

**Sepsis-induzierte erhöhte Mortalität unter  
Impella-Therapie  
Eine retrospektive statistische Arbeit**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Julia Markgraf**

aus Köln

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Andreas Zietzer
2. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Rockstroh

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.09.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
1.1 Epidemiologische Daten	9
1.2 Begriffserklärung der koronaren Herzkrankheit	9
1.2.1 Klassifikation der KHK	9
1.3 Der Begriff des „kardiogenen Schocks“	10
1.4 Therapiemöglichkeiten des kardiogenen Schocks	10
1.4.1 Allgemeine Therapiemöglichkeiten	10
1.4.2 Perkutane Koronarintervention	10
1.4.3 Inotropika	11
1.4.4 PDE-Hemmer, Kalziumsensibilisatoren und Vasopressoren	11
1.4.5 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme	12
1.5 Die Funktionsweise der ko-axialen Katheterpumpe „Impella“	13
1.5.1 Die Implantationsweise der „Impella“	13
1.5.2 Physiologischer Pathomechanismus und Frank-Starling-Mechanismus	13
1.5.3 Effekt der Mikroaxialpumpe auf das vorgeschädigte Herz	14
1.6 Indikationen der Mikroaxialpumpe	14
1.7 Kontraindikationen der Mikroaxialpumpe	15
1.8 Komplikationen der Mikroaxialpumpe	15
1.9 Komplikation „Sepsis“	15
1.9.1 Begriffserklärung der Sepsis	15
1.9.2 Graduierung anhand des SOFA-Scores	15

1.9.3	Zusammenhang der Sepsis mit Katheterunterstützungssystemen	17
1.10	Relevanz	17
1.11	Ziel der Arbeit	17
1.12	Stand der Forschung	18
2.	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.1.1	Einteilung des Patientenkollektivs	19
2.1.2	Erfassung klinischer Parameter	20
2.1.3	Sepsis-Parameter	20
2.1.4	Kardiologische Parameter	21
2.2	Statistische Analyse	21
2.2.1	Statistische Testverfahren	21
3.	Ergebnisse	23
3.1	Allgemeine Informationen	23
3.2	Infektiologische und Sepsis-definierende Parameter	26
3.3	Infektionen und Antiinfektiva	31
3.4	Schock- und Hämodynamik-Parameter	34
3.5	Hämatologische Parameter	36
3.6	Nephrologische und hepatische Parameter	36
3.7	Myokardialer Schaden	40
3.8	Zeitpunkt und Dauer der Impella-Implantation	41
3.9	Mortalität	41
3.10	Komplikationen der Intervention	44
3.11	Dauer von Hospitalisation, Intubation und Beatmung	44
4.	Diskussion	46
4.1	Interpretation der Ergebnisse	46

4.2	Vergleich mit der Literatur	51
4.3	Schwachpunkte und Limitationen der Dissertation	53
5.	Zusammenfassung	55
6.	Abbildungsverzeichnis	57
7.	Tabellenverzeichnis	58
8.	Literaturverzeichnis	59

## Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
Bzw.	beziehungsweise
CK-MB	Kreatinkinase-muscle-brain-type
Dr.	Doktor
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Ggf.	Gegebenenfalls
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen (Schlagvolumen *Herzfrequenz)
IABP	intraaortale Ballonpumpe

KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LVAD	left-ventricular assistent device
LVEDP	left-ventricular enddiastolic pressure
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	mittlerer arterieller (Blut-)Druck
N	Anzahl
NSG	Nicht-Sepsis-Gruppe
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
paO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
P <sub>(F)</sub>	Signifikanzniveau mittels Fisher's-Exakt-Test
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SG	Sepsis-Gruppe
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SnG	Sepsis-nach-Impella-Gruppe

SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
s.u.	siehe unten
SvG	Sepsis-vor-Impella-Gruppe
SV	Schlagvolumen
SYNTAX-Score	Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery-Score
USA	United States of America
VK	Vergleichskohorte
VKSG	Sepsis-Gruppe der Vergleichskohorte
VKNSG	Nicht-Sepsis-Gruppe der Vergleichskohorte
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologische Daten

Im Jahr 2021, sowie in den Jahren zuvor, galt eine Herz-Kreislauf-Erkrankung als häufigste Todesursache in Deutschland. 33,3 % aller Todesfälle gehen auf eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zurück (Statistisches Bundesamt, 10.07.2023). Hiervon sind 2021 45181 Menschen an einem akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt verstorben (Statistisches Bundesamt, 10.07.2023).

### 1.2 Begriffserklärung der koronaren Herzkrankheit

Unter dem Begriff der koronaren Herzkrankheit (kurz: KHK) versteht man eine atherosklerotische Obstruktion einer oder mehrerer Arterien im koronaren Stromgebiet. Dies kann die Arteria coronaria dextra oder sinistra, sowie deren Abgänge betreffen (Knuuti et al., 2020). Einer der häufigsten Komplikationen einer KHK ist der Myokardinfarkt (Robert Koch-Institut, 2017).

Haupttrisikofaktoren für die KHK sind eine Dyslipidämie, eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Tabakkonsum, eine positive Familienanamnese, sowie ein erhöhtes Lebensalter (Visseren et al., 2021; Mach et al., 2020; Ference et al., 2017).

#### 1.2.1 Klassifikation der KHK

Das akute Koronarsyndrom gehört zur symptomatischen Form der koronaren Herzkrankheit. Hierzu zählen der Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (kurz: NSTEMI), der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (kurz: STEMI), und die instabile Angina pectoris (Bergmark et al., 2022).

Zur weiteren Differenzierung zwischen einem NSTEMI, STEMI und einer instabilen Angina pectoris gilt es insbesondere das Elektrokardiogramm und die Troponin-Dynamik zu beachten. Bei einem NSTEMI oder STEMI zeigt sich eine Troponin-Dynamik, wohingegen dies bei einer instabilen Angina pectoris definitionsgemäß fehlt (Knuuti et al., 2020; Roffi et al., 2016). Durch das Elektrokardiogramm kann weiterhin ein NSTEMI von einem STEMI unterschieden werden (Collet et al., 2021; Ibanez et al., 2018). Im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes kann es ebenfalls zu einem kardiogenen Schock kommen

(Thiele et al., 2019). Zu den langfristigen Folgen zählen eine ischämische Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenvitien (beispielsweise als Papillarmuskelabriss der Mitralklappe) oder ein plötzlicher Herztod (Zaman et al., 2014; Lopes et al., 2020; Jabbari et al., 2015; Bouma et al., 2013).

### 1.3 Der Begriff des „kardiogenen Schocks“

Der kardiogene Schock beschreibt den Fall, bei dem es durch myokardiales Pumpversagen trotz Normovolämie zur Reduktion des Herzzeitvolumens (kurz: HZV, als low-output-Situation), kommt (Circulation, 10.07.2022). Definitionsgemäß sind die Kriterien eines kardiogenen Schocks erfüllt, sobald der systolische Blutdruck für 30 Minuten auf weniger als 90 mmHg abfällt, bzw. Katecholamine benötigt werden, um einen systolischen Blutdruck von 90 mmHg aufrecht zu erhalten (Ponikowski et al., 2016).

### 1.4 Therapiemöglichkeiten des kardiogenen Schocks

#### 1.4.1 Allgemeine Therapiemöglichkeiten

Trotz moderner intensivmedizinischer Therapie kann es durch die akute Symptomatik zu einer hohen Letalität kommen (Schibilsky et al., 2021; Kolte et al., 2017). Ohne Intervention beträgt die Mortalität ca. 70-80 %, mit Intervention kann dies auf 40-50 % reduziert werden (Kolte et al., 2014). Neben den intensivmedizinischen Basismaßnahmen stehen insbesondere die kausale Therapie mittels perkutaner Koronarintervention mit anschließender dualer Plättchenhemmung im Vordergrund. Supportiv besitzen Inotropika und Vasopressoren einen hohen Stellenwert, die positiv inotrop wirksam sind (Levy et al., 2018).

Bei dem Einsatz dieser Substanzen kann jedoch eine unerwünschte zusätzliche Schädigung des myokardialen Gewebes auftreten. Dies ließ sich für Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin, sowie Dopamin belegen. Diese Kardiotoxizität zeigt sich anhand einer Reduktion des Herzzeitvolumens, einer Erhöhung der Kreatinkinase und ultrastrukturellen Veränderungen des Myokards (Tarvasmäki et al., 2016).

#### 1.4.2 Perkutane Koronarintervention

Bei Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms eignet sich insbesondere die perkutane Koronarintervention als diagnostische und ggf. therapeutische Maßnahme (Collet et al.,

2020; Mylotte et al., 2013; Valgimigli et al., 2015; Feistritzer et al., 2020). So wird durch eine Koronarangiografie über einen arteriellen Zugang eine Obstruktion der Aa. coronariae diagnostiziert. Anschließend wird mittels arterieller Ballonkatheter-Einführung die betreffende Stenose dilatiert und über einen Stent fixiert (Wiemer et al., 2018). Auch bei Vorhandensein eines chronischen Koronarsyndroms kann dieses Verfahren angewendet werden (Achenbach et al., 2017; Pursnani et al., 2012).

#### 1.4.3 Inotropika

Zu den Inotropika gehören neben Adrenalin und Noradrenalin auch Dobutamin und Dopamin. Adrenalin wirkt dabei besonders an  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems. Noradrenalin hingegen wirkt insbesondere an den  $\alpha_1$ -Rezeptoren. Neben Noradrenalin gilt auch Dobutamin als Inotropikum der ersten Wahl. Es entfaltet seine Wirkung durch Stimulation von  $\beta_{1/2}$ - und teilweise  $\alpha_1$ -Rezeptoren (Szarpak et al., 2022; „Kurzlehrbuch Pharmakologie“ 2014; Jentzer et al., 2015, Kislitsina et al., 2019; Levy et al., 2018a).

Aufgrund des zuvor genannten Risikos einer Kardiotoxizität bei Verwendung von Inotropika sollten diese zeitlich limitiert eingesetzt werden. Es wird hierbei ein mittlerer arterieller Blutdruck von 65-70 mmHg angestrebt. (Werdan et al., 2020).

#### 1.4.4 PDE-Hemmer, Kalziumsensibilisatoren und Vasopressoren

Neben Inotropika können auch PDE-Hemmer, Kalziumsensibilisatoren oder Vasopressoren genutzt werden. Diese finden jedoch generell im Vergleich eher weniger Beachtung (Byrne et al., 2023; DesJardin et al., 2021). Als PDE-III-Hemmer wird besonders Milrinon in der intensivmedizinischen Therapie des kardiogenen Schocks verwendet. Durch Inhibition der Phosphodiesterase-III resultiert ein verringerter Abbau des sekundären Botenstoffs cAMP, des zyklischen Adenosin-Monophosphats (Bangash et al., 2012). Daraus resultiert eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit der myokardialen Kalziumkanäle. Der folgende Kalzium-Einstrom begünstigt die Inotropie des Myokards (Hornik et al., 2019). Levosimendan, ein Kalziumsensibilisator, hat einen ähnlichen Effekt: Durch Bindung an ein Regulatorprotein des kardialen Troponin C erhöht es dessen Empfindlichkeit gegenüber Kalzium (Grzesk et al., 2022).

Physiologischerweise wird eine positive Inotropie, ein verbessertes Schlagvolumen und ein vergrößertes Herzzeitvolumen durch die Ausschüttung des antidiuretischen hypothalamischen Hormons, ADH, erreicht. Dieses steht medikamentös als Vasopressin zur Verfügung (Russell et al., 2020). Durch Bindung an Aquaporin-Rezeptoren (AQP2) der Sammelrohre der Nieren wirkt es zum einen antidiuretisch, zum anderen auch vasokonstriktiv durch V1-Rezeptor-Stimulation (Di Iorgi et al., 2012).

#### 1.4.5 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme

Sollte nach pharmakologischer Therapie keine ausreichende Steigerung des Herzzeitvolumens erreicht werden, so stehen folgende mechanische Systeme bereit: Linksventrikuläre Assistiergeräte (LVAD), die Mikroaxialpumpen, zu denen bspw. Die „Impella“ gehört, die intraaortale Ballonpumpe und eine veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (Slottosch et al., 2013; Khorsandi et al., 2016; Ouweneel et al., 2016; Ouweneel et al., 2017). Studien aus dem Jahr 2012 zeigten jedoch, dass bezüglich der intraaortalen Ballonpumpe die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs im Vergleich zur Impella nicht erhöht wird (O’Neill et al., 2012; Schrage et al., 2019; Thiele et al., 2012). Aufgrund dessen wird sie nicht mehr in der Therapie des kardiogenen Schocks eingesetzt.

Mittels extrakorporaler Membranoxygenierung, der sogenannten ECMO, können veno-venös oder veno-arteriell kurzfristig die kardiopulmonalen Funktionen ersetzt werden. Hierbei erfolgt die Oxygenierung des Blutes durch eine extern befindliche Maschine (Squires et al., 2016). Voraussetzung für eine veno-venöse ECMO ist ein stabiles Herzzeitvolumen. Da dieses im kardiogenen Schock nicht gegeben ist, spielt insbesondere die veno-arterielle ECMO eine große Rolle. Über einen perkutanen Zugang wird venöses Blut der Vv. femorales an einer Gasaustauschmembran mit Sauerstoff angereichert und von Kohlenstoffdioxid befreit (Bonacchi et al., 2011). Über eine vorgeschaltete Pumpe wird dann über die Aa. femorales das Blut dem Körper erneut zugeführt (Aoyama et al., 2014). Eine zuletzt veröffentlichte multizentrische Studie von Thiele et al. aus dem Jahr 2023 untersuchte den Nutzen eines ECLS im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe, in der neben der leitliniengerechten Therapie, bestehend aus PCI und Kreislauf-unterstützender Therapie, auch bei medikamentösem Therapieversagen eine Eskalation auf eine intraaortale Ballonpumpe oder Mikroaxial-Pumpe (Impella) erlaubt

war. Zudem konnte ein höherer Gebrauch an der Impella CP-Pumpe mit 3,5 L/min Flussrate im Vergleich zu anderen Unterstützungsgescherten dargestellt werden. Hierunter zeigte sich kein signifikanter Unterschied der ECLS- und Kontroll-Gruppe in Anbetracht der 30-Tages-Überlebensrate (Thiele et al., 2023).

## 1.5 Die Funktionsweise der ko-axialen Katheterpumpe „Impella“

### 1.5.1 Die Implantationsweise der „Impella“

Im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention kann bei Hochrisikopatienten als „protected PCI“ ebenfalls ein Unterstützungssystem in die linke, aber auch rechte Herzkammer implantiert werden (Dixon et al., 2009). Hochrisikopatienten werden definiert als das Vorhandensein einer komplexen KHK (das Vorhandensein eines hohen SYNTAX-Scores oder die Beteiligung des koronaren Hauptstammes) (Wykrzykowska et al., 2010; Serruys et al., 2009; Maini et al., 2012). Letzteres findet jedoch im kardiogenen Schock keine Anwendung (Franzone et al., 2016). Die Mikroaxialpumpe „Impella“ findet somit sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch als sog. „protected PCI“ Verwendung (O'Neill et al., 2012). Über die Aorta ascendens wird die „Impella“ durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel implantiert. Ihre Funktionsweise entspricht der einer Schraube: Durch 50000 Umdrehungen/Minute wird das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens befördert (Lauten et al., 2013). Gleiches gilt für die Einbringung der Pumpe in den rechten Ventrikel: Über das venöse Gefäßsystem kommt sie über die Vena cava inferior im rechten Ventrikel zu liegen (Werner, 2018).

### 1.5.2 Physiologischer Pathomechanismus und Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt die myokardiale Kontraktilität in Abhängigkeit von Vor- und Nachlast: Bei einem erhöhten enddiastolischen Füllungsvolumen (= Vorlast) steigt die Vordehnung der Myozyten. Diese kurzfristige Vordehnung steigert die myokardiale Kontraktilität, woraus ein erhöhtes Herzzeitvolumen resultiert (Kutzt-Buschbeck et al., 2018).

Die Nachlast entsteht hingegen durch einen erhöhten Widerstand im arteriellen Gefäßsystem. Ein Beispiel für eine Nachlastserhöhung ist die Aortenklappenstenose. Der Ventrikel muss einen höheren Druck aufbauen, um das Schlagvolumen austreiben zu können. Zu Beginn resultiert hierdurch ein verringertes Schlagvolumen. Die

linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF = Schlagvolumen/enddiastolisches Volumen) sinkt und es verbleibt ein erhöhtes enddiastolisches Volumen. Dies führt wiederum zu einer Vorlasterrhöhung, aus der eine verstärkte, myokardiale Kontraktilität mit Steigerung der Herzarbeit folgt. So kann das Herz ein annähernd gleichbleibendes Schlagvolumen mit erhöhtem systolischem Druck kurzfristig erreichen (Kutzt-Buschbeck et al., 2018).

### 1.5.3 Effekt der Mikroaxialpumpe auf das vorgeschädigte Herz

Durch die Beförderung des Blutes z. B. aus dem linken Ventrikel in die Aorta, greift die Katheterpumpe in den Frank-Starling-Mechanismus des Herzens ein (Schampaert et al., 2011). Die Impella verbleibt nach kurzer Implantation einige Stunden bis Tage im linken Ventrikel (Monteagudo Vela et al., 2020). Indem das linksventrikuläre enddiastolische Volumen sinkt, kommt es zu einer Reduktion der Nachlast, sowie sekundär der Vorlast. Dadurch kann die Herzarbeit reduziert und das vorgeschädigte Herz in seiner Regenerierung unterstützt werden. Die Mikroaxialpumpe minimiert die Gefahr einer Kreislaufinstabilität sowie einer zunehmenden Infarzierung des Myokards (Saku et al., 2018; Rihal et al., 2015). Ebenso wird vermehrt von einer Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast berichtet (Fiorelli et al., 2021).

Die Impella zeigt im Vergleich zur ECMO in Studien von Kawashima et al. eine höhere Rate an erfolgreicheren Defibrillationen (Kawashima et al., 2011). Dieser Effekt beruht insbesondere auf der retrograden Versorgung der Organe mit Sauerstoff, bzw. auch der mechanische Druck im Aortenbogen zur Nachlasterrhöhung unter veno-arterieller ECMO. Hierdurch steigt die Nachlast, folglich das myokardiale Schlagvolumen und die Herzarbeit an. Es kommt zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf. Damit stellt die Impella ein physiologisches Unterstützungssystem dar.

### 1.6 Indikationen der Mikroaxialpumpe

Bis zu fünf Tage kann die Katheterpumpe implantiert bleiben. Zu den Indikationen einer „Impella“ gehören u. a. eine reduzierte LVEF bei kardiogenem Schock (Kovacic et al., 2015). Auch eine geschützte perkutane Koronarintervention bei Hochrisikopatienten, sowie nach, bzw. vor, einer perkutanen Koronarintervention zur weiteren Stabilisierung bei kardiogenem Schock oder ventrikulärer Tachykardie gehören zu den Indikationen der Mikroaxialpumpe (Dangas et al., 2014; Baumann et al., 2018; Lemaire et al., 2014; O'Neill

et al., 2014). Auch bei Auftreten einer fulminanten Myokarditis kann sie angewendet werden (Tschöpe et al., 2019).

### 1.7 Kontraindikationen der Mikroaxialpumpe

Nach Herstellerangaben kann die Mikroaxialpumpe zum Beispiel nicht bei künstlichen Herzklappen, hämatologischen Erkrankungen mit erhöhter Hämolyse-Neigung, einem Ventrikelseptumdefekt oder einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt werden (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt, 2018a). Laut Burzotta et al. stellt eine Aortenklappenstenose / -insuffizienz eine relative Kontraindikation dar (Burzotta et al., 2015).

### 1.8 Komplikationen der Mikroaxialpumpe

Neben oberflächlicher Hämatombildung sind auch Blutungen zu erwarten. Embolien oder Thrombosen sowie vaskuläre Verletzungen können ebenfalls auftreten. Außerdem kam es in mehreren randomisierten Studien zu Infektionen bis hin zu septischen Ereignissen (Johannsen et al., 2019; Wernly et al., 2019; Schrage et al., 2019; O'Neill et al., 2014; Bochaton et al., 2020).

### 1.9 Komplikation „Sepsis“

#### 1.9.1 Begriffserklärung der Sepsis

Unter dem Begriff einer Sepsis versteht man eine akute Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Immunreaktion auf ein Pathogen entsteht und lebensbedrohlich verlaufen kann (Brunkhorst et al., 2018). Als Diagnostikum der Wahl wird mit Hilfe des sog. SOFA-Scores („Sequential Organ Failure Assessment“-Score) diese akute Organdysfunktion detektiert (Singer et al., 2016). Die Sepsis ist für eine erhöhte Hospitalisierungs- und intensivmedizinische Therapiedauer verantwortlich und geht mit einer erhöhten Letalität einher (Fleischmann-Struzek et al., 2020, Bauer et al., 2020).

#### 1.9.2 Graduierung anhand des SOFA-Scores

Unter dem SOFA-Score werden bestimmte Parameter zusammengefasst und anhand eines Punktesystems (von 1-4 Punkten) beurteilt. Eine akute Organdysfunktion liegt vor, wenn ein SOFA-Score von 2 Punkten für das jeweilige Organ vorliegt (Singer et al., 2016).

Neben der Hämodynamik sowie der respiratorischen Situation des Patienten werden auch die Nieren- und Leberfunktion, der neurologische Status des Patienten und der hämatologische Zustand bewertet.

**Tab. 1:** SOFA-Score

Organ	Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	$P_aO_2/FiO_2$	<400 mmHg	<300 mmHg	<200 mmHg	<100 mmHg
Leber	Bilirubin (mg/dL)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Niere	Kreatinin (mg/dL)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 (Oligurie)	>5 (Anurie)
Blutbild	Thrombozyten (Anzahl/nL)	<150	<100	<50	<20
Kreislauf	MAD	<70	Dopamin < 5µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5µg/kg/min oder Adrenalin <0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin <0,1 µg/kg/min	Dopamin >15 µg/kg/min oder Adrenalin >0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin >0,1 µg/kg/min
ZNS	GCS	14-13	12-10	9-6	<6

Demnach setzt sich der SOFA-Score wie folgt zusammen: Zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion wird der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) und der Katecholamin-Bedarf berücksichtigt. Der pulmonale Funktionszustand wird mit Hilfe des Horowitz-Quotienten berechnet, einem Quotienten aus dem Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstofffraktion. Letzteres ist in der atmosphärischen Luft als 0,21 zu bewerten. Bei einer maschinellen Beatmung sind die Parameter in Abhängigkeit der eingestellten inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$  in %) anzupassen.

Zur Bewertung der Nierenfunktion wird das Kreatinin herangezogen und für das hepatische System das Bilirubin. Der hämatologische Zustand des Patienten wird anhand der Thrombozyten-Anzahl gemessen und der Zentralnervöse anhand der Glasgow-Coma-Scale. Die Graduierung ist in Tabelle 1 dargestellt.

### 1.9.3 Zusammenhang der Sepsis mit Katheterunterstützungssystemen

Wie zuvor erwähnt, stellen Infektionen und Sepsis eine Komplikation nach Mikroaxialpumpen-Implantation dar (Rios et al., 2018; Tattevin et al., 2019; O'Horo et al., 2018).

Bei anderen Kreislaufunterstützungssystemen konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems und dem Auftreten einer Sepsis besteht. In der Studie von Allyn et al. zeigt sich, dass 44,8 % der untersuchten Patienten nach ECMO-Implantation eine Sepsis entwickelten. Als Ätiologie konnten insbesondere nosokomiale Erreger nachgewiesen werden. Die Mortalität hierbei war deutlich erhöht (Allyn et al., 2018). So konnte in der Studie von Schrage et al. aus dem Jahr 2019 nachgewiesen werden, dass mehr Impella-Patienten eine Sepsis entwickeln als das im Vergleich dazu untersuchte Patientenkollektiv des IABP-Shock-Trial II.

### 1.10 Relevanz

Da bereits in Zusammenhang mit anderen Katheterunterstützungssystemen Infektionen, die Entwicklung einer Sepsis und eine erhöhte Mortalität aufgetreten sind, ist eine genauere Betrachtung von Prädiktoren einer Sepsis unter einer Impella-Therapie sinnvoll.

### 1.11 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob es signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebensdauer und des Behandlungserfolges der Patient:innen gibt, die unter Impella-Therapie eine Sepsis entwickeln.

### 1.12 Stand der Forschung

Derweilen gibt es keine klinischen oder randomisiert-kontrollierten Studien bezüglich der Sepsisentwicklung unter Impella-Implantation. Lediglich die Therapiemöglichkeiten einer Sepsis, bzw. eines septischen Schocks, wurden untersucht, bzw. beschrieben (George et al., 2017; Schibilsky et al., 2016; Foley et al., 2017). Auch wurde vergleichend das Auftreten einer Sepsis unter Impella-Therapie zu der Therapie mit einer IABP untersucht (Schrage et al., 2019). Die Sepsis ist unbestritten eine mögliche Komplikation der Impellatherapie. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Mortalität einer Sepsis unter Impella-Therapie erhöht ist (Gaudard et al., 2015; Wernly et al., 2019; Lima et al., 2016; Maniuc et al., 2019).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden Patient:innen des Universitätsklinikums in Bonn, die in den Jahren 2014-2017 unter der Indikation eines kardiogenen Schocks eine „Impella“-Pumpe erhalten hatten. In die Analyse wurden nur Patient:innen eingeschlossen, für die Daten aus einer Folgeuntersuchung (12 Monate nach Implantation) vorlagen. Dies traf auf 38 von 53 Patient:innen zu. Das Alter bei Implantation lag zwischen 34 und 86 Jahren.

Eine positive Beratung fand diesbezüglich bei der Ethikkommission des Universitätsklinikums in Bonn statt.

#### 2.1.1 Einteilung des Patientenkollektivs

Der Fokus dieser Arbeit war es, das Patientenkollektiv hinsichtlich der Entwicklung einer Sepsis zu untersuchen.

Im ersten Analyseverfahren wurden zwei Gruppen gebildet: Eine Sepsis-Gruppe ( $n_{SG} = 26$ ), im Folgenden SG genannt, und eine Nicht-Sepsis-Gruppe ( $n_{NSG} = 12$ ), im Folgenden NSG genannt. Beide Gruppen unterlagen einer Therapie mit der Impella. Entscheidend für die Einteilung in die SG war das Zutreffen der o.g. Sepsis-Kriterien (Änderung des SOFA-Scores von über 2 Punkten in 24 Stunden) oder der Verdacht auf einen infektiösen Fokus. Dieser war definiert als der Nachweis eines Pathogens in entsprechenden Kulturen oder der radiologische Nachweis einer pulmonalen infektiösen Konsolidierung. Bei Patient:innen, die ursprünglich der NSG zugeteilt wurden, lagen auch erhöhte Infektparameter vor. Diese waren jedoch nicht ausreichend um der SG zugeordnet zu werden. Es wurden Patient:innen aus den jeweiligen Gruppen ausgeschlossen, die weniger als 24 Stunden gelebt, bzw. im hiesigen Krankenhaus behandelt worden sind. Diese Voraussetzungen wurden gewählt, um die Parameterentwicklung über einen längeren Zeitraum zu messen und diese in Zusammenhang mit der Katheterpumpe zu bringen.

Um die Kausalität der Sepsis in Hinblick auf die Impella-Intervention zu prüfen, wird die Sepsis-Gruppe ( $n_{SG} = 26$ ) in eine Sepsis-vor- (definiert als Vorliegen der Sepsiskriterien vor Implantation) und eine Sepsis-nach-Implantation der Impella (definiert als Eintreten der Sepsiskriterien 24 Stunden nach Implantation) unterteilt. 15 von 26 Patienten werden

der Gruppe Sepsis-vor-Impella und 11 Patienten der Gruppe Sepsis-nach-Impella zugeordnet.

Im letzten Schritt wird die hiesige Kohorte mit einer größeren Kohorte verglichen. Hierfür ermöglichten uns verschiedene Kliniken (Department of Cardiology and Angiology, Cardiac Arrest Center, Hannover Medical School, Hannover, Germany; Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine, Medical Faculty, Cardiac Arrest Center, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; Department of Cardiology, University Heart Center, Bonn, Germany; Department of Cardiology, University of Padua, Padua, Italy) einen kooperativen Datenaustausch (Wernly et al., 2021; Schäfer et al., 2021; Siewecke et al., 2020; Shamekhi et al., 2019). Dieses Patientenkollektiv bestand aus 202 Patienten, wovon 73 o.g. Kriterien der SG und 129 o.g. Kriterien der NSG erfüllten.

### 2.1.2 Erfassung klinischer Parameter

Mittels Krankenblatt-Untersuchungen werden die Patientenkollektive retrospektiv untersucht und miteinander verglichen. Diese Patientenkollektive werden anhand ausgewählter Parameter, beispielsweise Sepsis- und Schock-definierende Parameter untersucht. Einige weitere, beispielsweise das Troponin-I, die CK-MB und die glomeruläre Filtrationsrate, werden im zeitlichen Abstand von 0, 12, 24, 36 und 72 Stunden auf ihre Dynamik analysiert. Ferner werden Parameter wie die 30-Tages-, bzw. die Ein-Jahres-Mortalität und die Behandlungsdauer im Allgemeinen beurteilt. Schließlich wurden diese Ergebnisse mit der Literatur verglichen.

### 2.1.3 Sepsis-Parameter

Die ausgewählte Kohorte wird insbesondere anhand von infektiologischen und Sepsis-definierenden Parametern untersucht. Zu diesen Parametern gehören Entzündungsparameter, wie das C-reaktive Protein, die Leukozyten-Werte, aber auch Vitalparameter, wie die Herzfrequenz, die Temperatur, der Beatmungsstatus, bzw. die Atemfrequenz, und der mittlere arterielle Blutdruck. Außerdem wird auch der SOFA-Score (‘Sequential Organ Failure Assessment’ – Score) untersucht.

#### 2.1.4 Kardiologische Parameter

Um einen Zusammenhang zwischen einem kardiovaskulären Risikoprofil, kardialer Enzymmarker und der Herzleistung mit dem Auftreten einer Sepsis herzustellen, wurden auch Parameter wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, die Troponin-I-Dynamik und die LVEF untersucht. Die LVEF wurde mittels Lävokardiografie errechnet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch die Art des Myokardinfarktes, der linksventrikulären enddiastolische Druck, sowie die Dauer bis zur Impella-Implantation, bzw. die Reanimationsdauer eingeschlossen.

Weiterhin wird der Syntax-Score vor und nach perkutaner Koronarintervention bestimmt. Hierin werden der Schweregrad, die Gefäßsegmente, sowie deren Anzahl und Art der Läsionen und der Grad der Kalzifizierung beschrieben (Safarian et al., 2014). Dies dient dazu, eine Aussage bezüglich einer Korrelation zwischen dem Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung und dem Sepsisaufkommen treffen zu können.

## 2.2 Statistische Analyse

Nach Extrahierung der oben beschriebenen Daten aus dem ORBIS-System des Krankenhauses entstanden fünf Excel-Tabellen (Microsoft Excel Office Version 16.41, 2020). Zum einen wurde die Bonner-Kohorte in eine SG- und NSG-, sowie in eine SvG- und SnG-Gruppe unterteilt. Anschließend wurde der zeitliche Verlauf ausgewählter Parameter beider tabellarischen Gruppen in zwei weiteren Tabellen untersucht (s.u.). Zum anderen wurde die externe Kohorte in eine SG und NSG unterteilt.

### 2.2.1 Statistische Testverfahren

Die statistische Analyse wurde in zwei Programmen durchgeführt. Zur Beurteilung kategorialer Variablen wurde das Programm GraphPad Prism genutzt (Version 8.2.1 von August 2019), wohingegen kontinuierliche Variablen in Microsoft Excel untersucht wurden. Ersteres berechnet Signifikanzniveaus mittels Fisher's-Exakt-Test, letzteres berechnet Mittelwerte, Varianzen, Standardabweichungen und den t-Test. Der t-Test wurde als zwei unabhängige Stichproben bei gleicher Varianz festgelegt. Zur Beurteilung der Signifikanz wurde für alle Signifikanztests ein p-Wert ( $\alpha$ -Fehler) von 0,05 (5 %) festgelegt.

Außerdem werden zur besseren Darstellung der Überlebenszeiten Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Hier lassen sich Überlebensraten bestimmen und mittels log-rank-Test auswerten. Der  $\alpha$ -Fehler wird ebenfalls auf 0,05 festgelegt. Neben dem log-rank-Test werden die Kaplan-Meier-Kurven ferner auch mittels Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test überprüft. In Kombination beider Tests hat man somit die optimale Voraussetzung, die Todesfälle statistisch zu untersuchen (Zwiener et al., 2011).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Informationen

Zu Beginn werden die allgemeinen Patientencharakteristika mit entsprechender statistischer Analyse vorgestellt, wie in Tabellen 2-4 dargestellt. Bezüglich dessen fiel insbesondere ein signifikanter Unterschied der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe in Bezug auf das Vorhandensein einer Hypercholesterinämie auf. Nicht-Sepsis-Patient:innen sind signifikant häufiger an einer Hypercholesterinämie erkrankt. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie oder der Diabetes mellitus zeigten keinen signifikanten Unterschied.

**Tab. 2:** Kriterien der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe

Kriterium	Sepsis-Gruppe (n = 26 Patient:innen)	Nicht-Sepsis-Gruppe (n = 12 Patient:innen)	p-Wert
Geschlecht	Männlich 96,15 % (n = 25) Weiblich 3,85 % (n = 1)	Männlich 83,33 % (n = 10) Weiblich 16,67 % (n = 2)	$P_{(F)}^* = 0,23$
Behandlungsalter	$X = 68,04 \pm 10,74$ Jahre	$X = 67,83 \pm 16,69$ Jahre	$P = 0,964$
Verstorbene Patienten (Stand 24.11.2020)	73,08 % (n = 19)	41,67 % (n = 5)	$P_{(F)} = 0,081$
Chronisches Nierenversagen	34,62 % (n = 9)	16,67 % (n = 2)	$P_{(F)} = 0,439$
Vorherige PCI	15,38 % (n = 4)	33,33 % (n = 4)	$P_{(F)} = 0,397$
Vorheriger Myokardinfarkt	15,38 % (n = 4)	41,67 % (n = 5)	$P_{(F)} = 0,116$
Diabetes mellitus	38,46 % (n = 10)	33,33 % (n = 10)	$P_{(F)} = > 0,99$

Arterielle Hypertonie	46,15 % (n = 12)	75 % (n = 9)	$P_{(F)} = 0,137$
Aktiver Nikotinkonsum	15,38 % (n = 4)	25 % (n = 3)	$P_{(F)} = 0,656$
<b>Hypercholesterin- ämie</b>	<b>19,23 % (n = 5)</b>	<b>58,33 % (n = 7)</b>	<b><math>P_{(F)} = 0,022</math></b>
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	15,38 % (n = 4)	8,33 % (n = 1)	$P_{(F)} = > 0,99$

**Tab. 3:** Kriterien der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Implantations-Gruppe

Kriterium	Sepsis-vor-Impella- Gruppe (n = 15 Patient:innen)	Sepsis-nach- Impella- Gruppe (n = 11 Patient:innen)	p-Wert
Geschlecht	Männlich 93,33 % (n = 14) Weiblich 6,67 % (n = 1)	Männlich 100 % (n = 11) Weiblich 0 % (n = 0)	$P_{(F)} = > 0,99$
Behandlungsalter	$X = 67,4 \pm 9,75$ Jahre	$X = 68,91 \pm 12,41$ Jahre	$P = 0,731$
Verstorbene Patienten (Stand 24.11.2020)	86,67 % (n = 13)	54,55 % (n = 6)	$P_{(F)} = 0,095$
Chronisches Nierenversagen	46,67 % (n = 7)	18,18 % (n = 2)	$P_{(F)} = 0,229$
Vorherige PCI	13,33 % (n = 2)	18,18 % (n = 2)	$P_{(F)} = > 0,99$
Vorheriger Myokardinfarkt	13,33 % (n = 2)	18,18 % (n = 2)	$P_{(F)} = > 0,99$
Diabetes mellitus	53,33 % (n = 8)	18,18 % (n = 2)	$P_{(F)} = 0,21$
Arterielle Hypertonie	46,67 % (n = 7)	45,45 % (n = 5)	$P_{(F)} = > 0,99$

Aktiver Nikotinkonsum	13,33 % (n = 2)	18,18 % (n = 2)	P <sub>(F)</sub> = 0,565
Hypercholesterinämie	20 % (n = 3)	18,18 % (n = 2)	P <sub>(F)</sub> = > 0,99
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	20 % (n = 3)	9,09 % (n = 1)	P <sub>(F)</sub> = 0,615

**Tab. 4:** Kriterien der externen Kohorte

Kriterium	Sepsis-Gruppe (n = 73 Patient:innen)	Nicht-Sepsis-Gruppe (n = 129 Patient:innen)	p-Wert
Geschlecht	Männlich 83,56 % (n = 61) Weiblich 16,44 % (n = 12)	Männlich 82,95 % (n = 107) Weiblich 17,05 % (n = 22)	P <sub>(F)</sub> = 0,261
Behandlungsalter	X = 66,79 ± 10 Jahre	X = 65,72 ± 12,3 Jahre	P = 0,525
Verstorbene Patienten (Stand 24.11.2020)	61,64 % (n = 45)	50,39 % (n = 65)	P <sub>(F)</sub> = 0,142
Chronisches Nierenversagen	26,03 % (n = 19)	18,6 % (n = 24)	P <sub>(F)</sub> = 0,213
Vorherige PCI	34,25 % (n = 25)	27,91 % (n = 36)	P <sub>(F)</sub> = 0,425
Vorheriger Myokardinfarkt	15,07 % (n = 11)	21,71 % (n = 28)	P <sub>(F)</sub> = 0,272
Diabetes mellitus	31,51 % (n = 23)	31,78 % (n = 41)	P <sub>(F)</sub> = > 0,99

Arterielle Hypertonie	65,75 % (n = 48)	65,89 % (n = 85)	$P_{(F)} = > 0,99$
Aktiver Nikotinkonsum	35,62 % (n = 26)	28,68 % (n = 37)	$P_{(F)} = 0,344$
Hypercholesterinämie	31,5 % (n = 23)	34,88 % (n = 45)	$P_{(F)} = 0,646$
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	19,18 % (n = 14)	10,08 % (n = 13)	$P_{(F)} = 0,085$

### 3.2 Infektiologische und Sepsis-definierende Parameter

Verglichen wurden Parameter, wie das C-reaktive Protein, die Leukozyten-Anzahl, der SOFA-Score, sowie auch die Überlebenszeiten zwischen der SG- und NSG. Die Betrachtung des SOFA-Scores zur Beurteilung einer Sepsis ist dabei essenziell. Sowohl in Anbetracht der höchsten Werte während eines Tages und der höchsten Werte insgesamt zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Die SOFA-Score-Werte der SG während der gesamten Sepsis ergaben einen Mittelwert von  $13,8 \pm 4,5$  Punkten, wohingegen die NSG auf einen Scoring-Wert von  $9,42 \pm 3,12$  Punkten,  $p = 0,0045$ , ungepaarter t-Test, kam. Ebenso signifikant unterschiedlich waren die höchsten SOFA-Score-Werte während eines Tages mit einem p-Wert von  $0,022$ , ungepaarter t-Test. Es zeigte sich ein Mittelwert in der SG von  $12,24 \pm 4,24$  Punkten, wohingegen dieser in der NSG  $8,92 \pm 3,23$  Punkten ergab. In der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,3$  für den SOFA-Score während der gesamten Sepsis, bzw.  $p = 0,737$  für einen Tag, ungepaarter t-Test).

Mit einem p-Wert von  $0,037$  im ungepaarten t-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des C-reaktiven Proteins beider Gruppen: Jeweils wurde der höchste Spiegel nach Implantation gemessen, sodass sich für die SG ein Mittelwert von  $154,42 \pm 79,48$  mg/L errechnet, für die NSG ein Mittelwert von  $95,86 \pm 42,93$  mg/L. In der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,9$ ).

Gleichermaßen konnte ein signifikanter Unterschied bei der Analyse der Leukozyten-Spiegel zum einen als höchsten Wert nach Implantation der Katheterpumpe, sowie zum

anderen als höchster Wert während des gesamten Aufenthaltes in der SG- und NSG dargestellt werden. Die SG erreicht einen Mittelwert von  $21,32 \pm 6,28 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ , wohingegen die NSG einen Mittelwert von  $14,19 \pm 6,43 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ ,  $p = 0,0026$ , ungepaarter t-Test, erreicht. Während der Sepsis erreicht die SG durchschnittlich einen Leukozyten-Spiegel von  $20 \pm 6,9 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$  (NSG von  $13,87 \pm 5,26 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ ),  $p = 0,0097$ , ungepaarter t-Test. In der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Gruppe konnte dies als nicht signifikant unterschiedlich dargestellt werden ( $p = 0,198$ ).

Die Dynamik bezüglich der Leukozyten-Spiegel im Verlauf zeigte besonders nach 12 Stunden einen signifikanten Unterschied. In der SG ergab sich durchschnittlich ein Leukozyten-Wert von  $15,51 \pm 5,13 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ , in der NSG ein Mittelwert von  $10,51 \pm 2,91 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ ,  $p = 0,0063$  im ungepaarten t-Test. In Referenz dazu zeigte die Analyse der Sepsis-vor-, bzw. nach-Implantation, dass auch hier in der Leukozyten-Dynamik ein signifikanter Unterschied vorlag: Nach 48 Stunden der dokumentierten Leukozyten-Werte verzeichnete die Sepsis-vor-Impella-Gruppe einen Mittelwert von  $17,25 \pm 6,74 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ , wohingegen in der Sepsis-nach-Impella-Gruppe ein Mittelwert von  $11,54 \pm 3,57 \cdot 10^3 \text{Zellen}/\mu\text{L}$ ,  $p = 0,019$ , ungepaarter t-Test, vorlag.

In der Analyse der Thrombozyten-Werte fand sich in der SG ein Mittelwert von  $119,19 \pm 82,17 \text{ G/L}$ , während dieser in der NSG bei  $179,92 \pm 59,27 \text{ G/L}$ ,  $p = 0,028$ , ungepaarter t-Test, lag. In ihrem zeitlichen Verlauf zeigten sich die Thrombozytenwerte wie folgt: Nach 24 Stunden erreichte die SG einen Mittelwert von  $165,71 \pm 78,3 \text{ G/L}$ , in der NSG einen Mittelwert von  $258,2 \pm 92,11 \text{ G/L}$  ( $p = 0,01$ , ungepaarter t-Test). Nach 48 Stunden veränderten sich die Mittelwerte wie folgt: In der SG fiel dieser auf  $151,48 \pm 76,93 \text{ G/L}$  ab, in der NSG auf  $205 \pm 61,66 \text{ G/L}$ ,  $p = 0,045$ , ungepaarter t-Test. Ähnliches zeigte sich nach 72 Stunden: In der SG fällt der Mittelwert weiter auf  $132,19 \pm 75,97 \text{ G/L}$  ab, in der NSG hingegen steigt dieser auf  $209,3 \pm 68,98 \text{ G/L}$ ,  $p = 0,01$ , ungepaarter t-Test. Diese Signifikanz ließ sich in der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe nicht nachweisen ( $p = 0,955$ , niedrigster Thrombozytenwert des gesamten Aufenthaltes).

In Anbetracht des mittleren arteriellen Drucks (MAD) zeigte sich in der Sepsis-vor- bzw. -nach-Implantation-Gruppe ein signifikanter Unterschied: Nach 24 Stunden ließ sich in der Sepsis-vor-Impella-Gruppe ein Mittelwert von  $90,125 \pm 11,68 \text{ mmHg}$ , in der Sepsis-nach-Impella-Gruppe von  $74,83 \pm 13,61 \text{ mmHg}$  nachweisen ( $p = 0,043$ , ungepaarter t-Test).

Nach 48 Stunden zeigte sich ein durchschnittlicher MAD von  $86 \pm 13$  mmHg in der Sepsis-vor-Impella-Gruppe, in der anderen Gruppe von  $70 \pm 13,92$  mmHg ( $p = 0,039$ , ungepaarter t-Test).

Anders verhielt sich allerdings der niedrigste MAD nach Katheterpumpen-Implantation in der SG: Diese erreicht im Durchschnitt einen MAD von  $52,1 \pm 22,31$  mmHg, die NSG einen Mittelwert von  $48 \pm 14,64$  mmHg ( $p = 0,6$ , ungepaarter t-Test). Dies spiegelte sich ebenfalls darin wider, dass sich die Katecholamin-Menge gleichete: Der SG wurden durchschnittlich  $363,61 \pm 436,63$   $\mu\text{g}/\text{min}$  infundiert, der NSG hingegen  $259,64 \pm 421,52$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ,  $p = 0,534$ , ungepaarter t-Test. In der Sepsis-vor-Impella-Gruppe waren 93,3% der Patient:innen katecholaminpflichtig (durchschnittlich  $291,82 \pm 409,8$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ). In der Sepsis-nach-Impella-Gruppe lag der Anteil bei 72,73 % ( $476,43 \pm 485,77$   $\mu\text{g}/\text{min}$ ). Dieser Unterschied ist jedoch als nicht signifikant unterschiedlich einzustufen ( $p = 0,398$ ).

Zwischen der SG ( $37,13 \pm 2,53$  °C) und der NSG ( $37,23 \pm 1,59$  °C) konnte kein signifikanter Unterschied im Temperaturniveau nachgewiesen werden,  $p = 0,898$ , ungepaarter t-Test. Gleiches zeigte sich auch in der Sepsis-vor-, bzw. nach-Implantation: Es errechnete sich ein Signifikanzniveau von  $p = 0,619$  mit Mittelwerten von  $36,91 \pm 2,62$  °C (SvG) und von  $37,43 \pm 2,496$  °C (SnG) im ungepaarten t-Test.

Auch bei weiteren Parametern, wie dem Horowitz-Quotienten ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ), der Glasgow-Coma-Scale und dem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: Bezüglich des Horowitz-Quotienten ergab sich für die SG ein Mittelwert von  $105,64 \pm 77,2$  mmHg als niedrigster Wert während der Sepsis, in der NSG von  $132,33 \pm 47,39$  mmHg ( $p = 0,296$ ). Nicht nur die Berechnung des Horowitz-Quotienten gibt Auskunft über die Beatmungssituation eines Patienten. Hierzu kann auch der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck herangezogen werden. In der SG ließ sich mittels Blutgasanalyse durchschnittlich ein  $\text{CO}_2$ -Partialdruck von  $24,31 \pm 7,53$  mmHg dokumentieren, wohingegen dieser in der NSG  $26,68 \pm 6$  mmHg betrug. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,369$ ), welches sich in der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe bestätigte ( $p = 0,177$ ).

Die Glasgow-Coma-Scale-Analyse erreichte auch keinen signifikanten Unterschied: Die SG zeigte durchschnittlich einen GCS-Wert von  $6,5 \pm 5,39$  Punkten, wohingegen die NSG

einen GCS-Wert von  $10 \pm 6,18$  Punkten erreichte ( $p = 0,084$ ). Dies zeigte auch die Analyse der größeren Kohorte von 202 Patient:innen ( $p = 0,076$ ).

**Tab. 5:** Sepsis-Parameter im Vergleich

Parameter	Sepsis-Kohorte	Nicht-Sepsis-Kohorte
<b>maximaler SOFA-Score während der gesamten Sepsis</b>	<b><math>13,8 \pm 4,5</math> Punkte (<math>p = 0,0045</math>)</b>	<b><math>9,42 \pm 3,12</math> Punkte</b>
<b>maximaler SOFA-Score während eines Tages der Sepsis</b>	<b><math>12,24 \pm 4,24</math> Punkte (<math>p = 0,022</math>)</b>	<b><math>8,92 \pm 3,23</math> Punkte</b>
<b>C-reaktives Protein, höchster Wert nach Impella-Implantation</b>	<b><math>154,42 \pm 79,48</math> mg/L (<math>p = 0,037</math>)</b>	<b><math>95,86 \pm 42,93</math> mg/L</b>
<b>Leukozyten, höchste Werte nach Impella-Implantation</b>	<b><math>21,32 \pm 6,28</math> <math>10^3</math>Zellen/<math>\mu</math>L (<math>p = 0,0026</math>)</b>	<b><math>14,19 \pm 6,43</math> <math>10^3</math>Zellen/<math>\mu</math>L</b>
<b>Thrombozyten, niedrigste Werte nach Implantation</b>	<b><math>119,19 \pm 82,17</math> G/L (<math>p = 0,028</math>)</b>	<b><math>179,92 \pm 59,27</math> G/L</b>
<b>Thrombozytenwerte nach 24h</b>	<b><math>165,71 \pm 78,3</math> G/L (<math>p = 0,01</math>)</b>	<b><math>258,2 \pm 92,11</math> G/L</b>
<b>Thrombozytenwerte nach 48h</b>	<b><math>151,48 \pm 76,93</math> G/L (<math>p = 0,045</math>)</b>	<b><math>205 \pm 61,66</math> G/L</b>
<b>Thrombozytenwerte nach 72h</b>	<b><math>132,19 \pm 75,97</math> G/L (<math>p = 0,01</math>)</b>	<b><math>209,3 \pm 69</math> G/L</b>
<b>mittlerer arterieller Druck (MAD), niedrigster während Sepsis</b>	<b><math>52,1 \pm 22,31</math> mmHg (<math>p = 0,6</math>)</b>	<b><math>48 \pm 14,64</math> mmHg</b>
<b>MAD nach 24 Stunden</b>	<b><math>83,57 \pm 14,37</math> mmHg (<math>p = 0,191</math>)</b>	<b><math>99,09 \pm 40,16</math> mmHg</b>

MAD nach 48 Stunden	78,53 ± 15,36 mmHg (p = 0,344)	89 ± 38,168 mmHg
höchster Katecholaminbedarf insgesamt	363,61 ± 436,63 µg/min (p = 0,534)	259,64 ± 421,52 µg/min
stärkste abweichende Temperatur insgesamt	37,13 ± 2,53 °C (p = 0,898)	37,23 ± 1,59 °C
niedrigster Horovitz-Quotient insgesamt	105,64 ± 77,2 mmHg (p = 0,296)	132,33 ± 47,39 mmHg
pCO <sub>2</sub> , niedrigster insgesamt	24,31 ± 7,53 mmHg (p = 0,369)	26,68 ± 6 mmHg
Glascow-Coma-Scale, niedrigster insgesamt	6,5 ± 5,39 Punkte (p = 0,084)	10 ± 6,18 Punkte

**Tab. 6:** Sepsis-Parameter im Vergleich (Sepsis vor- und Sepsis-nach-Impella-Gruppe)

Parameter	Sepsis-vor-Implantation-Kohorte	Sepsis-nach-Implantation-Kohorte
maximaler SOFA-Score während der gesamten Sepsis	14,64 ± 4,67 Punkte (p = 0,3)	12,72 ± 4,24 Punkte
maximaler SOFA-Score während eines Tages der Sepsis	12,5 ± 4,42 Punkte (p = 0,737)	11,91 ± 4,18 Punkte
C-reaktives Protein, höchster Wert nach Impella-Implantation	156,31 ± 81,37 mg/L (p = 0,9)	151,96 ± 81,26 mg/L
Leukozyten, höchste Werte nach Implantation	22,7 ± 6,26 10 <sup>3</sup> Zellen/µL (p = 0,198)	19,44 ± 6,08 10 <sup>3</sup> Zellen/µL

Thrombozyten, niedrigste Werte nach Implantation	120 ± 83,36 G/L (p = 0,96)	118,09 ± 84,55 G/L
Thrombozytenwerte nach 24h	176,82 ± 87,9 G/L (p = 0,446)	145,33 ± 58,29 G/L
Thrombozytenwerte nach 48h	161,58 ± 85,74 G/L (p = 0,523)	140,45 ± 66,39 G/L
Thrombozytenwerte nach 72h	137,91 ± 84,13 G/L (p = 0,73)	125,9 ± 69,84 G/L
mittlerer arterieller Druck (MAD), niedrigster während Sepsis	55 ± 23,27 mmHg (p = 0,389)	45,33 ± 20,11 mmHg
<b>MAD nach 24 Stunden</b>	<b>90,125 ± 11,68 mmHg (p = 0,043)</b>	<b>74,83 ± 13,61 mmHg</b>
<b>MAD nach 48 Stunden</b>	<b>86 ± 13 mmHg (p = 0,039)</b>	<b>70 ± 13,92 mmHg</b>
höchster Katecholaminbedarf insgesamt	291,82 ± 485,77 µg/min (p = 0,398)	476,43 ± 409,8 µg/min
stärkste abweichende Temperatur insgesamt	36,91 ± 2,62 °C (p = 0,619)	37,43 ± 2,496 °C
niedrigster Horovitz- Quotient insgesamt	101,21 ± 83,25 mmHg (p = 0,74)	111,68 ± 71,60 mmHg
pCO <sub>2</sub> , niedrigster insgesamt	22,36 ± 8,59 mmHg (p = 0,177)	27,357 ± 4,44 mmHg
Glasgow-Coma-Scale, niedrigster insgesamt	6,87 ± 5,68 Punkte (p = 0,69)	6 ± 5,196 Punkte

### 3.3 Infektionen und Antiinfektiva

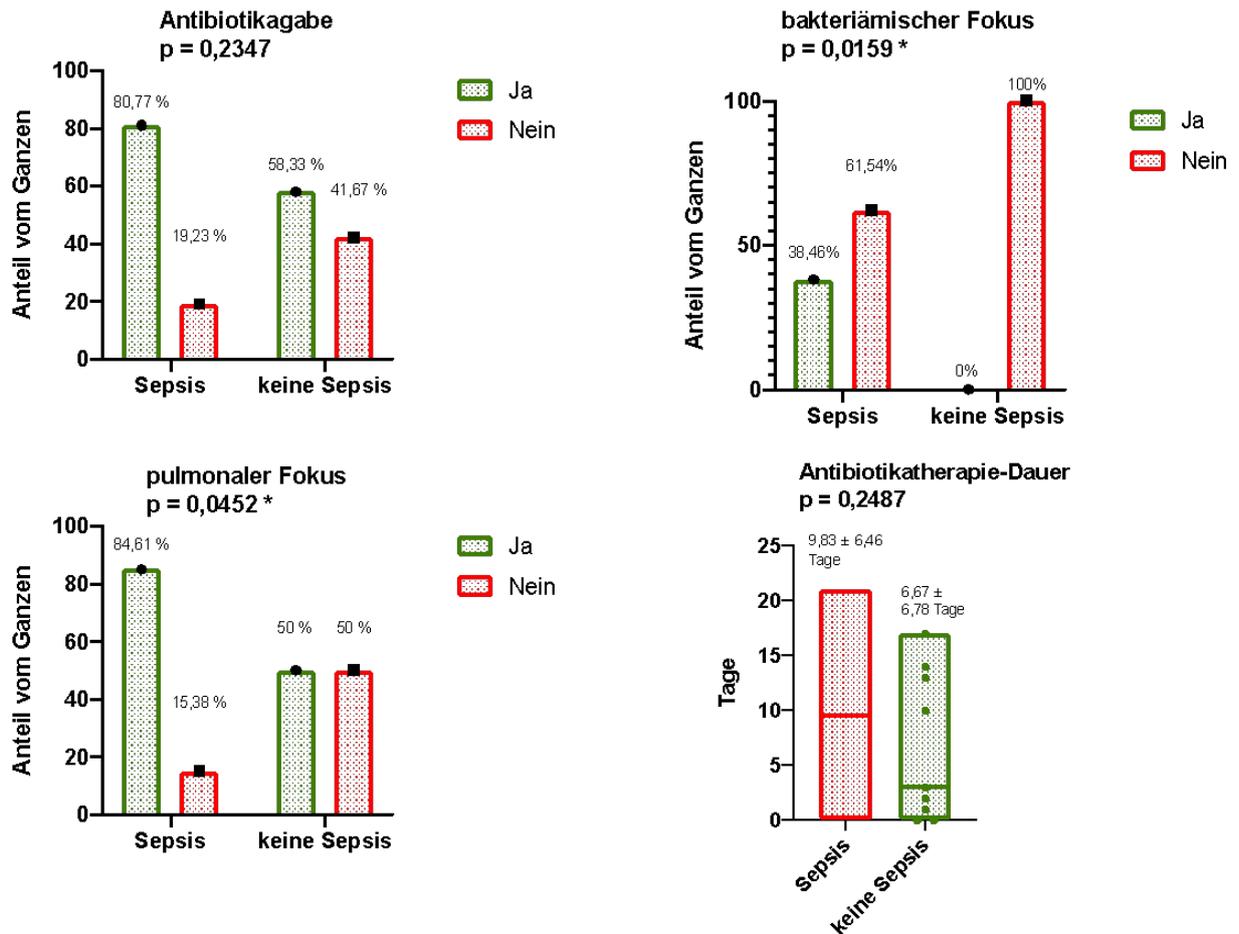
Es konnte signifikant gezeigt werden, dass sowohl ein pulmonaler, als auch ein bakteriärer Ursprung deutlich häufiger die SG betraf (pulmonal 84,62 %, p = 0,0452 im Fisher's-Exact-Test; bakteriär 38,46 %, p = 0,0159 im Fisher's-Exact-Test), als die NSG (pulmonal 50 %; bakteriär 0 %). In der NSG konnte aufgrund von erhöhten Infektwerten

ebenfalls ein möglicher Infektionsursprung ermittelt werden, jedoch waren nicht alle Sepsis-definierende Parameter erfüllt. Andererseits lag der Anteil der Betroffenen bezogen auf einen unbekanntem infektiösen Ursprung in der NSG höher: So erreichte sie einen Anteil von 58,3 %, wohingegen die SG einen Anteil von 19,23 % erreichte,  $p = 0,0258$ , Fisher's-Exakt-Test.

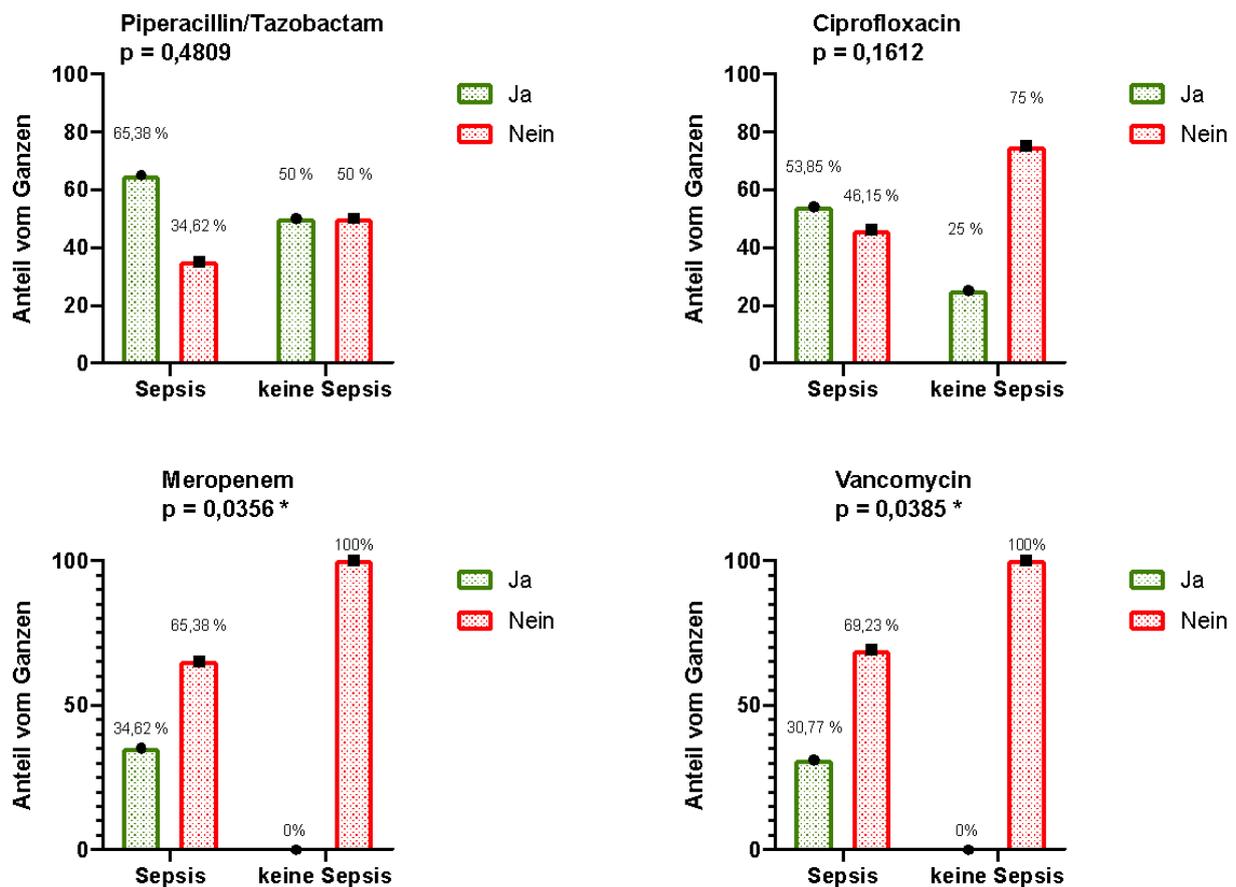
Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zudem in der Dauer der antiinfektiven Therapie. Hierbei wurde die Sepsis-nach-Impella-Gruppe mit  $13,5 \pm 5,32$  Tagen 1,96-fach länger behandelt, als die Sepsis-vor-Impella-Gruppe mit  $6,9 \pm 5,95$  Tagen ( $p = 0,026$ , ungepaarter t-Test). Ebenso zeigte die SG einen signifikant höheren Gebrauch von Meropenem ( $p = 0,0356$  im Fisher's-Exakt-Test) und Vancomycin ( $p = 0,0385$  im Fisher's-Exakt-Test).

Weiterhin konnte bezüglich der antimikrobiellen Therapie, sowohl in Quantität ( $p_{(F)} = 0,2347$ ) als auch in der Dauer ( $p = 0,249$ , ungepaarter t-Test), kein signifikanter Unterschied in der S- und NSG nachgewiesen werden. Allerdings wurden in der SG 1,38-mal so vielen Patient:innen, sowie durchschnittlich drei Tage länger, antimikrobiell behandelt (21 von 26; 80,77 %; bzw.  $9,83 \pm 6,46$  Tage), als in der NSG (7 von 12 Patient:innen; 58,3 %; bzw.  $6,67 \pm 6,78$  Tage).

Auch der Frage eines bakteriellen Ursprungsfokus wurden Blutkulturen, sowie auch andere Abstrich-, bzw. Probenmaterialien entnommen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen: Hinsichtlich der Blutkulturen konnte in 7 von 26 Fällen (26,92 %) der SG und nur in 1 von 12 Fällen (8,3 %) der NSG ein Bakteriumwachstum nachgewiesen werden. Die Tendenz zeigte allerdings, dass in der SG mehr Blutkulturen positiv ausfallen. Auch hier lag der p-Wert deutlich  $> 0,05$  ( $p_{(F)} = 0,3934$ ). Bei doppelt so vielen Sepsis-Patient:innen konnte ein Erreger per Probenmaterial (Abstriche aus Wunden, Nase, Rachen) nachgewiesen werden. So fiel in der SG bei 13 von 26 Patient:innen (50 %) und in der NSG bei 3 von 12 Patient:innen (25 %) ein Abstrich positiv aus. Ein signifikanter Unterschied blieb jedoch aus ( $p_{(F)} = 0,178$ ). Allein 3 von 26 Patient:innen der SG wiesen einen urogenitalen Fokus auf (11,54 %), wohingegen in der NSG nur 1 von 12 Patient:innen davon betroffen war (8,3 %),  $p_{(F)} = > 0,99$ .



**Abb. 1:** Darstellung der Verteilung zwischen der Sepsis- (26 Patient:innen) und der Nicht-Sepsis-Gruppe (12 Patient:innen) bezüglich des Aufweisens eines Infektfokusses, bzw. der Antibiotikagabe und –dauer



**Abb. 2:** Darstellung der Verteilung zwischen der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe bezüglich der Verwendung verschiedener Antibiotika

### 3.4 Schock- und Hämodynamik-Parameter

Bezüglich vereinzelter Schock-Parameter konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden: In der S-, bzw. NSG erreichten die Laktat-Spiegel der SG einen Mittelwert von  $6,56 \pm 5,29$  mmol/L, der der NSG betrug  $3,25 \pm 2,1$  mmol/L,  $p = 0,045$ , ungepaarter t-Test. In der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe stellte sich ein ähnliches Ergebnis ein: Die Sepsis-vor-Impella-Gruppe erreichte einen Mittelwert von  $8,42 \pm 5,23$  mmol/L, in der Sepsis-nach-Impella-Gruppe hingegen von  $4,02 \pm 4,42$  mmol/L,  $p = 0,033$ , ungepaarter t-Test. Dies konnte in der größeren Kohorte nicht bestätigt werden ( $p = 0,538$ , ungepaarter t-Test).

In der SG wurde eine durchschnittliche Schockdauer von  $3,39 \pm 6,81$  Stunden dokumentiert, in der NSG von  $1,58 \pm 2,71$  Stunden ( $p = 0,386$ ). Auch in der größeren

Kohorte von 202 Patient:innen konnte ähnliches verzeichnet werden: Hier lag die durchschnittliche Schockdauer vor Implantation der Katheterpumpe der SG bei  $4,4 \pm 8,4$  Stunden, in der NSG von  $2,7 \pm 5,7$  Stunden ( $p = 0,088$ , ungepaarter t-Test).

Weitere Unterschiede in Bezug auf die Art eines kardiogenen Schocks, dem weiteren Verlauf im Krankenhaus, sowie der Prognose konnte Folgendes festgestellt werden: In beiden Patientenkollektiven wurde der SYNTAX-Score vor und nach perkutaner Koronarintervention (PCI) ermittelt. Hierbei zeigte sich zwischen der SG ( $33,68 \pm 13,83$  Punkte vor PCI vs.  $11,5 \pm 12,81$  Punkte nach PCI) und der NSG ( $38,83 \pm 16,99$  Punkten vor PCI vs.  $9,58 \pm 10,1$  Punkte nach PCI) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,327$  vor PCI und  $p = 0,651$  nach PCI, ungepaarter t-Test). Es ließ sich jedoch eine deutliche Tendenz erkennen: Sowohl die SG als auch die NSG zeigten eine deutliche Abnahme der vorhersagbaren Mortalität nach perkutaner Revaskularisation anhand des Syntax-Scores. Diese Beobachtung bestätigte sich im Vergleichskollektiv ( $p = 0,464$  vor PCI,  $p = 0,694$  nach PCI, ungepaarter t-Test).

Der systolische Blutdruck im Vergleichskollektiv (VK) mit 202 Patient:innen wurde ebenfalls in einer SG und NSG verglichen: In der Vergleichskollektiv-SG ergab sich ein Mittelwert von  $99,6 \pm 27,9$  mmHg, in der Vergleichskollektiv-NSG von  $106,6 \pm 29,8$  mmHg,  $p = 0,123$ , ungepaarter t-Test. Auch der diastolische Blutdruck wurde untersucht: In der Vergleichskollektiv-SG zeigte sich ein Mittelwert von  $60,2 \pm 16,6$  mmHg, in der Vergleichskollektiv-NSG von  $64,5 \pm 21,6$  mmHg,  $p = 0,168$ , ungepaarter t-Test). Im Durchschnitt beträgt die Herzfrequenz der Vergleichskollektiv-SG  $87,7 \pm 31,4$  Schläge/Minute, in der Vergleichskollektiv-NSG bei  $90,9 \pm 26,4$  Schlägen/Minute,  $p = 0,492$ , ungepaarter t-Test. Die Herzfrequenzen wurden dabei vor Intervention gemessen und nicht eingetragen, wenn Patient:innen zuvor einer kardiopulmonalen Intervention unterzogen wurden. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich in der hiesigen Kohorte (= SG und NSG).

Ebenso wurde im Vergleichskollektiv die Kombination mit einer veno-arteriellen ECMO verglichen: In der Vergleichskollektiv-SG wurden dabei 16,44 %,  $n = 12$  und in der Vergleichskollektiv-NSG 11,63 %,  $n = 15$  einer Kombinationstherapie unterzogen. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht ( $p_{(F)} = 0,391$ ).

### 3.5 Hämatologische Parameter

Im Vergleich der niedrigsten gemessenen Erythrozytenwerte im Klinikaufenthalt zeigte sich zwischen den Mittelwerten der SG ( $2,7 \pm 0,45 \cdot 10^3$  Zellen/pL) und NSG ( $3,26 \pm 0,79 \cdot 10^3$  Zellen/pL) ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0098$ , ungepaarter t-Test).

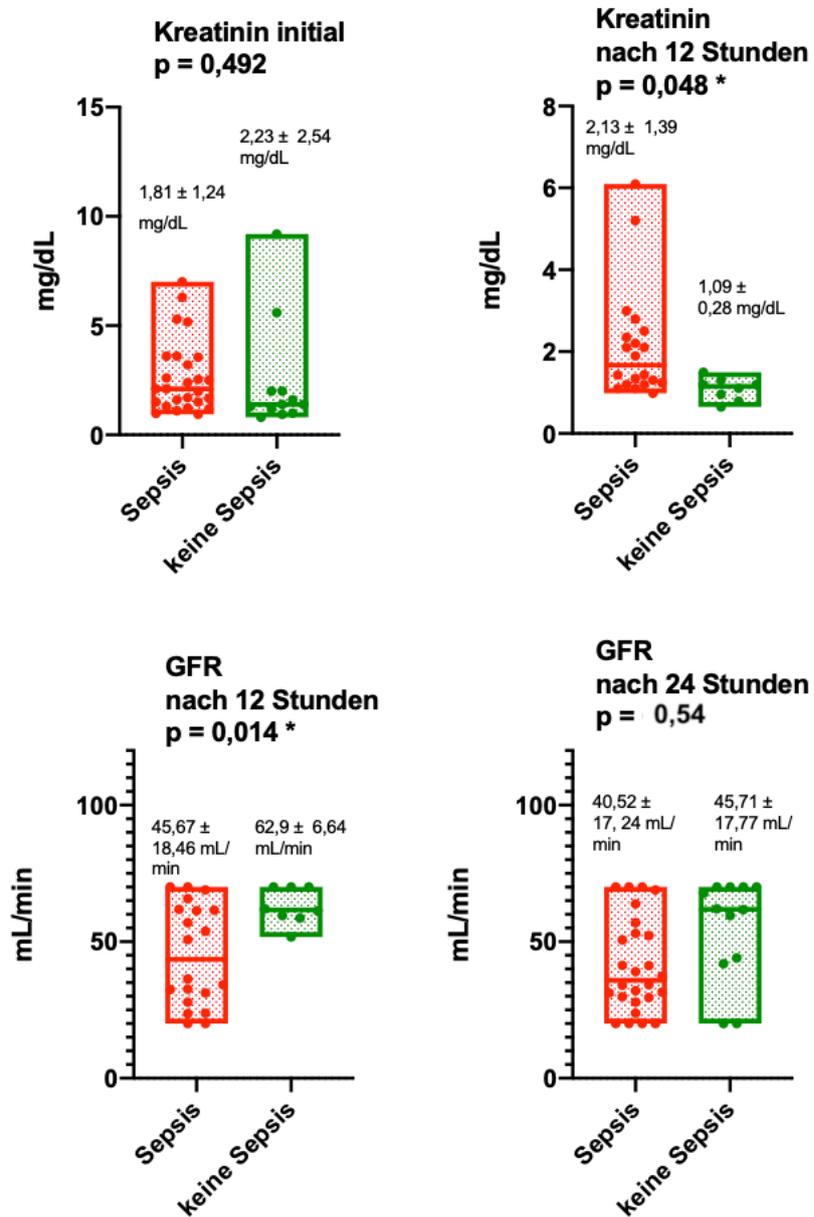
### 3.6 Nephrologische und hepatische Parameter

Da andere Organfunktionen ebenfalls in den SOFA-Score einbezogen werden, wurden diese noch einmal genauer untersucht: Hierzu zählt unter anderem die Nierenfunktion, die anhand des Kreatinin-Wertes, der glomerulären Filtrationsrate, sowie einer benötigten Dialyse, dem Auftreten einer Oligurie oder eines akuten Nierenversagens untersucht wurde. Bei Analyse der glomerulären Filtrationsrate wurde diese 12, 24 und 48 Stunden nach Implantation untersucht: Nach 12 Stunden konnte in der SG ein Mittelwert von  $45,17 \pm 18,46$  mL/min berechnet werden, wohingegen in der NSG ein Mittelwert von  $62,9 \pm 6,64$  mL/min berechnet werden konnte,  $p = 0,014$ , ungepaarter t-Test. Die glomeruläre Filtrationsrate 24 Stunden nach Implantation zeigte folgendes: In der SG wurde eine durchschnittliche GFR von  $40,52 \pm 17,24$  mL/min dokumentiert, wohingegen diese in der NSG bei  $45,71 \pm 17,77$  mL/min lag,  $p = 0,54$ , ungepaarter t-Test. Nach 48 Stunden zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Anders als in den hiesigen Kohorten, konnte in der Vergleichskohorte zu allen drei Zeitpunkten kein signifikanter Unterschied erreicht werden ( $p_{(24 \text{ Stunden})} = 0,655$ ,  $p_{(48 \text{ Stunden})} = 0,186$ ,  $p_{(72 \text{ Stunden})} = 0,086$ ).

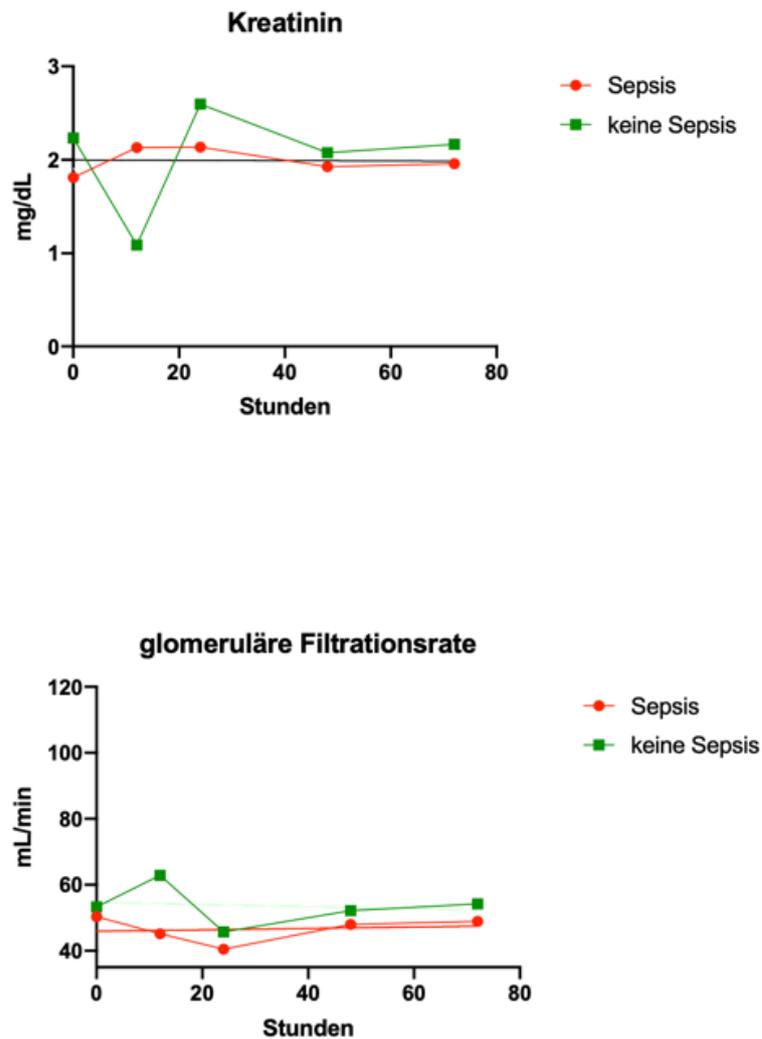
Auch für das Kreatinin ließ sich in der SG- und NSG nach 12 Stunden ein signifikanter Unterschied darstellen: Für die SG berechnete sich ein Mittelwert von  $2,13 \pm 1,39$  mg/dL, in der NSG ein Mittelwert von  $1,09 \pm 0,28$  mg/dL,  $p = 0,048$ , ungepaarter t-Test. In Anbetracht der höchsten Kreatinin-Konzentrationen während des gesamten Klinikaufenthaltes ließen sich in der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe, sowie im Vergleichskollektiv keine signifikanten Unterschiede darstellen ( $p = 0,184$  (SvG/SnG), bzw.  $p = 0,07$  (VK), ungepaarter t-Test).

Jedoch zeigte sich im Vergleichskollektiv von 202 Patient:innen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Dokumentation einer Dialysepflichtigkeit. Diese demonstrierte einen 1,41-fachen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Vergleichskollektiv-SG und Vergleichskollektiv-NSG). So wurden deutlich mehr Patient:innen der Vergleichskollektiv-

SG im Krankenhaus dialysiert (53,42 %), als der Vergleichskollektiv-NSG (37,98 %), ( $p_{(F)} = 0,0391$ ). Allerdings zeigten sich die dokumentierten Daten bezüglich einer Dialyse-Therapie während, bzw. nach, Implantation in der hiesigen Kohorte als nicht signifikant unterschiedlich. Dabei wurden 12 von 26 Patient:innen (46,15 %) der SG dialysiert, wohingegen dies in der NSG auf 3 von 12 Patient:innen (25 %) zutraf. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p_{(F)} = 0,2943$ ). 11 von 26 Sepsis-Patient:innen (42,31 %) entwickelten unter, bzw. nach, Implantation eine Oligurie. In der NSG waren hiervon nicht mehr als 2 von 12 Patient:innen betroffen (16,67 %;  $p_{(F)} = 0,149$ ). Dies war auch in der größeren Kohorte als nicht signifikant unterschiedlich zu werten ( $p_{(F)} = 0,1167$ ).



**Abb. 3:** Darstellung der Kreatinin- und GFR-Werte nach 12- und 24 Stunden



**Abb. 4:** Darstellung der Kreatinin- und GFR-Werte im zeitlichen Verlauf

Von einem akuten Nierenversagen vor Intervention waren in der SG 9 von 26 Patient:innen (34,62 %) betroffen, in der NSG waren es 4 von 12 Patient:innen (33,33%). So ergab sich mittels Fisher's-Exakt-Test ( $p = 0,7178$ ) kein signifikanter Unterschied. In der Sepsis-vor bzw. nach-Implantation zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Auch in Anbetracht eines chronischen Nierenversagens konnte in allen Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Untersucht man nun die Leberfunktion anhand der Bilirubin-Spiegel, zeigt sich ein Unterschied von durchschnittlich 1,21 mg/dL: Patient:innen der Sepsis-vor-Impella-Gruppe haben im Mittel einen Bilirubin-Wert von  $2,44 \pm 2$  mg/dL. Die Sepsis-nach-Impella-Gruppe zeigt einen Mittelwert von  $1,23 \pm 1,08$  mg/dL,  $p = 0,113$ , ungepaarter t-Test. Generell entwickeln weniger Patient:innen der größeren Kohorte im Verlauf ein akutes Leberversagen. Dies wird an einem Bilirubin-Spiegel von über 33 mmol/L oder einer Erhöhung des Serum-Wertes der Aminotransferasen (AST oder ALT) auf über 70 U/L gemessen. Mittels Fisher's-Exakt-Test kann ein p-Wert von  $> 0,99$  errechnet werden.

### 3.7 Myokardialer Schaden

Im Folgenden wird nun die Analyse Herz-spezifischer Parameter dargestellt. Im Vergleich der Troponin I-Werte, gemessen an den höchsten Werten nach Implantation, kann deutlich gezeigt werden, dass die SG ca. 8,6-fach höhere Troponin I-Spiegel aufwies ( $220,51 \pm 375,96$  µg/mL), als die NSG ( $25,67 \pm 39,03$  µg/mL),  $p = 0,084$ , ungepaarter t-Test. In der Sepsis-vor-Impella-Gruppe konnten ebenfalls stark elevierte Troponin-Spiegel im Vergleich zur Sepsis-nach-Impella-Gruppe nachgewiesen werden ( $317,29 \pm 459,9$  µg/mL, vs.  $88,53 \pm 155$  µg/mL),  $p = 0,128$ , ungepaarter t-Test.

Außerdem zeigte sich ein im Durchschnitt 2,7-fach erhöhter CK-MB-Spitzenpiegel in der SG ( $308,22 \pm 341,25$  U/l) im Vergleich zur NSG ( $114,04 \pm 156,85$  U/l),  $p = 0,11$ , ungepaarter t-Test. Gleiches bestätigte sich in der Analyse der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Impella-Gruppe ( $p = 0,535$ ). Hier zeigte sich der nominelle Unterschied lediglich von 1,33. In dieser Weise wurde auch die dokumentierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Implantation und perkutaner koronarer Intervention zwischen beiden Patient:innen-Gruppen verglichen: Mit einem 1,14-fachen Unterschied lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der SG durchschnittlich niedriger ( $26,59 \pm 8,81$  %), als die der NSG ( $30,36 \pm 14,19$  %),  $p = 0,353$ , ungepaarter t-Test. Auch in der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden (p-Wert = 0,448). Entsprechendes zeigt sich in der Analyse des Vergleichskollektivs ( $p = 0,561$ ).

Ebenfalls wurde der linksventrikuläre enddiastolische Druck vor perkutaner koronarer Intervention zwischen beiden Gruppen verglichen: Mit geringfügig niedrigerem LVEDP wurde in der SG ein Druck von  $26,48 \pm 9,63$  mmHg gemessen, in der NSG von  $27,8 \pm 12,65$  mmHg. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p = 0,749$ ).

Die Art eines Myokardinfarktes wurde ebenso untersucht: Einen Vorderwandinfarkt erfuhr ein deutlich höherer Anteil der NSG (83,33 %, n = 10) als Patient:innen der SG (65,38 %, n = 17) ohne signifikanten Unterschied ( $p_{(F)} = 0,4438$ ). Dies zeigte sich auch im Vergleichskollektiv ( $p_{(F)} = 0,095$ ). Ein 2,77-fach höheres Vorkommen von einem ST-Hebungsinfarkt (SG: 46,15 %, n = 12; NSG: 16,67 %, n = 2) konnte in der hiesigen Kohorte verzeichnet werden. Jedoch zeigte sich auch dies ohne signifikanten Unterschied ( $p_{(F)} = 0,1471$ ). Im Vergleichskollektiv ließ sich dies ebenfalls ohne statistische Signifikanz nachweisen ( $p_{(F)} = > 0,99$ ). Ein signifikant unterschiedlich höheres Aufkommen des Verschlusses einer Koronararterie (R. interventricularis anterior, R. circumflexus, A. coronaria dextra oder der A. coronaria sinistra) ließ sich ebenfalls nicht darstellen.

### 3.8 Zeitpunkt und Dauer der Impella-Implantation

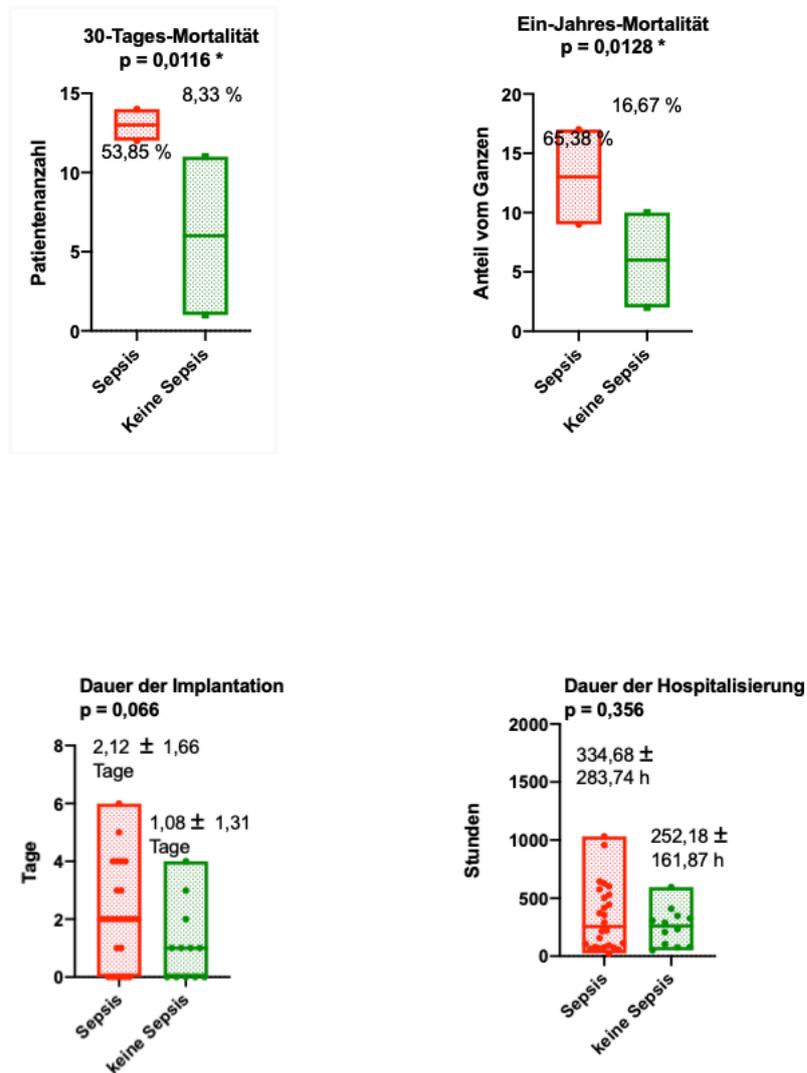
Die Zeitspanne bis zur Implantation der Katheterpumpe in der SG ( $2083,88 \pm 8582,85$  Minuten) dauerte durchschnittlich 209,71 Minuten länger als in der NSG ( $1874,17 \pm 3259,23$  Minuten),  $p = 0,936$ , ungepaarter t-Test. Ähnliches wurde in Zusammenhang mit der Reihenfolge der Therapie untersucht: Bei fast genauso vielen Patient:innen der SG wurde zuerst die Katheterpumpe implantiert, bevor eine perkutane koronare Intervention durchgeführt wurde (SG = 69,23 %, n = 18; NSG = 75 %, n = 9;  $p_{(F)} = >0,99$ ). Im Vergleichskollektiv konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied diesbezüglich festgestellt werden ( $p_{(F)} = 0,378$ ). Im Durchschnitt ist die Katheterpumpe bei SG ( $2,12 \pm 1,66$  Tage) einen Tag länger implantiert, als bei der NSG ( $1,08 \pm 1,31$  Tage),  $p = 0,066$ , ungepaarter t-Test.

### 3.9 Mortalität

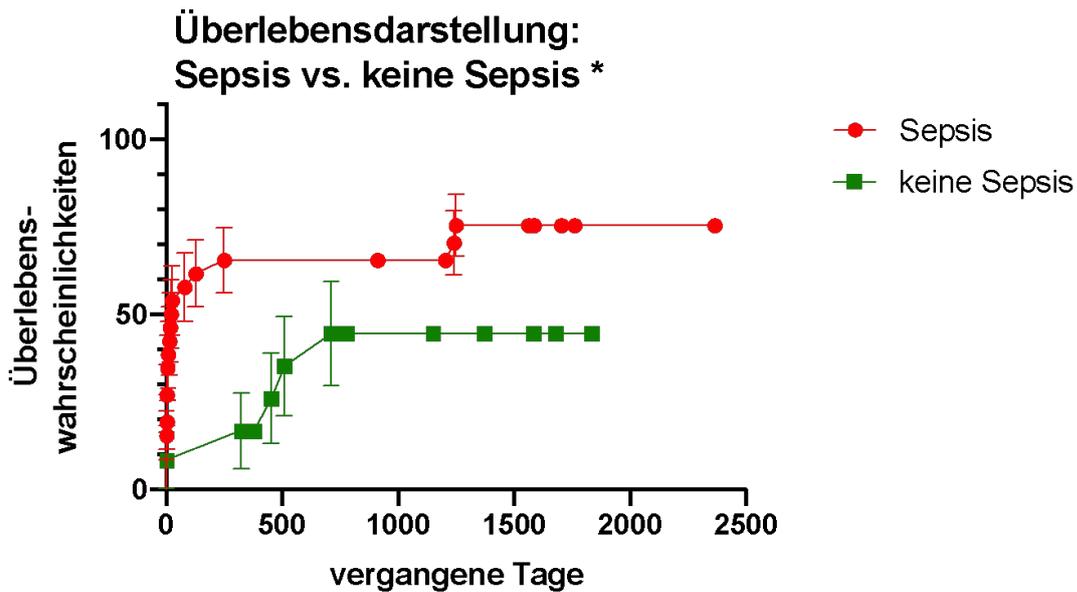
Als weiteren wichtigen Parameter wird nun auf die Überlebenszeit, bzw. auf die Mortalität nach 30 Tagen und nach einem Jahr eingegangen. Die 30-Tages-Mortalität der SG (53,85 %, n = 14) zeigte sich im Vergleich zur NSG (8,3 %, n = 1) signifikant erhöht ( $p = 0,0116$ , Fishers-Exakt-Test). In der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Gruppe konnte bezüglich einer 30-Tages-Mortalität kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p_{(F)} = > 0,99$ ). Im Vergleichskollektiv konnten die Beobachtungen ebenfalls nicht nachgewiesen werden: So waren insgesamt 52,78 % (n = 38) der Patient:innen der Vergleichskollektiv-SG

verstorben, in der Vergleichskollektiv-NSG ergab der Anteil 44,19 % (n = 57),  $p_{(F)} = 0,31$  (Stand: 09.12.2020).

Ähnlich verhielten sich die Anteile in Anbetracht der Ein-Jahres-Mortalität: Folglich waren in der SG nach einem Jahr 65,38 % (n = 17) verstorben, wohingegen dies in der NSG einen Anteil von 16,67 % (n = 2) ausmachte,  $p = 0,0128$ , Fisher's-Exakt-Test. Dies bestätigte sich auch im Vergleichskollektiv: Nach einem Jahr waren in der Vergleichskollektiv-SG bereits 62,5 % (n = 45) verstorben, in der Vergleichskollektiv-NSG 47,29 %, n = 61,  $p = 0,0059$ , Fisher's-Exakt-Test. Lediglich in der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Gruppe konnte diese Beobachtung nicht nachvollzogen werden ( $p = 0,419$ , Fisher's-Exakt-Test). Im Vergleichskollektiv konnten Patient:innen der Vergleichskollektiv-SG  $254,3 \pm 263,6$  Tage, der Vergleichskollektiv-NSG  $135,5 \pm 368,2$  Tage nachverfolgt werden,  $p = 0,0162$ , ungepaarter t-Test. Dieser signifikante Unterschied konnte im hiesigen Patientenkollektiv nicht bestätigt werden: Während in der NSG die Patient:innen durchschnittlich  $898,08 \pm 606,3$  Tage nachverfolgt werden konnten, war dies in der SG lediglich  $544,58 \pm 756,31$  Tage nach Intervention möglich. Dieser Unterschied von 353,5 Tagen zeichnete sich als nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,164$ ) aus.



**Abb. 5:** Darstellung der 30-Tages-Mortalität, der Ein-Jahres-Mortalität, der Dauer der Implantation der Impella, sowie der Dauer der Hospitalisierung unter Impella-Therapie im Vergleich der Sepsis- (26 Patient:innen) und Nicht-Sepsis-Gruppe (12 Patient:innen) der kleineren Kohorte



**Abb. 6:** Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des Überlebens der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe. Dies ist signifikant unterschiedlich mit  $p = 0,0461$ .

### 3.10 Komplikationen der Intervention

Obwohl in der SG Blutungskomplikationen nach Impella-Implantation mit 34,62 % etwa doppelt so häufig auftraten als in der NSG (16,67 %) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Analyse ( $p_{(F)} = 0,4438$ ). Im Vergleichskollektiv konnte weder bezüglich lebensbedrohlichen (Interventionspflicht oder intrakranielle Blutung;  $p_{(F)} = 0,085$ ), ernsten (Erythrozytenkonzentrat-Transfusion;  $p_{(F)} = 0,22$ ) oder moderaten Blutungen (keine Interventionspflicht notwendig;  $p_{(F)} = 0,76$ ) keine statistische Signifikanz erreicht werden.

### 3.11 Dauer von Hospitalisation, Intubation und Beatmung

Ein signifikanter Unterschied konnte in der Dauer von Hospitalisation, präklinischer Reanimation, Intubation und Beatmung nicht festgestellt werden. Sepsis-Patient:innen wurden im Vergleich zu Nicht-Sepsis-Patient:innen deutlich länger im Krankenhaus behandelt (SG:  $334,68 \pm 283,74$  Stunden vs. NSG:  $252,18 \pm 161,87$  Stunden,  $p = 0,356$ , ungepaarter t-Test. Entsprechend zeigte sich, dass Patient:innen, die der Sepsis-nach-

Impella-Gruppe zugehörig waren ( $356,86 \pm 215,7$  Stunden) länger im Krankenhaus behandelt wurden, als die Patient:innen, die der Sepsis-vor-Impella-Gruppe zugehörig waren ( $318,42 \pm 331,45$  Stunden),  $p = 0,74$ , ungepaarter t-Test.

Ähnlich verlief die Analyse der Patient:innen, die vor Intervention intubiert wurden: Dies traf auf 11 von 26 Fällen (42,31 %) der SG zu, wovon in der NSG lediglich 3 von 12 Patient:innen betroffen waren (25 %),  $p_{(F)} = 0,4722$  feststellen. Dies konnte auch im Vergleichskollektiv beobachtet werden ( $p = 0,054$ ). Die Anteile der Sepsis-vor-Impella-Gruppe mit Intubation ähnelten sich derer in der Sepsis-nach-Impella-Gruppe mit 40 % zu 45,45 %,  $p_{(F)} = >0,99$ . Jedoch zeigte der Unterschied zwischen der Dauer der Intubation der SG und NSG, dass die NSG nicht lange intubiert war: Die SG war durchschnittlich  $823,125 \text{ min} \pm 3813,57 \text{ min}$  intubiert, die NSG 0 Minuten. In der Sepsis-vor- und Sepsis-nach-Impella-Gruppe zeigte sich, dass die Patient:innen mit Sepsis-Entwicklung vor Impella-Implantation länger intubiert waren ( $1488,46 \pm 5179,1 \text{ min}$ ), als die, die erst nach Impella-Implantation eine Sepsis entwickelten ( $36,82 \pm 79,7 \text{ min}$ ),  $p = 0,364$ , ungepaarter t-Test.

Bezüglich einer Beatmung im Verlauf nach Intervention konnte dies bei doppelt so vielen Patient:innen der SG im Vergleich zur NSG dokumentiert werden: 13 von 26 Patient:innen der Sepsis-Gruppe (50 %) wurden im Verlauf nach Intervention beatmungspflichtig, wohingegen dies in der Nicht-Sepsis-Gruppe auf 3 von 12 Patient:innen zutraf (25 %),  $p_{(F)} = 0,157$ . Dies bestätigte sich in der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Gruppe ( $p_{(F)} = >0,99$ ). Bezüglich kardiopulmonaler Reanimationen vor Impella-Implantation ließen sich in der S- und NSG keine signifikanten Unterschiede erkennen: In der SG wurden 42,31 % ( $n = 11$ ), in der NSG 16,67 % ( $n = 2$ ) präklinisch reanimiert,  $p_{(F)} = 0,158$ . Diese Beobachtung konnte auch in der VK gezeigt werden,  $p_{(F)} = 0,561$ .

## 4. Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Dissertation beschäftigt sich nicht nur mit der Funktionsweise der ko-axialen Katheterpumpe, der „Impella“, sondern auch mit der Frage, ob eine Sepsisentwicklung unter Impella-Therapie eine Änderung des Outcomes, bzw. einen Einfluss auf die Hämodynamik hat. Zuallererst sollte die Kontrollgruppe kritisch betrachtet werden: Im Vergleich zur Sepsis-Gruppe ist sie weniger repräsentativ, da sie kleiner und ein anderes Geschlechter-Verhältnis vertritt, als die Sepsis-Gruppe. Zudem sind per definitionem kein Vergleich anhand des SOFA-Scores möglich, da dieser nur bei Patient:innen angewendet werden kann, die sich in einer Sepsis befinden. Eine Randomisierung liegt nicht vor, sodass hierdurch Aussagen nur bezüglich aktueller Gruppenaufteilung möglich sind. Durch ein anderes Geschlechter-Verhältnis und eine deutliche Unterscheidung in Hinblick auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Nikotinabusus von 15,3 % SG / 25 % NSG; arterielle Hypertonie 46,15 % SG / 75% NSG; Hypercholesterinämie 19,23 % SG / 58,3 % NSG; Diabetes mellitus 38,46 % SG / 33,3 % NSG), kann anhand der prozentualen Aufteilungen festgestellt werden, dass eine Sepsis unter Impella-Therapie unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren entsteht. Um eine reine Aussage bezüglich der Abhängigkeit der Impella und der resultierenden Sepsis treffen zu können, müssten die prozentualen Anteile der Vorerkrankungen sich jedoch gleichen. Allerdings liefert die Arbeit wichtige Hinweise, wie eine Sepsis unter Impella-Implantation auffallen und entsprechend therapiert werden kann, um ein besseres Outcome herbeizuführen:

Es liegt nah, dass Sepsis-Parameter, entsprechend des SOFA-Scores, in der Sepsis-Gruppe einen signifikanten Unterschied im Vergleich mit der Nicht-Sepsis-Gruppe aufweisen. Da es bei einer Sepsis zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommt, sind Entzündungsparameter, die diese Reaktion widerspiegeln, höher als in der Gruppe, die keine Sepsis erfährt. Hierbei spielt es in unserer Kohorte keine Rolle, ob die Sepsis sich vor oder nach Implantation entwickelt (s.o.). Zu diesen Entzündungsparametern gehören das C-reaktive Protein und die Leukozyten-Anzahl, sowie auch der SOFA-Score, in dem sich beispielsweise Parameter, wie die Thrombozyten-Anzahl und der mittlere arterielle Druck, wiederfinden. Anhand des mittleren arteriellen Drucks (MAD) zeigen sich

hämodynamische Unterschiede, obwohl sowohl der Sepsis- als auch der Nicht-Sepsis-Gruppe eine entsprechende Menge an Katecholaminen infundiert wird. Dieses Phänomen demonstriert sich insbesondere im Vergleich der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Implantation-Gruppe: Der MAD der Sepsis-vor-Implantation-Gruppe ist bei gleicher Katecholamingabe höher als der, der Sepsis-nach-Implantation-Gruppe. Somit kann gesagt werden, dass bereits durch Impella-Implantation eine Erhöhung des MAD möglich ist, was eine Katecholaminreduktion zur Folge hat. Daher kann unter Impella-Therapie bereits eine Reduktion dessen möglich sein und andere unerwünschte Nebenwirkungen treten seltener auf.

Gleichzeitig ist es erschwert, eine Differenzierung zwischen septischem und kardiogenem Schock herzustellen, da sich dafür beide Schockformen in den untersuchten Gruppen überlagern. Dies ist ein relevantes klinisches Problem, da hier Überlagerungen auftreten, wie z. B. eine Elevation von Infektparametern auch im Rahmen eines Myokardinfarktes entstehen können. Genauso kann ein niedriger arterieller Blutdruck sowohl Resultat eines myokardialen Pumpversagens als auch einer Distribution intravasaler Flüssigkeit nach extrazellulär sein. Ein Anstieg der Nierenretentionsparameter im Sinne einer prärenalen akuten Nierenschädigung kann sowohl durch Abfall des Herzzeitvolumens bei Auswurf-Versagen, als auch bei erniedrigtem intravasalen Volumen der Fall entstehen. Dies retrospektiv zu betrachten ist bei fehlenden ergänzenden Untersuchungen erschwert. Einerseits ließe sich dies durch eine transthorakale Echokardiographie oder Sonographie des Abdomens mit der Frage nach der linksventrikulären Pumpfunktion, des intravasalen Volumenstatus besser einteilen, andererseits sind laborchemische Kontrollen mittels Procalcitonin, regelmäßiger Infektfokussuche mit Asservation von Blutkulturen, Urinkulturen und Asservation anderer Kulturen notwendig zur Verlaufskontrolle. Auch mittels hämodynamischer Messungen (z. B. PiCCO-Katheter) können Aussagen bezüglich des peripheren Widerstandes oder der Wasserverteilung im Körper getroffen werden. Da allerdings in der vorliegenden Kohorte teilweise auch eine Procalcitonin-Bestimmung nicht erfolgte, erschwert dies eine Differenzierung zusätzlich.

Anhand der Laktat-Spiegel im Vergleich der Sepsis-vor-, bzw. -nach-Implantation-Gruppe zeigen vor allem Sepsis-Patienten vor Implantation erhöhte Laktat-Werte. Das heißt, dass

sich diese Patienten unabhängig von der Genese in einem schweren Schockzustand befanden. Dennoch ist eine Erhöhung des MAD in dieser Gruppe zu verzeichnen, was ebenfalls bestätigt, dass die Impella-Implantation bei Patienten im Schockgeschehen einen hämodynamischen Zugewinn bringen.

Weiter kann kein signifikanter Unterschied bezüglich des SYNTAX-Scores zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden, sodass der Schweregrad, bzw. die Komplexität der KHK, in beiden Gruppen vergleichbar ist. Somit hat die Schwere der KHK keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Sepsis.

Aber auch Nierenfunktionsparameter, wie das Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate, zeigen sich signifikant beeinträchtigt in den Sepsis-Gruppen im Vergleich zu der Nicht-Sepsis-Gruppe. Insbesondere fällt ein signifikanter Unterschied der glomerulären Filtrationsrate nach 12 Stunden nach Aufnahme, bzw. nach Implantation, auf. Dies trifft auf das Kreatinin ebenfalls nach 12 Stunden zu. Dies zeigt, dass insbesondere die ersten 12 Stunden eine vulnerable Phase darstellen, in der die Nierenfunktion gesondert überwacht und kontrolliert werden sollte, da es zu einem signifikanten Abfall der Nierenfunktion kommen kann. Daran anknüpfend zeigt die Analyse der Vergleichskohorte von 202 Patient:innen einen signifikanten Unterschied bezüglich einer Dialyse-Therapie. Dies kann sowohl das Resultat des kardiogenen, als auch des septischen Schocks darstellen. Dementsprechend ist unter Sepsis trotz Impella-Implantation und hämodynamischen Zugewinn eine Nierenfunktionseinschränkung mit vermehrter Dialysepflichtigkeit vorhanden. Dies kann mit dieser Arbeit jedoch nicht genauer beantwortet werden, da der Zeitpunkt der Dialyse-Therapie nicht untersucht worden ist und dessen Zusammenhang bezüglich eines kardiogenen oder septischen Schocks nicht genauer betrachtet wurden.

Die vorliegende Arbeit konnte keinen Hinweis darauf liefern, dass es mit längerer Verweildauer der „Impella“ zu einem vermehrten Aufkommen einer Sepsis kam.

Es finden sich signifikant häufiger pulmonale, bakteriämie und unbekannte Foci der Sepsis, als urogenitale und abdominelle. Da es zudem zu einer höheren Rate an

Intubationen in der SG kam, ist von einer erhöhten Rate von beatmungsassoziierten Pneumonien auszugehen. Dies sollte in der intensivmedizinischen Behandlung des kardiogenen Schocks Beachtung finden. Eine Indikation zur Intubation ist daher kritisch zu stellen und sollte vermieden werden, um weitere Beatmungs-assoziierte Komplikationen zu vermeiden.

So sollte nicht nur auf die Dauer der antimikrobiellen Therapie, die bei den Patienten, die nach Impella-Implantation eine Sepsis entwickelten, eingegangen werden, sondern auch die Art der antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden. Letztere zeigte insbesondere einen signifikant unterschiedlich hohen Gebrauch von Meropenem und Vancomycin in der Sepsis-Gruppe. In Anbetracht der möglichen Resistenzentwicklung, sowie der Nebenwirkungsrate der zuvor genannten Antibiotika und der geringen Reserveantibiotika könnte suggeriert werden, dass solche Nutzung als risikobehaftet zu betrachten ist, da eine nicht notwendige Breitspektrum-Antibiotika-Therapie mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist. Jedoch kann dies insbesondere im Rahmen einer Sepsis notwendig sein. Eine kritische Indikationsstellung und De-, bzw. Reeskalation ist hier ein wichtiger Faktor zur Vermeidung einer Infektion mit multiresistenten Erregern (Rhee et al., 2020). Hierfür ist eine regelmäßige Begutachtung entsprechend des antibiotic stewardships sinnvoll zur Vermeidung von Antibiotika-Resistenzen (Dyar et al., 2017). Zudem sollte eine Procalcitonin-gesteuerte Antibiotika-Therapie durchgeführt werden zur Verbesserung der 28-Tages- und 1-Jahres-Mortalität (de Jong et al., 2016).

Signifikant konnte ebenfalls eine reduzierte Erythrozyten-Anzahl zwischen der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe als Nachweis einer Anämie dargestellt werden. Da dies kein relevanter Teil der Arbeit darstellt, wurde auf die Untersuchung der Art der Anämie, der Schwere und des Hämoglobins verzichtet. Ebenso wurde nicht untersucht, ob Erythrozytenkonzentrate verabreicht worden sind.

Insbesondere befasst sich diese Arbeit mit dem Vorliegen eines kardiogenen Schocks. Folglich wurden spezifische kardiologische Parameter, wie oben beschrieben, untersucht. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe. Dadurch, dass es keine signifikanten Unterschiede in Anbetracht der

höchsten Werte kardialer Biomarker trotz Impella-Implantation gibt, ist ein Vergleich der SG und NSG möglich, da entsprechend beide Kohorten ähnlich schwer kardial erkrankt waren. Somit sind die Ausgangsbedingungen bezüglich der kardialen Ausgangssituation in beiden Gruppen vergleichbar. Daher kann gesagt werden, dass eine Sepsis-Entwicklung nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Schwere der myokardialen Ischämie steht.

Bezogen auf das Bonner Kollektiv ließ sich eine signifikante, um 8 % erhöhte 30-Tages-Mortalität der Sepsis- gegenüber der NSG nachweisen. Im Vergleich zu Arbeiten von Fleischmann-Struzek et al. aus dem Jahr 2022 oder von Rudd et al. aus dem Jahr 2020 ist dieser prozentuale Unterschied der Mortalität der SG niedriger als die in den Vergleichsarbeiten berichtete Letalität von ca. 20 %.

Auch in der größeren Kohorte ließ sich ein signifikant unterschiedliches Ergebnis nach einem Jahr nachweisen. Dabei konnte kein Unterschied festgestellt werden, ob sich eine Sepsis vor oder nach Implantation entwickelt.

Somit lässt sich nun die Arbeitshypothese bestätigen: Trotz Impella-Therapie kommt es unter Sepsis-Entwicklung zu einer geringeren Lebensdauer als ohne Sepsis-Entwicklung. Das heißt, dass unter der Katheterpumpen-Therapie mit primär kardiogenem Schock eine Sepsis-Entwicklung zu einem schlechteren Outcome der Patient:innen führt. Hinweise auf die Entstehung einer Sepsis bieten die oben aufgeführten Parameter, die unter Impella-Therapie streng kontrolliert werden sollten, um ein längeres Überleben der behandelten Patient:innen zu ermöglichen. In Hinblick auf LVADs konnte generell nachgewiesen werden, dass die Komplikation einer Sepsis mit einer erhöhten Krankenhausaufenthaltsdauer und einem schlechteren Outcome assoziiert sind (Gonuguntla et. al., 2020). Diese Tatsache wirft nun weitere Fragen auf: Sollte ein septisch-induzierter kardiogener Schock mit der Impella therapiert werden? Wenn ja, inwiefern verbessert dies das Outcome im Vergleich zu anderen linksventrikulären Unterstützungssystemen?

Aus diesen Fragen könnte eine erweiterte Indikationsstellung für die Impella als mögliche second-line-Therapie entstehen. Bei Patient:innen im therapierefraktären septischen Schock mit myokardialem Pumpversagen trotz inotropischer Therapie kann,

entsprechend der Ergebnisse dieser Arbeit, eine Verbesserung des klinischen Outcomes erzielt werden. Um diese Indikationsstellung jedoch Evidenz-basiert stellen zu können, ist eine weitere, größere, klinische randomisiert-kontrollierte Studie notwendig und sinnvoll.

#### 4.2 Vergleich mit der Literatur

Wie bereits oben genannt, gibt es aktuell noch keine Studie in Bezug auf die Entwicklung einer Sepsis unter Impella-Therapie. Jedoch konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Impella-Therapie eine Möglichkeit der Therapie einer Sepsis darstellt, insbesondere bei Patienten, die bereits kardiale Vorerkrankungen im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie oder koronarer Herzkrankheit haben. Hier konnte es zu einer Stabilisierung der Pumpfunktion und zu einem geringeren Katecholaminbedarf der behandelten Patienten kommen (Valchanov et al., 2020).

Die Arbeit von Schrage et al. aus dem Jahr 2019 zeigt jedoch, dass die Impella-Unterstützungstherapie im akuten Myokardinfarkt keine signifikante Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes, bzw. des Katecholaminbedarfs, herbeiführt. Abgesehen davon wurde nachgewiesen, dass es zu einer Erniedrigung des systolischen Blutdruckes unter Impella-Therapie kommt. Gleiches zeigt sich in der hiesigen Kohorte, jedoch zusätzlich unter Sepsis-Entwicklung. Außerdem zeigt die Studie von Schrage et al., dass die Entwicklung einer Sepsis unter Impella-Therapie deutlich höher ist. Die hiesige Analyse zeigt dennoch, dass bei Patienten, die bereits vor Impella-Therapie eine Sepsis erfahren, einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck aufrechterhalten als die Patienten, die nach Impella-Implantation eine Sepsis erfahren. So lassen sich indirekt oben genannte Erkenntnisse bestätigen: Trotz gleicher Katecholamingabe stabilisiert sich der Blutdruck mehr bei bereits septischen Patienten. Dies führt aufgrund des erhaltenen Herzzeitvolumens (s.o.) zu einer im Vergleich der Sepsis-nach-Impella-Gruppe weiterhin erhaltenen Nierenfunktion (s.o.). Die Studie von Schrage et al. (s.o.) beschreibt jedoch eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate unter Impella-Therapie, welches in der hiesigen Kohorte nicht bestätigt werden kann. In Bezug auf einen höheren mittleren arteriellen Druck konnte ebenfalls die Metaanalyse von Cheng et al. aus dem Jahr 2009 nachweisen, dass im Vergleich zu der intraaortalen Ballonpumpe, perkutane linksventrikuläre Unterstützungssysteme einen signifikant höheren mittleren arteriellen Blutdruck hervorrufen. Außerdem erwähnt Cheng et al., dass bezogen auf die Impella

keine Meldungen von Impella-bezogenen Blutungen, Fieber oder Sepsis nachzuweisen sind. Dies wurde jedoch mit der PROTECT-II-Studie von O'Neill et al. aus dem Jahr 2012 aufgegriffen und genauer analysiert. So zeigte sich in dieser Studie nicht die 30-Tages-Mortalität als signifikant erhöht, sondern die 90-Tages-Mortalität. Außerdem erfasste diese ebenfalls, dass es unter Impella-Therapie im Vergleich zu der intraaortalen Ballonpumpe zu einem längeren Überleben kommt. Zudem erhöht die Impella signifikant das Herzzeitvolumen (Cheng et al., 2009; O'Neill et al., 2012). Die PROTECT-II-Studie konnte ebenfalls nachweisen, dass es keinen signifikanten Unterschied in Anbetracht der Kreatinin-Clearance im Vergleich von Impella zur intraaortalen Ballonpumpe gibt.

Die Studie von Stulak et al. aus dem Jahr 2013 beschreibt, dass die Dauer, wie lange ein linksventrikuläres Unterstützungssystem implantiert bleibt, mit der Entwicklung einer Katheter-assoziierten Infektion einhergeht.

Gleiches konnte auch die Studie von Pae et al. aus dem Jahr 2007 bereits aufzeigen: 30 % der dort untersuchten Patient:innen nach Implantation eines LVAD entwickelten eine Sepsis. Dies kann jedoch mit dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Ähnlich zu den hier dargestellten Ergebnissen zeigte auch die Studie von Goldstein et al. von 2012, dass insbesondere ein pneumogener Fokus bei kontinuierlich-aktiven Geräten die häufigste Ursache einer Sepsis darstellt. Eine Sepsis stellt in dieser Studie ebenfalls die häufigste Todesursache dar. Gleichmaßen zeigt die Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2015 auf, dass die dort untersuchten Patienten am häufigsten eine pneumogene Sepsis entwickelten (36,7 %). In Bezug auf Sepsis-Parameter, die mittels SOFA-Score beachtet werden, konnten ähnliche Ergebnisse der Parameter erzielt werden.

Lediglich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der hiesigen Analyse zeigte sich deutlich niedriger als in der von Lee et al. veröffentlichten Arbeit. Insbesondere ein hoher SOFA-Score, sowie hohe Mengen an Laktat und verabreichten Vasopressoren konnten bei Nicht-Überlebenden signifikant erhöht festgestellt werden. Dies entspricht den oben dargestellten Ergebnissen. Ebenso konnte in der Studie von Castelli et al. aus 2006 bereits nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Sepsis, schweren Sepsis und septischem Schock, deutlich höhere Spiegel an C-reaktivem Protein und Leukozyten besaßen. Dies spiegelt ebenfalls die oben dargestellten Ergebnisse wider.

Die Studie von Patel et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte linksventrikuläre Assistenzgeräte in Bezug auf die Infektions-bedingte Mortalität. Zusammengefasst konnte auch in dieser Studie die Sepsis als Komplikation nachgewiesen werden. Dies traf auf 16 % der Patient:innen zu. Generelle Gerät-assoziierte Infektionen kamen bei 27 % der Patient:innen auf. Die Sepsis-Patient:innen hatten eine signifikant kürzere 2-Jahres-Überlebensrate von 63 % im Vergleich zur Gruppe ohne Infektionsnachweis von 83,7 %. So zeigt auch diese Studie, dass es bei LVADs mit Sepsisentwicklung zu einer signifikanten Reduktion der Überlebensrate kommt.

In der IABP-SHOCK-II-Studie von Thiele et al., veröffentlicht 2019, zeigte sich hingegen, dass unter anderem hohe Kreatinin- und Laktat-Werte, sowie das Vorhandensein einer Oligurie Prädiktoren für eine 6-Jahres-Mortalität unter der Therapie einer intraaortalen Ballonpumpe darstellen. Ein signifikantes Ergebnis bezüglich einer Oligurie konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Auch in Anbetracht der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie konnten einige Fallbeschreibungen zeigen, dass es zu einer therapiebedürftigen Abnahme der LVEF kommt und die Patient:innen durch die Impella-Therapie stabilisiert werden konnten (s.o.).

#### 4.3 Schwachpunkte und Limitationen der Dissertation

In dieser Dissertation sind unter anderem die Größe der Kohorten, sowie die ungenaue Dokumentation der Patient:innen als Schwachpunkte und Fehlerquellen zu identifizieren. Die einzelnen Kohorten sind zu klein, als dass man diese für explizite Interpretationen heranziehen darf. Sie zeigen lediglich eine Tendenz einer möglichen Verhaltensweise in einer größeren Population. Außerdem erschwerte die unvollständige Dokumentation der Patient:innen die genauere Analyse von oben genannten Parametern, die insbesondere auf ihre Dynamik untersucht worden sind. So konnten einige Patient:innen nicht in die jeweiligen Analysen einbezogen werden. Dies könnte den Ergebnissen eine falsche Tendenz aufzeigen. Es muss jedoch erwähnt werden, dass es aufwändig ist, ein Patientenkollektiv zu rekrutieren, das sich mit kardiogenem Schock präsentiert. Diese sind zudem meistens aufgrund verschiedener Komorbiditäten schwer erkrankt, sodass die durchzuführende Analyse erschwert ist.

Da insbesondere der Fokus dieser Arbeit auf der Sepsisentwicklung unter Impella-Therapie und der Einfluss dessen auf die Hämodynamik liegt, wurden andere Parameter, die für die Komplikationsrate verantwortlich sein könnten, nicht berücksichtigt. Hierzu zählen zum Beispiel die genauere Betrachtung einer Anämie, die weiterhin in Ätiologie, Therapie und Komplikation untersucht werden kann.

In Hinblick auf die Prüfung der Temperaturunterschiede der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe wurde ebenfalls nicht die therapeutische Hypothermie berücksichtigt. Dies kann ebenfalls zu einer zusätzlichen Fehlerquelle beitragen.

Auch die oben geschilderte Signifikanz des Thrombozytenabfalls unter Sepsis wurde nicht in Hinblick auf das Vorliegen einer möglichen Heparin-induzierten-Thrombozytopenie untersucht.

Für eine zielgerichtetere Aussagekraft ist es zudem nötig eine klinische Studie mit einer Kontroll-Gruppe zu etablieren, die dann ggf. mit einem anderen linksventrikulären Unterstützungssystem therapiert wird. In dieser Studie könnte auch auf die Art und Weise der Antibiotika, dessen Nebenwirkungen, sowie das Erregerspektrum eingegangen werden, um eine zielgerichtete und nebenwirkungsärmere Therapie mit der Impella-Katheterpumpe zu ermöglichen.

## 5. Zusammenfassung

Die hier dargestellte Arbeit befasst sich mit der Hypothese, dass die Entwicklung einer Sepsis unter Impella-Therapie zu einer signifikanten Erhöhung der 30-Tages- und Ein-Jahres-Mortalität führt. Dies konnte bestätigt werden: Patient:innen unter Impella-Therapie, bei denen es zu einer Sepsis-Entwicklung kommt, zeigen eine signifikant höhere 30-Tages-Mortalität sowie eine signifikant höhere 1-Jahres-Mortalität. Letztere kann auch durch das Vergleichskollektiv bestätigt werden. Grundsätzlich zeigen auch Sepsis-spezifische Parameter signifikante Unterschiede zwischen der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe (erhöhter SOFA-Score, beträchtlich elevierte Infektparameter, sowie eine erniedrigte Thrombozyten- und Erythrozyten-Anzahl und ein erniedrigter mittlerer arterieller Blutdruck). Insbesondere ein pulmonaler und bakteriämischer Fokus kann in der Sepsis-Gruppe nachgewiesen werden, auch wenn es einen nicht-signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl an Intubationen und Beatmungen gibt. Die Sepsis-Gruppe zeigt einen signifikant höheren Gebrauch an Reserve- und Breitspektrum-Antibiotika. Auch eine in den ersten 12 Stunden bestehende eingeschränkte Nierenfunktion und die vermehrte Notwendigkeit einer Dialyse kann zwischen Gruppen der Sepsisentwicklung dargestellt werden. Bezüglich kardialer Biomarker, der linksventrikulären Pumpfunktion oder einer Reanimation lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Für die Praxis hieße das Folgendes: Bei Patient:innen im kardiogenen Schock und Impella-Implantation gilt es eine Sepsis-Entwicklung zu vermeiden. Dies kann durch kritische Indikationsstellung einer Intubation, frühere Reaktion auf beginnende Elevation der Nierenfunktionsparameter, tägliche Bestimmung des SOFA-Scores, um auf kurzzeitige Verschlechterungen reagieren zu können, regelmäßige Kontrollen implantierter Katheter zum Ausschluss einer Infektion (in Hinblick auf eine Bakteriämie) und tägliche Evaluation der Notwendigkeit einer Breitspektrum-Antibiotika-Therapie. Dafür müssen jedoch mehr Parameter zu regelmäßigen Kontrollen herangezogen werden. Das hieße, dass ab Implantation der Impella eine regelmäßige (z. B. tägliche) Bestimmung des Procalcitonins zur PCT-gesteuerten Antibiotika-Therapie in Kombination mit täglichen PiCCO-Messungen, Asservation von Blutkulturen, Urinkulturen oder anderem Material gewährleistet werden muss, um eine Sepsis frühstmöglich zu

identifizieren und eine unnötige antibiotische Therapie(-dauer) entsprechend des antibiotic stewardships zu vermeiden.

Die dargestellten Ergebnisse geben jedoch lediglich Hinweise auf das Verhalten in einer größeren Population und können für eine Übertragung auf größere Populationen nicht hinreichend genutzt werden. Dies beruht insbesondere auf der unzureichenden Dokumentation und anderen Einflussfaktoren, die nicht weitergehend untersucht worden sind (s.o.).

## 6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Darstellung der Verteilung zwischen der Sepsis- (26 Patient:innen) und der Nicht-Sepsis-Gruppe (12 Patient:innen) bezüglich des Aufweisens eines Infektfokusses, bzw. der Antibiotikagabe und – Dauer **33**
- Abbildung 2:** Darstellung der Verteilung zwischen der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe bezüglich der Verwendung verschiedener Antibiotika **34**
- Abbildung 3:** Darstellung der Kreatinin- und GFR-Werte nach 12- und 24 Stunden im Vergleich **38**
- Abbildung 4:** Darstellung der Kreatinin- und GFR-Werte im zeitlichen Verlauf **39**
- Abbildung 5:** Darstellung der 30-Tages-Mortalität, der Ein-Jahres-Mortalität, der Dauer der Implantation der Impella, sowie der Dauer der Hospitalisierung unter Impella-Therapie im Vergleich der Sepsis- (26 Patienten) und Nicht-Sepsis-Gruppe (12 Patienten) der kleineren Kohorte **43**
- Abbildung 6:** Darstellung des Überlebens der Sepsis- (26 Patient:innen) und Nicht-Sepsis-Gruppe (12 Patient:innen) im Verlauf über die Zeit **44**

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> SOFA-Score	<b>16</b>
<b>Tabelle 2:</b> Kriterien der Sepsis- und Nicht-Sepsis-Gruppe	<b>23</b>
<b>Tabelle 3:</b> Kriterien der Sepsis-vor- und -nach-Impella-Gruppe	<b>24</b>
<b>Tabelle 4:</b> Kriterien der großen Kohorte	<b>25</b>
<b>Tabelle 5:</b> Sepsis-Parameter im Vergleich der Sepsis und Nicht-Sepsis-Gruppe	<b>29</b>
<b>Tabelle 6:</b> Sepsis-Parameter im Vergleich der Sepsis-vor und -nachher-Gruppe	<b>30</b>

## 8. Literaturverzeichnis

Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Kardiologie* 2017; 11: 272–284

Allyn J, Ferdynus C, Lo Pinto H, Bouchet B, Persichini R, Vandroux D, Puech B, Allou N. Complication patterns in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit: Multiple correspondence analysis and hierarchical ascendant classification. *PloS one* 2018; 13: e0203643

Aoyama N, Imai H, Kurosawa T, Fukuda N, Moriguchi M, Nishinari M, Nishii M, Kono K, Soma K, Izumi T. Therapeutic strategy using extracorporeal life support, including appropriate indication, management, limitation and timing of switch to ventricular assist device in patients with acute myocardial infarction. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs* 2014; 17: 33–41

Atkinson TM, Ohman EM, O'Neill WW, Rab T, Cigarroa JE. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 871–883

Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2020; 24: 239

Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *British Journal of Pharmacology* 2012; 165: 2015-2033

Baumann S, Werner N, Ibrahim K, Westenfeld R, Al-Rashid F, Sinning J-M, Westermann D, Schäfer A, Karatolios K, Bauer T, Becher T, Akin I. Indication and short-term clinical outcomes of high-risk percutaneous coronary intervention with microaxial Impella® pump:

results from the German Impella® registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2018; 107: 653–657

Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *The Lancet* 2022; 399: 1347-1358

Bochaton T, Huot L, Elbaz M, Delmas C, Aissaoui N, Farhat F, Mewton N, Bonnefoy E. Mechanical circulatory support with the Impella® LP5.0 pump and an intra-aortic balloon pump for cardiogenic shock in acute myocardial infarction: The IMPELLA-STIC randomized study. *Archives of cardiovascular diseases* 2020; 113: 237–243

Bonacchi M, Harmelin G, Peris A, Sani G. A novel strategy to improve systemic oxygenation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the “χ-configuration”. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 142: 1197–1204

Bouma W, Wijdh-den Hamer IJ, Klinkenberg TJ, Kuijpers M, Bijleveld A, van der Horst ICC, Erasmus ME, Gorman JH, Gorman RC, Mariani MA. Mitral valve repair for post-myocardial infarction papillary muscle rupture. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44:1063-1069

Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, Demiselle J, Agerstrand C, Montero S, Schmidt M, Luyt C-E, Lebreton G, Hékimian G, Flecher E, Zogheib E, Levy B, Slutsky A, Brodie D, Asfar P, Combes A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *The Lancet* 2020; 396: 545-552

Burzotta F, Trani C, Doshi SN, Townend J, van Geuns RJ, Hunziker P, Schieffer B, Karatolios K, Møller JE, Ribichini FL, Schäfer A, Henriques JPS. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *International journal of cardiology* 2015; 201: 684–691

Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Gimenez MR, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2023; 44: 3720-3826

Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva anesthesiologica* 2006; 72: 69–80

Chehab O, Morsi RZ, Kanj A, Rachwan RJ, Pahuja M, Mansour S, Tabaja H, Ahmad U, Zein SE, Raad M, Saker A, Alvarez P, Briasoulis A. Incidence and clinical outcomes of nosocomial infections in patients presenting with STEMI complicated by cardiogenic shock in the United States. *Heart & lung : the journal of critical care* 2020; 49: 716–723

Cheng JM, Uil CA den, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European heart journal* 2009; 30: 2102–2108

Circulation. Hemodynamic Studies of Patients with Myocardial Infarction. Verfügbar unter <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.9.3.352> (Zugriffsdatum: 10.07.2022)

Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bathelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Najafov R, Stelmashok VI, Claeys M, Kusljagic Z, Gatzov PM, Skoric B, Panayi G, Mates M, Sorensen R, Shokry K, Marandi T, Kajander OA, Commeau P, Aladashvili A, Massberg S, Nikas D, Becker D, Gudmundsdottir IJ, Peace AJ, Beigel R, Indolfi C, Aidargaliyeva N, Elezi S, Beishenkulov M, Maca A, Gustiene O, Degrell P, Maempel AC, Ivanov V, DAMman P, Kedev S, Steigen TK, Legutko J, Morais J, Vinereanu D, Duplyakov D, Zavatta M, Pavlovic M, Orban M,

Bunc M, Ibanez B, Hofmann R, Gaemperli O, Marjeh YB, Addad F, Tutar E, Parkhomenko A, Karia N. *European Heart Journal* 2021; 42: 1289-1367

Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, Henriques JPS, Claessen BE, Dixon SR, Massaro JM, Palacios I, Popma JJ, Ohman M, Stone GW, O'Neill WW. Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *The American journal of cardiology* 2014; 113: 222–228

De Jong E, von Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Bokelman Otten M, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Diseases* 2016; 16: 819-827

Dellas C. In: Elsevier Urban & Fischer, ed. *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. München: Elsevier GmbH, 2014: 31-33

Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. 2018. Unterstützungssysteme: Kleinste Herzpumpe schafft zeitweise Entlastung. Verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/202163/Unterstuetzungssysteme-Kleinste-Herzpumpe-schafft-zeitweise-Entlastung> (Zugriffsdatum: 08.07.2022)

DesJardin JT, Teerlink JR. Inotropic therapies in heart failure and cardiogenic shock: an educational review. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2021; 10: 676-686

Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Hormone research in paediatrics* 2012; 77: 69–84

Dixon SR, Henriques JPS, Mauri L, Sjaauw K, Civitello A, Kar B, Loyalka P, Resnic FS, Teirstein P, Makkar R, Palacios IF, Collins M, Moses J, Benali K, O'Neill WW. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. *JACC. Cardiovascular interventions* 2009; 2: 91–96

Dyar OL, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship?. *Clinical Microbiology Infection* 2017; 793-798

Feistritzer HJ, Jobs A, de Waha-Thiele S, Eitel I, Freund A, Abdel-Wahab M, Desch S, Thiele H. Multivessel versus culprit-only PCI in STEMI patients with multivessel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Research in Cardiology* 2020; 109: 1381-1391

Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2017; 38: 2459-2472

Fiorelli F, Panoulas V. Impella as unloading strategy during VA-ECMO: systematic review and meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2021; 22: 1503-1511

Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, Allegranzi B, Reinhart K. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis:

results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2020; 46: 1552-1562

Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit : Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2022; 117: 264–268

Foley ED, Diaz R, Castresana MR. Prolonged circulatory support with an Impella assist device in the management of cardiogenic shock associated with takotsubo syndrome, severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *SAGE open medical case reports* 2017; 5: 2050313X17741013

Franzone A, Taniwaki M, Rigamonti F, Heg D, Piccolo R, Roffi M, Tüller D, Muller O, Vuillomenet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, Jüni P, Windecker S, Pilgrim T. Angiographic complexity of coronary artery disease according to SYNTAX score and clinical outcomes after revascularization with newer-generation drug-eluting stents:a substudy of the BIOSCIENCE trial. *EuroIntervention* 2016; 12(5): e595-604

Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, Albat B, Colson P. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Critical care (London, England)* 2015; 19: 363

George P, Srivastava MC, Ludmir J, Reed RM, Tewelde SZ, Gupta A, McCurdy MT. Augmenting Function for Infarction from Infection: Impella 2.5 for Ischemic Cardiogenic Shock Complicating Sepsis. *Case reports in cardiology* 2017; 2017: 8407530

Glazier JJ, Kaki A. The Impella Device: Historical Background, Clinical Applications and Future Directions. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc* 2019; 28: 118–123

Goldstein DJ, Naftel D, Holman W, Bellumkonda L, Pamboukian SV, Pagani FD, Kirklin J. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: clinical outcomes. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012; 31: 1151–1157

Gonuguntla, K., Patil, S., Cowden, R.G. *et al.* Predictors of in-hospital mortality in patients with left ventricular assist device. *Ir J Med Sci* **189**, 1275–1281 (2020).  
<https://doi.org/10.1007/s11845-020-02246-y>

Grzesk G, Wolowiec L, Rogowicz D, Gilewski W, Kowalkowska M, Banach J, Hertmanowski W, Dobosiewicz M. The importance of pharmacokinetics, pharmacodynamic and repetitive use of levosimendan. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022; 153: 1-7

Hornik CP, Yogev R, Mourani PM, Watt KM, Sullivan JE, Atz AM, Speicher D, Al-Uzri A, Adu-Darko M, Payne EH, Gelber CE, Lin S, Harper B, Melloni C, Cohen-Wolkowicz, Gonzalez D. Population Pharmacokinetics of Milrinone in Infants, Children, and Adolescents 2019; 59: 1606-1619

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2018; 39: 119–177

Jabbari R, Engstrom T, Glinge C, Risgaard B, Jabbari J, Winkel BG, Terkelsen CJ, Tilsted HH, Jensen LO, Hougaard M, Chiuve SE, Pedersen F, Svendsen JH, Haunso S, Albert CM, Tfelt-Hansen J. Incidence and Risk Factors of Ventricular Fibrillation Before Primary Angioplasty in Patients With First ST-Elevation Myocardial Infarction: A Nationwide Study in Denmark. *Journal of American Heart Association* 2015; 4: 1-12

Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2015; 20: 249-260

Jiang Y, Jiang F-Q, Kong F, An M-M, Jin B-B, Da Cao, Gong P. Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study. *Annals of intensive care* 2019; 9: 67

Johannsen L, Mahabadi AA, Totzeck M, Krueger A, Jánosi RA, Rassaf T, Al-Rashid F. Access site complications following Impella-supported high-risk percutaneous coronary interventions. *Scientific reports* 2019; 9: 17844

Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2011; 57: 169–176

Khorsandi M, Dougherty S, Sinclair A, Buchan K, MacLennan F, Bouamra O, Curry P, Zamvar V, Berg G, Al-Attar N. A 20-year multicentre outcome analysis of salvage mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic surgery* 2016; 11: 151

Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB, Ghafourian K, Yancy CW. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Current cardiology reviews* 2019; 15: 102–113

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* 2020; 41: 407–477

Kolte D, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S, Jain D, Gotsis W, Ahmed A, Frishman WH, Fonarow GC. Trends in Incidence, Management, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating ST-Elevation Myocardial Infarction in the United States. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3: 1-17

Kolte D, Sardar P, Khera S, Zeymer U, Thiele H, Hochadel M, Radovanovic D, Erne P, Hambraeus K, James S, Claessen BE, Henriques JPS, Mylotte D, Garot P, Aronow WS, Owan T, Jain D, Panza JA, Frishman WH, Fonarow GC, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD. Culprit Vessel–Only Versus Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Cardiogenic Shock Complicating ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2017; 10: 1-12

Kovacic JC, Kini A, Banerjee S, Dangas G, Massaro J, Mehran R, Popma J, O'Neill WW, Sharma SK. Patients with 3-vessel coronary artery disease and impaired ventricular function undergoing PCI with Impella 2.5 hemodynamic support have improved 90-day outcomes compared to intra-aortic balloon pump: a sub-study of the PROTECT II trial. *Journal of interventional cardiology* 2015; 28: 32–40

Kuhtz-Buschbeck JP, Drake-Holland A, Noble MIM, Lohff B, Schaefer J. Rediscovery of Otto Frank's contribution to science. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2018; 119: 96–103

Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, Windecker S, Bergmann MW, Klingenberg R, Lüscher TF, Haude M, Rulands D, Butter C, Ullman B, Hellgren L, Modena MG, Pedrazzini G, Henriques JPS, Figulla HR, Ferrari M. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circulation. Heart failure* 2013; 6: 23–30

Lee SM, Kim SE, Kim EB, Jeong HJ, Son YK, An WS. Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLoS one* 2015; 10: e0145181

Lemaire A, Anderson MB, Lee LY, Scholz P, Prendergast T, Goodman A, Lozano AM, Spotnitz A, Batsides G. The Impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 97: 133–138

Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, Quenot J-P, Kimmoun A, Cariou A, Lassus J, Harjola V-P, Meziani F, Louis G, Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Mebazaa A, Vignon P. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2018a; 72: 173–182

Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and Safety of the Impella 5.0 as a Bridge to Cardiac Transplantation or Durable Left Ventricular Assist Device. *The American journal of cardiology* 2016; 117: 1622–1628

Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Pina IL, Rockhold FW, Elghamaz A, Lopez-Sendon JL, Farsky PS, Chernyavskiy AM, Diaz A, Phaneuf D, De Belder MA, Ma Y, Guzman LA, Khouri M, Sionis A, Hausenloy DJ, Doerr R, Selvanayagam JB, Maggioni AP, Hochman JS, Maron DJ. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2020; 142: 1725-1735

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020; 41: 111-188

Maini B, Naidu SS, Mulukutla S, Kleiman N, Schreiber T, Wohns D, Dixon S, Rihal C, Dave R, O'Neill W. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: the USpella Registry. *Catheterization and*

cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2012; 80: 717–725

Malay MB, Ashton RC, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *The Journal of trauma* 1999; 47: 699-703; discussion 703-5  
Maniuc O, Salinger T, Anders F, Müntze J, Liu D, Hu K, Ertl G, Frantz S, Nordbeck P. Impella CP use in patients with non-ischaemic cardiogenic shock. *ESC heart failure* 2019; 6: 863–866

Monteagudo Vela M, Simon A, Riesgo Gil F, Rosenberg A, Dalby M, Kabir T, García Saez D, Panoulas V. Clinical Indications of IMPELLA Short-Term Mechanical Circulatory Support in a Tertiary Centre. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2020; 21: 629–637

Mylotte D, Morice MC, Eltchaninoff H, Garot J, Louvard Y, Lefevre T, Garot P. Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction, Resuscitated Cardiac Arrest, and Cardiogenic Shock. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions* 2013; 6: 115-125

O'Horo JC, Abu Saleh OM, Stulak JM, Wilhelm MP, Baddour LM, Rizwan Sohail M. Left Ventricular Assist Device Infections: A Systematic Review. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2018; 64: 287–294

O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavík V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012; 126: 1717–1727

O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DHW, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B, Ohman EM. 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; 27: 1–11

Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, Winter RJ de, Piek JJ, Lagrand WK, Mol BAJM de, Tijssen JGP, Henriques JPS. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69: 278–287

Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engström AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, Mol BAJM de, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2016; 42: 1922–1934

Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, Vigano M, Pavie A. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2007; 26: 219–229

Patel CB, Blue L, Cagliostro B, Bailey SH, Entwistle JW, John R, Thohan V, Cleveland JC, Goldstein DJ, Uriel N, Su X, Somo SI, Sood P, Mehra MR. Left ventricular assist systems and infection-related outcomes: A comprehensive analysis of the MOMENTUM 3 trial. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2020; 39: 774–781

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Gleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2016; 37:2129-2200

Purnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2012; 125: 476-490

Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open*.2020;3(4):e202899.

Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: e7-e26

Rios SA, Bravo CA, Weinreich M, Olmedo W, Villablanca P, Villela MA, Ramakrishna H, Hirji S, Robles OA, Mahato P, Glud C, Bhatt DL, Jorde UP. Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis Comparing Percutaneous Ventricular Assist Devices Versus Intra-Aortic Balloon Pump During High-Risk Percutaneous Coronary Intervention or Cardiogenic Shock. *The American journal of cardiology* 2018; 122: 1330–1338

Robert Koch-Institut. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut) 2017

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016; 37: 267-315

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 200–211

Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kissoon N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2021; 42: 59-77

Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, Salarifar M, Poorhosseini H, Nematipour E. The SYNTAX Score Can Predict Major Adverse Cardiac Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association* 2014; 15: 99–105

Saku K, Kakino T, Arimura T, Sunagawa G, Nishikawa T, Sakamoto T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K. Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs. *Circulation. Heart failure* 2018; 11: e004397

Schampaert S, van't Veer M, van de Vosse FN, Pijls NHJ, Mol BA de, Rutten MCM. In vitro comparison of support capabilities of intra-aortic balloon pump and Impella 2.5 left percutaneous. *Artificial organs* 2011; 35: 893–901

Schäfer A, Westenfeld R, Sieweke JT, Zietzer A, Wiora J, Masiero G, Sanchez Martinez C, Tarantini G, Werner N. Complete Revascularisation in Impella-Supported Infarct-

Related Cardiogenic Shock Patients Is Associated With Improved Mortality. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 1-10

Schibilsky D, Delmas C, Bonello L, Hunziker P. Cardioprotective shock management: monitoring and supportive therapies. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology* 2021; 23: A3-A9

Schibilsky D, Kruger T, Lausberg HF, Eisenlohr C, Haller C, Nemeth A, Schibilsky B, Haeberle H, Rosenberger P, Walker T, Schlensak C. Impella 5.0 as a Second-Line Mechanical Circulatory Support Strategy After Extracorporeal Life Support. *Artificial organs* 2016; 40: 909–916

Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning J-M, Pappalardo F, Pieri M, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Westenfeld R, Horn P, Pauschinger M, Eckner D, Twerenbold R, Nordbeck P, Salinger T, Abel P, Empen K, Busch MC, Felix SB, Sieweke J-T, Møller JE, Pareek N, Hill J, MacCarthy P, Bergmann MW, Henriques JPS, Möbius-Winkler S, Schulze PC, Ouarrak T, Zeymer U, Schneider S, Blankenberg S, Thiele H, Schäfer A, Westermann D. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation* 2019; 139: 1249–1258

Schwarz B, Abdel-Wahab M, Robinson DR, Richardt G. Unabhängige Prädiktoren für Mortalität bei IABP-unterstützter primärer Koronarintervention im akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016; 111: 715–722

Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein A-P, van Dyck N, Mack M, Holmes D, Feldman T, Morice M-C, Colombo A, Bass E, Leadley K, Dawkins KD, van Es G-A, Morel M-AM, Mohr FW. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2009; 5: 50–56

Shamekhi J, Pütz A, Zimmer S, Tiyerili V, Mellert F, Welz A, Fimmers R, Grube E, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. Impact of Hemodynamic Support on Outcome in Patients

Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology* 2019; 124: 20-30

Sieweke JT, Berliner D, Tongers J, Napp LC, Flierl U, Zauner F, Bauersachs J, Schäfer A. Mortality in patients with cardiogenic shock treated with the Impella CP microaxial pump for isolated left ventricular failure. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2020; 9: 138-148

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810

Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe A-C, Scherner M, Madershahian N, Choi Y-H, Wahlers T. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *The Journal of surgical research* 2013; 181: e47-55

Statistisches Bundesamt. Zahl der Todesfälle im Jahr 2021 7% aller Todesfälle gehen auf COVID-19 zurück. Verfügbar unter [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22\\_544\\_23211.html#:~:text=Die%20Zahl%20der%2071%20331,2](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_544_23211.html#:~:text=Die%20Zahl%20der%2071%20331,2) (Zugriffsdatum: 03.09.2023)

Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M, Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *Journal of American College of Cardiology* 2016; 67: 1674-1683

Stulak JM, Maltais S, Cowger J, Joyce LD, Daly RC, Park SJ, Aaronson KD, Pagani FD. Prevention of percutaneous driveline infection after left ventricular assist device

implantation: prophylactic antibiotics are not necessary. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2013; 59: 570–574

Szarpak L, Szwed P, Gasecka A, Rafique Z, Pruc M, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Milrinone or dobutamine in patients with heart failure: evidence from meta-analysis. *ESC Heart Failure* 2022; 9: 2049-2050

Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, Spinar J, Parissis J, Banaszewski M, Silva Cardoso J, Carubelli V, Di Somma S, Mebazaa A, Harjola V-P. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Critical care (London, England)* 2016; 20: 208

Tattevin P, Flécher E, Auffret V, Leclercq C, Boulé S, Vincentelli A, Dambrin C, Delmas C, Barandon L, Veniard V, Kindo M, Cardi T, Gaudard P, Rouvière P, Sénage T, Jacob N, Defaye P, Chavanon O, Verdonk C, Para M, Pelcé E, Gariboldi V, Pozzi M, Grinberg D, Savouré A, Litzler P-Y, Babatasi G, Belin A, Garnier F, Bielefeld M, Hamon D, Lellouche N, Bernard L, Bourguignon T, Eschalier R, D'Ostrevy N, Jouan J, Varlet E, Vanhuyse F, Blangy H, Martins RP, Galand V. Risk factors and prognostic impact of left ventricular assist device-associated infections. *American heart journal* 2019; 214: 69–76

The Relationship of the Degree of Coronary Atherosclerosis with Age, in Men. Verfügbar unter <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.1.4.645> (Zugriffsdatum: 10.07.2022)

The top 10 causes of death. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Zugriffsdatum: 08.07.2022)

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*; 40: 2671-2683

Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, Lehmann R, Eitel I, Graf T, Seidler T, Schuster A, Skurk C, Duerschmied D, Clemmensen P, Hennersdorf M, Fichtlscherer S, Voigt I, Seyfarth M, John S, Ewen S, Linke A, Tigges E, Nordbeck P, Bruch L, Jung C, Franz J, Lauten P, Goslar T, Feistritzer HJ, Pöss J, Kirchhof E, Ouarrak T, Schneider S, Desch S, Freund A. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *The New England Journal of Medicine* 2023; 389: 1286-1297

Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1287–1296

Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann F-J, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Böhm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, Waha-Thiele S de. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation* 2019; 139: 395–403

Tschöpe C, van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *Journal of cardiovascular translational research* 2019; 12: 116–123

Valchanov K, Krishnan U, Hoole SP, Davies WR, Pettit S, Jones N, Parmar J, Catarino P, Osman M, Berman M. COVID-19 patient with coronary thrombosis supported with ECMO and Impella 5.0 ventricular assist device: a case report. *European heart journal. Case reports* 2020; 4: 1–6

Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S,

Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomized multicentre trial. *The Lancet* 2015; 385: 2465-2476

Vincent J-L. Understanding cardiac output. *Critical care (London, England)* 2008; 12: 174  
Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021; 42:3227-3337

Werdan K, Boeken U, Briegel MJ, Buerke M, Geppert A, Janssens U, Kelm M, Michels G, Pilarczyk K, Schlitt A, Thiele H, Willems S, Zeymer U, Zwißler B, Delle-Karth G, Ferrari M, Figulla H, Heller A, Hindricks G, Pichler-Cetin E, Pieske BM, Prondzinsky R, Thielmann M, Bauersachs J, Kopp I, Ruß M. Kurzversion der 2. Auflage der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie „Infarkt-bedingter Kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“. *Kardiologie* 2020; 14: 364–395

Wernly B, Seelmaier C, Leistner D, Stähli BE, Pretsch I, Lichtenauer M, Jung C, Hoppe UC, Landmesser U, Thiele H, Lauten A. Mechanical circulatory support with Impella versus intra-aortic balloon pump or medical treatment in cardiogenic shock-a critical appraisal of current data. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2019; 108: 1249–1257

Wernly B, Karami M, Engström EA, Windecker S, Hunziker L, Lüscher TF, Henriques JP, Ferrari MW, Binnebößel S, Masyuk M, Niederseer D, Abel P, Fuernau G, Franz M, Kelm M, Busch MC, Felix SB, Thiele H, Lauten A, Jung C. Impella versus extracorporeal life

support in cardiogenic shock: a propensity score adjusted analysis. *ESC Heart Failure* 2021; 8: 953-961

Wiemer M, Schäufele T, Schmitz T, Hoffmann S, Comberg T, Eggebrecht H, Langer C. Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis. *Kardiologe* 2018; 12: 268–276

Wong ASK, Sin SWC. Short-term mechanical circulatory support (intra-aortic balloon pump, Impella, extracorporeal membrane oxygenation, TandemHeart): a review. *Annals of translational medicine* 2020; 8: 829

Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, Vries T de, Morel M-A, van Es G-A, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice M-C, Di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 272–277

Ye L, Zheng M, Chen Q, Li G, Deng W, Ke D. Effects of intra-aortic balloon counterpulsation pump on mortality of acute myocardial infarction. *PloS one* 2014; 9: e108356

Yuan L, Nie S-P. Efficacy of Intra-aortic Balloon Pump before versus after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cardiogenic Shock from ST-elevation Myocardial Infarction. *Chinese medical journal* 2016; 129: 1400–1405

Zaman S, Kovoov P. Sudden Cardiac Death Early After Myocardial Infarction. *Circulation* 2014; 129: 2426-2435

Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. *Deutsches Ärzteblatt international* 2011