-matched-Analyse zeigte eine signifikant geringere Krankenhaussterblichkeit in der ECMELLA Gruppe (47% ggü. 80%; $P < 0,001$) und eine höhere Erfolgsrate von bridge-to-recovery und bridge-to-bridge (68% ggü. 28%; $P < 0,001$); der zusätzliche Einsatz der Impella führte aber auch zu vermehrter Hämolyse, jedoch nicht zu einer höheren Rate an schweren Blutungen (164).

Bei biventrikulärem Unterstützungsbedarf und ausreichender Oxygenierung können auch eine LV-Impella und eine RV-Impella kombiniert werden, sogenannte BIPELLA, wie in einem Case-Report zu einem Patienten im refraktären CS beschrieben, bei dem man sich aufgrund eines st.p. Fibrinolyse in Folge eines ischämischen Insultes gegen einen Einsatz der va-ECMO entschieden hatte, da der Impella-Einsatz eine geringere Antikoagulation erfordert und eine geringere Gefahr für eine Koagulopathie darstellt (165).

Die verlängerte Anwendung der Impella, PROPELLA (prolonged Impella) genannt, fußt auf Überlegungen analog zu Beobachtungen bei LVAD Einsatz, dass eine Entlastung des linken Ventrikels neben hämodynamischen Vorteilen auch krankheitsmodifizierende Effekte auf zellulärer und molekularer Ebene birgt (u.a. verminderte Immunzellinfiltration und vermehrte Ausbildung von Enzymen im Zusammenhang mit der ATP-Generierung) (163).

Takotsubo-Syndrom (TTS)

Katecholamine, vor allem Inotropika, verschlimmern eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOTO), welche neben einer Mitralklappeninsuffizienz oft bei Patient*innen im kardiogenen Schock bedingt durch eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie vorkommt (166). Dies gepaart mit den weiteren negativen Auswirkungen der Katecholamine (siehe oben) und ihrer möglichen Beteiligung an der Entstehung des Syndroms selbst machen eine hämodynamische Unterstützung mittels Katecholaminen sehr ungünstig und prädestinieren diese

Patient*innengruppe möglicherweise für eine mechanische Kreislaufunterstützung (2).

Dies zeigt sich an sehr hohen Überlebensraten von bis zu 94% bei Einsatz eines MCS (166), auch im Vergleich zu einer konservativen Therapie ist die Letalität vermindert (167).

Das am häufigsten eingesetzte System ist die IABP, obwohl dies in den letzten Jahren zugunsten der Impella und va-ECMO abnahm (166).

Die IABP kann den Kreislauf nur begrenzt stabilisieren, dies zeigt sich auch an einer Eskalationsrate von bis zu 20% bei liegender IABP hin zu einer va-ECMO (166). Zusätzlich könnte die Nachlastreduktion der IABP eine LVOTO noch weiter verschlimmern (2).

Die va-ECMO wurde neben Patient*innen im tiefen Schock vor allem bei Herz-Kreislaufstillstand und bei Patient*innen mit einem Phäochromozytom verwendet (166).

Das MCS sollte früh etabliert werden, um den Einsatz von Katecholaminen möglichst gering zu halten; Patient*innen mit TTS und Vorhofflimmern, Diabetes Mellitus, einer LVEF bei Aufnahme <45%, TTS vom apikalen Typ sowie einem physischen Auslöser haben ein höheres Risiko, einen kardiogenen Schock zu erleiden und qualifizieren sich so eher für eine frühe MCS-Implantation. Ein höheres Alter (>70 Jahre) und ein emotionaler Auslöser sind hingegen negativ prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines CS (167).

Mechanische Komplikationen

Patient*innen im kardiogenen Schock aufgrund von Herzklappendefekten haben ein hohes chirurgisches Risiko, weshalb eine hämodynamische Stabilisierung durch ein MCS neben katheterbasierten Verfahren zur Klappenrepair sinnvoll erscheint.

Der Einsatz eines MCS-Devices sollte dabei immer als Überbrückung bis zu einer dauerhaften Therapie (chirurgische oder katheterbasierte Klappenrepair, Langzeitunterstützungssysteme oder Herztransplantation) verstanden werden (168).

Bei einer Aortenstenose kann nach erfolgter Ballonvalvuloplastie eine Impella 2.5 verwendet werden (169), ebenso im Falle einer akuten Mitralklappeninsuffizienz nach AMI als bridge-to-surgery, um den Ventrikel zu entlasten und den retrograden Fluss über die Mitralklappe zu minimieren (168,170).

Die va-ECMO bietet zwar eine schnelle Wiederherstellung der Endorganperfusion, birgt aber Risiken durch die Nachlasterrhöhung bei Patient*innen mit Aorten- und Mitralklappeninsuffizienzen und sollte somit nur als ultima ratio verwendet werden, ebenso ist im Falle des Versagens einer künstlichen Klappe die Verwendung einer va-ECMO mit einem hohen Risiko für eine Klappenthrombose vergesellschaftet; transaortale Pumpen wie die Impella sogar kontraindiziert (168).

Der Einsatz einer va-ECMO vor dem frühen chirurgischen VSD-Verschluss scheint mit einer niedrigeren Sterblichkeit verbunden zu sein (171); aufgrund der vorlastsenkenden und nachlasterrhöhenden Effekte könnte die va-ECMO auch ideal für eine hämodynamische Stabilisierung bei einem VSD sein, wenn der interventionelle und/oder chirurgische Verschluss in der Frühphase nicht möglich ist.

Rechtsherzversagen

Der Einsatz von Kurzzeit-MCS-Systemen bei RV-Versagen kann aufgrund der guten Regenerationsfähigkeit des rechten Ventrikels, mitunter bedingt durch den geringeren Sauerstoffbedarf im Vergleich zum linken Ventrikel, sehr erfolgsversprechend sein (172).

Perkutan einsetzbare Systeme zeigen im Vergleich zu chirurgisch einsetzbaren Devices zur Rechtsherzunterstützung ähnliche Vorteile in Bezug auf die Hämodynamik, jedoch sind die Komplikationen in Form von benötigten Bluttransfusionen, Dauer der mechanischen Beatmung sowie Intensivstations- und Krankenhausaufenthalt deutlich geringer (173).

Die Sicherheit und Machbarkeit einer rechtsventrikulären Unterstützung mit der Impella RP bei RV-Versagen wurde neben vielen Case-Reports in der prospektiven, nicht-randomisierten RECOVER-RIGHT-Studie gezeigt, die anhand von 30 Patient*innen mit RV-Versagen aufgrund von LVAD-Implantation, herzchirurgischen Operationen oder AMI eine direkte Verbesserung der Hämodynamik (Steigerung des CI und Senkung des zentralen Venendrucks) feststellten bei einem 30-Tages-Überleben von 73,3% (174).

Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) warnte in einem Brief vor einer deutlich erhöhten Letalität in einer Studie zur Impella RP nach deren Zulassung, korrigierte diese Warnung jedoch nach Subgruppenanalysen, die zeigten dass die hohe Sterberate durch den Einsatz bei Patient*innen außerhalb der

Einschlusskriterien der Zulassungsstudie (RECOVER-RIGHT) lagen (kardiogener Schock länger als 48h bestehend, neurologische bzw. hypoxisch-bedingte Einschränkungen und Herz-Kreislaufstillstand vor der Implantation); bei Betrachtung der Patient*innen, die die Einschlusskriterien erfüllten, lag die Überlebensrate bei 72,7%, vergleichbar mit der von RECOVER-RIGHT (73,3%) (174,175).

Retrospektive Daten zum Einsatz extrakorporaler Zentrifugalpumpen von 46 Patient*innen mit RV-Versagen konnten die Machbarkeit und Sicherheit sowohl über eine chirurgische als auch perkutane Kanülierung zeigen, hämodynamische Parameter wie CI, MAP und zentraler Venendruck verbesserten sich und die Krankenhausletalität betrug 57% (176).

ProtekDuo hat im Vergleich zur Impella RP verschiedene Vorteile: die Mobilisierung ist früher möglich, was gerade für Intensivpatient*innen sehr nützlich sein kann; es besteht die Möglichkeit einen Oxygenator zwischenschalten und die Gefahr der Hämolyse und Thrombusformation ist geringer durch eine Verminderung der Scherkräfte aufgrund der geringeren Pumpengeschwindigkeit (177).

Eine retrospektive Studie verglich den Einsatz von Impella RP und ProtekDuo bei 28 Patient*innen mit refraktärem RV-Versagen: ProtekDuo wurde über eine längere Zeit eingesetzt (15,2 zu 3,4 Tagen), die Krankenhausaufenthaltsdauer unterschied sich jedoch nicht; Unterschiede in der Letalität waren keine erkennbar (178).

Im Falle eines RV-Versagens aufgrund eines LVAD-Einsatzes, der trotz medikamentöser Therapie (Milrinone, Sildenafil, Levosimendan, Dobutamin, NO-Inhalation) weiter besteht, sollte ein System verwendet werden, das wenig in die Funktion des LVAD eingreift und schnell in- und wieder explantiert werden kann: eine va-ECMO nimmt dem LVAD durch die venöse Drainage Vorlast weg und steigert im Gegenzug durch die arterielle Kanüle dessen Nachlast, somit sind perkutan über einen Zugangsweg etablierbare Systeme wie die Impella RP und ProtekDuo deutlich besser geeignet (2).

Die va-ECMO eignet sich dafür besonders bei großen Druckdifferenzen im pulmonalen Gefäßbett (pulmonale Hypertension, Lungenembolie), da deren Fluss, im Gegensatz zu den direkten RV-Bypass-Systemen Impella RP und TandemHeart, davon nicht beeinflusst wird und Zeit gewonnen werden kann, die zugrunde liegende Ursache zu behandeln, während die Kreislauffunktion von der va-ECMO übernommen wird (177).

6.3 Beatmung: Ist immer eine invasive Beatmung indiziert?

Auswirkungen der positiven Druckbeatmung auf das Herz im CS

Evidenzen zu Vorteilen einer Beatmungsform im kardiogenen Schock gegenüber einer anderen sind sehr wenige vorhanden, zumal die Einstellungen regelmäßig an den sich ändernden Zustand der Patient*innen angepasst werden sollten.

Das führt dazu, dass die aktuelle Klinik der entscheidende Faktor für die Beatmungsmodalitäten darstellt.

Dabei helfen Überlegungen, welche Auswirkungen die positive Druckbeatmung auf die Patient*innen im kardiogenen Schock hat: der linke Ventrikel profitiert von der verringerten Nachlast durch den erhöhten intrathorakalen Druck (siehe oben), was den myokardialen Sauerstoffbedarf senkt.

Wie bereits beschrieben führt der erhöhte LVEDP zu einem Lungenödem, weshalb die Verminderung der Vorlast des linken Ventrikels im Vergleich zu Gesunden keinen Nachteil darstellt, sondern den linken Ventrikel entlastet. Zusammen mit der verringerten Atemarbeit (O_2 -Bedarf↓) und der verbesserten Oxygenierung durch die Verdrängung des Lungenödems (positive Beatmungsdrücke gegenüber dem hydrostatischen Druck in den pulmonalen Gefäßen) und der verminderten pulmonalen Vasokonstriktion (Rekrutierung atelektatischer Areale) steht dem Körper mehr Sauerstoff zur Verfügung.

Diese Vorteile gehen allerdings zu Lasten des rechten Ventrikels, dessen Nachlast durch einen erhöhten PVR gesteigert wird. Dies kann durch eine Einstellung des PEEPs optimiert werden:

Die Beziehung des PVR in Relation zum Lungenvolumen ist U-förmig (siehe Abbildung 27), was bedeutet, dass ein zu geringer PEEP nicht in der Lage ist, die atelektatischen Areale zu eröffnen. Diese Bereiche sind nicht ventiliert, was zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung des PVR führt. Auch Atelektraumata können durch einen zu geringen PEEP gefördert werden (siehe oben).

Ist der PEEP optimal eingestellt, werden die Atelektasen eröffnet und diese Bereiche können wieder ventiliert werden, was die Vasokonstriktion vermindert und den PVR sinken lässt. Die Oxygenierung des Blutes wird verbessert und der Abtransport des CO_2 gefördert.

Auf der anderen Seite führt ein zu hoher PEEP zwar zu einer guten Ventilation, komprimiert aber auch die Gefäße, was den PVR wieder steigen lässt.

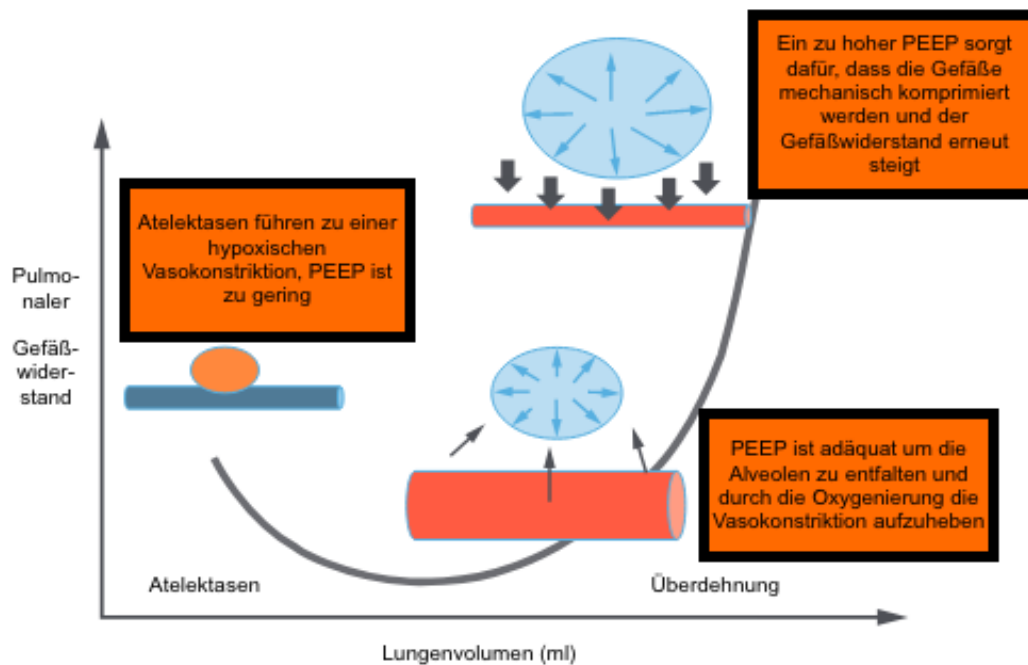


Abbildung 27: Effekt des PEEPs auf den pulmonalen Gefäßwiderstand in Relation zu dem Lungenvolumen, nach (93).

Bei der Wahl des PEEP ist also immer die rechtsventrikuläre Funktion relevant, ein hoher PEEP kann für den linken Ventrikel von Vorteil sein und ein Lungenödem besser ausgleichen, führt er allerdings bei einem dysfunktionalen rechten Ventrikel zu einem RV-Versagen, kann sich der CO durch die fehlende Vorlast und die Verschiebung des interventrikulären Septums nach rechts deutlich verringern. Dies ist analog zu der Situation bei nicht gestauten, Vorlast-abhängigen Patient*innen, bei denen die Hypovolämie erst ausgeglichen werden muss, bevor ein PEEP appliziert wird, da ansonsten ein weiterer Blutdruckabfall und Tachykardie drohen.

Nicht-invasive und invasive Beatmung im CS

Eine positive Druckbeatmung kann invasiv oder nicht-invasiv durchgeführt werden. Es gibt keine RCTs, die eine nicht-invasive Beatmung im kardiogenen Schock untersucht haben. Daten aus der CardShock-Studie zeigen, dass innerhalb der ersten 24h 63% der Patient*innen im CS invasiv beatmet wurden, 12% erhielten eine nicht-invasive Beatmung und knapp 26% erhielten Sauerstoff über eine Maske oder Nasenbrille (179). Dies zeigt, dass in der Praxis nicht jede/r CS-Patient/in zwingend eine invasive Beatmung erfährt, wie es einige Autoren und Leitlinien empfehlen (11,35). Die Krankenhaussterblichkeit in der CardShock-Studie war

deutlich höher bei invasiver Beatmung ggü. NIV (45% zu 19%; $P=0,01$), auch nach 90 Tagen (49% zu 27%; $P=0,03$); wenn jedoch nach der Krankheitsschwere anhand des CardShock-Risk Scores korrigiert wurde, zeigten sich keine Unterschiede mehr, was zum einen dem Rechnung trägt, dass die Gruppe der invasiv-Beatmeten sich in einem fortgeschritteneren Schockstadium befanden (höhere Rate an neurologischen Veränderungen und metabolischer Azidose, höheres Serum-Laktat) als die NIV-Gruppe, zum anderen zeigt sich aber auch, dass die Art der Beatmung keinen Einfluss auf das Outcome hat, wenn sie in Relation zur Krankheitsschwere steht.

Die NIV hat damit durchaus einen Stellenwert in der Behandlung des kardiogenen Schocks, auch wenn dieser mitunter dem breiten Spektrum des Krankheitsbildes geschuldet ist. So scheint es sinnvoll, Patient*innen im refraktären kardiogenen Schock invasiv zu beatmen; solche im prä-Schock oder nach hämodynamischer Stabilisierung eignen sich jedoch für eine NIV (92).

Unter NIV-Behandlung können die Patient*innen sprechen, schlucken, behalten ihre tussive Clearance und sind zumindest etwas mobiler als invasiv-Beatmete (96), wohingegen eine Intubation ein Risiko für eine Schädigung des Kehlkopfes und eine VAP erhöht. Zusätzlich kann es durch die zur Intubation benötigte Analgosedierung zu einer Abnahme des Sympathikotonus kommen und in Kombination mit der einsetzenden positiven Druckbeatmung kann dies deutliche Einschränkungen der Hämodynamik mit sich bringen (35).

Es gibt mehrere Risikofaktoren für ein Versagen der NIV-Therapie: eine Verschlechterung des neurologischen Zustandes oder aktives Erbrechen, zunehmende Hypoxämie oder Atemarbeit, hämodynamische Instabilität, LVEF $<30\%$, eine Positivbilanzierung $\geq 400\text{mL}$ in 24h oder ein Anstieg der natriuretischen Peptide, kein sicherer Atemweg oder Gesichtsformen/Traumata, die keine gute NIV-Applikation ermöglichen (96).

Weiter sollte sich nach spätestens zwei Stunden eine respiratorische Verbesserung anhand der BGA erkennen lassen; ein $\text{pH} < 7,2$ ist ein weiterer Grund für eine invasive Beatmung (11).

Die häufigsten Gründe für eine invasive Beatmung bei kardiogenem Schock sind neurologische Veränderungen, die keinen sicheren Atemweg und keine adäquate Spontanatmung garantieren (92).

Die Entscheidung ob NIV oder invasive Beatmung hängt auch davon ab, welche weiteren Therapien geplant bzw. indiziert sind; soll die Patientin/der Patient bspw. nach HKS im weiteren Verlauf gekühlt werden, ist eine direkte Intubation sinnvoll. Wenn die Entscheidung für eine invasive Beatmung getroffen wurde oder ein refraktärer CS vorliegt, sollte die Intubation sofort erfolgen, wie eine Subanalyse bei IKS-Patient*innen zeigte: Jede Verzögerung der invasiven Beatmung um eine Stunde war verbunden mit einer erhöhten 30-Tages-Sterblichkeit (180).

6.4 Hypothermie: Sinnvolle Ergänzung der Therapie des kardiogenen Schocks?

Komatöse Patient*innen nach einem mutmaßlich kardial bedingten HKS profitieren nicht von einer Hypothermie (33°C) im Vergleich zu 36°C (181) oder zu einer Normothermie (<37,8°C) (182). Die europäische Leitlinie des ERC empfiehlt bei dieser Population keine Hypothermie, sondern nur noch das Vermeiden von Fieber (183). Oft wurden bei diesen Studien jedoch Patient*innen im kardiogenen Schock ausgeschlossen oder nur milde Schockformen miteingeschlossen.

Die Gruppe der IKS-Patient*innen mit HKS machte in den beiden größten RCTs zum IKS fast die Hälfte aus (IABP-SHOCK II 45% bzw. CULPRIT-SHOCK 53%) (10,17). Diese Patient*innen könnten von einer Myokardprotektion durch eine milde Hypothermie profitieren: es wurde eine Abnahme der Herzfrequenz bei Zunahme des CI, MAP und SVI (stroke volume index) beobachtet ohne Auswirkungen auf Kreatinin (184). Laktatwerte waren entweder unverändert oder im Vergleich zu normothermen Patient*innen erniedrigt (184,185). Durch die verbesserte Hämodynamik waren geringere Dosen Norepinephrin nötig, um einen adäquaten MAP zu erreichen (185).

Das neurologische Outcome bei Schockpatient*innen nach HKS scheint sich zu dem von hämodynamisch-stabilen nicht zu unterscheiden (186), wobei eine Subgruppenanalyse bei weiterhin hypotensiven Patient*innen nach HKS einen besseres neurologisches Outcome unter milder Hypothermie vorwies als ohne Kühlung (187).

Für Patient*innen im IKS ohne vorherigen HKS konnte die randomisiert kontrollierte SHOCK-COOL Studie keinen Vorteil der Hypothermie gegenüber der Kontrollgruppe in Bezug auf den CPI nach 24h feststellen (0,41 ggü. 0,36; P=0,5), auch weitere hämodynamische Parameter (PCWP, MAP) unterschieden sich nicht

signifikant. Die 30-Tages-Letalität zeigte keinen signifikanten Unterschied (Hypothermie 60% gegenüber Kontrolle 50%; $p=0,55$), auch in der Langzeit-Letalität nach 720 Tagen war kein Vorteil zu erkennen ($p=0,97$).

Der Abfall des Laktats war jedoch flacher in der Hypothermiegruppe: nach 6 und 8 Stunden waren die Laktatspiegel signifikant erhöht (188).

Dies entspricht auch einer Subgruppenanalyse der TTM-Studie mit Patient*innen nach HKS und moderatem Schock, die keinen Überlebensvorteil (in der Intensivstation und nach 180 Tagen) für die Hypothermiegruppe mit 33°C zu der mit 36°C feststellen konnte, das Laktat in der 33°C-Gruppe jedoch signifikant erhöht war (189).

Die deutsch-österreichische S3 Leitlinie zum infarktbedingten kardiogenen Schock trifft nur eine schwache „sollte“ Empfehlung für den Einsatz des TTM bei komatösen IKS-Patient*innen mit ROSC, stützte sich dabei aber neben Expertenmeinungen auch auf die zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch stärkere Empfehlung des ERCs zur Hypothermie (35).

Eine kürzliche erschienene RCT untersuchte den Einfluss der milden Hypothermie (33-34°C) für 24h auf die Letalität bei intubierten Patient*innen im refraktären CS, die mit einer va-ECMO behandelt wurden, im Vergleich zu strikter Normothermie (36-37°C). Von den 334 Patient*innen verstarben 42% der moderaten Hypothermie-Gruppe und 51% der Normothermiegruppe, was keinen signifikanten Unterschied darstellte (95%KI 0,45-1,13; $P=0,15$). Der einzige der 31 sekundären Endpunkte, der einen Unterschied zeigte, war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Herztransplantation, Therapieeskalation zu einem LVAD und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen, den die Hypothermie-Gruppe mit einer OR von 0,61 seltener erreichte (95%KI 0,39-0,96; $P=0,03$). Die Rate an schweren Blutungen unterschied sich ebenso wenig wie das Auftreten von nosokomialen Infektionen; in der Hypothermie-Gruppe wurden jedoch mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert (190).

Somit gibt es wenig Evidenzen, die einen Einsatz der Hypothermie im kardiogenen Schock nahelegen würden; bei Patient*innen nach HKS verbessert sich wohl die Hämodynamik, das Outcome war aber nicht verbessert gegenüber der Normothermie; ohne HKS scheint es sogar eher eine Tendenz zur verringerten Laktatclearance zu geben, ob dies nun an einer verschlechterten

Endorganperfusion, vermehrtem Shivering oder erhöhtem Fettstoffwechsel bei Hypothermie liegt, bleibt unklar.

Bei den großen RCTs wurde zumindest immer eine erhöhte Temperatur bzw. Fieber vermieden, zumindest dieser Grad an Temperaturmanagement scheint einen sinnvollen Zusatz zur Behandlung des kardiogenen Schocks darzustellen.

7 Konklusion

Die frühe Revaskularisation ist die Grundlage der Therapie des infarktbedingten Schocks und hat sich als eine der wenigen evidenzbasierten Behandlungen im kardiogenen Schock als Standardtherapie etabliert. Das Potential der operativen Revaskularisation, ähnlich gute Sterblichkeitsraten selbst bei einer kränkeren Population erreichen zu können, scheint noch nicht ausgeschöpft zu werden, wie stagnierende Operationszahlen zeigen.

Die Hypothermie hingegen scheint im kardiogenen Schock nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, auch in Verbindung mit einer va-ECMO.

Zudem konnte der Nutzen mechanischer Unterstützungssystem bisher nicht in Studien belegt werden, dennoch finden sie zunehmend Anwendung in der Praxis.

Insgesamt ist die Evidenzlage zur nicht-medikamentösen Therapie des kardiogenen Schocks nach wie vor begrenzt. Insbesondere randomisiert-kontrollierte Studien sind rar. Zudem fassen Studien die Definition des kardiogenen Schocks meist sehr weit, was für eine sehr heterogene Population im Hinblick auf die Krankheitsschwere und der damit verbundenen Letalität sorgt. Die inkonklusiven Ergebnisse der Studien zur mechanischen Kreislaufunterstützung könnten mitunter ein Ausdruck davon sein. Dem Forschungsgebiet der Patient*innenselektion sollte also ein hoher Stellenwert zukommen, damit präzisere Aussagen über dieses rare Patient*innengut getroffen werden können.

Viele Studien beschränken sich zudem auf den infarktbedingten Schock, da dies die meisten Patient*innen im kardiogenen Schock umfasst. Am anderen Ende des Spektrums sind Fallzahlen für etwa einen interventionellen VSD-Verschluss derart gering, dass es kaum möglich sein wird, hier adäquate Daten außerhalb von Fallberichten und -serien zu erheben.

Zudem scheint das Potential der vorhandenen Therapieoptionen noch nicht vollständig ausgeschöpft zu werden. Erfolgsraten scheinen sich deutlich zu erhöhen, wenn das Behandlungsteam mit der Therapie mehr Erfahrung hat und standardisierte Abläufe implementiert werden. Dies könnte Komplikationen minimieren und so den Nutzen einer Therapie hervorheben. Ein multidisziplinärer Ansatz mittels eines „Heart-Teams“ kann zu fundierteren evidenzbasierten Entscheidungen in Abwesenheit klarer evidenzbasierter Empfehlungen führen.

Dem hohen Forschungsbedarf auf diesem Gebiet versucht eine steigende Anzahl momentan laufender randomisiert-kontrollierter Studien gerecht zu werden. Darunter sind drei große Studien, die den Nutzen der va-ECMO untersuchen (EURO SHOCK, ECLS-SHOCK und ANCHOR).

Die DanGer-SHOCK-Studie wiederum vergleicht den Einsatz der Impella mit konventionellen MCS. Die MINOS-Studie beleuchtet zudem die interventionelle Mitralklappenrekonstruktion in Bezug auf den kardiogenen Schock. Es werden außerdem weitere Register aufgebaut, um prospektive Daten aus der klinischen Anwendung zu erhalten und im Verlauf analysieren zu können.

Die Anstrengungen der Wissenschaft, die Therapie des kardiogenen Schocks zu optimieren und die Sterblichkeit zu senken, kann jedoch mit erfreulichen Resultaten belohnt werden: Die Lebensqualität der tatsächlich Überlebenden ist relativ gut und ungefähr 90% befinden sich in den NYHA-Klassen I und II (146), was für eine gute Alltagsbelastbarkeit spricht.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Apr 09;;73(13):1659-1669.
- (2) Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(8):1315.
- (3) Osman M, Syed M, Patibandla S, Sulaiman S, Kheiri B, Shah MK, et al. Fifteen-Year Trends in Incidence of Cardiogenic Shock Hospitalization and In-Hospital Mortality in the United States. *Journal of the American Heart Association* 2021 Aug 03;;10(15):e021061.
- (4) Harjola V, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *European journal of heart failure* 2015 May;17(5):501-509.
- (5) van Diepen S, Katz J, Albert N, Henry T, Jacobs A, Kapur N, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation (New York, N.Y.)* 2017 Oct 17;;136(16):e232-e268.
- (6) De Luca L, Olivari Z, Farina A, Gonzini L, Lucci D, Di Chiara A, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *European journal of heart failure* 2015 Nov;17(11):1124-1132.
- (7) Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association* 2019 Apr 16;;8(8):e011991.
- (8) McCallister B, Jr, Christian TF, Gersh BJ, Gibbons RJ. Prognosis of myocardial infarctions involving more than 40% of the left ventricle after acute reperfusion therapy. *Circulation* 1993 Oct 01;;88(4):1470-1475.
- (9) Tehrani BN, Truesdell AG, Psofka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC. Heart failure* 2020 Nov;8(11):879-891.
- (10) Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine* 2017 Dec 21;;377(25):2419-2432.
- (11) Herold V. *Internistische Intensivmedizin*. 10. Auflage ed. Regensburg: Friedrich Pustet; 2020.
- (12) van Diepen S, Katz J, Albert N, Henry T, Jacobs A, Kapur N, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation (New York, N.Y.)* 2017 Oct 17;;136(16):e232-e268.
- (13) Dr. T. Ballidis. Leitfaden kardiogener Schock . 2018 19.10.

- (14) Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association* 2019 Apr 16;;8(8):e011991.
- (15) Furer A, MD, Wessler J, MD, Burkhoff, Daniel, MD, PhD. Hemodynamics of Cardiogenic Shock. *Interventional cardiology clinics* 2017;6(3):359-371.
- (16) Saxena A, Garan A, Kapur N, O'Neill W, Lindenfeld J, Pinney S, et al. Value of Hemodynamic Monitoring in Patients With Cardiogenic Shock Undergoing Mechanical Circulatory Support. *Circulation (New York, N.Y.)* 2020 Apr 07;;141(14):1184-1197.
- (17) Thiele H, Zeymer U, Neumann F, Ferenc M, Olbrich H, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine* 2012 Oct 04;;367(14):1287-1296.
- (18) Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2019 Jul 01;;94(1):29-37.
- (19) Zweck E, Thayer KL, Helgestad OKL, Kanwar M, Ayouty M, Garan AR, et al. Phenotyping Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association* 2021 Jul 20;;10(14):e020085.
- (20) Rueda F, Borràs E, García-García C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Harjola V, et al. Protein-based cardiogenic shock patient classifier. *European heart journal* 2019 Aug 21;;40(32):2684-2694.
- (21) Brener MI, Rosenblum HR, Burkhoff D. Pathophysiology and Advanced Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock. *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 2020 Jan;16(1):7-15.
- (22) Udith J, Ochman SH, Leeper YAS, SCD, Ohn J, Ebb GW, et al. EARLY REVASCULARIZATION IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY CARDIOGENIC SHOCK A BSTRACT Background The leading cause of death in pa.
- (23) Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 Jul 21;;44(2):340-348.
- (24) Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Kardiologie* 2017 Jun 02;;11(4):272-284.
- (25) Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008 Aug 22;;97(8):475-512.
- (26) Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, et al. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). *Kardiologie* 2021 Sep 21;;15(6):542-584.

- (27) Lapp H. Das Herzkatheterbuch. . 6., unveränderte Auflage. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2022.
- (28) Herold G. Innere Medizin 2019. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2019.
- (29) Hein L. Aktuelle Therapie des Herzinfarkts. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-202006/aktuelle-therapie-des-herzinfarkts/>. Accessed 20.06., 2022.
- (30) 2018_Pocket_Leitlinie_STEMI_Internetversion_Neu. . Accessed 29.06., 2022.
- (31) Pfister R, Michels G. Kardiologie. Repetitorium Internistische Intensivmedizin Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 203-314.
- (32) Aspirationskatheter Phillips QuickCat . Available at: <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCIGTDQKCTEXCT/quickcat-extraction-catheter>. Accessed 24.06., 2022.
- (33) Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European heart journal 2019 Jan 07,;40(2):87-165.
- (34) Droppa M, Gawaz M, Geisler T. Aktueller Stellenwert der Thrombektomie bei primärer PCI. Kardiologie up2date 2015 Sep;11(3):151-159.
- (35) Deutsch-österreichische S3 Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie" Unter Mitwirkung von: Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG) Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAM) Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- Kreislauferkrankungen (DGPR) Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften (AWMF) 2. überarbeitete Auflage. 2019 -02-28.
- (36) Abholz H. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. 2013 Jan 01,.
- (37) Akodad M, Schurtz G, Adda J, Leclercq F, Roubille F. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. Archives of cardiovascular diseases 2019 Dec;112(12):773-780.
- (38) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. European Heart Journal 2021 -08-28;43(7):561.
- (39) Reith SS, Napp A. Beurteilung und akutes Management der dekompensierten Klappenvitien auf der Intensivstation – eine aktuelle Übersicht. Dtsch med Wochenschr 2019;144(16):1138.
- (40) Kolte D, Khera S, Vemulapalli S, Dai D, Heo S, Goldsweig AM, et al. Outcomes Following Urgent/Emergent Transcatheter Aortic Valve Replacement. JACC. Cardiovascular interventions 2018 Jun 25,;11(12):1175-1185.

- (41) Bongiovanni D, Kühl C, Bleiziffer S, Stecher L, Poch F, Greif M, et al. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis. *Heart* 2017 -05-31;104(1):23.
- (42) Achkouty G, Amabile N, Zannis K, Veugeois A, Caussin C. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Regurgitation With Acute Refractory Cardiogenic Shock. *Canadian journal of cardiology* 2018 Mar;34(3):342.e5-342.e7.
- (43) Martinez-Gomez E, McInerney A, Tirado-Conte G, Agustin JA, Jimenez-Quevedo P, Escudero A, et al. Percutaneous mitral valve repair with MitraClip device in hemodynamically unstable patients: A systematic review. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2021 Oct;98(4):E617-E625.
- (44) Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Kardiologie* 2013 Mar 14,;7(2):91-104.
- (45) Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I, Schoenauer M, Eitel I, Borger M, et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *European heart journal* 2009 Jan;30(1):81-88.
- (46) Schlotter F, de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Thiele H. Interventional post-myocardial infarction ventricular septal defect closure: a systematic review of current evidence. *EuroIntervention* 2016 May 17,;12(1):94-102.
- (47) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *The European respiratory journal* 2019 Sep 1,;54(3):1901647.
- (48) Ebner M, Lankeit M. Update Diagnostik und Therapie der Lungenarterienembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 2020;145(11):710.
- (49) Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* 2015 Mar 07,;36(10):605-614.
- (50) Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European heart journal* 2020 Jan 21,;41(4):522-529.
- (51) Licha CRM, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020;26(2):65-71.
- (52) Cueto-Robledo G, Rivera-Sotelo N, Roldan-Valadez E, Narvaez-Oriani C, Cueto-Romero H, Gonzalez-Hermosillo L, et al. A brief review on failed hybrid treatment for massive pulmonary embolism: catheter-directed thrombolysis (CDT) and pharmaco-mechanical thrombolysis (PMT). *Current problems in cardiology* 2022 Jun;47(10):101294.
- (53) Piazza, Gregory, MD, MS, Hohlfelder B, PharmD, Jaff MR, DO, Ouriel K, MD, Engelhardt TC, MD, Sterling KM, MD, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter

Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *JACC. Cardiovascular interventions* 2015;8(10):1382-1392.

(54) Pei DT, Liu J, Yaqoob M, Ahmad W, Banteali SS, Hamzeh IR, et al. Meta-Analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *The American journal of cardiology* 2019 Nov 01,;124(9):1470-1477.

(55) Gong M, Chen G, Zhao B, Kong J, Gu J, He X. Rescue catheter-based therapies for the treatment of acute massive pulmonary embolism after unsuccessful systemic thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2020 Aug 19,;51(3):805-813.

(56) Sulimov DS, Freund A, Thiele H. Catheter-directed therapy in pulmonary embolism. *Herz* 2021 Sep 01,;46(5):399-405.

(57) Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2018 Mar;155(3):1084-1090.e12.

(58) Gummert JF, Haverich A, Schmitto JD, Potapov E, Schramm R, Falk V. Permanent Implantable Cardiac Support Systems. *Deutsches Ärzteblatt international* 2019 Dec 13,;116(50):843-848.

(59) Oliveros E, Brailovsky Y, Aggarwal V. Overview of Options for Mechanical Circulatory Support. *Interventional cardiology clinics* 2021 Apr;10(2):147-156.

(60) DENNIS C, MORENO JR, HALL DP, GROSZ C, ROSS SM, WESOLOWSKI SA, et al. Studies external counterpulsation as a potential measure for acute left heart failure. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs* 1963;9:186-191.

(61) Kantrowitz A, Tjønneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL. Initial Clinical Experience With Intraaortic Balloon Pumping in Cardiogenic Shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1968 Jan 08,;203(2):113-118.

(62) Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e. V. (DGTHG). S3-Leitlinie Intraaortale Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie. 2015 24.04.

(63) Krishna M, Zacharowski K. Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain* 2009 Feb;9(1):24-28.

(64) Parissis H, Graham V, Lampridis S, Lau M, Hooks G, Mhandu PC. IABP: History-Evolution-Pathophysiology-Indications: What we Need to Know. *Journal of cardiothoracic surgery* 2016 Aug 04,;11(1):122.

(65) Herold V. *Internistische Intensivmedizin*. 10.th ed.; 2020.

(66) Gelsomino S, Renzulli A, Rubino AS, Romano SM, Lucà F, Valente S, et al. Effects of 1:1, 1:2 or 1:3 intra-aortic balloon counterpulsation/heart support on coronary haemodynamics and cardiac contractile efficiency in an animal model of

myocardial ischaemia/reperfusion. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2012 Aug;42(2):325-332.

(67) Parissis H, Soo A, Al-Alao B. Intra-aortic balloon pump (IABP): from the old trends and studies to the current extended indications of its use. *Journal of cardiothoracic surgery* 2012 Dec 11;;7(1):128.

(68) Ferguson JJ, Cohen M, Freedman RJ, Stone GW, Miller MF, Joseph DL, et al. The current practice of intra-aortic balloon counterpulsation: results from the Benchmark Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 - 11;38(5):1456.

(69) de Jong MM, Lorusso R, Al Awami F, Matteuci F, Parise O, Lozekoot P, et al. Vascular complications following intra-aortic balloon pump implantation: an updated review. *Perfusion* 2018 Mar;33(2):96-104.

(70) Glazier JJ, Kaki A. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *Int J Angiol* 2019;28(02):118.

(71) Rami Zein, Chirdeep Patel, Adrian Mercado-Alamo, Theodore Schreiber, Amir Kaki. A Review of the Impella Devices. *Interventional cardiology (London)* 2022 Jan 01;;17:e05.

(72) Ferrari MW. Kreislaufunterstützungssysteme in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie up2date* 2018 Mar;14(1):23-40.

(73) Ferrari MW, Schumm J, Schneider R. Implantation einer axialen Herzunterstützungspumpe – Schritt für Schritt. *Kardiologie up2date* 2021 - 12;17(04):311.

(74) Basir MB, DO, Schreiber TL, MD, Grines CL, MD, Dixon SF, MD, Moses JW, MD, Maini BS, MD, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. *The American journal of cardiology* 2016;119(6):845-851.

(75) Toggweiler S, Jamshidi P, Erne P. Functional mitral stenosis: a rare complication of the Impella assist device. *European heart journal cardiovascular imaging* 2008 May;9(3):412-413.

(76) Gilotra NA, Stevens GR. Temporary Mechanical Circulatory Support: A Review of the Options, Indications, and Outcomes. *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 2014 Dec 02;;2014(S1):75-85.

(77) Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *The Lancet* 2020199-07-18 2020199-07-18;396(10245):199.

(78) Lapp H, Krakau I. Dasøe Herzkatheterbuch. 4., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2014.

(79) Pilarczyk K, Trummer G, Jakob H-, Dusse F, Marggraf G. Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2013 Jan 16;;27(1):37-48.

(80) *Kardiologie Journal für Austrian Journal of Cardiology Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen Indexed in EMBASE Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds Member of the ESC-Editor's Club In Kooperation mit der ACVC Offizielles Partnerjournal der ÖKG.*

- (81) Ferrari MW. Mechanische Kreislaufunterstützung beim kardiogenen Schock. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018 Nov 06,;114(1):77-90.
- (82) Napp LC, Kühn C, Bauersachs J. ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. *Herz* 2017 Jan 26,;42(1):27-44.
- (83) Cheng R, MD, Hachamovitch R, MD, Kittleson, Michelle, MD, PhD, Patel, Jignesh, MD, PhD, Arabia F, MD, Moriguchi J, MD, et al. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients. *The Annals of thoracic surgery* 2014;97(2):610-616.
- (84) Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1993 -08;41(8):1273.
- (85) Sultan I, Kilic A, Kilic A. Short-Term Circulatory and Right Ventricle Support in Cardiogenic Shock: Extracorporeal Membrane Oxygenation, Tandem Heart, CentriMag, and Impella. *Heart failure clinics* 2018 Oct;14(4):579-583.
- (86) Lampert BC, DO, Teuteberg JJ, MD. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *The Journal of heart and lung transplantation* 2015;34(9):1123-1130.
- (87) Vanden Eynden F, Mets G, De Somer F, Bouchez S, Bove T. Is there a place for intra-aortic balloon counterpulsation support in acute right ventricular failure by pressure-overload? *International journal of cardiology* 2015;197:227-234.
- (88) Kapur N, Esposito M, Bader Y, Morine K, Kiernan M, Pham D, et al. Mechanical Circulatory Support Devices for Acute Right Ventricular Failure. *Circulation (New York, N.Y.)* 2017 Jul 18,;136(3):314-326.
- (89) Aggarwal V, Einhorn BN, Cohen HA. Current status of percutaneous right ventricular assist devices: First-in-man use of a novel dual lumen cannula. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2016 Sep;88(3):390-396.
- (90) Vallabhajosyula S, Dunlay SM, Prasad A, Kashani K, Sakhuja A, Gersh BJ, et al. Acute Noncardiac Organ Failure in Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 Apr 16,;73(14):1781-1791.
- (91) Vallabhajosyula S, Kashani K, Dunlay SM, Vallabhajosyula S, Vallabhajosyula S, Sundaragiri PR, et al. Acute respiratory failure and mechanical ventilation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the USA, 2000–2014. *Ann Intensive Care* 2019 Aug 28,;9(1):96-10.
- (92) Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *European heart journal* 2018 Jan 01,;39(1):17-25.
- (93) Alviar CL, Miller PE, McAreavey D, Katz JN, Lee B, Moriyama B, et al. Positive Pressure Ventilation in the Cardiac Intensive Care Unit. *Journal of the American College of Cardiology* 2018 Sep 25,;72(13):1532-1553.

- (94) Cheifetz IM. Cardiorespiratory interactions: the relationship between mechanical ventilation and hemodynamics. *Respiratory care* 2014 Dec;59(12):1937-1945.
- (95) NANAS S, MAGDER S. Adaptations of the peripheral circulation to PEEP. *The American review of respiratory disease* 1992;146(3):688-693.
- (96) Alviar CL, Rico-Mesa JS, Morrow DA, Thiele H, Miller PE, Maselli DJ, et al. Positive Pressure Ventilation in Cardiogenic Shock: Review of the Evidence and Practical Advice for Patients With Mechanical Circulatory Support. *Canadian journal of cardiology* 2020 Feb;36(2):300-312.
- (97) Wilcox SR, MD. Nonischemic Causes of Cardiogenic Shock. *Emergency medicine clinics of North America* 2019;37(3):493-509.
- (98) Luo J, Lu M, Zhao Z, Jiang W, Xu B, Weng L, et al. Positive End-Expiratory Pressure Effect of 3 High-Flow Nasal Cannula Devices. *Respiratory care* 2017 Jul;62(7):888-895.
- (99) Striebel HW. *Die Anästhesie*. Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag; 2019.
- (100) Kuchnicka K, Maciejewski D. Ventilator-associated lung injury. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2013 Jul;45(3):164-170.
- (101) Deja M, Trefzer T, Geffers C. Prävention der ventilatorassoziierten Pneumonie – Was ist evidenzbasiert? *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2011 Sep;46(9):560-567.
- (102) Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004 May;30(5):757-769.
- (103) Reith S, Marx N. Therapeutische Hypothermie nach Reanimation. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010 Nov 26;135(47):2355-2360.
- (104) Mccullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, et al. SESSION 4: AORTIC ARCH II Cerebral Metabolic Suppression During Hypothermic Circulatory Arrest in Humans.
- (105) Polderman K, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical care medicine* 2009 Mar;37(3):1101-1120.
- (106) Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. *Resuscitation* 2015;95:202-222.
- (107) Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bělohávek J, Callaway C, et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial—Rationale and design. *The American heart journal* 2019 Nov;217:23-31.
- (108) He T, Ypothemia After C Ardiac, H, Rrest A, Tudy S, Roup G. The New England Journal of Medicine MILD THERAPEUTIC HYPOTHERMIA TO IMPROVE THE NEUROLOGIC OUTCOME AFTER CARDIAC ARREST. *N Engl J Med* 2002 - 02-21;346(8).

(109) Teyhen S, Ernard AB, MB, BS, Ray IWG, MB, et al. TREATMENT OF COMATOSE SURVIVORS OF OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST WITH INDUCED HYPOTHERMIA A BSTRACT. N Engl J Med 2002 -02-21;346(8).

(111) Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. The New England journal of medicine 2017 Dec 21,;377(25):2419-2432.

(112) Thiele H, Zeymer U, Neumann F, Ferenc M, Olbrich H, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. The New England journal of medicine 2012 Oct 04,;367(14):1287-1296.

(113) Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Prondzinsky R, Weiche S, Thiele H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. Cochrane database of systematic reviews 2018 Jan 29,;2018(1):CD009669.

(114) Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. American journal of respiratory and critical care medicine 2017 Apr 15,;195(8):1022-1032.

(115) McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal 2021 Sep 21,;42(36):3599-3726.

(116) De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. The New England journal of medicine 2010 Mar 4,;362(9):779-789.

(117) Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. Critical care medicine 2011 Mar;39(3):450-455.

(118) Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Critical Care 2016 Jul 04,;20(1):208.

(119) Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2018 Jul 10,;72(2):173-182.

(120) Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, et al. Effect of Tilarginine Acetate in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock: The TRIUMPH Randomized Controlled Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2007 Apr 18,;297(15):1657-1666.

(121) van Diepen S, Reynolds H, Stebbins A, Lopes R, Džavík V, Ruzyllo W, et al. Incidence and Outcomes Associated With Early Heart Failure Pharmacotherapy in

Patients With Ongoing Cardiogenic Shock. *Critical care medicine* 2014 Feb;42(2):281-288.

(122) Basir MB, Kapur NK, Patel K, Salam MA, Schreiber T, Kaki A, et al. Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2019 Jun 1;93(7):1173-1183.

(123) Janssens UU, Riessen R. Inotrope Substanzen beim infarktbedingten kardiogenen Schock. *Dtsch med Wochenschr* 2017 -05-31;142(11):811.

(124) Urban P, Stauffer J, Bleed D, Khatchatrian N, Amann W, Bertel O, et al. Programm ist online. *Die Heilberufe* 2015 May;67(5):6.

(125) Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al. One-Year Survival Following Early Revascularization for Cardiogenic Shock. *2001*;285(2).

(126) Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al. Early Revascularization and Long-term Survival in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006 Jun 07;295(21):2511-2515.

(127) Bangalore, Sripal, MD, MHA, Gupta N, MD, Guo Y, MA, Lala A, MD, Balsam L, MD, Roswell RO, MD, et al. Outcomes with Invasive vs Conservative Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *The American journal of medicine* 2015;128(6):601-608.

(128) Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *European Heart Journal* 2018 Apr 01;39(13):1065-1074.

(129) White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results From the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Trial. *Circulation* 2005 Sep 27;112(13):1992-2001.

(130) Smilowitz NR, Alviar CL, Katz SD, Hochman JS. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *The American heart journal* 2020 Aug;226:255-263.

(131) Mehta, Rajendra H., MD, MS, Lopes, Renato D., MD, PhD, Ballotta A, MD, Frigiola A, MD, Sketch MH, MD, Bossone E, MD, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *The American heart journal* 2010;159(1):141-147.

(132) Lee JM, Rhee T, Hahn J, Kim HK, Park J, Hwang D, et al. Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology* 2018 Feb 27;71(8):844-856.

- (133) de Waha S, Jobs A, Eitel I, Pöss J, Stiermaier T, Meyer-Saraei R, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *European heart journal. Acute cardiovascular care* 2018 Feb;7(1):28-37.
- (134) Thiele H, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Fuernau G, et al. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *The New England journal of medicine* 2018 Nov 01;379(18):1699-1710.
- (135) Xiong B, Yang H, Yu W, Zeng Y, Han Y, She Q. Multivessel vs. Culprit Vessel-Only Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Cardiogenic Shock: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2022;9:735636.
- (136) Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2019 Jan 07;40(2):87-165.
- (137) Tehrani BN, Damluji AA, Sherwood MW, Rosner C, Truesdell AG, Epps KC, et al. Transradial access in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Stratified analysis by shock severity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 -08-03;97(7):1354.
- (138) Abdelaal E, MD, Brousseau-Provencher C, MD, Montminy S, MS, Plourde G, MS, MacHaalany J, MD, Bataille Y, MD, et al. Risk Score, Causes, and Clinical Impact of Failure of Transradial Approach for Percutaneous Coronary Interventions. *JACC. Cardiovascular interventions* 2013;6(11):1129-1137.
- (139) Mamas, Mamas A., MA, DPhil, BMBCh, MRCP, Anderson SG, Ratib K, Routledge H, Neyses L, Fraser DG, et al. Arterial access site utilization in cardiogenic shock in the United Kingdom: Is radial access feasible? *The American heart journal* 2014;167(6):900-908.e1.
- (140) Pancholy, Samir B., MD, FACP, FACC, FSCAI, Palamaner Subash Shantha, Ghanshyam, MD, Romagnoli, Enrico, MD, PhD, Kedev, Sasko, MD, PhD, Bernat, Ivo, MD, PhD, Rao, Sunil V., MD, FACC, FSCAI, et al. Impact of access site choice on outcomes of patients with cardiogenic shock undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *The American heart journal* 2015;170(2):353-361.e6.
- (141) Vallabhajosyula S, Prasad A, Sandhu GS, Bell MR, Gulati R, Eleid MF, et al. Ten-year trends, predictors and outcomes of mechanical circulatory support in percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *EuroIntervention* 2021 Feb 05;16(15):e1254-e1261.
- (142) Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, et al. Use of Mechanical Circulatory Support Devices Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA Network Open* 2021 Feb 01;4(2):e2037748.
- (143) Sjauw KD, Engström AE, Vis MM, van der Schaaf, René J, Baan J, Koch KT, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in

ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? European heart journal 2009 Feb;30(4):459-468.

(144) Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. Critical care medicine 2010 Jan;38(1):152-160.

(145) Thiele H, Prof, Zeymer U, Prof, Neumann F, Prof, Ferenc M, MD, Olbrich H, Prof, Hausleiter J, Prof, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. The Lancet (British edition) 2013;382(9905):1638-1645.

(146) Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann F, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, et al. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. Circulation 2019 -01-15;139(3):395.

(147) Seyfarth M, MD, Sibbing D, MD, Bauer I, MS, Fröhlich G, MD, Bott-Flügel L, MD, Byrne, Robert, MB, MRCPI, 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. Journal of the American College of Cardiology 2008;52(19):1584-1588.

(148) Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2017 Jan 24;69(3):278-287.

(149) Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning J, Pappalardo F, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. Circulation 1249 2019-03-05;139(10):1249.

(150) Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, Hurley NC, Krumholz HM, Curtis JP, et al. Association of Use of an Intravascular Microaxial Left Ventricular Assist Device vs Intra-aortic Balloon Pump With In-Hospital Mortality and Major Bleeding Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. JAMA : the journal of the American Medical Association 2020 Feb 25;323(8):734-745.

(151) Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. European Heart Journal 2017;38(47):3523.

(152) Brunner S, Guenther SPW, Lackermair K, Peterss S, Orban M, Boulesteix A, et al. Extracorporeal Life Support in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology 2019 May 14;73(18):2355-2357.

(153) Lackermair K, Brunner S, Orban M, Peterss S, Orban M, Theiss HD, et al. Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock

complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study. *Clin Res Cardiol* 2020 Nov 12,;110(9):1412-1420.

(154) Sheu J, Tsai T, Lee F, Fang H, Sun C, Leu S, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Critical care medicine* 2010 Sep;38(9):1810-1817.

(155) Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42(12):1922-1934.

(156) O'Neill WW, SCHREIBER T, WOHNS DHW, RIHAL C, NAIDU SS, CIVITELLO AB, et al. The Current Use of Impella 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USpella Registry. *Journal of Interventional Cardiology* 2014 Feb;27(1):1-11.

(157) Basir MB, Schreiber T, Dixon S, Alaswad K, Patel K, Almany S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2018 Feb 15,;91(3):454-461.

(158) Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *European heart journal* 2019 Aug 21,;40(32):2671-2683.

(159) Ruhparwar A, Zubarevich A, Osswald A, Raake PW, Kreusser MM, Grossekkettler L, et al. ECPELLA 2.0—Minimally invasive biventricular groin-free full mechanical circulatory support with Impella 5.0/5.5 pump and ProtekDuo cannula as a bridge-to-bridge concept: A first-in-man method description. *Journal of cardiac surgery* 2020 Jan;35(1):195-199.

(160) Rihal, Charanjit S., MD, FSCAI, FACC, Naidu, Srihari S., MD, FSCAI, FACC, FAHA, Givertz, Michael M., MD, FACC, Szeto WY, MD, Burke, James A., MD, PhD, FACC, Kapur NK, MD, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(19):2140-2141.

(161) Suradi H, Breall JA. Successful use of the Impella device in giant cell myocarditis as a bridge to permanent left ventricular mechanical support. *Texas Heart Institute journal* 2011;38(4):437-440.

(162) Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, Wang DW, Cipriani M, Garascia A, et al. Update on acute myocarditis. *Trends in cardiovascular medicine* 2021 Aug;31(6):370-379.

(163) Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV, et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BIPELLA, and PROPELLA Concepts. *J of Cardiovasc Trans Res* 2018 Aug 06,;12(2):116-123.

- (164) Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G, et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017;19(3):404.
- (165) Pappalardo F, Scandroglio AM, Latib A. Full percutaneous biventricular support with two Impella pumps: the Bi-Pella approach. *ESC Heart Failure* 2018 Jun;5(3):368-371.
- (166) Mariani S, Richter J, Pappalardo F, Bělohávek J, Lorusso R, Schmitto JD, et al. Mechanical circulatory support for Takotsubo syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2020 Oct 01;316:31-39.
- (167) Di Vece D, Citro R, Cammann VL, Kato K, Gili S, Szawan KA, et al. Outcomes Associated With Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2019 -01-15;139(3):413.
- (168) Akodad M, Schurtz G, Adda J, Leclercq F, Roubille F. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Archives of cardiovascular diseases* 2019 Dec;112(12):773-780.
- (169) Karatolios K, Chatzis G, Luesebrink U, Markus B, Ahrens H, Tousoulis D, et al. Impella support following emergency percutaneous balloon aortic valvuloplasty in patients with severe aortic valve stenosis and cardiogenic shock. *Hellenic Journal of Cardiology* 2019 May;60(3):178-181.
- (170) Jalil B, El-Kersh K, Frizzell J, Ahmed S. Impella percutaneous left ventricular assist device for severe acute ischaemic mitral regurgitation as a bridge to surgery. *BMJ case reports* 2017 May 22;2017:bcr-219749.
- (171) Vondran M, Wehbe MS, Etz C, Ghazy T, Rastan AJ, Borger MA, et al. Mechanical circulatory support for early surgical repair of postinfarction ventricular septal defect with cardiogenic shock. *Artificial organs* 2021 Mar;45(3):244-253.
- (172) DeFilippis EM, Topkara VK, Kirtane AJ, Takeda K, Naka Y, Garan AR. Mechanical Circulatory Support for Right Ventricular Failure. *Cardiac failure review* 2022 Jan;8:e14.
- (173) Coromilas EJ, Takeda K, Ando M, Cevasco M, Green P, Karpaliotis D, et al. Comparison of Percutaneous and Surgical Right Ventricular Assist Device Support After Durable Left Ventricular Assist Device Insertion. *Journal of cardiac failure* 2019 Feb;25(2):105-113.
- (174) Anderson MB, MD, Goldstein J, MD, Milano C, MD, Morris LD, MD, Kormos RL, MD, Bhama J, MD, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. *The Journal of heart and lung transplantation* 2015;34(12):1549-1560.
- (175) UPDATE: INCREASED RATE OF MORTALITY IN PATIENTS RECEIVING ABIOMED IMPELLA RP SYSTEM - LETTER TO HEALTH CARE PROVIDERS. *States News Service* 2019 Dec 2,.
- (176) Kapur NK, MD, Paruchuri V, MD, Jagannathan A, MS, Steinberg D, MD, Chakrabarti AK, MD, Pinto D, MD, et al. Mechanical Circulatory Support for Right Ventricular Failure. *JACC. Heart failure* 2013;1(2):127-134.

- (177) Bhatia M, Jia S, Smeltz A, Kumar PA. Right Heart Failure Management: Focus on Mechanical Support Options. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2022 Aug;36(8):3278-3288.
- (178) Agrawal N, Hameed F, Battel L, Arora A, Kumar S, Akkanti B, et al. CLINICAL OUTCOMES IN ACUTE RIGHT VENTRICULAR FAILURE WITH PERCUTANEOUS RIGHT VENTRICULAR ASSIST DEVICES: IMPELLA RP AND PROTEK DUO. *Journal of the American College of Cardiology* 2021 -05-11;77(18).
- (179) Hongisto M, Lassus J, Tarvasmaki T, Sionis A, Tolppanen H, Lindholm MG, et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: A prospective multicenter study. *International journal of cardiology* 2016;230:191-197.
- (180) van Diepen S, Hochman JS, Stebbins A, Alviar CL, Alexander JH, Lopes RD. Association Between Delays in Mechanical Ventilation Initiation and Mortality in Patients With Refractory Cardiogenic Shock. *JAMA cardiology* 2020 Aug 1;5(8):965-967.
- (181) Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine* 2013 Dec 05;369(23):2197-2206.
- (182) Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine* 2021 Jun 17;384(24):2283-2294.
- (183) Nolan JP, Sandroni C, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation* 2022 Mar;172:229-236.
- (184) Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* 2012;84(3):319-325.
- (185) Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Critical care medicine* 2012 Jun;40(6):1715-1723.
- (186) SKULEC R, KOVARNIK T, DOSTALOVA G, KOLAR J, LINHART A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008 Feb;52(2):188-194.
- (187) Oddo M, Schaller M, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Critical care medicine* 2006 Jul;34(7):1865-1873.
- (188) Fuernau G, Beck J, Desch S, Eitel I, Jung C, Erbs S, et al. Mild Hypothermia in Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 -01-22;139(4):448.

(189) Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, Ullén S, Kjaergaard J, Hassager C, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 °C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med* 2014 Jul 8;;40(9):1210-1219.

(190) Levy B, Girerd N, Amour J, Besnier E, Nessler N, Helms J, et al. Effect of Moderate Hypothermia vs Normothermia on 30-Day Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2022 Feb 01;;327(5):442-453.