

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Kumulative Habilitationsschrift:

Prävention und therapeutisches Management des kardiogenen Schocks

Zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

Dr. Dr. med. Enzo Lüsebrink

(2023)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Prävention des kardiogenen Schocks: Prozesse zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes	7
Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks I: Sicherheit, Effektivität und verfahrensspezifische Besonderheiten mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme ...	14
Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks II: Prävention, Diagnostik und Management schwerwiegender Komplikationen	38
Zusammenfassung und Ausblick	52
Verzeichnis der kumulativ zusammengefassten Publikationen	54
Literaturverzeichnis.....	58
Versicherung an Eides Statt	66
Danksagung.....	67

Einleitung

Der kardiogene Schock ist definiert als Zustand kritischer Endorganhypoperfusion aufgrund eines reduzierten kardialen Outputs [48]. Die etablierten Diagnosekriterien gemäß der European Society of Cardiology (ESC) umfassen: (1) systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 30 min oder Einsatz von Vasopressoren, um einen Blutdruck ≥ 90 mmHg zu generieren, (2) Lungenstauung oder erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke und (3) Anzeichen einer beeinträchtigten Organperfusion aufgrund einer primären kardialen Funktionsstörung mit mindestens einem der folgenden Kriterien: (a) veränderter Geisteszustand, (b) kalte, feuchte Haut, (c) Oligurie oder (d) erhöhtes Serumlaktat [13,36]. Die derzeit gültige Klassifikation des kardiogenen Schocks basiert auf einem Konsensus-Statement der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). Stadium A ist demnach definiert als *relevantes Risiko* für die Entwicklung eines kardiogenen Schocks, Stadium B bezeichnet den *beginnenden*, Stadium C den *klassischen*, Stadium D den sich *verschlechternden* kardiogenen Schock und Stadium E umfasst schließlich die sogenannten „*extremis*“. Stadium C wird durch eine relevante Hypoperfusion definiert, die Inotropika, Vasopressoren oder mechanische Kreislaufunterstützung erfordert. Stadium D impliziert, dass die in Stadium C getroffenen Maßnahmen nicht ausreichen, um Stabilität und adäquate Perfusion wiederherzustellen. In Stadium E erleidet der betroffene Patient einen Herzkreislaufstillstand mit fortlaufender Reanimation und/oder benötigt eine mechanische Kreislaufunterstützung mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO) [1,34].

Trotz intensiver Forschungsbemühungen in den vergangenen Jahrzehnten bleibt der kardiogene Schock auch heute noch einer der wesentlichen Mortalitätstreiber und eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. So stagniert die Gesamtmortalität in diesem Kollektiv im Gegensatz zu vielen anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nahezu unverändert im Bereich von

40-50% [33,47]. Daher ist es essentiell, neben einer Prävention des kardiogenen Schocks bestehende Therapieansätze sowie supportive Therapien kritisch zu hinterfragen bzw. evidenzbasiert zu optimieren und zugleich neue, effektive Therapiestrategien zu entwickeln, um Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung nachhaltig zu reduzieren.

Eine der effektivsten Formen der Prävention ist dabei die Verhinderung des Auftretens einer koronaren Herzerkrankung als pathoanatomisches Korrelat der häufigsten Ursache des kardiogenen Schocks, nämlich des akuten Myokardinfarkts. Die koronare Herzerkrankung bezeichnet einen pathologischen Prozess im Bereich der Koronararterien mit charakteristischer Akkumulation von arteriosklerotischen Plaques. Die Arteriosklerose wird dabei u.a. durch endotheliale Dysfunktion, inflammatorische Prozesse, oxidativen Stress, vaskuläres Remodeling und gestörten Lipidmetabolismus mit Veränderungen der extrazellulären Matrix vermittelt [8] und kann – z.B. aufgrund von akuten atherothrombotischen Ereignissen nach Plaqueruptur/-erosion – schließlich zum akuten Myokardinfarkt mit konsekutivem kardiogenem Schock führen [50].

Im ersten Kapitel dieser Habilitationsschrift werden molekulare sowie zelluläre Prozesse bei der Entstehung der arteriellen Thrombose und der koronaren Herzerkrankung fokussiert und die gewonnenen grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse zusammenfassend dargestellt. So wird unter besonderer Berücksichtigung der sog. Pathogen Recognition Receptors (PRR) zum einen der Erkenntnisgewinn bzgl. der Rolle des angeborenen Immunsystems, dessen Bedeutung für die Pathogenese der Atherosklerose trotz intensiver Forschungsbemühungen umstritten bleibt, dargelegt [5,7]. Zum anderen wird die Rolle der Retinoid-X-Rezeptoren als eine der wichtigsten Kernrezeptor-Familien [51] beleuchtet, da ebenso die RXR-abhängige Regulation von Thrombozytenfunktion und arterieller Thrombose bis heute unzureichend verstanden ist

[4]. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse kann als Grundlage für die Verbesserung bestehender sowie der Entwicklung neuer Präventions- und Therapiestrategien dienen.

Hinsichtlich des therapeutischen Managements des kardiogenen Schocks haben mechanische Kreislaufunterstützungssysteme in den vergangenen Jahren eine stetig wachsende Bedeutung erlangt. Hierbei wurde der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) über lange Zeit hinweg ein hoher Stellenwert beigemessen. Schlussendlich konnte in der randomisiert kontrollierten IABP-SHOCK II-Studie jedoch keine Mortalitätsverbesserung durch zusätzliche Anwendung der IABP bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock nachgewiesen werden [49], so dass deren Empfehlungsgrad in diesem Anwendungsszenario in den jüngsten ESC-Richtlinien folgerichtig auf Grad IIIB zurückgestuft worden ist [35]. Mit der daraufhin stark rückläufigen Nutzung der IABP kam es wiederum zu einem deutlichen Anstieg der Verwendung invasiverer mechanischer Unterstützungsverfahren, allen voran dem Impella-System und der VA-ECMO. Die Impella-Pumpe ist eine perkutane transvalvuläre Mikroaxialpumpe, basierend auf dem Prinzip einer rotierenden archimedischen Schraube, die Blut entweder vom linken Ventrikel über die Aortenklappe in die aufsteigende Aorta oder aber – im Fall der rechtsventrikulären Unterstützung – von der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie pumpt [44]. Bei der VA-ECMO leitet die zuführende Kanüle, die im Regelfall über die Femoralvene unterhalb des rechten Vorhofs platziert wird, das venöse Blut, angetrieben durch eine Zentrifugalpumpe, in den Oxygenator, wo es oxygeniert und decarboxyliert und anschließend über die zuführende Kanüle, die zumeist in der A. iliaca communis liegt, wieder in den Kreislauf des Patienten zurückgeführt wird [10]. Datengrundlage und Evidenz hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der Anwendung dieser mechanischen Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock sind jedoch unverändert unzureichend.

Im zweiten Kapitel der vorliegenden Habilitationsschrift werden die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Sicherheit, Effektivität und verfahrensspezifischer Besonderheiten soeben genannter mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme im Patientenkollektiv des kardiogenen Schocks diskutiert. Dies umfasst zum einen den Einfluss auf Mortalität und neurologisches Outcome sowie die inhärenten Fallstricke dieser Systeme, zum anderen deren therapeutisches Management. Schwerpunkte liegen dabei vornehmlich auf der (1) Prävention und Behandlung von pulmonaler Kongestion bei Patienten im kardiogenen Schock mit VA-ECMO Therapie, der (2) linksventrikulären Entlastung oder Dekompression (sog. LV-Unloading oder LV-Venting) im Rahmen der VA-ECMO Therapie, der (3) VA-ECMO Behandlung spezieller Patientenkollektive, wie z.B. Patienten mit Rechtsherzversagen, der (4) begleitenden Sedierung von Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne VA-ECMO Therapie, dem (5) Weaning von VA-ECMO Patienten einschließlich supportiver Therapien wie der perkutanen Dilatationstracheotomie, z.B. bei Langzeitbeatmungserfordernis, und der (6) Dekanülierung unter besonderer Berücksichtigung neuartiger perkutaner Verschlusstechniken.

Im dritten Kapitel der Habilitationsschrift werden schließlich die gewonnenen Erkenntnisse zu Häufigkeit, Diagnostik, Therapie und Prävention besonders schwerwiegender Komplikationen bei Patienten im kardiogenen Schock mit und ohne mechanischem Kreislaufunterstützungssystem dargestellt, um hierdurch zur Verbesserung des Therapieerfolgs beizutragen. Dies umfasst insbesondere die (1) intrakranielle Blutung, die (2) Heparin-induzierte Thrombozytopenie, die (3) Perikardtamponade und den (4) hypoxischen Hirnschaden bzw. die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie.

Prävention des kardiogenen Schocks: Prozesse zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes

Die Atherosklerose als chronisch entzündliche Erkrankung ist u.a. durch Apoptose und Nekrose von Gefäßzellen wie z.B. Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Makrophagen gekennzeichnet. Hierbei führen Zellschädigungen im Bereich der Gefäßwand zur Freisetzung von endogenen Gefahrensignalen, sog. Gefahren-assoziierten molekularen Mustern (engl. danger-associated molecular patterns [DAMPs]), darunter Proteine, kleinere Moleküle und Nukleinsäuren. Diese DAMPs aktivieren Mustererkennungsrezeptoren (engl. pattern recognition receptors [PRRs]), die angeborene Immunmechanismen auslösen, um wiederum die Beseitigung von Detritus zu fördern und potenziell zytotoxische Substanzen zu neutralisieren [11]. Bereits 2016 konnten Krogmann/Lüsebrink et al. für einen dieser PRRs, nämlich Toll-like Rezeptor (TLR) 9 zeigen, dass die Stimulation von TLR9 mit dem TLR9-spezifischen Liganden CpG ODN 1826 (Oligonukleotide, die unmethylierte CpG (Cytidin-Phosphat-Guanosin)-Dinukleotide enthalten) die Regeneration des Endothels verschlechtert und die Entwicklung von Arteriosklerose in Mäusen befördert (**Abb. 1**) [15]. Auch im Fall von TLR7 konnten Krogmann/Lüsebrink et al. nachweisen, dass die systemische Stimulation von TLR7 zu einer verschlechterten Reendothelialisierung nach akuter Gefäßverletzung führt und u.a. mit der Produktion entzündungsfördernder Zytokine und erhöhten Spiegeln zirkulierender endothelialer Mikropartikel (EMPs) und Sca1/Flk1-positiver Zellen verbunden ist. Zudem führte die chronische TLR7-Stimulation in Apolipoprotein E-defizienten (ApoE^{-/-}) Mäusen zu einer erhöhten atherosklerotischen Plaquelast und erhöhten Spiegeln von Sauerstoffradikalen (engl. reactive oxygen species [ROS]) im Aortengewebe (**Abb. 2**) [14].

Der Absent-in-melanoma-2 (AIM2) Rezeptor ist ein PRR, der von Gefäßzellen exprimiert und auf das Erkennen von zytoplasmatischen Doppelsträngen (dsDNA) spezialisiert ist. Diesbezüg-

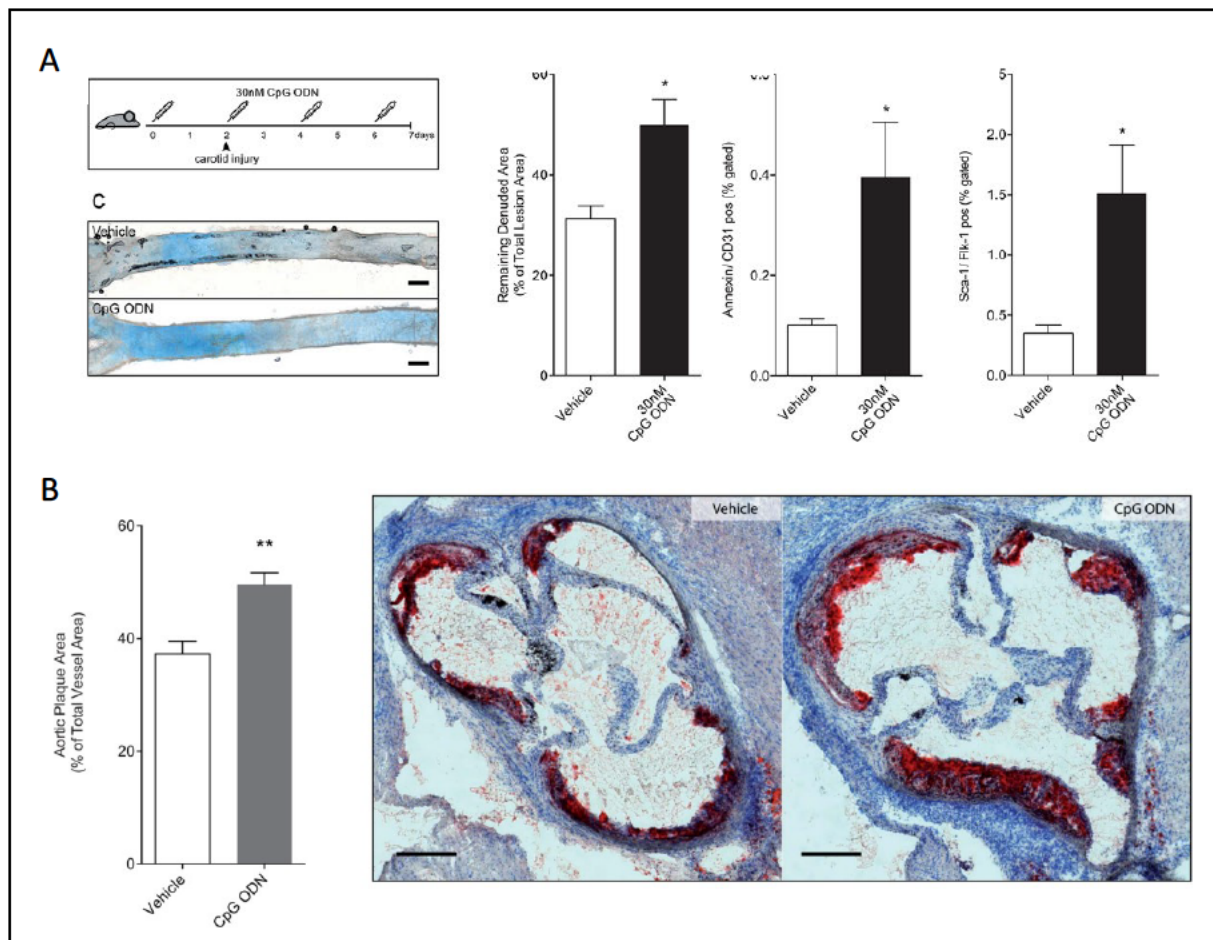


Abbildung 1. (A) Eine CpG-ODN-Stimulation in einem akuten Gefäßverletzungsmodell auf Basis einer elektrischen Denudation der linken Halsschlagader führte im Mausmodell zu einer im Vergleich zu Vehikel-Kontrollen deutlich eingeschränkten Reendothelialisierung. (B) Die chronische Stimulation von TLR9 in ApoE^{-/-}-Mäusen führte zu einer signifikanten Zunahme der atherosklerotischen Plaquelast im Vergleich zu Vehikel-behandelten Mäusen (modifiziert aus Krogmann/Lüsebrink et al. 2016 [15]).

lich konnten Lüsebrink et al. im Jahr 2020 zeigen, dass AIM2 als Regulator des Inflammasoms aktiv an der Atherogenese beteiligt ist. So konnte in einem Mausmodell mittels intravenöser Injektion von Poly dA:dT (einem AIM2 Liganden) eine signifikante Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induziert werden. Diese Zytokinfreisetzung führte u.a. zu einer signifikant verschlechterten Reendothelialisierung und einer Erhöhung der Anzahl zirkulierender EMPs nach akuter Denudation im Vergleich zur Vehikel-Behandlung. Zudem zeigte sich im chronischen Gefäßverletzungsmodell eine Zunahme der ROS-Produktion sowie der atherosklerotischen Plauebildung in ApoE^{-/-}-Mäusen. In AIM2 Knockout (AIM2^{-/-})-Mäusen beeinträchtigte die Behandlung mit Poly dA:dT die vaskuläre Reendothelialisierung

im Karotisarterien-Verletzungsmodell im Vergleich zu Vehikelkontrollen hingegen erwartungsgemäß nicht (Abb. 3) [18].

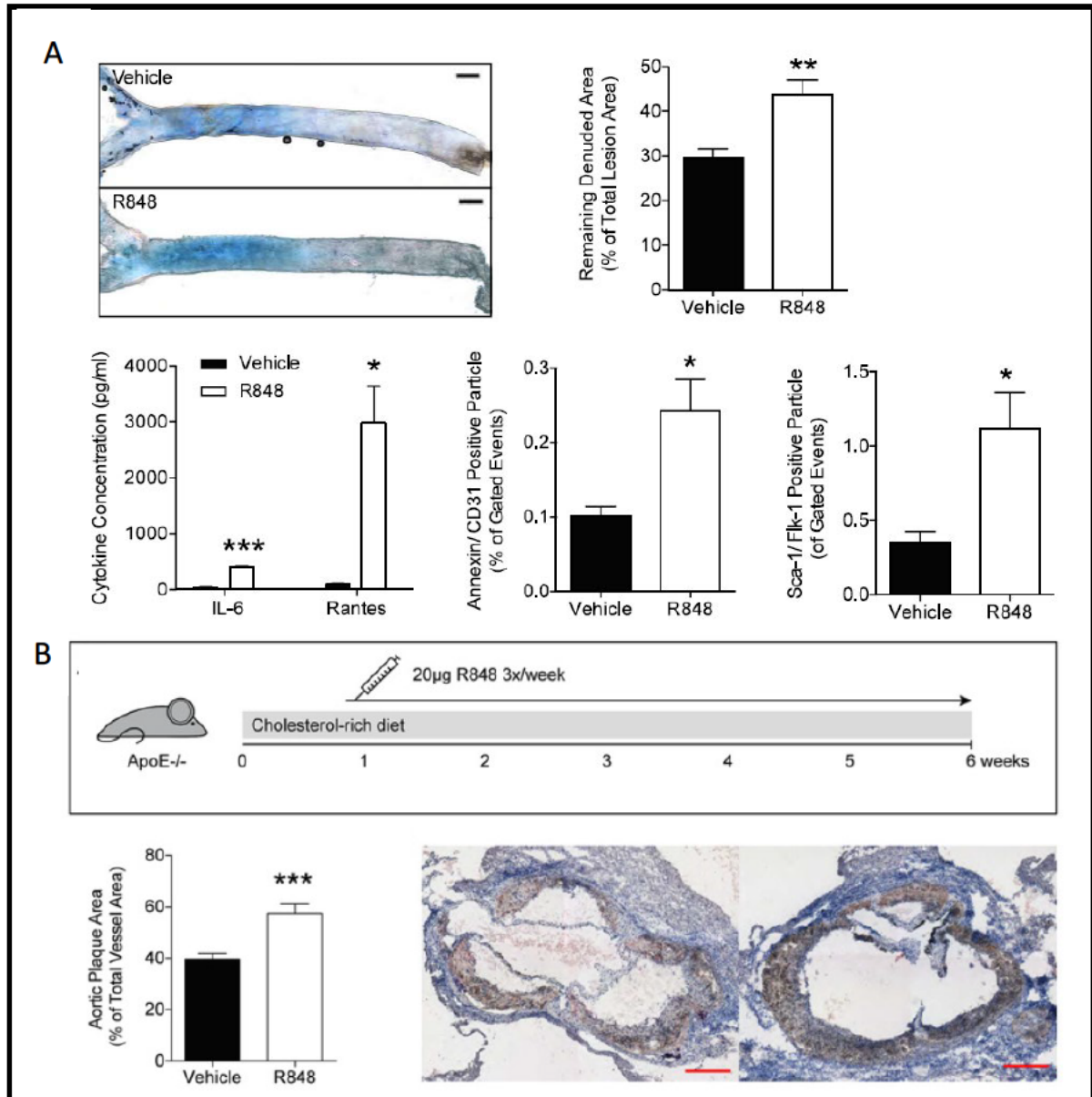


Abbildung 2. (A) Eine TLR7-Stimulation mittels R848 in einem akuten Gefäßverletzungsmodell auf Basis einer elektrischen Denudation der linken Halschlagader führte im Mausmodell zu einer im Vergleich zu Vehikel-Kontrollen deutlich eingeschränkten Reendothelialisierung. Zudem zeigten sich eine TLR7-induzierte systemische Entzündungsreaktion, gemessen durch Plasma-IL-6 und RANTES-Spiegel sowie signifikant erhöhte Spiegel zirkulierender EMPs und Sca1/Flk1-positiver endothelialer Vorläuferzellen. (B) Eine chronische TLR7-Stimulation in ApoE^{-/-}-Mäusen führte u.a. zu einer signifikanten Zunahme der atherosklerotischen Plaquelast im Vergleich zu den Kontrollmäusen (modifiziert aus Krogmann/Lüsebrink et al. 2016 [14]).

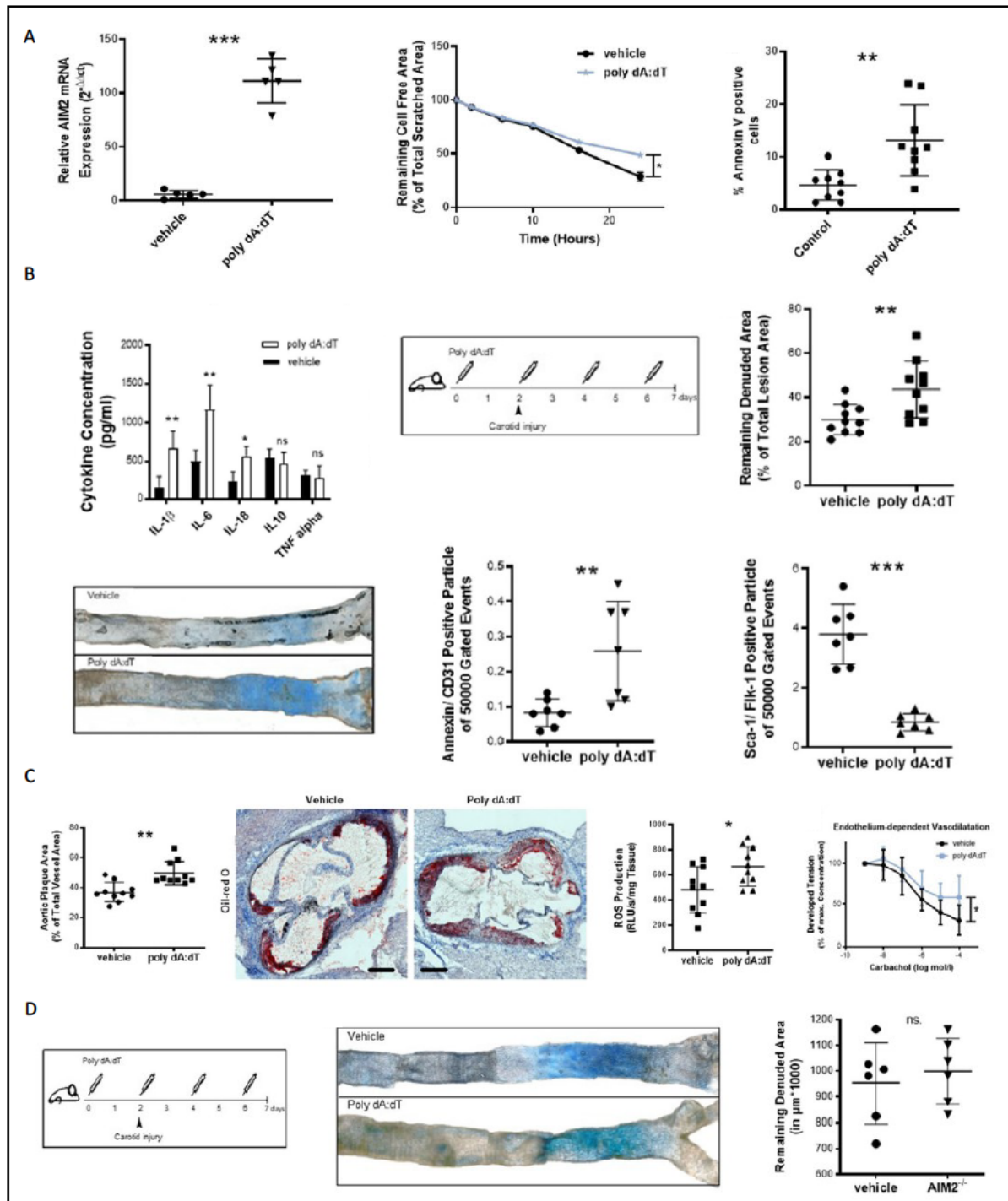


Abbildung 3. (A) AIM2-Stimulation in vitro: Signifikante Induktion der AIM2-mRNA-Expression in Endothelzellen menschlicher Koronararterien (HCAECs) im Vergleich zur Vehikelbehandlung und signifikant verschlechterte Reendothelialisierung in einem In-vitro-Scratch-Assay, wobei die verringerte Reendothelialisierung hauptsächlich auf eine signifikante Zunahme der Apoptose von HCAECs zurückgeführt werden konnte. (B) Akute Gefäßverletzung: Die Stimulation von AIM2 induzierte eine systemische Entzündungsreaktion, gemessen durch Plasmaspiegel von IL-1b, IL-6 und IL-18. Es waren eine signifikant verschlechterte vasculäre Reendothelialisierung in AIM2-stimulierten Mäusen im Vergleich zu Vehikelkontrollen sowie eine signifikant erhöhte Anzahl von EMPs und zirkulierenden sca-1/flk-1-positiven Zellen nachweisbar. (C) Chronische Gefäßverletzung: Poly dA:dT-

behandelte ApoE^{-/-}-Mäuse entwickelten signifikant größere atherosklerotische Plaques im Vergleich zu den Kontrolltieren und zeigten eine erhöhte vaskuläre ROS-Bildung. Zudem führte die AIM2-Stimulation zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Endothel-abhängigen Vasodilatation. (D) Akute Gefäßverletzung bei AIM2^{-/-}-Mäusen: Die Behandlung mit Poly dA:dT beeinträchtigte die vaskuläre Reendothelialisierung erwartungsgemäß nicht (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2020 [18]).

In einer weiteren Arbeit aus dem Kollektiv der grundlagenwissenschaftlichen Studien fokussierten Lüsebrink et al. die Retinoid-X-Rezeptor (RXR)-abhängige Regulation von Thrombozytenfunktion und arterieller Thrombose [31]. RXR-Rezeptoren bilden eine Familie von Kernrezeptoren, die eine entscheidende Rolle bei der Regulierung zahlreicher grundlegender biologischer Prozesse, einschließlich Zellproliferation, -differenzierung und -tod spielen. Frühere Studien hatten nahegelegt, dass die Behandlung mit RXR-Agonisten zur einer relevanten Abschwächung der Thrombozyten-Aktivierung führen könnte, jedoch blieben die zugrundeliegenden Mechanismen weitestgehend unverstanden und die Ergebnisse dieser Studien wurden aufgrund relevanter Limitationen kontrovers diskutiert [52]. Mittels einer thrombozytenspezifischen RXR-Knockout-Maus gelang es Lüsebrink et al., diese Fragestellung weitergehend zu untersuchen. Dabei konnte zunächst RXR β als dominanter RXR-Rezeptor in Mausthrombozyten identifiziert werden, so dass eine Megakaryozyten- und thrombozytenspezifische PF4^{Cre};RXR β ^{flox/flox}-Maus generiert wurde. Es war nachweisbar, dass die in vitro Behandlung mit RXR-Liganden sowohl Spreading als auch Aggregation von Thrombozyten abschwächt und die Bildung von sog. Proplatelets aus Megakaryozyten – Thrombozytenbildung durch die Fragmentierung von Megakaryozyten-Pseudopodien – steigert. Diese Effekte wurden jedoch auch in RXR β -defizienten Thrombozyten und Megakaryozyten beobachtet und konnten somit nachweislich als von RXR β unabhängig eingeordnet werden [31].

Ebenso in einem Eisenchlorid (FeCl₃)-induziertem Gefäßverletzungsmodell wurde die in vivo untersuchte arterielle Thrombusbildung durch ein Fehlen von RXR β in Thrombozyten nicht be-

einflusst (**Abb. 4**). Schlussfolgernd war festzustellen, dass ein Fehlen des am häufigsten vorkommenden RXR-Rezeptors in Mausthrombozyten, RXR β , die Thrombozytenfunktion *in vitro* und die Thrombusbildung *in vivo* nicht beeinflusst, die durch RXR-Agonisten vermittelten Wirkungen auf die Thrombozytenfunktion unabhängig von der RXR β -Expression sind und die gewonnenen Daten einen relevanten Beitrag von RXR β zur arteriellen Thrombose im Mausmodell nicht stützen.

Abschließend wird auf die letzte Arbeit aus diesem Formenkreis verwiesen, in der Petzold et al. die Rolle von Faktor Xa im Kontext der arteriellen Thrombose weitergehend erforscht haben [37]. So konnte in vorherigen Arbeiten bei Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Faktor Xa (FXa)-Inhibitoren einschließlich Rivaroxaban behandelt worden waren, eine verringerte Myokardinfarktrate im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten beobachtet werden [3]. Zudem ist aus der COMPASS-Studie bekannt, dass eine niedrig dosierte Therapie mit Rivaroxaban Mortalität und atherothrombotische Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung reduzieren kann [9]. Petzold et al. gelang es in diesem Zusammenhang FXa als potenten, direkten Agonisten des Protease-aktivierten Rezeptors (PAR) 1 zu identifizieren, der zu einer Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung führt, welche durch den FXa-Inhibitor Rivaroxaban wiederum gehemmt werden kann. So war nachweisbar, dass Rivaroxaban die arterielle Thrombusstabilität in einem Mausmodell der arteriellen Thrombose reduziert, Thrombozytenaggregation sowie Thrombusbildung unter arteriellen Flussbedingungen abschwächt und dieser thrombozytenhemmende Effekt von Rivaroxaban als plasmaabhängig, aber unabhängig von Thrombin einzuordnen ist [37]. Schlussfolgernd könnte der gezeigte thrombozytenhemmende Effekt von Rivaroxaban in Kombination mit der bekannten antikoagulatorischen Potenz zu einer verringerten Häufigkeit atherothrombotischer Ereignisse und einem besseren Patientenoutcome führen.

Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks I: Sicherheit, Effektivität und verfahrensspezifische Besonderheiten mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

Bei Patienten im kardiogenem Schock hat sich das Impella-System – trotz nahezu fehlender Evidenz aus randomisiert, kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trial [RCT]) – in der klinischen Praxis als eines der am häufigsten eingesetzten mechanischen Unterstützungssysteme neben der VA-ECMO Therapie etabliert (zur historischen Entwicklung siehe **Abb. 5**, eine Übersicht über die Impella-Systeme findet sich in **Abb. 6**) [19]. Dies erinnert in gewisser Weise an die IABP, die trotz fehlender Evidenz aus RCTs in mehr als einer Million Patienten implantiert worden war, bis die IABP-SHOCK II-Studie schließlich den fehlenden Mortalitätsvorteil der IABP im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Patienten im kardiogenen Schock offenbarte [49]. Vor diesem Hintergrund analysierten Lüsebrink et al. in ihrer Arbeit „Percutaneous Transvalvular Microaxial Flow Pump Support in Cardiology“ auf Basis der gegebenen Studienlage sämtliche relevanten Anwendungsszenarien des Impella-Systems: (1) kardiogener Schock, (2) linksventrikuläre Dekompression (Kombination von VA-ECMO und Impella-System, sog. ECMELLA), (3) perkutane Koronarinterventionen mit hohem Risiko, (4) Ablation ventrikulärer Tachykardien und (5) Therapie des Rechtsherzversagens [19].

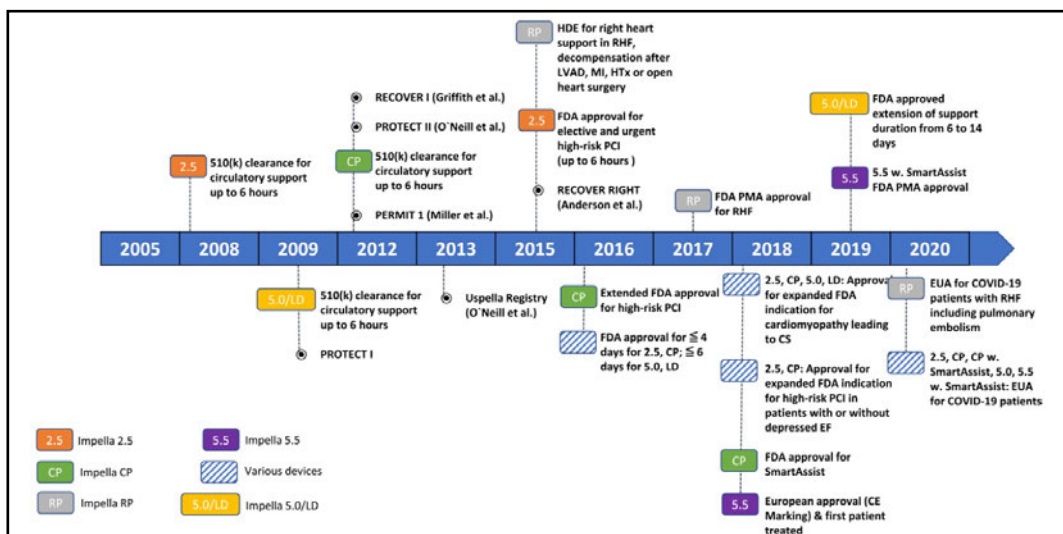


Abbildung 5. Historische Entwicklung der Impella-Systeme (aus Lüsebrink et al. 2022 [19])

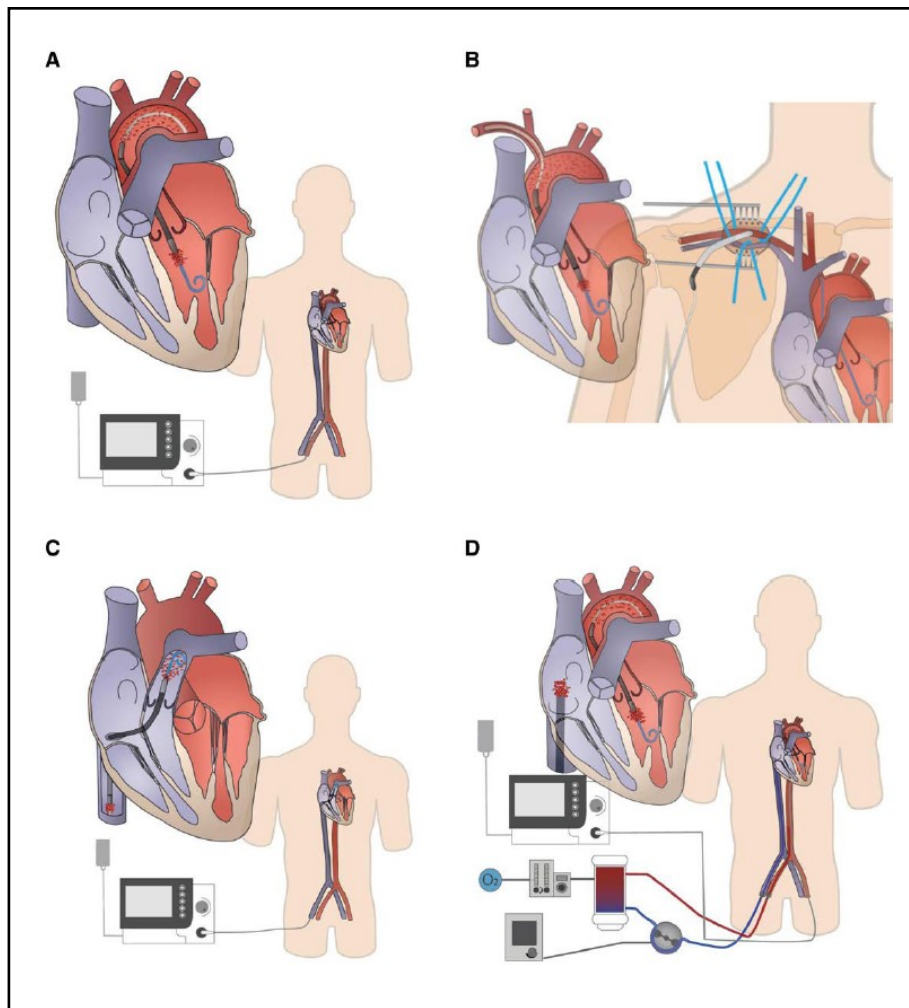


Abbildung 6. Zu den linksventrikulären Impella-Systemen gehören die Impella 2.5 (2,5 l/min; Einführschleuse 13F) und (A) Impella CP (3,5 l/min; Einführschleuse 14F) sowie Impella 5.0 (5,0 L/min; Einführschleuse 23F) und 5.5 Smart Assist (5,0 L/min und 5,5 L/min; Einführschleuse 23F) mit entweder transfemoraler oder (B) transaxillärer Platzierung. Die (C) Impella RP (4,0 l/min; Einführschleuse 23F) ist für die rechtsventrikuläre Unterstützung zugelassen. Die (D) ECMELLA Konfiguration bezeichnet die Kombination von VA-ECMO und Impella-System (zumeist die Impella CP) (aus Lüsebrink et al. 2022 [19]).

Lüsebrink et al. zeigten auf, dass Impella-Systeme in Beobachtungsstudien zwar eine Steigerung von mittlerem arteriellen Druck, kardialen Output, Perfusion des peripheren Gewebes und koronarem Blutfluss ermöglichten, jedoch u.a. aufgrund der Notwendigkeit eines zumeist femoralen Zugangs in entsprechender Größe und einer permanenten Antikoagulation die Inzidenzen von Blutungen und ischämischen Komplikationen mit 44% bzw. 18% hoch sind, ebenso wie assoziierte Hämolyse- und Schlaganfallraten von bis zu 32% bzw. 13%. Dies wiegt umso schwerer, da neben zahlreichen retrospektiven Studien nahezu keine Daten aus adäquat

gepowerten RCTs zum Effekt der Impella-Therapie auf Effektivität und Sicherheit vorliegen. So war in den beiden einzigen bis dato vorliegenden RCTs – ebenso klein und nicht ausreichend gepowert – keine verbesserte Sterblichkeit der Impella-Therapie im Vergleich zur IABP bei Anwendung im kardiogenen Schock nachweisbar [19]. Lüsebrink et al. schlussfolgerten, dass die stetig zunehmende Nutzung der Impella-Therapie unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Evidenzlage nicht mehr zu rechtfertigen ist und Daten aus RCTs dringend benötigt werden, um adäquate Empfehlungen zum Einsatz der Impella-Therapie geben zu können. Im Einzelnen sind dies insbesondere die Ergebnisse der derzeit geplanten bzw. rekrutierenden DanGer Shock Studie (NCT01633502) bzgl. des kardiogenen Schocks, der DTU-STEMI (NCT03947619), UNLOAD ECMO (NCT05577195) und REVERSE Studie (NCT03431467) bzgl. des LV-Ventings sowie der PROTECT IV-Studie (NCT04763200) bzgl. der Impella-gestützten Koronarintervention mit hohem Risiko. Angesichts der noch unzureichenden Datengrundlage für alle genannten Anwendungsszenarien sind Entscheidungen über den Einsatz von Impella-Systemen gegenwärtig auf Basis individueller Expertise mit strenger Nutzen-Risikoabwägung und bestmöglicher Prävention von Komplikationen bei Implantation, Nutzung und Explantation zu treffen [19].

In diesem Zusammenhang haben Scherer/Lüsebrink et al. zwecks weitergehender Analyse von Komplikationen und Langzeit-Outcome der Impella-Therapie 70 Patienten mit refraktärem kardiogenen Schock ohne mechanische Kreislaufunterstützung mit 70 Impella CP-behandelten Patienten gematcht. Als Grundlage hierfür diente das LMUshock Register (DRKS00015860; IRB18-001) [41]. Bei Präsentation war das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten 67 ± 15 Jahre, davon 80% männlich, in der Gruppe ohne mechanische Unterstützung und 67 ± 14 Jahre ($p=0,97$), davon 76% männlich ($p=0,68$), in der Gruppe mit Impella-System. Die Rate an Herzkreislaufstillständen war ähnlich in beiden Gruppen (47% vs. 51%, $p=0,73$) und der akute Myokardinfarkt die vorherrschende Ursache des kardiogenen Schocks. Insgesamt 41% der

Patienten ohne Herz-Kreislauf-Unterstützung und 54% der Patienten mit Impella-Unterstützung starben im ersten Monat ($p=0,17$). Nach einem Jahr waren die Sterblichkeitsraten in beiden Gruppen ähnlich (55% konventionell vs. 59% Impella, $p=0,30$), gleiches galt für die Langzeitsterblichkeit im 5-Jahres-Follow-up (64% konventionell vs. 73% Impella, $p=0,33$). Ebenso das neurologische Outcome, gemessen mittels Cerebral Performance Category (CPC)-Score bei Entlassung, war in beiden Gruppen ähnlich ($p=0,28$) (Abb. 7). Die Rate klinisch bedeutsamer Blutungen fiel in der konventionellen Gruppe hingegen signifikant niedriger aus als in der Impella Gruppe (15% vs. 43%, $p=0,002$).

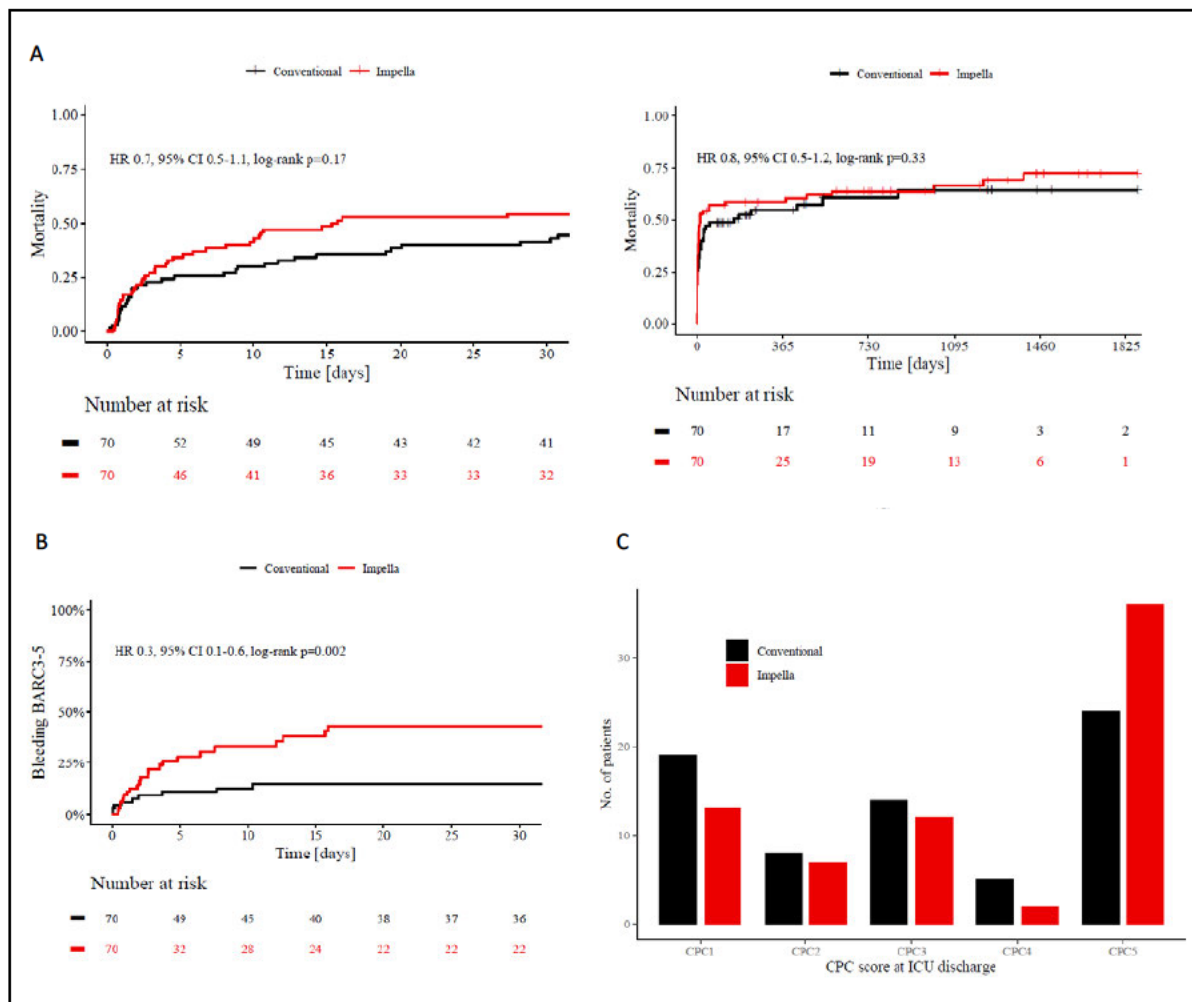


Abbildung 7. (A) Mortalität: Kumulative Inzidenzkurven von Todesfällen bis zu 30 Tagen bzw. 5 Jahren nach dem Indexereignis. (B) Blutungskomplikationen: Kumulative Inzidenzkurven von zumindest als BARC3 klassifizierten Blutungen bis zu 30 Tagen nach dem Indexereignis. (C) Neurologisches Outcome: CPC-Scores bei Entlassung (modifiziert aus Scherer/Lüsebrink et al. 2020 [41]).

Schlussfolgernd war kein relevanter Unterschied bzgl. des Langzeit-Outcomes der mit Impella CP behandelten Patienten im Vergleich zur leitliniengerechten konventionellen Therapie ohne mechanischem Kreislaufunterstützungssystem festzustellen. Jedoch war eine deutlich höhere Rate an Blutungen und vaskulären Komplikationen bei Impella-behandelten Patienten nachweisbar, so dass die Forderung nach adäquat gepowerten RCTs zur weitergehenden Untersuchung von Sicherheit und Effektivität der Impella-Therapie erneut bekräftigt wurde.

Neben der Impella-Therapie hat sich die VA-ECMO als eines der am häufigsten eingesetzten mechanischen Unterstützungssysteme für Patienten im kardiogenen Schock etabliert. Die VA-ECMO bietet einen temporären Herz-/Lungenersatz bis andere Behandlungen ggfs. wirksam werden und kann als Brückentherapie bis zur Erholung der patienteneigenen kardialen/pulmonalen Funktion, Herztransplantation, Implantation einer dauerhaften kardialen Unterstützungslösung, wie z.B. eines LVAD-Systems (engl. left ventricular assist device) oder einer finalen Entscheidungsfindung dienen. In ihrer Arbeit „Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock“ fokussierten Lüsebrink et al. einen gewichtigen inhärenten Fallstrick dieser Therapieform: den Circulus vitiosus aus retrogradem aortalen Blutfluss, erhöhter linksventrikulärer Nachlast, unzureichender LV-Dekompression und pulmonaler Kongestion bis hin zum Lungenversagen (sog. „ECMO Lunge“), der die Prognose von VA-ECMO Patienten in relevantem Ausmaß beeinflussen kann (**Abb. 8**) [26]. Zur Prävention und Auflösung dieses Circulus vitiosus werden verschiedene Modifikationen der konventionellen VA-ECMO Therapie analysiert (**Abb. 9** und **Abb. 10**). Darunter scheinen die Kombination von VA-ECMO und einer perkutanen Mikroaxialpumpe (ECMELLA-Konzepts) sowie die Implementierung einer veno-arterio-venösen ECMO-Konfiguration untersuchungswürdige Venting-Strategien zu sein. Letzteres kann ggfs. sogar die Vorteile der veno-venösen und veno-arteriellen ECMO-Therapie vereinen und zugleich sowohl eine potente respiratorische als auch

kardiozirkulatorische Unterstützung bieten. Die ausgehend von soeben genannter Variante von Lüsebrink et al. entwickelte simplifizierte veno-arterio-venöse ECMO-Konfiguration mit einem in der Vena jugularis platziertem Shaldon-Katheter zwecks venöser Präoxygenierung und Erhöhung der ventrikulären Vorlast ist in **Abb. 11** dargestellt [25]. Hervorzuheben ist dabei auch die Erarbeitung von klinischen Entscheidungskriterien, anhand derer die Initiierung einer LV-Dekompression mittels entsprechender Therapiemaßnahmen bzw. Modifikationen einer bestehenden VA-ECMO Therapie bewertet werden kann. Letztere sind in **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt [26].

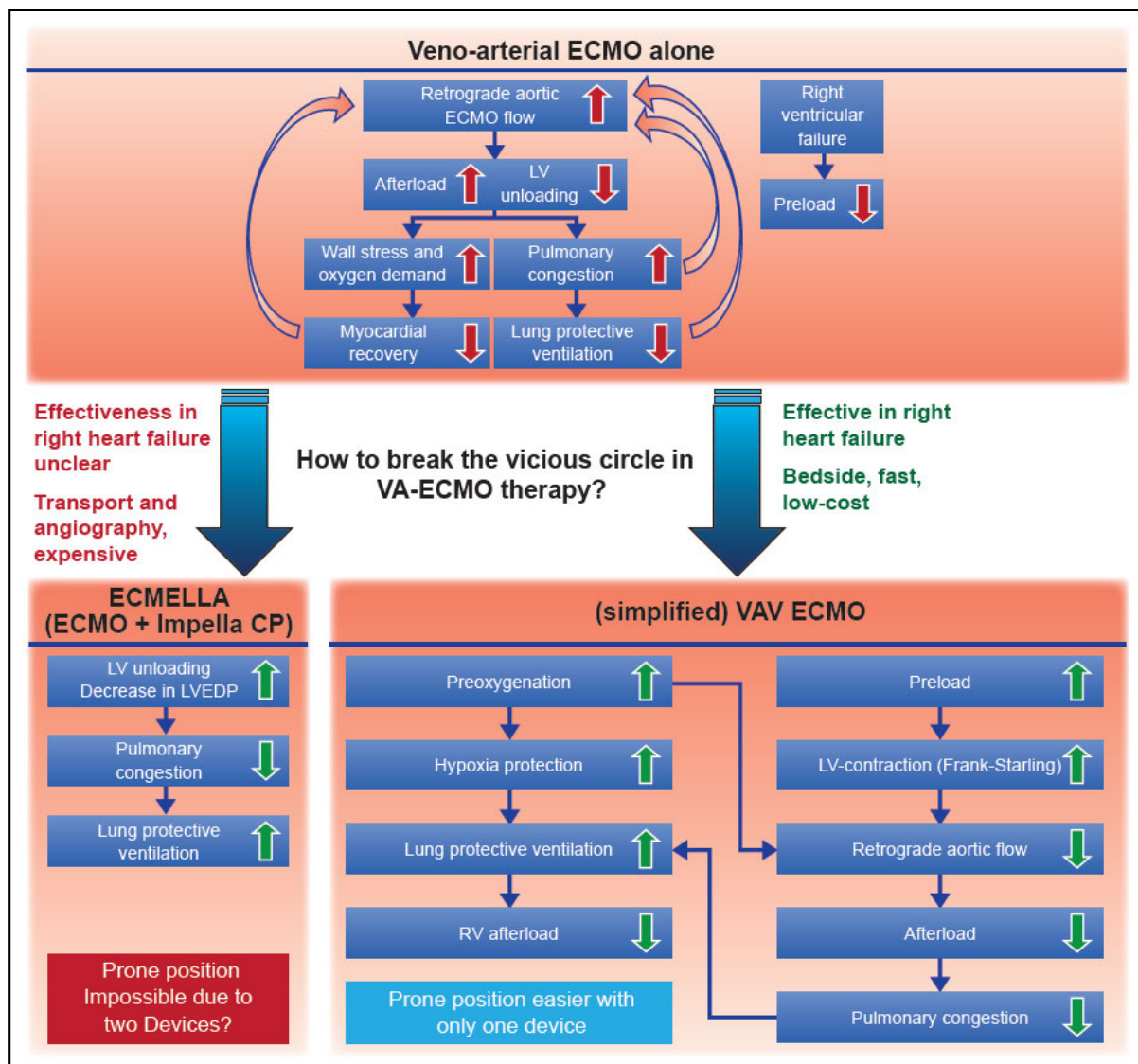


Abbildung 8. Circulus vitiosus der VA-ECMO Therapie sowie Präventions- und Therapiemöglichkeiten (aus Lüsebrink et al. 2020 [26]).

Suggested thresholds of LV deteriorations to add Impella to VA-ECMO	Suggested thresholds of cardiac and respiratory impairment to prompt VAV circuit (+/- Impella)
Clinical: non-pulsatile aortic blood flow on arterial line Transthoracic echocardiography Severe LV impairment with signs of impaired LV unloading Missing aortic valve opening LV outflow tract—velocity time interval <10 cm LV blood stasis Increase in diameters and volume of left ventricle to previous exams Severe aortic regurgitation Chest X-ray: worsening signs of pulmonary congestion	Severe biventricular failure and/or Lung failure, i.e. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg (≤ 150 mmHg)

LV, left ventricular; VA-ECMO, venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; VAV, venoarteriovenous.

Tabelle 1. Entscheidungskriterien zur Bewertung einer Implementierung von ECMELLA (Kombination aus VA-ECMO Therapie und Impella-System) oder veno-arterio-venöser ECMO-Konfiguration (aus Lüsebrink et al. 2020 [26]).

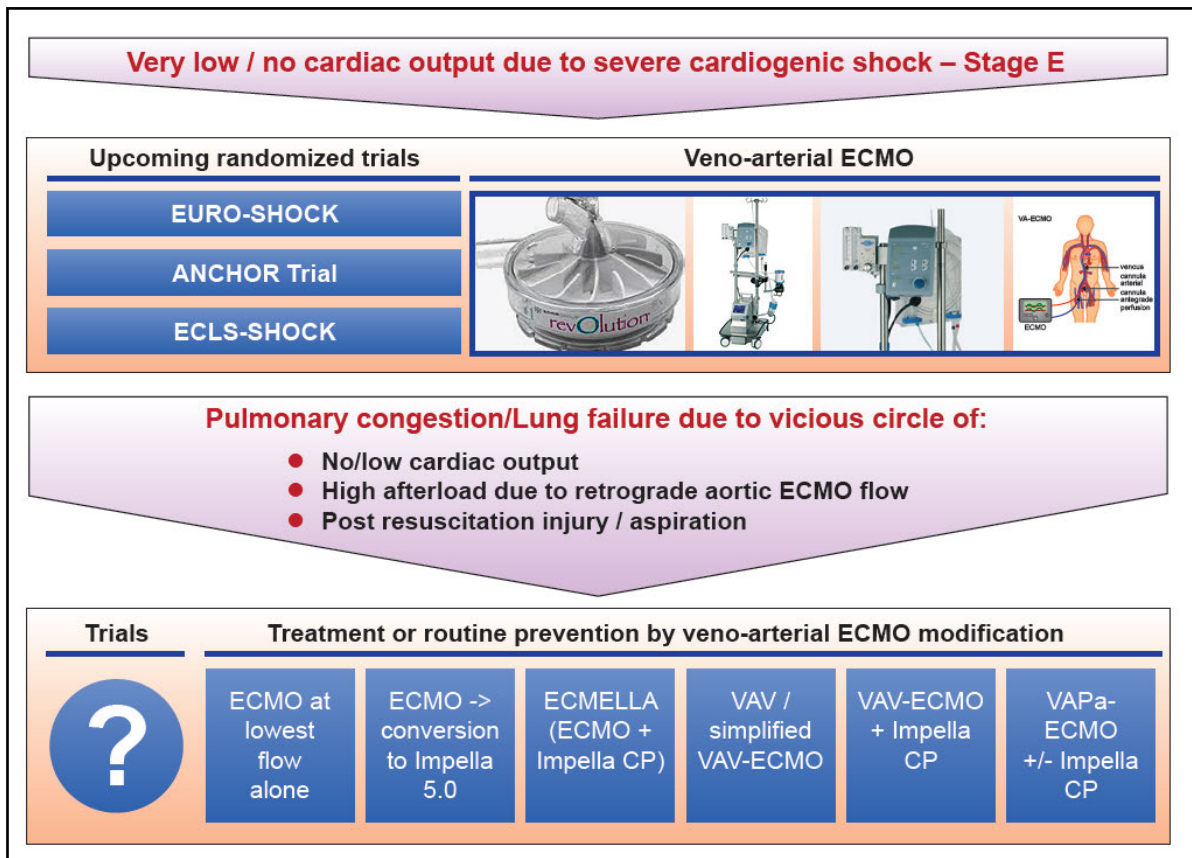


Abbildung 9. Kardiogener Schock im Stadium E und Behandlungsoptionen mit zugehörigen, noch ausstehenden randomisiert kontrollierten Studien sowie Ansätze zur Prävention und Behandlung von pulmonaler Kongestion bzw. Lungenversagen (aus Lüsebrink et al. 2020 [26]).

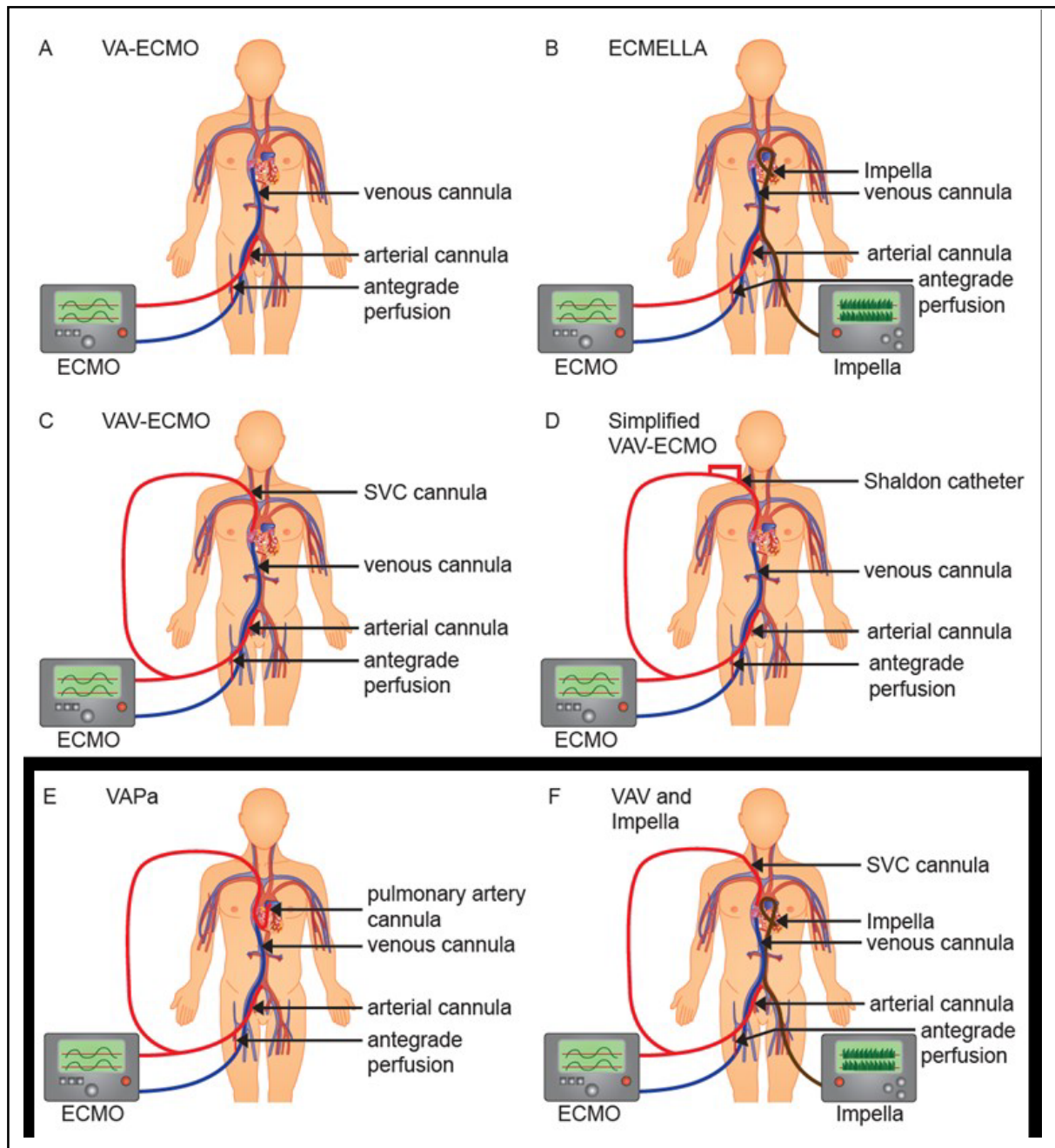


Abbildung 10. (A) Konventioneller Aufbau einer VA-ECMO Zirkulation bestehend aus venöser und arterieller Femurkanüle mit distalem Perfusionskatheter, (B) ECMELLA (VA-ECMO und Impella System), (C) veno-arterio-venöse ECMO Konfiguration mit einer zweiten Kanüle, die als Y-Konfiguration vom arteriellen Schenkel ausgehend zur Vena jugularis führt, (D) vereinfachte veno-arterio-venöse ECMO Konfiguration mit einem Bypass vom distalen Perfusionskatheter zu beiden Lumen eines jugulär platzierten Shaldon-Katheters, (E) veno-arterielle-pulmonalarterielle ECMO Konfiguration mit einer zusätzlichen Kanüle in der Pulmonalarterie und (F) veno-arterio-venöse ECMO Konfiguration in Kombination mit einer Impella (aus Lüsebrink et al. 2020 [26])

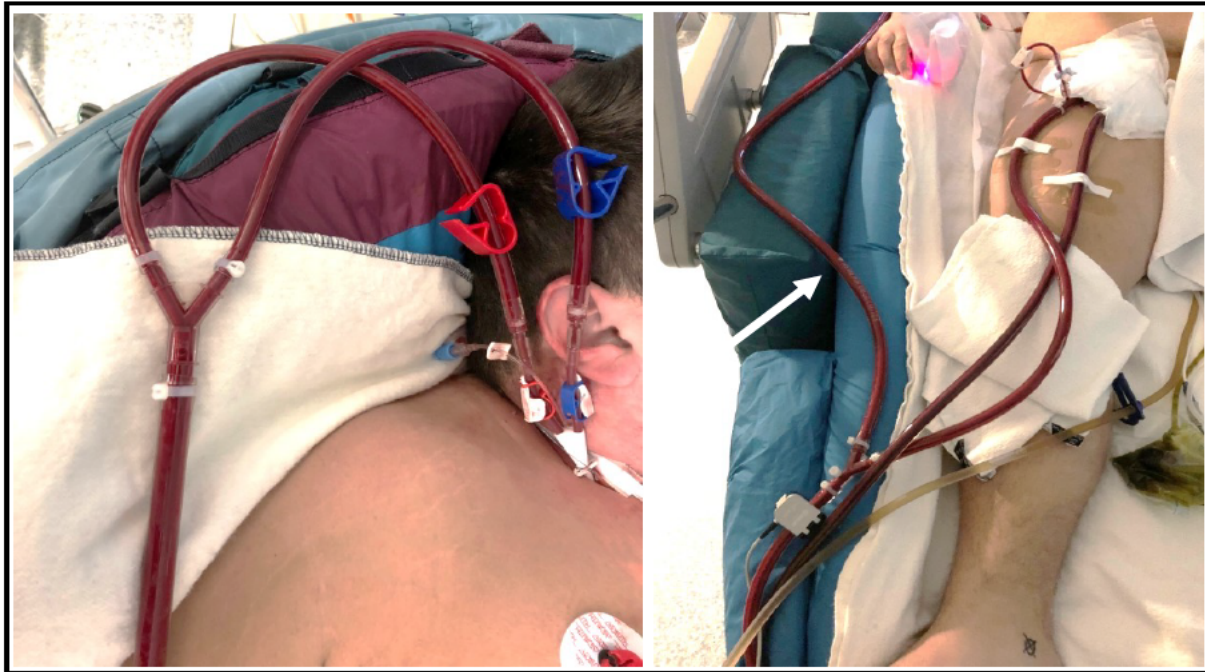


Abbildung 11. Simplifizierte veno-arterio-venöse ECMO-Konfiguration mit einem in der Vena jugularis platzierten Sheldon-Katheter als dritte Kanüle für venöse Präoxygenierung und erhöhte ventrikuläre Vorlast. Der arterielle ECMO-Zufluss wird mittels eines T-Stücks in einen aortalen Schenkel und einen Schenkel zum Sheldon-Katheter (Pfeil) geteilt (aus Lüsebrink et al. 2020 [25]).

Wie Lüsebrink et al. in ihrem Beitrag “The lack of evidence-based therapeutic strategies for left ventricular unloading during venoarterial extracorporealmembrane oxygenation therapy calls for randomized trials” ausführen, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine der dargelegten Venting-Strategien mit Daten aus RCTs adäquat untermauert werden [22] – zudem letztere jeweils anwendungsspezifische Besonderheiten mit entsprechenden Vor- und Nachteilen mit sich bringen, wie Lüsebrink et al. in ihrem Beitrag „The multiple options of left atrial and ventricular venting during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: practical considerations“ exemplarisch erörtern (**Tab. 2**) [23].

Mit der kürzlich erschienenen ARREST-Studie konnte erstmalig auf Basis eines RCTs gezeigt werden, dass die VA-ECMO Therapie die Mortalität bei Patienten mit prolongiertem Herzkreislaufstillstand aufgrund von therapie-refraktärem Kammerflimmern im Vergleich zum konventionellen ACLS (engl. advanced cardiac life support) in einem sehr spezifischen Kollektiv signifikant reduzieren kann [53]. Ob durch die VA-ECMO jedoch grundsätzlich eine

Mortalitätsreduktion bei Patienten im kardiogenen Schock im Vergleich zur leitliniengerechten Standardtherapie erzielbar ist, ist auf Basis ausreichend gepowerter RCTs noch zu evaluieren. Einen wesentlichen Beitrag hierzu werden die ausstehenden Ergebnisse der EURO-SHOCK (NCT03813134), ANCHOR (NCT04184635) und ECLS-SHOCK (NCT03637205) Studien leisten [26].

	Transport to cath lab	Emergency setting
Passive		
Left ventricle ECMO at lowest flow	No	Yes
Left atrium Atrial septostomy with shunt generation (balloon, device)	Yes	No
Active		
Left ventricle ECMELLA (Coaxial pump Impella and VA-ECMO)	Yes	No (Yes)
Venoarteriovenous (VAV-)-ECMO (indirectly)	No	Yes
LV pigtail catheter	Yes	No
Left atrium Left atrial venous draining cannula	Yes	No

Tabelle 2. Venting-Strategien im Kontext der VA-ECMO Therapie und praktische Überlegungen (aus Lüsebrink et al. 2021 [23]).

In den vergangenen Jahren hat sich das Venting zu einem zentralen Forschungsfeld in der kardiologischen Intensivmedizin entwickelt [43]. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass neben der bereits erläuterten Gefahr der pulmonalen Kongestion bis hin zum Lungenversagen auch weitere negative Effekte aus einer unzureichenden linksventrikulären Dekompression resultieren können. Diese Phänomene analysierten Lüsebrink et al. in ihrer Arbeit „Venting During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ [16]. So kann eine relevante LV-Distension z.B. ventrikuläre Arrhythmien und subendokardiale Ischämien begünstigen und sich negativ auf die Erholung der patienteneigenen myokardialen Funktion und somit letztendlich auf das Weaning von VA-ECMO Patienten auswirken. Wenn der VA-ECMO generierte mittlere arterielle Druck in der Aorta zudem nicht durch den patientenseitig generierten systolischen LV-Druck überwunden werden kann, kann es zu einer relevanten Kompromittierung der Aortenklappenöffnung kommen. In diesem Fall besteht die Gefahr einer

Blutstase mit nachfolgender Thrombusbildung, was wiederum thromboembolische Komplikationen verursachen kann. Darüber hinaus wurde ein nicht-pulsatiler Fluss bei VA-ECMO Patienten mit dem erworbenen von-Willebrandt-Syndrom und erhöhten Blutungsraten in Verbindung gebracht [16].

In Anbetracht der möglichen Auswirkungen einer unzureichenden Dekompression und der Heterogenität der zugrundeliegenden Ursachen gilt die Wahl einer maßgeschneiderten Venting-Strategie inzwischen als eine zentrale Herausforderung bei der Durchführung einer erfolgreichen, individualisierten VA-ECMO Therapie. Aufgrund der Vielzahl der derzeit sowohl von interventionell-kardiologischer, anästhesiologischer als auch herzchirurgischer Seite praktizierten chirurgischen oder perkutanen Venting-Strategien, entwickelten Lüsebrink et al. die erste systematische Klassifikation unter Berücksichtigung aller verfügbaren aktiven und passiven Venting-Optionen. Dabei wurden – ausgehend von gegenwärtiger Datenlage – ebenso die hämodynamischen Effekte sowie spezifisches Outcome und Komplikationen der einzelnen Optionen analysiert. Prinzipiell nutzen aktive Ansätze dabei die von einem Pumpsystem verrichtete mechanische Arbeit und passive Ansätze den Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Vorhof zur Erreichung einer effektiven Dekompression [16]. Zusammenfassende Darstellungen hierzu finden sich in **Abb. 12**, **Abb. 13** und **Abb. 14**.

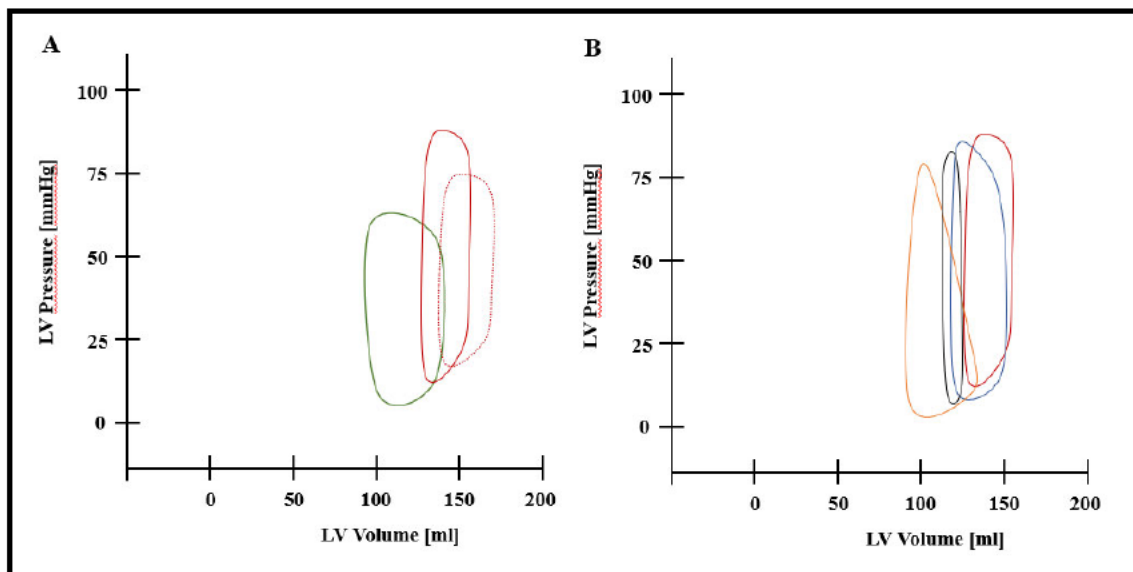


Abbildung 12. (A) Hypothetische schematische linksventrikuläre Druck-Volumen-Schleifen während systolischer Linksherzinsuffizienz (grün) und nach VA-ECMO Initiation (rot). Erhöhter früh- und endsystolischer Druck resultiert aus erhöhter linksventrikulärer Nachlast aufgrund des retrograden aortalen VA-ECMO Flusses. Eine Verschiebung nach rechts und eine sich verengende Schleife weisen auf ein reduziertes linksventrikuläres Schlagvolumen und eine reduzierte Distension hin. Die gepunktete Linie zeigt eine fortschreitende linksventrikuläre Pumpeinschränkung und Distension während der VA-ECMO Therapie an. (B) Hypothetische schematische Druck-Volumen-Schleifen während einer VA-ECMO Therapie (rot) mit gleichzeitigem LV-Venting mittels IABP (blau). Der linksventrikuläre endsystolische Druck sinkt und das Schlagvolumen nimmt infolge der negativen systolischen intraaortalen Drücke zu. LV-Venting auf Basis einer ECMELLA Konfiguration führt zu einer Reduzierung des systolischen Spitzendrucks und des linksventrikulären endsystolischen Volumens. Kanülierung/Septostomie des linken Vorhofs (schwarz) resultiert in einer Verringerung der linksventrikulären Vorlast und einem reduzierten Schlagvolumen sowie einem reduzierten enddiastolischen Druck (aus Lüsebrink et al. 2022 [16]).

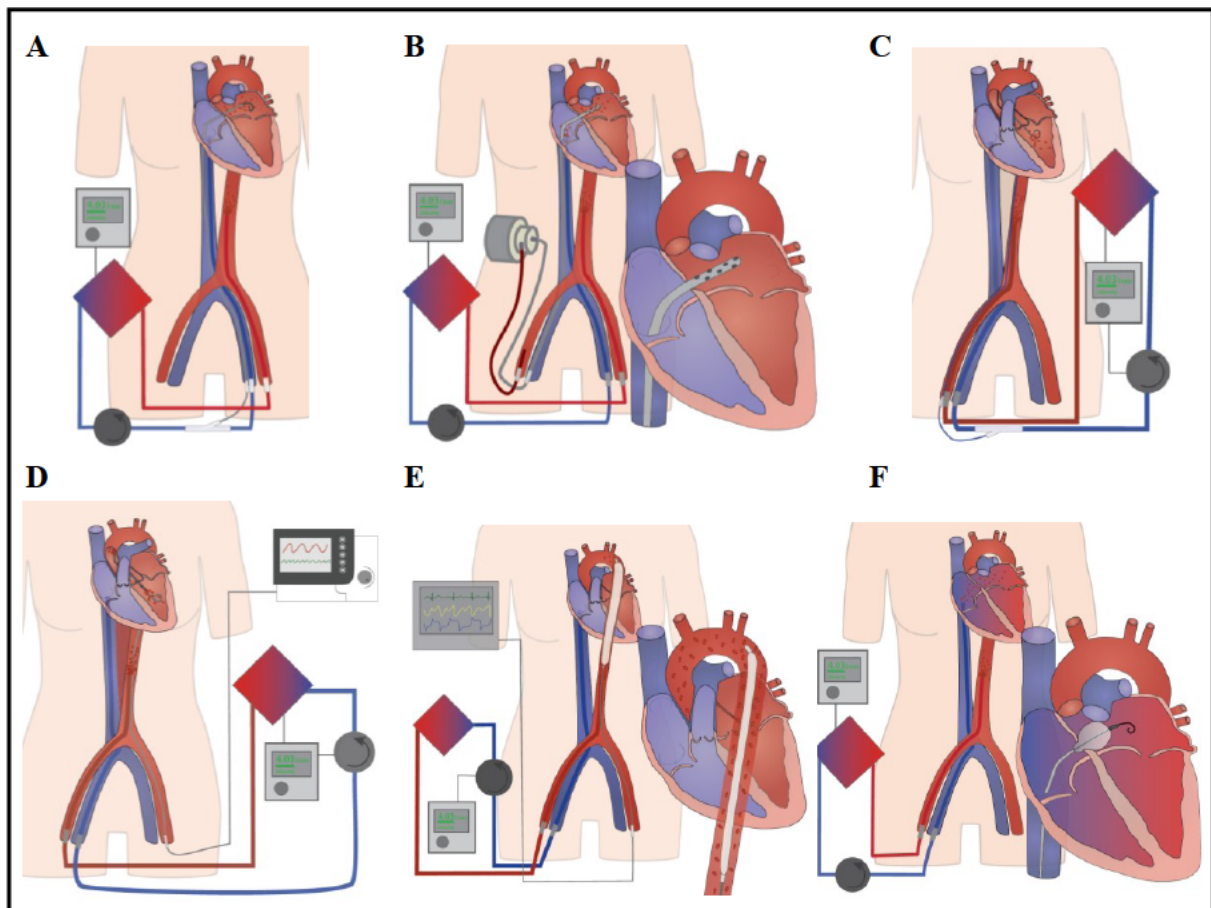


Abbildung 13. (A) Aktives linksatriales Venting über eine perkutan eingeführte linksatriale Venting-Kanüle (transeptaler Ansatz), die direkt an den venösen Schenkel der VA-ECMO angeschlossen ist. (B) Aktives linksatriales Venting über eine linksatriale Entlüftungskanüle (transeptaler Zugang), die direkt mit einem TandemHeart verbunden ist. (C) Aktives linksventrikuläres Venting über einen perkutan implantierten linksventrikulären Pigtail-Katheter. (D) Aktives linksventrikuläres Venting mittels ECMELLA-Konfiguration. (E) Die IABP als eine aktive, indirekte linksventrikuläre Venting-Option. (F) Passives atriales Venting mittels perkutaner Ballonseptostomie (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2022 [16]).

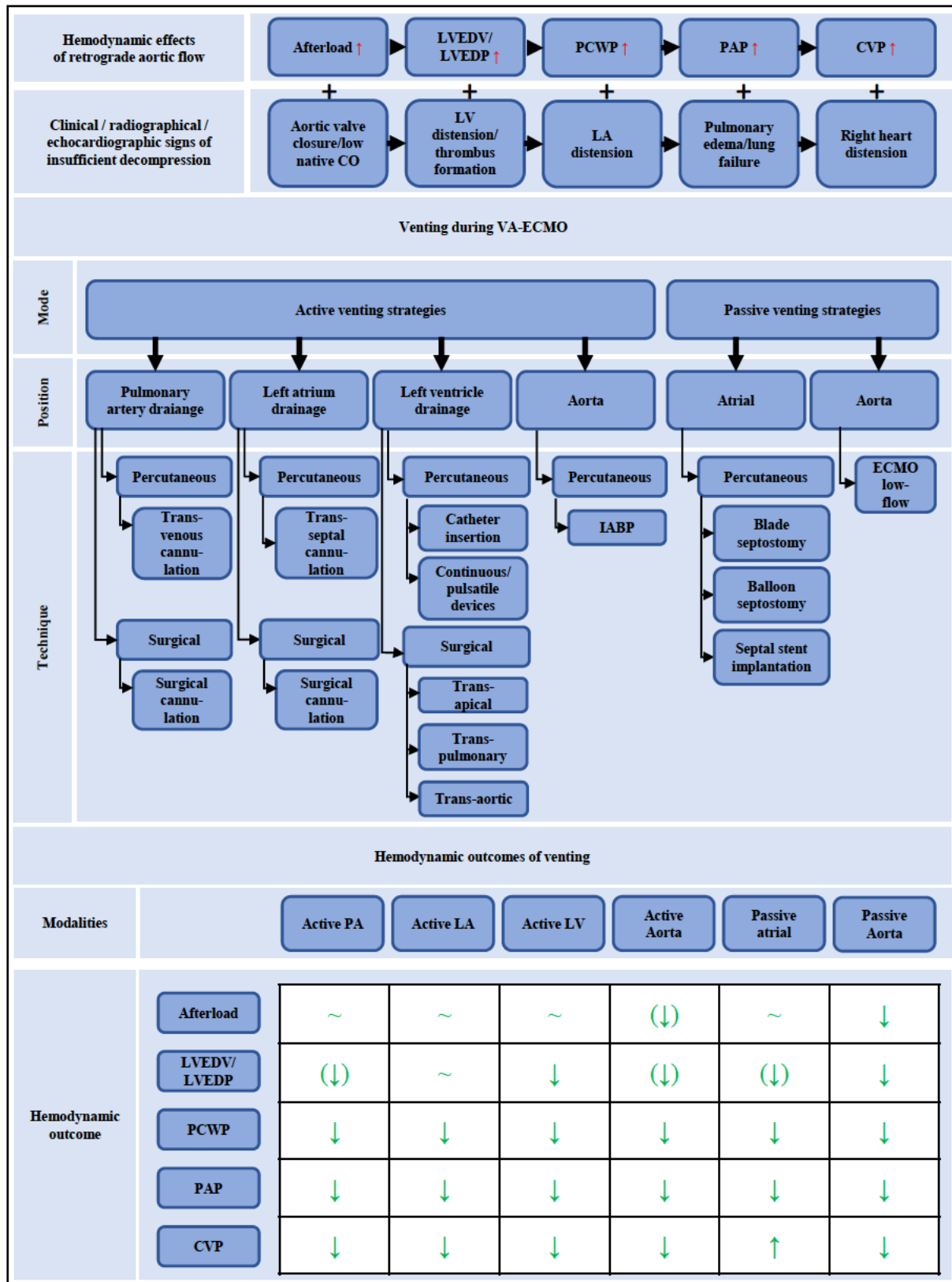


Abbildung 14. Rationale, hämodynamische Effekte und systematische Klassifikation von Venting-Strategien (aus Lüsebrink et al. 2022 [16]).

Im Rahmen der weitergehenden Erforschung geeigneter Indikatoren für eine relevante Lungenschädigung mit Aussagekraft bzgl. der zu erwartenden Mortalität wurde die Rolle des paO_2/F_iO_2 -Verhältnisses (Horowitz-Index) untersucht. Hierfür wurden insgesamt 211 Patienten, die aufgrund eines schweren kardiogenen Schocks mit einer VA-ECMO behandelt wurden, retrospektiv analysiert [40]. Der niedrigste Horowitz-Index war 6-12h nach VA-ECMO Implantation messbar. Mittels ROC-Analyse (engl. receiver operating characteristic) (AUC 0,62) konnte ein optimaler Cut-off-Wert von <126 für den Horowitz-Index hinsichtlich der Vorhersage von Mortalität ermittelt werden. Patienten mit einem Horowitz-Index <126 hatten eine 30-Tages-Mortalität von 67,5% im Vergleich zu 37,5% bei einem Horowitz-Index ≥ 126 ($p < 0,001$). Mittels multivariater Analyse wurde ein Horowitz-Index <126 ebenso als unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit auf Intensivstation (OR 3,6; 95% KI 1,8-7,3; $p < 0,001$) offenbart (**Abb. 15**) [40]. Zusammenfassend war ein Horowitz-Index <126 in dieser hypothesengenerierenden Arbeit mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO Therapie verbunden und könnte wiederum als Schwellenwert für die Implementation zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen, wie z.B. der Etablierung einer veno-arterio-venösen ECMO-Konfiguration, fungieren.

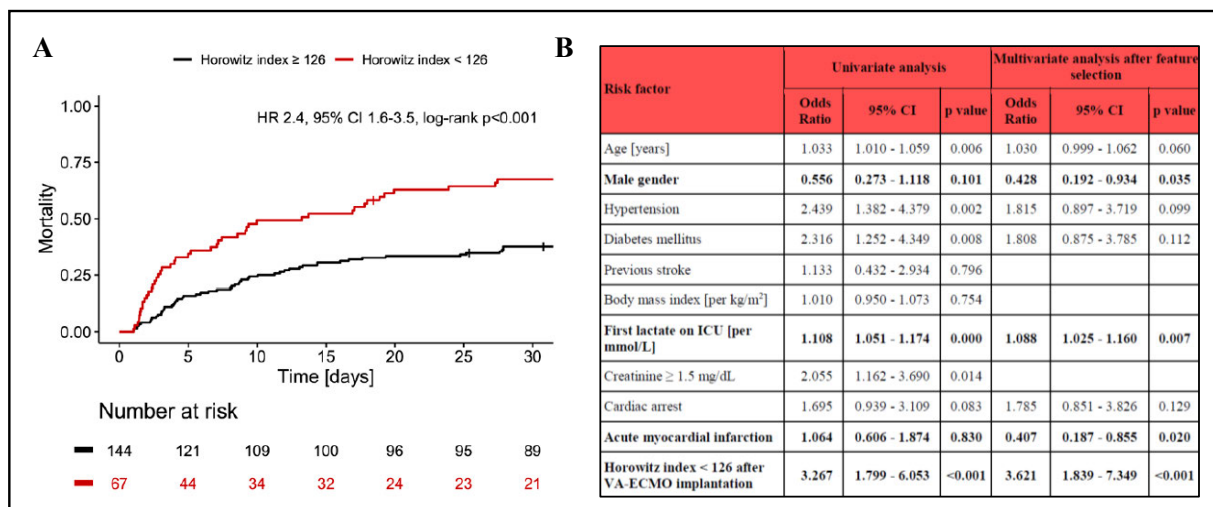


Abbildung 15. (A) Mortalitätskurven für Patienten mit Horowitz-Index <126 versus Horowitz-Index ≥ 126 30 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation. (B) Univariates und multivariates logistisches

Regressionsmodell zur Vorhersage von Tod auf der Intensivstation (modifiziert aus Scherer et al. 2021 [40]).

In einer weiteren Forschungsarbeit im Kontext der VA-ECMO Therapie wurde die Sedierung von beatmeten Patienten im kardiogenen Schock mit VA-ECMO Unterstützung untersucht. Dazu wurden Durchführbarkeit und hämodynamische Wirkungen einer Isofluran-basierten Sedierung auf Grundlage eines 1:1 Propensity Score Matchings von 32 mit Isofluran-behandelten VA-ECMO Patienten mit 32 konventionell intravenös sedierten Patienten untersucht [39]. Es zeigte sich, dass der Einsatz von Isofluran mit einer reduzierten Nutzung intravenöser Sedativa während der VA-ECMO Therapie verbunden ist (86% vs. 32%; $p=0,01$). Beatmungszeit ($304 \pm 143\text{h}$ vs. $398 \pm 272\text{h}$; $p=0,16$), BARC ≥ 3 -Blutungen (59,3% vs. 65,3%; $p=0,76$) und 30-Tages-Mortalität (59,2% vs. 63,4%, $p=0,80$) waren hingegen ähnlich in beiden Gruppen. Die totalen Sedierungskosten pro Patient waren wiederum signifikant niedriger in der konventionellen im Vergleich zur Isofluran-Gruppe ($537 \pm 624\text{€}$ vs. $1280 \pm 837\text{€}$; $p<0,001$) (Abb. 16) [39]. Konkludierend war festzustellen, dass eine volatile Sedierung mit Isofluran – wenn auch mit höheren Kosten – bei Patienten mit kardiogenem Schock und VA-ECMO Therapie durchführbar und im Vergleich zur konventionellen intravenösen Sedierung nicht mit einem ungünstigeren hämodynamischen Profil verbunden ist.

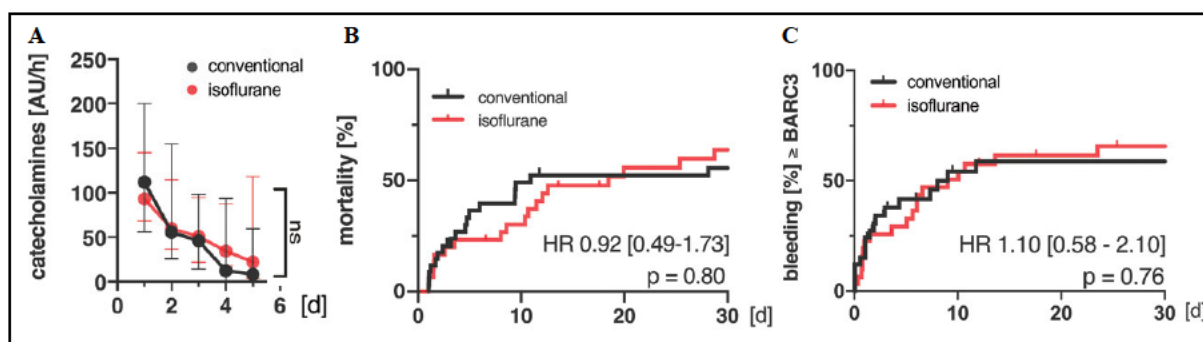


Abbildung 16. (A) Mittlere kumulative Katecholamindosen, (B) kumulative Inzidenzkurven der Todesfälle 30 Tage nach dem Indexereignis und (C) kumulative Inzidenzkurven von BARC ≥ 3 -Blutungen für konventionell sedierte (schwarz) und Isofluran (rot)-behandelte Patienten (modifiziert aus Scherer et al. 2020 [39]).

Da die Datenlage zur optimalen Sedierungsstrategie bei beatmeten Patienten im kardiogenen Schock insgesamt sehr spärlich ist, wurde in einer weiteren Arbeit eine Propofol- mit einer Midazolam-basierten Sedierung im Kollektiv des kardiogenen Schocks retrospektiv verglichen [38]. Dafür wurden 174 überwiegend mit Propofol behandelte Patienten mittels 1:1 Propensity Score Matching mit 174 Patienten überwiegend mit Midazolam behandelten Patienten gematcht. Es war festzustellen, dass die Katecholamin-Dosen bei Aufnahme zwar ähnlich, an Tag 1-4 jedoch signifikant niedriger in der Propofol-Gruppe waren. Die 30-Tages-Mortalität betrug 38% in der Propofol- und 52% in der Midazolam-Gruppe ($p=0,002$) und die Rate an Blutungen \geq BARC3 war in der Propofol-Gruppe signifikant geringer als in der Midazolam-Gruppe ($p=0,008$) [38]. Schlussfolgernd war festzustellen, dass basierend auf der vorliegenden Studie Propofol zur Sedierung von Patienten mit kardiogenem Schock als Sedierungsstrategie in Erwägung gezogen werden kann.

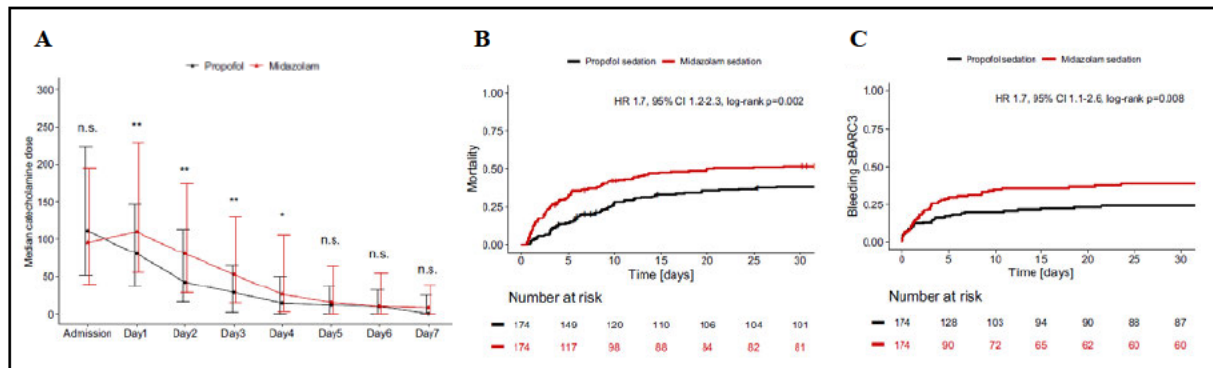


Abbildung 17. (A) Kumulative Katecholamindosen, (B) Mortalitätskurven 30 Tage nach dem Indexereignis und (C) kumulative Inzidenzkurven für Blutungen \geq BARC3 für überwiegend mit Propofol (schwarz) und überwiegend mit Midazolam (rot) sedierte Patienten (modifiziert aus Scherer et al. 2022 [38]).

Der erfolgreiche Abschluss einer VA-ECMO Therapie setzt in jedem Fall das Durchlaufen einer Entwöhnungsphase (engl. weaning) voraus. Gemäß aktueller Definition wird ein erfolgreiches Weaning dadurch definiert, dass innerhalb von 30 Tagen nach VA-ECMO Explantation keine erneute mechanische Kreislaufunterstützung erforderlich wird. Dabei variiert der Anteil von Patienten mit refraktärem kardiogenen Schock, der erfolgreich von einer

VA-ECMO Therapie entwöhnt werden kann, gemäß aktueller Datenlage zwischen 31% und 76%, abhängig von der jeweils zugrundeliegenden Schockursache [29]. Zwar wird die Nutzung standardisierter Weaning-Protokolle zwecks Optimierung von Weaningprozess und -outcome seitens der Fachgesellschaften empfohlen, jedoch existiert hierzu nur wenig Evidenz und Daten aus RCTs fehlen noch gänzlich. Angesichts der unverändert hohen Mortalität von VA-ECMO Patienten scheint es umso wichtiger, die zahlreichen noch unbeantworteten Fragen in diesem noch jungen Forschungsgebiet zu adressieren. Lüsebrink et al. analysierten in ihrer Arbeit „Update on Weaning from Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ alle relevanten, gegenwärtig praktizierten Weaning-Ansätze, diskutieren Prädiktoren für erfolgreiche und frustrane Weaning-Prozesse sowie zentrale Elemente erfolgversprechender Weaning-Strategien. Davon ausgehend entwickelten die Autoren den in **Abb. 18** dargestellten standardisierten Weaning-Algorithmus, der ebenso die Grundlage der Weaning-SOP (engl. standard operating procedure) der kardiologischen und kardiochirurgischen Intensivstationen des Klinikums der Universität München bildet. Folgende Elemente sind dabei von zentraler Bedeutung: Ein Entwöhnungsversuch wird erst eingeleitet, wenn (I) der Blutdruck adäquat ansteigt, (II) die Pulsatilität der arteriellen Druckkurve zurückkehrt oder adäquat ansteigt und (III) die Echokardiographie eine adäquate Besserung der kardialen Funktion belegt. Eine schrittweise Reduzierung des VA-ECMO Flusses um 0,5 l/min alle 3-6h auf eine endgültige Flussrate von ca. 1,5 l/min scheint sinnvoll. Der Entwöhnungsversuch sollte zudem mit einem Frischgasfluss (engl. sweep gas flow) von mindestens 1 l/min durchgeführt werden, da eine Verringerung unter 1 l/min mit einem FiO₂-Anteil von 21% zu einer nicht ausreichenden Oxygenierung und Decarboxylierung mit daraus resultierendem arteriovenösen Shunt führt. Der Patient sollte in der Lage sein, mindestens eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung > 60% (bei einem Hb-Wert von 9 mg/dL) und eine arterielle Sättigung > 90% für 12-24h aufrechtzuhalten. Ein normaler Laktat-Wert während des niedrigsten VA-ECMO Flusses sollte eine

Schlüsselvoraussetzung für die Dekanülierung sein. Sobald die niedrigste VA-ECMO Flussrate erreicht wird, sollte der Patient für mindestens 12h hämodynamisch stabil sein, bevor die endgültige Dekanülierung durchgeführt wird. Jede Entwöhnung sollte auch ein mögliches Scheitern des Weaningversuchs berücksichtigen. Für diesen Fall ist eine alternative Behandlungsstrategie (z.B. Palliation ohne erneute Kanülierung, LVAD-Versorgung, HU (engl. high urgency)-Herztransplantation oder ein neuer Weaningversuch im Verlauf) zu antizipieren [29].

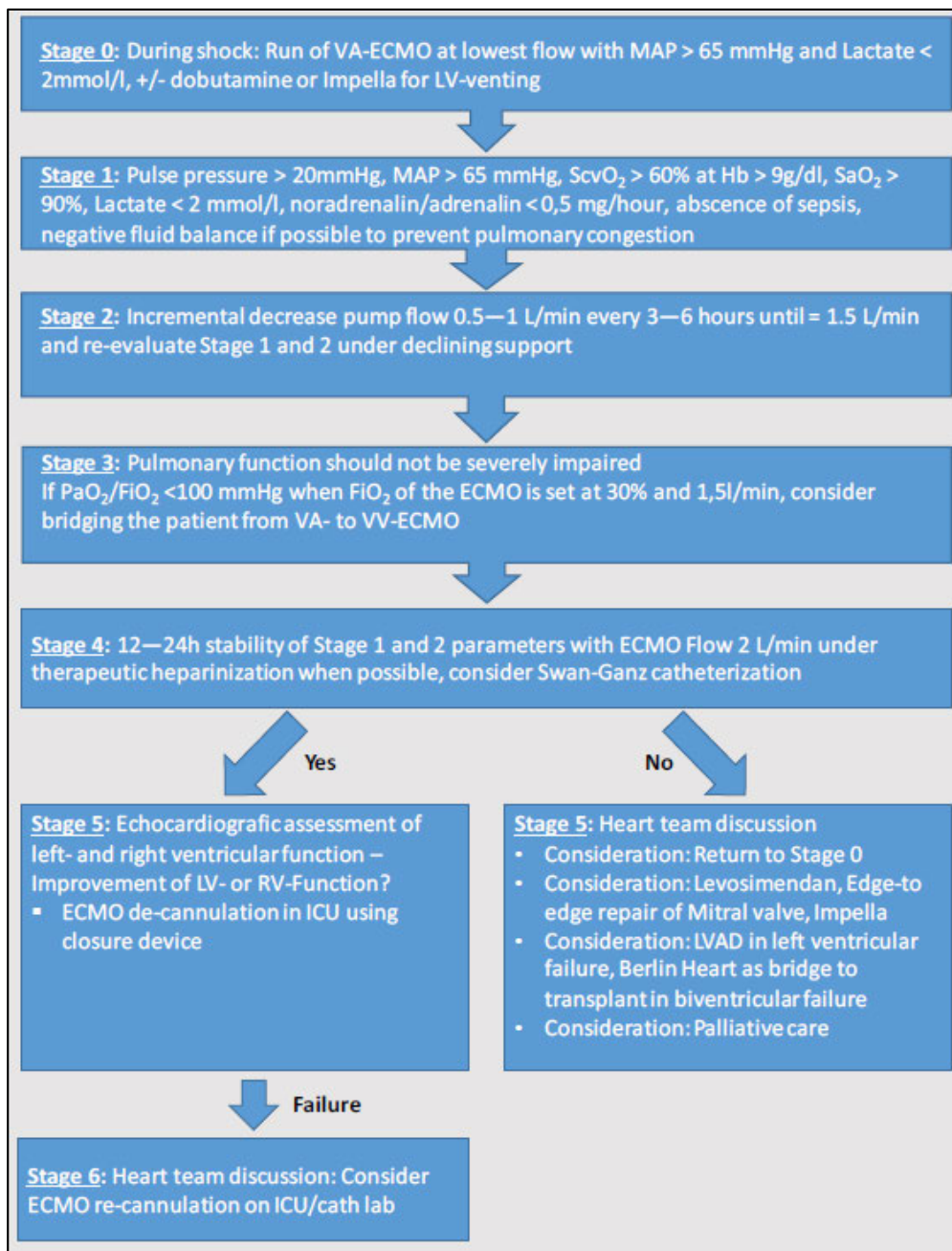



Abbildung 18. Standardisierter VA-ECMO Weaning-Algorithmus nach Lüsebrink et al. (aus Lüsebrink et al. 2020 [29])

Patienten mit kardiogenem Schock, insbesondere auch jene mit VA-ECMO Therapie, zeichnen sich aufgrund der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankungen sowie komplexer und häufig komplikationsbehafteter Behandlungsverläufe zumeist durch lange Hospitalisierungszeiten aus. Dabei kommt es nicht selten zu prolongierten Entwöhnungsprozessen von der maschinellen Beatmung, so dass eine Dilatationstracheotomie sinnvoll wird. Die perkutane Dilatationstracheotomie (PDT), z.B. nach der Ciaglia-Technik, hat sich als Routineverfahren in der Intensivmedizin etabliert. Aufgrund der hohen und stetig wachsenden Anzahl von Patienten, die zumindest eine Antikoagulation, eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) oder sogar eine Triple-Therapie benötigen, sind jedoch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des Verfahrens, vor allem bei kritisch kranken Patienten mit hohem Blutungsrisiko, aufgekommen [28]. Aus diesem Grunde haben Lüsebrink et al. in einer retrospektiven Studie untersucht, ob die bronchoskopisch geführte PDT in einer Hochrisikopopulation von Intensivpatienten mit Antikoagulation und/oder DAPT tatsächlich mit vermehrten prozeduralen Komplikationen verbunden ist [28]. Dafür wurden insgesamt 34 Patienten, die sich einer PDT unterzogen haben, eingeschlossen und klinisch relevanten Behandlungsgruppen zugeordnet: (I) intravenöses unfraktioniertes Heparin (iUFH) (prophylaktische Dosierung) (n=4), (II) iUFH (therapeutische Dosierung) (n=4), (III) Aspirin und iUFH (therapeutische Dosierung) (n=7), (IV) DAPT mit iUFH (prophylaktische Dosierung) (n=5) und (V) DAPT mit iUFH (therapeutische Dosierung) (n=14). In der gesamten Kohorte traten lediglich drei Blutungen ohne Erfordernis von chirurgischer Intervention oder Bluttransfusion auf. Diese wurden ausschließlich durch Hautblutungen an der unmittelbaren Punktionsstelle verursacht, die jeweils mit ein bis zwei Einzelstichen adäquat versorgt werden konnten. Schwere oder lebensbedrohliche Komplikationen im Zusammenhang mit der PDT waren nicht festzustellen, zudem war die Komplikationsrate auch bei Patienten mit erhöhtem Body-Mass-Index nicht erhöht (**Abb. 19**) [28].

A



B

Complication	I (n = 4)	II (n = 4)	III (n = 7)	IV (n = 5)	V (n = 14)	Overall (%)	p
Intraprocedural bleeding	0	0	0	0	0	0	NS
Postprocedural bleeding	1	0	1	1	0	3 (8.8)	NS
Accidental cannula dislocation	0	0	0	0	0	0	NS
Accidental tubes dislocation	0	0	0	0	2	2 (5.9)	NS
Tracheocutaneous fistula	0	0	0	0	0	0	NS
Fracture of tracheal cartilage	0	0	3	0	1	4 (11.8)	NS
Pneumothorax	0	0	0	0	0	0	NS
Infection	0	0	0	0	0	0	NS
Wound healing disorder	0	0	0	0	0	0	NS
Granulation at the tracheostoma	0	0	0	0	0	0	NS
O ₂ desaturation	0	0	0	0	0	0	NS
Hypotension	0	0	0	0	0	0	NS
Cardiac arrhythmia	0	0	0	0	0	0	NS
Resuscitation	0	0	0	0	0	0	NS
Death	0	0	0	0	0	0	NS
Need for transfusion	0	0	0	0	0	0	NS
Need for surgical intervention	0	0	0	0	0	0	NS

Abbildung 19. (A) Perkutane Dilatationstracheotomie nach der Ciaglia-Technik. (B) Komplikationen während und nach der perkutanen Dilatationstracheotomie differenziert nach Behandlungsgruppe (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2019 [28]).

In der sich anschließenden, bis dato größten multizentrischen Studie hierzu, konnten Lüsebrink et al. diese Ergebnisse auf Basis von 671 PDT-Patienten aus insgesamt zwölf europäischen Zentren bestätigen [21]. So erlitten innerhalb der gesamten Kohorte 26 (4%) Patienten eine intraprozedurale und 48 (7%) eine postprozedurale Blutung. Hierbei handelte es sich in fast allen Fällen um unkomplizierte Hautblutungen an der Eintrittsstelle ohne chirurgischen Handlungsbedarf. In insgesamt neun Fällen erforderte eine anhaltende subkutane Blutung einen Wechsel auf eine größere Trachealkanüle. Lediglich in zwei Fällen lag eine relevante Hypoxie vor, in einem Fall war infolge einer intraprozeduralen venösen Blutung, verursacht durch den Seldinger-Führungsdraht, eine Reanimation erforderlich. Zu den weiteren PDT-assoziierten Komplikationen zählten 29 (4%) Fälle von Trachealknorpelfraktur, 13 (2%) Fälle von versehentlicher Kanüldenlokation sowie 8 (1%) Fälle von versehentlicher Endotracheal-

tubusdislokation während der Prozedur, die allesamt bronchoskopisch bzw. laryngoskopisch ohne bleibende Patientenschädigung behandelt werden konnten. Signifikante Unterschiede zwischen den antithrombotischen Behandlungsgruppen hinsichtlich PDT-bedingter Komplikationen, ebenso bei hohen BMI-Werten ($>30\text{kg/m}^2$), waren nicht nachweisbar. Dabei war das Auftreten von Blutungen während und nach der PDT unabhängig mit einer niedrigen Thrombozytenzahl (OR 0,73, 95% KI [0,56, 0,92], $p=0,009$), einer chronischen Nierenerkrankung (OR 1,75, 95% KI [1,01, 3,03], $p=0,047$) und einem vorangegangenen Schlaganfall (OR 2,13, 95% KI [1,1, 3,97], $p=0,02$), nicht jedoch mit einer Triple-Therapie assoziiert (**Abb. 20**) [21]. Schlussfolgernd konnte die bronchoskopisch geführte PDT somit als sicheres und komplikationsarmes Verfahren selbst in einer Kohorte von Intensivpatienten mit hohem Blutungsrisiko klassifiziert werden.

Ein essentieller Bestandteil der Entwöhnung von VA-ECMO Patienten ist die Dekanülierung am Ende des Weaningprozesses. Da die Dekanülierung nicht selten mit gravierenden Komplikationen, wie z.B. schweren Blutungen, Extremitätenischämie, Kompartmentsyndrom bis hin zur Extremitätenamputation einhergehen kann, sind Dekanülierungstechniken in den vergangenen Jahren zu einem wichtigen Forschungsgegenstand geworden. So wurden neben den etablierten chirurgischen Verfahren und passiven Verschlussystemen, wie z.B. dem FemoStop™, neue perkutane Nahtverschlussstechniken, wie z.B. das Perclose ProGlide™ System, entwickelt. Aufgrund der Größe der bei VA-ECMO Patienten verwendeten Kanülen stellt dieses Anwendungsszenario perkutane Nahtverschlussysteme jedoch vor besondere Herausforderungen. Aus diesem Grunde haben Lüsebrink et al. auf Basis des Perclose ProGlide™ Systems eine standardisierte perkutane Dekanülierungstechnik entwickelt, die diesen Anforderungen gerecht werden und das Outcome in diesem Patientenkollektiv verbessern soll: die sog. gekreuzte Perclose ProGlide-Verschlussstechnik, die in **Abb. 21** detailliert wird [30].

A						
Complication	(I) Heparin (prophylactic dosage) (n = 101)	(II) Heparin (therapeutic dosage) (n = 131)	(III) Aspirin and/or P2Y12 receptor Inhibitor with heparin (prophylactic or therapeutic dosage) except for triple therapy (n = 290)	(IV) DAPT with heparin (therapeutic dosage) (triple therapy) (n = 149)	Overall (n = 671)	P-value
Intraprocedural bleeding n (%)	5 (5)	4 (3)	13 (4)	4 (3)	26 (4)	ns
Postprocedural bleeding n (%)	9 (9)	9 (7)	19 (7)	11 (7)	48 (7)	ns
Intra-/postprocedural bleeding n (%)	14 (14)	13 (10)	32 (11)	15 (10)	74 (11)	ns
Intra-/postprocedural pneumothorax n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Intraprocedural accidental cannula dislocation n (%)	3 (3)	7 (5)	2 (1)	1 (1)	13 (2)	ns
Intraprocedural accidental tubus dislocation n (%)	0 (0)	2 (2)	4 (1)	2 (1)	8 (1)	ns
Postprocedural tracheocutaneous fistula n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Postprocedural infection n (%)	1 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	5 (1)	ns
Postprocedural granulation at the tracheostoma n (%)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	4 (1)	ns
Postprocedural wound healing n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0)	ns
Intraprocedural O ₂ desaturation n (%)	2 (2)	1 (1)	7 (2)	0 (0)	10 (1)	ns
Intraprocedural hypotension n (%)	5 (5)	3 (2)	17 (6)	5 (3)	30 (4)	ns
Intraprocedural cardiac arrhythmia n (%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	ns
Intraprocedural fracture of tracheal cartilage n (%)	1 (1)	9 (7)	13 (4)	6 (4)	29 (4)	ns
Intraprocedural resuscitation n (%)	1 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)	5 (1)	ns
Intra/postprocedural death n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns

B				
Attribute	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR [95% CI]	p-value	OR [95% CI]	p-value
Age (per year)	1 [0.99, 1.02]	0.61		
Gender	0.75 [0.41, 1.32]	0.34		
Body mass index (per kg/m ²)	1.02 [0.98, 1.07]	0.32		
Hypertension	1.45 [0.84, 2.6]	0.19	1.13 [0.63, 2.09]	0.683
Diabetes mellitus	1.01 [0.58, 1.71]	0.97		
Current smoker	0.56 [0.3, 1.01]	0.07	0.54 [0.28, 0.98]	0.051
Chronic kidney disease	2.2 [1.34, 3.62]	0.002	1.75 [1.01, 3.03]	0.047
Previous Stroke	2.35 [1.24, 4.26]	0.01	2.13 [1.1, 3.97]	0.02
Atrial fibrillation	1.08 [0.66, 1.77]	0.76		
Heparin (prophylactic dosage)	0.99 [0.46, 1.93]	0.99		
Heparin (therapeutic dosage)	0.92 [0.47, 1.68]	0.79		
Aspirin and heparin (prophylactic dosage)	0.94 [0.27, 2.43]	0.9		
Aspirin and heparin (therapeutic dosage)	0.86 [0.4, 1.67]	0.68		
P2Y12 receptor and heparin (therapeutic dosage)	1.22 [0.28, 3.65]	0.76		
DAPT with heparin (prophylactic dosage)	1.11 [0.56, 2.04]	0.75		
Triple-therapy	0.93 [0.49, 1.66]	0.82		
Creatinine (per mg/dl)	1.23 [0.97, 1.55]	0.08	1.06 [0.79, 1.38]	0.698
Hemoglobin (per g/dl)	0.92 [0.77, 1.08]	0.32		
Platelet count (per G/l)	0.7 [0.55, 0.88]	0.003	0.73 [0.56, 0.92]	0.009
INR	1.59 [0.8, 2.85]	0.14	0.61 [0.13, 1.75]	0.438
aPTT (per s)	1.01 [0.99, 1.02]	0.32		

Abbildung 20. (A) Komplikationen während und nach der perkutanen Dilatationstracheotomie differenziert nach Behandlungsgruppe. (B) Prädiktoren für das Auftreten von Blutungen während und nach der perkutanen Dilatationstracheotomie (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2021 [21]).

Im Rahmen der zugehörigen Pilotstudie zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. So trat bei den sieben Patienten, die mit dieser neuen Technik behandelt wurden, nur eine singuläre geringfügige Komplikation auf. Dieses kleine Pseudoaneurysma, das seinen Ursprung in der Punktionsstelle der antegraden Beinperfusion hatte, konnte durch eine minimalinvasive Thrombininjektion mühelos verschlossen werden. Verfahrensassozierte Blutungen, Ischämien, Infektionen oder thromboembolische Komplikationen traten nicht auf [30].



Abbildung 21. (A) Sterile Vorbereitung des Kanülierungsbereichs (Sternchen markiert Hämostaseventil mit Y-Anschluss). (B) Klemmen der arteriellen und venösen Kanüle kurz hinter dem gehärteten proximalen venösen und arteriellen Kanülenkörper und (C) anschließendes Durchtrennen. (D) Einsetzen des Hämostaseventils mit Y-Anschluss und Drahteinführung (Pfeil) in die proximale Kanüle. (E) Einführen und Auslösen des ersten ProGlide Systems über den Führungsdraht. (F) Reinsertion des Führungsdrahts in das Seitenloch des ersten ProGlide Systems (Kreis) zwecks Platzierung eines zweiten Devices. (G) Anziehen der Knoten durch Knotenschieber und (I) Vorbereitung der Entfernung der Venenkanüle durch Einlegen einer Z-Naht (aus Lüsebrink et al. 2019 [30]).

In einer erweiterten Studie wurde die konventionelle manuelle Kompressionstechnik mit der perkutanen Nahtverschlusstechnik verglichen [42]. Dafür wurden 180 Patienten, die von einer VA-ECMO nach kardiogenem Schock entwöhnt worden waren, untersucht. In der ersten Zeitperiode (2012-2018) war hierbei die manuelle Kompression die primäre Dekanülierungsstrategie (Gruppe I), in der zweiten Zeitperiode (2019-2020) wurden entweder manuelle Kompression oder perkutane Nahtverschlusstechnik eingesetzt (Gruppe II). Ein femorales Kompressionssystem war bei 71% der Patienten in Gruppe I im Vergleich zu 39% in Gruppe II erforderlich ($p < 0,01$), Gefäßoperationen in 12% (Gruppe I) vs. 2% (Gruppe II). Letzteres zeigte einen Trend, der jedoch nicht signifikant war ($p = 0,07$) (Abb. 22) [42]. Schlussfolgernd konnte gezeigt werden, dass die perkutane Nahtverschlusstechnik machbar und sicher ist und möglicherweise die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe im Vergleich zur alleinigen manuellen Kompression reduzieren kann.

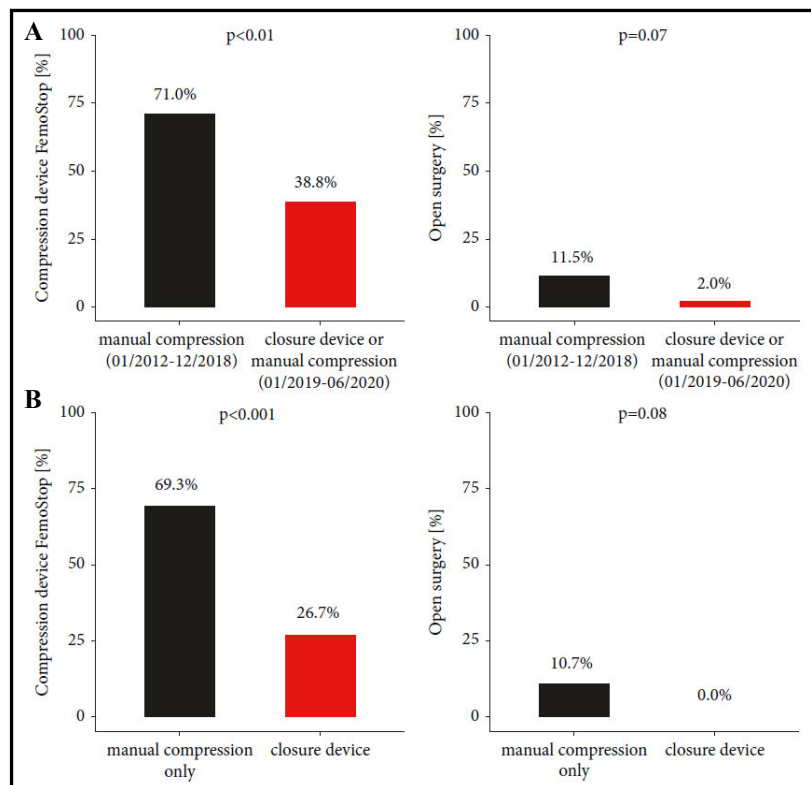


Abbildung 22. (A) Verwendung femoraler Kompression mittels FemoStop™ und Notwendigkeit von offenen Gefäßoperationen im Vergleich von Zeitperiode I (manuelle Kompression) und Zeitperiode II (manuelle Kompression oder perkutane Nahtverschlusstechnik) sowie (B) im Vergleich von manueller Kompression und perkutanem Nahtverschluss (modifiziert aus Scherer et al. 2022 [42]).

Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks II: Prävention, Diagnostik und Management schwerwiegender Komplikationen

In ihrer Arbeit „New challenges in cardiac intensive care units“ stellten Lüsebrink et al. heraus, dass Mediziner im Rahmen der Versorgung kritisch kranker Patienten auf kardiovaskulären Intensivstationen heute mit einer zunehmend komplexer werdenden Patientenpopulation konfrontiert sind. Diese zeichnet sich neben der kardiovaskulär bedingten Erkrankungsschwere in vielen Fällen durch ein hohes Maß nicht-kardiovaskulär begründeter Komorbidität aus [20]. Die Behandlung dieses Kollektivs erfordert zumeist einen multimodalen Therapieansatz auf Grundlage von interdisziplinär besetzten Teams, in denen fundierte Kenntnisse und Fähigkeiten im Bereich der kardiovaskulären Medizin, der Notfall- und Intensivmedizin, der allgemeinen inneren Medizin etc. vereinigt werden. Ein Großteil der neuen Herausforderungen resultiert dabei aus zwei therapeutischen Realitäten der modernen Kardiologie, die Mediziner bewältigen müssen: (I) die infolge technologischer Innovation stetig wachsende Zahl komplexer interventioneller Verfahren zur Behandlung oft kritisch kranker, multimorbider Patienten. Letztere befinden sich nicht selten in einem beginnenden oder bereits manifesten Stadium des kardiogenen Schocks und deren Prognose kann sich bei Eintreten von Komplikationen rasch verschlechtern. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die kathetergestützte Aortenklappenimplantation, die kathetergestützte Mitralklappenreparatur, die kathetergestützte Trikuspidalklappenreparatur, der perkutane Verschluss des linken Vorhofohrs und die perkutane Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse [20,24]. Mediziner müssen die individuellen Risikoprofile dieser Verfahren kennen und etwaige Komplikationen bestmöglich vermeiden, zumindest jedoch frühzeitig erkennen und adäquat behandeln können. Eine Übersicht hierzu findet sich in **Abb. 23**, die der Übersichtsarbeit „Ten things ICU specialists need to know about new valvular procedures in interventional cardiology“ von Lüsebrink et al. entnommen wurde [24].

Time frame	Complication	Incidence	Management
1st hour	High-grade atrio-ventricular block	Highest in self-expandable Medtronic CoreValve system with up to 33% within 30 days after implantation (TAVR) ¹⁰	• Immediate implantation of a temporary pacemaker
	Pericardial tamponade	< 1% (TAVR), < 1% (TMVR) and < 1% (TTVR)	• Immediate pericardiocentesis
	Cerebrovascular events	1.5-6.0% (TAVR) ¹¹ , 0.2-1.9% (TMVR) ^{5,7} and 0.0-0.8% (TTVR) ^{12,18}	• Neuroradiological interventional procedure
	Major vascular complication	16% (TAVR) ⁸ , 7.4% (TMVR) ^{5,7} and 6.0% (TTVR) ^{12,18}	• Manual compression • Correction of coagulation • Minimally invasive procedure (e.g. thrombin injection, interventional coiling, covered stent implantation) • Vascular Surgery
	Myocardial ischemia	< 1% (TAVR), < 1% (TMVR) and < 1% (TTVR)	• Immediate percutaneous coronary intervention
1st day	Paravalvular leak	< 1% (TAVR)	• Postdilatation of the prosthesis • Implantation of a second TAVR prosthesis • Percutaneous closure devices • Surgical TAVR replacement
	Postoperative delirium	Up to 19% (TAVR, TMVR and TTVR) ³	• Comprehensive delirium management
	Device embolization or clip detachment	< 1% (TAVR) ⁸ and 0.3-3.5% (TMVR and TTVR) ^{5,7,12,18}	• Retracting prosthesis into the descending aorta • Implanting a second prosthesis or surgical retrieval (TAVR) • Re-intervention (TMVR and TTVR) • Valve repair or replacement (TMVR and TTVR)
1st week	Renal impairment	1.4-2.4% (TAVR) ⁴ , 0.7-3.9% (TMVR) ^{5,7} and up to 3.6% (TTVR) ^{12,18}	• I.v. loop diuretics • Temporary hemofiltration
	Early Onset prosthetic valve endocarditis	3.4% per patient-year (TAVR) ² , up to 1.5% (TMVR) ^{5,7} and up to 0.4% (TTVR) ^{12,18}	• Transoesophageal echocardiography • Acquisition of at least three sets of blood cultures taken from separate venipuncture sites • Start of calculated antibiotic therapy

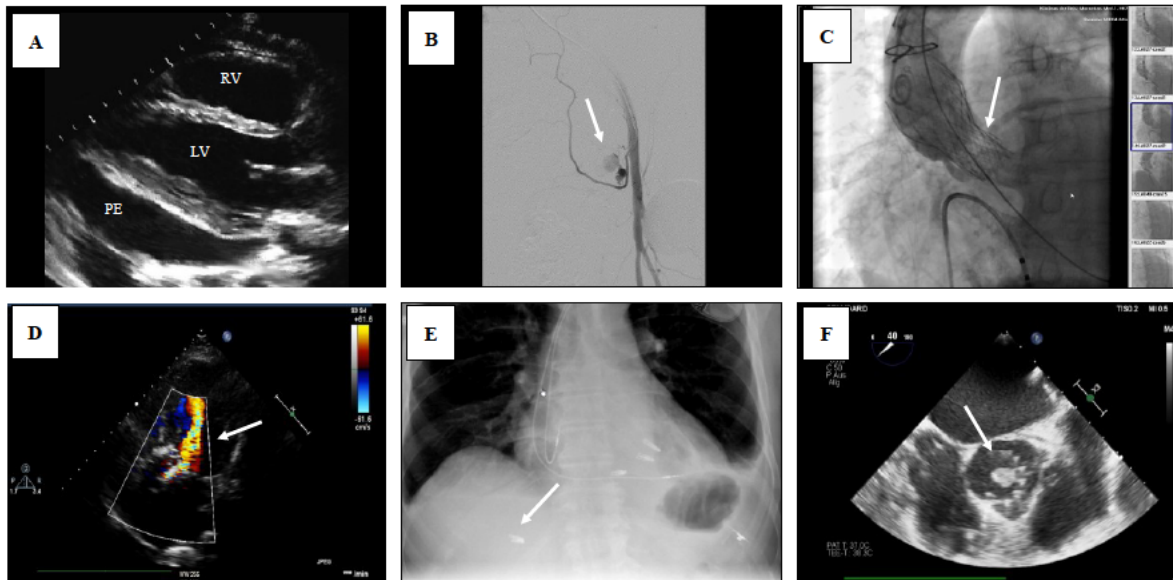


Abbildung 23. Zentrale Komplikationen interventioneller Behandlungsverfahren und exemplarische Illustrationen. (A) Transthorakale Echokardiographie mit Nachweis einer akuten Perikardtamponade (PE) aufgrund einer rechtsventrikulären Perforation. (B) Blutung aus der linken A. epigastrica inferior (Pfeil) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. (C) Koronare Obstruktion (Pfeil) nach

kathetergestützter Aortenklappenimplantation. (D) Transthorakale Echokardiographie mit Nachweis eines paravalvulären Lecks (Pfeil) nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation. (E) Clip-Embolisation (Pfeil) nach kathetergestützter Trikuspidalklappenreparatur. (F) Transthorakale Echokardiographie mit Nachweis einer großen Vegetation (Pfeil) bei früher Endokarditis nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (aus Lüsebrink et al. 2020 [24]).

Des Weiteren bringt (II) die rasant wachsende Nutzung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme, insbesondere auch der VA-ECMO, im Kontext der Behandlung kritisch kranker Patienten in unterschiedlichen Stadien des kardiogenen Schocks große Herausforderungen mit sich. So müssen Mediziner auch diesbezüglich mit verfahrensspezifischen Komplikationen, deren Prävention, Diagnostik und Management vertraut sein. Dies erfordert wiederum ständige Wachsamkeit sowie fortwährende Weiterbildung und Training durch erfahrene Spezialisten [20]. Die intrakranielle Blutung ist dabei als besonders gravierende Komplikationen einzuordnen, die hinsichtlich Prävalenz, assoziierter Mortalität und prädisponierenden Risikofaktoren im Kollektiv von VA-ECMO Patienten noch unzureichend erforscht ist. Lüsebrink et al. haben dies im Rahmen einer großen retrospektiven Multizenterstudie weitergehend untersucht [32]. Von den insgesamt 598 eingeschlossenen VA-ECMO Patienten entwickelten 70/598 (12%) während der VA-ECMO Therapie eine intrakranielle Blutung. Die Krankenhausmortalität lag in dieser Gruppe bei 57/70 (81%) und die 1-Monats-Mortalität bei 60/70 (86%), verglichen mit 332/528 (63%) ($p=0,002$) und 340/528 (64%) ($p<0,001$) bei Patienten ohne intrakranielle Blutung. Das Auftreten war positiv mit Diabetes mellitus (OR 2,0, 95%KI [1,11, 3,56], $p=0,020$) und Laktat (OR 1,06, 95%KI [1,01, 1,11], $p=0,020$) und negativ mit der Thrombozytenzahl (OR 0,32, 95% KI [0,15, 0,59], $p=0,001$) und dem Fibrinogenspiegel (OR 0,64, 95% KI [0,49, 0,83], $p<0,001$) assoziiert (**Abb. 24**) [32]. Schlussfolgernd war festzuhalten, dass intrakranielle Blutungen mit einer signifikant höheren Sterblichkeit verbunden und als besonders schwerwiegende Komplikation zu klassifizieren sind. Dabei erwiesen sich die Thrombozytenzahl und der Fibrinogenspiegel als potenziell modifizierbare, unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung,

was wiederum als Ausgangspunkt für die Entwicklung und Erforschung von neuen Präventions- und Behandlungsstrategien dienen kann.

A				
Characteristics	Overall (n = 598)	Patients without ICH (n = 528)	Patients with ICH (n = 70)	P-value
Demographics				
Age (years), median (IQR)	58.0 (49.0–67.0)	58.0 (49.3–67.0)	57.0 (47.0–68.5)	0.727
Sex (male), n (%)	467 (78)	416 (79)	51 (73)	0.282
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	27.0 (24.9–30.0)	27.0 (24.8–29.7)	27.9 (25.0–30.0)	0.424
Morbidity at admission				
History of stroke, n (%)	60 (10)	48 (9)	12 (17)	0.053
Pre-cannulation SAPS II score, median (IQR)	70.0 (53.0–81.0)	69.0 (52.0–81.0)	76.0 (66.5–85.0)	<0.001
Pre-cannulation SOFA score, median (IQR)	12.0 (10.0–14.0)	12.0 (9.0–14.0)	13.0 (12.0–14.3)	<0.001
Hypertension, n (%)	348 (58)	311 (59)	37 (53)	0.368
Diabetes mellitus, n (%)	177 (30)	151 (29)	26 (37)	0.163
Chronic renal disease, n (%)	138 (23)	123 (23)	15 (21)	0.880
VA-ECMO set-up				
ECMO, indication				
Myocarditis, n (%)	27 (5)	24 (5)	3 (4)	>0.999
ST-elevation myocardial infarction, n (%)	283 (47)	249 (47)	34 (49)	0.901
Non-ST-segment elevation myocardial infarction, n (%)	126 (21)	114 (22)	12 (17)	0.439
Cardiomyopathy, n (%)	87 (15)	75 (14)	12 (17)	0.475
Pulmonary embolism, n (%)	14 (2)	10 (2)	4 (6)	0.695
Septic shock, n (%)	8 (1)	8 (1)	0 (0)	0.605
Intoxication, n (%)	3 (0)	3 (0)	0 (0)	>0.999
Pericardial tamponade, n (%)	3 (0)	3 (0)	0 (0)	>0.999
Cardiac arrhythmia, n (%)	21 (4)	18 (3)	3 (4)	0.726
Acute respiratory distress syndrome, n (%)	11 (2)	11 (2)	0 (0)	0.627
Others, n (%)	15 (3)	13 (2)	2 (3)	0.692
Total duration of ECMO treatment (h), median (IQR)	96.0 (37.8–168.0)	96.0 (35.0–165.8)	94.0 (48.0–171.3)	0.379
Total ICU length of stay (days), median (IQR)	9.0 (3.0–17.0)	9.0 (2.0–17.8)	7.0 (3.0–16.3)	0.739
Outcome of VA-ECMO treatment				
In-hospital mortality, n (%)	389 (65)	332 (63)	57 (81)	0.002
1-month mortality, n (%)	400 (67)	340 (64)	60 (86)	<0.001

B				
Attribute	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age (per year)	1 (0.98–1.02)	0.691	0.99 (0.97–1.02)	0.527
History of stroke	2.07 (1–4.01)	0.039	1.98 (0.89–4.19)	0.081
Diabetes mellitus	1.48 (0.87–2.47)	0.143	2 (1.11–3.56)	0.020
Total duration of ECMO treatment (per days)	1.01 (0.96–1.06)	0.726	1.02 (0.95–1.08)	0.587
Renal replacement therapy	1.58 (0.96–2.63)	0.074	1.16 (0.66–2.02)	0.612
Aspirin + P2Y12 inhibitor	0.71 (0.43–1.19)	0.190	0.89 (0.51–1.58)	0.695
Bilirubin (per 10 mg/dL)	1.35 (0.86–2.02)	0.157	0.96 (0.54–1.61)	0.877
Platelet count (per 100 G/L)	0.26 (0.13–0.48)	0	0.32 (0.15–0.59)	0.001
Fibrinogen (per 100 mg/dL)	0.58 (0.45–0.73)	<0.001	0.64 (0.49–0.83)	<0.001
aPTT (per min)	1.42 (0.97–2.10)	0.075	0.93 (0.61–1.43)	0.733
Lactate (per mmol/L)	1.08 (1.04–1.12)	<0.001	1.06 (1.01–1.11)	0.020

Abbildung 24. (A) Baseline-Charakteristika und Outcomes von Patienten mit und ohne intrakranielle Blutung während einer VA-ECMO Therapie. (B) Risikofaktoren für das Auftreten intrakranieller Blutungen bei VA-ECMO Patienten (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2022 [32]).

In einer weiteren Arbeit aus diesem Kollektiv fokussierten Lüsebrink et al. die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) als potenzielle immunvermittelte Nebenwirkung von unfraktioniertem Heparin (UFH). Letztere ist aufgrund der Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation auch im Kontext der VA-ECMO Therapie von Relevanz [27]. Obwohl das vermehrte Auftreten von Thrombozytopenien während einer VA-ECMO Therapie seit längerem bekannt ist, ist die HIT als mögliche zugrundeliegende Ursache noch unzureichend erforscht. Die Arbeit zielte daher auf ein weitergehendes Verständnis von Epidemiologie, assoziierter Mortalität, Diagnose und klinischem Management einer HIT im Kontext UFH-behandelter VA-ECMO Patienten. Zudem sollten Sicherheit und Effektivität von Argatroban als alternatives Antikoagulans im Falle einer HIT vertiefend untersucht werden. Unter den 373 eingeschlossenen VA-ECMO Patienten wurden bei 53/373 (14,2%) Anti-PF4/Heparin-Antikörper nachgewiesen. Die funktionelle Testung bestätigte eine HIT in 13 Fällen (3,5%) und schloss eine solche in 40 Fällen (10,7%) aus, was einer Prävalenz von 13/373 (3,5%) und einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 24,5% für den Antikörper-Suchtest entspricht. Die 1-Monats-Mortalität bei Patienten mit ausgeschlossener HIT betrug 14/40 (35%) und die 3-Monats-Mortalität 17/40 (43%), verglichen mit 5/13 (38%) ($p > 0,999$) und 6/13 (46%) ($p > 0,999$) bei Patienten mit bestätigter HIT. Das neurologische Outcome der Überlebenden bei Entlassung aus dem Krankenhaus, klassifiziert mittels CPC-Score, war ähnlich verteilt in beiden Gruppen, ebenso wie das Auftreten unerwünschter Ereignisse (engl. adverse events) während der VA-ECMO Therapie (**Abb. 25**). Schließlich war auch der zeitliche Verlauf der Thrombozytenzahl einschließlich der Thrombozytenregeneration nach Beginn einer Argatroban-Behandlung in allen Gruppen ähnlich (**Abb. 26**) [27]. Schlussfolgernd war festzuhalten, dass die HIT mit einer Prävalenz von 3,5% eine nicht häufige Komplikation bei VA-ECMO Patienten ist und nicht mit einer signifikant höheren Mortalität einhergeht. Darüber hinaus scheint Argatroban eine geeignete und sichere Therapieoption für bestätigte HIT-

positive VA-ECMO Patienten zu sein. Hiervon ausgehend sollten zukünftige Studien darauf abzielen, genauere Vorhersagemodelle zu entwickeln, um HIT-assoziierte Komplikationen sowie den übermäßigen Einsatz kostspieliger diagnostischer Tests zu verhindern.

A						
Characteristics	Overall (n = 373) (I)	Patients with HIT suspicion (n = 53) (II)	Patients with excluded HIT (n = 40) (III)	Patients with confirmed HIT (n = 13) (IV)	p-value (III vs. IV)	
Total ICU length of stay [d], median [IQR]	8.9 [3.0, 16.0]	14.6 [8.2, 22.3]	10.5 [7.1, 19.4]	20.6 [16.7, 30.8]	0.018	
Total hospital length of stay [d], median [IQR]	13.8 [4.7, 25.3]	26.3 [13.3, 49.3]	26.1 [9.5, 48.3]	28 [20.8, 51.8]	0.468	
Hospital mortality, n (%)	213 (57)	22 (42)	17 (43)	5 (38)	>0.999	
1-month mortality, n (%)	203 (54)	19 (36)	14 (35)	5 (38)	>0.999	
3-month mortality, n (%)	222 (60)	23 (43)	17 (43)	6 (46)	>0.999	
1-year mortality, n (%)	239 (64)	27 (51)	21 (53)	6 (46)	0.938	
Cerebral performance category of survivors on hospital discharge	CPC1, n (%)	19 (12)	5 (16)	4 (17)	1 (13)	>0.999
	CPC2, n (%)	37 (23)	4 (13)	3 (13)	1 (13)	>0.999
	CPC3, n (%)	75 (47)	13 (25)	10 (43)	3 (38)	>0.999
	CPC4, n (%)	29 (18)	9 (29)	6 (26)	3 (38)	0.672
B						
Characteristics	Overall (n = 373) (I)	Patients with HIT suspicion (n = 53) (II)	Patients with excluded HIT (n = 40) (III)	Patients with confirmed HIT (n = 13) (IV)	p-value (III vs. IV)	
Adverse events during VA-ECMO therapy						
Hemorrhage	BARC 3, n (%)	126 (34)	15 (28)	11 (28)	4 (31)	>0.999
	BARC 4, n (%)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0
	BARC 5, n (%)	13 (3)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	>0.999
Stroke, n (%)	16 (4)	2 (4)	1 (3)	1 (8)	0.434	
Hemolysis, n (%)	48 (13)	11 (21)	8 (20)	3 (23)	>0.999	
Myocardial infarction, n (%)	9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	
Arterial thrombosis, n (%)	21 (6)	6 (11)	4 (10)	2 (15)	0.627	
Venous thrombosis, n (%)	14 (4)	5 (9)	3 (8)	2 (15)	0.586	
Device related peripheral ischemic complications, n (%)	18 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	
Device malfunction, n (%)	5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0	
VA-ECMO oxygenator exchange, n (%)	7 (2)	2 (4)	2 (5)	0 (0)	>0.999	
VA-ECMO circuit exchange, n (%)	13 (3)	6 (11)	5 (13)	1 (8)	>0.999	
VA-ECMO oxygenator and circuit exchange, n (%)	4 (1)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	>0.999	
C						
Characteristics		Patients with HIT suspicion (n = 53) (II)	Patients with excluded HIT (n = 40) (III)	Patients with confirmed HIT (n = 13) (IV)	p-value (III vs. IV)	
HIT diagnosis						
Continuous unfractionated heparin therapy before HIT suspicion, n (%)		53 (100)	40 (100)	13 (100)	1.0	
Heparin-bonded VA-ECMO circuit, n (%)		53 (100)	40 (100)	13 (100)	1.0	
Duration of heparin therapy before anti-PF4/heparin antibody testing [d], median [IQR]		5 [3, 10]	5 [3, 10]	8 [2, 11]	0.959	
Positive anti-PF4/heparin antibody testing, n (%)		53 (100)	40 (100)	13 (100)		
Duration of heparin therapy before Confirmed HIT-functional assay [d], median [IQR]		7 [3, 10]	6 [3, 10]	8 [2, 11]	0.959	
Positive HIT-functional assay, n (%)		13 (25)	0 (0)	13 (100)		
HIT-4T-Score, median [IQR]		4 [4, 5]	4 [3, 5]	5 [4, 6]	0.054	

Abbildung 25. (A) Outcomes und (B) unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit bestätigter und ausgeschlossener HIT während einer VA-ECMO Therapie. (C) Klinisches Management der HIT (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2022 [27]).

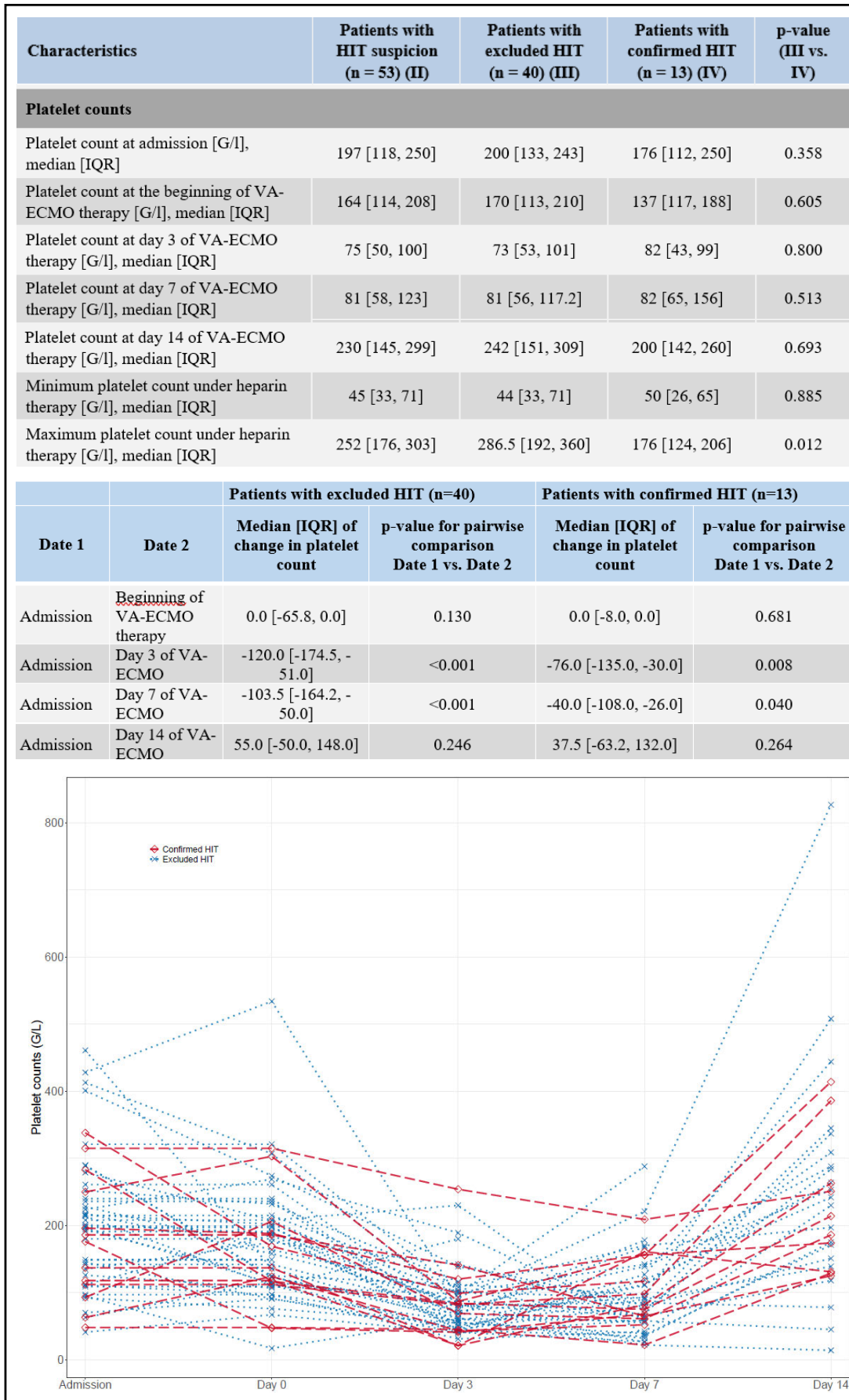


Abbildung 26. Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenzahl (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2022 [27]).

Unabhängig von ihrer Ursache ist eine akute Perikardtamponade stets als lebensbedrohliche Komplikationen zu werten und bedarf einer umgehenden Behandlung. In den letzten Jahren haben Publikationen hierzu insbesondere pathophysiologische Grundlagen und Ursachen sowie klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik fokussiert. Stremmel/Lüsebrink et al. konzentrierten sich in ihrer Arbeit hingegen auf das klinische Management akuter Perikardtamponaden, insbesondere auf eine Weiterentwicklung des klassischen Perikardiozentese-Algorithmus. Dieser Weiterentwicklung liegt die Hypothese zu Grunde, dass eine kontinuierliche Drainage eines Perikardergusses anstelle einer Unterbrechung der Aspiration, z.B. aufgrund des hierdurch vermeintlich reduzierten Bildungsrisikos von Gerinnseln, die wiederum zu einem Verschluss des Drainagesystems mit rezidivierenden Perikardtamponaden führen könnten, vorteilhaft für betroffene Patienten sein könnte [45]. Die Autoren verwendeten hierfür ein Hoch-vakuum-Drainagesystem auf Basis eines Redons (Redovac[®]), das via Hochdruck-Drehadapter (Smith medical Medex[™] MX496-HP) konnektiert wird und eine kontinuierliche Aspiration sicherstellt. Der weiterentwickelte Perikardiozentese-Algorithmus ist in **Abb. 27** zusammenfassend dargestellt. Im Rahmen der zugehörigen Pilotstudie zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. So traten bei den zehn Patienten, die mit dieser neuen Technik behandelt wurden, keine verfahrensassoziierten Komplikationen auf. Es waren weder eine Gerinnselbildung im Perikardraum noch im Drainagesystem nachweisbar und ebenso war keine relevante Verlängerung der Hämostase festzustellen.

In der nachfolgenden Validierungsstudie auf Basis einer retrospektiven Analyse von 52 Patienten mit akuter, unverzüglich behandlungsbedürftiger Perikardtamponade wurde der klassische Perikardiozentese-Algorithmus unter Verwendung intermittierender manueller Aspiration mit einer kontinuierlichen Perikarddrainage mittels Hochvakuum-Drainagesystem, wie oben beschrieben, verglichen. Die häufigsten Ursachen für Perikardtamponaden waren perkutane Koronarinterventionen (~50%) und Transkatheter-Aortenklappenimplantationen (25%).

Dabei wurden 28 Patienten (2017-2020) nach klassischem Algorithmus und 24 Patienten (2018-2020) mit kontinuierlicher Perikarddrainage behandelt. Im Vergleich zur klassischen Behandlungsgruppe war eine kontinuierliche Drainage mit weniger chirurgischen Interventionen, weniger perikardialen Re-Tamponaden sowie einer geringeren Sterblichkeit nach 5 Tagen (HR 0,2, 95%KI [0,1, 0,9], p=0,03) verbunden und trotz längerer Drainagedauer bei kontinuierlicher Aspiration waren die Drainagevolumina vergleichbar in beiden Gruppen [46].

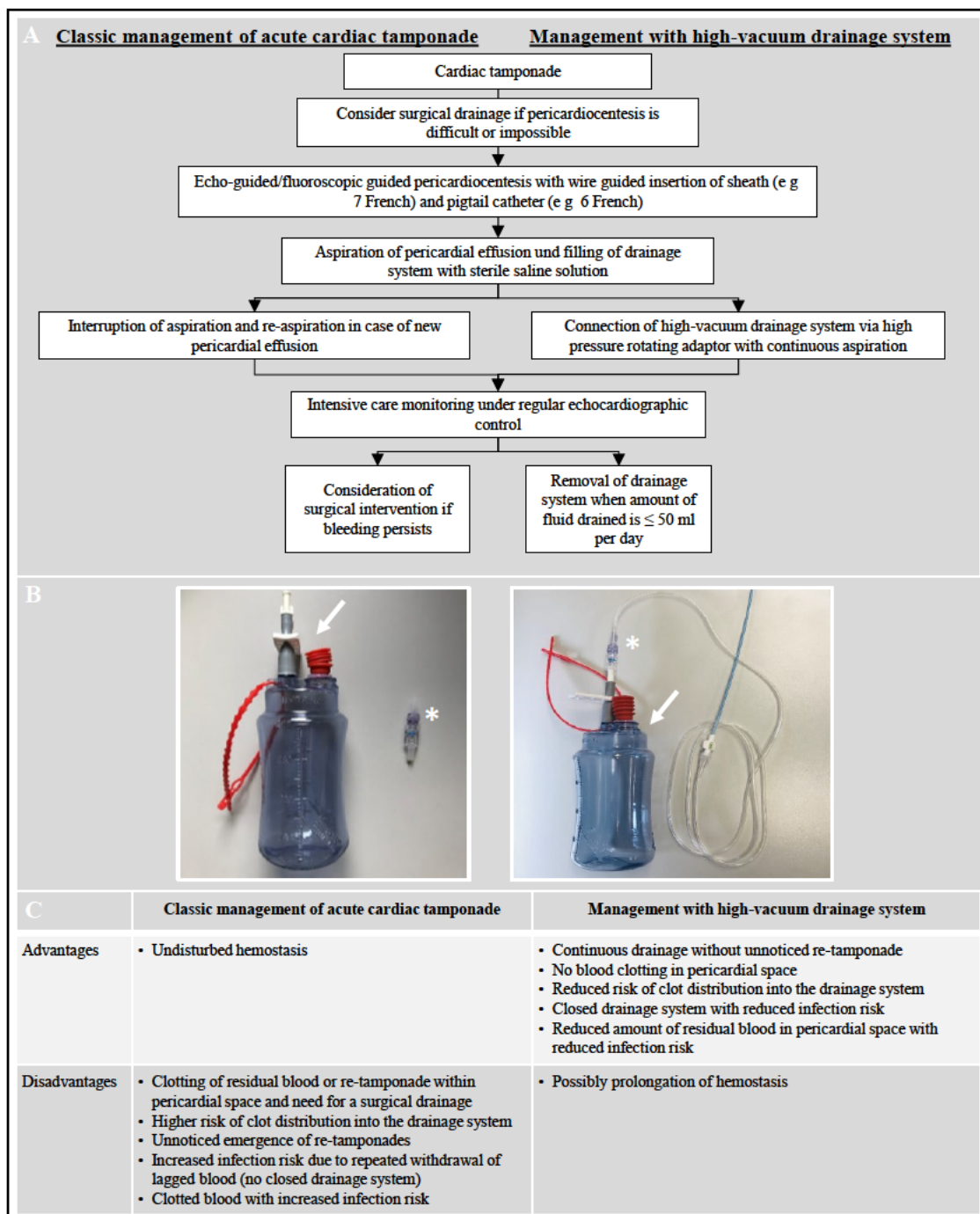


Abbildung 27. (A) Klassischer Perikardiozentese-Algorithmus versus kontinuierliche Drainage mit Hochvakuum-Drainagesystem. (B) Hochvakuum-Drainagesystem (Pfeil) verbunden mit Pigtail-Katheter (6F) via Hochdruck-Drehadapter (Sternchen) und Heidelberger-Verlängerung. (C) Hypothetische Vor- und Nachteile der verschiedenen Ansätze (aus Stremmel/Lüsebrink et al. 2020 [45]).

Schlussfolgernd war festzustellen, dass die akute Perikardtamponade offenbar effektiv und sicher durch eine kontinuierliche Drainage auf Basis eines Hochvakuum-Drainagesystems, wie dargelegt, behandelt werden kann (**Abb. 28**). Diese vielversprechenden retrospektiven Ergebnisse sind im nächsten Schritt in größeren, randomisiert kontrollierten Studien zu überprüfen.

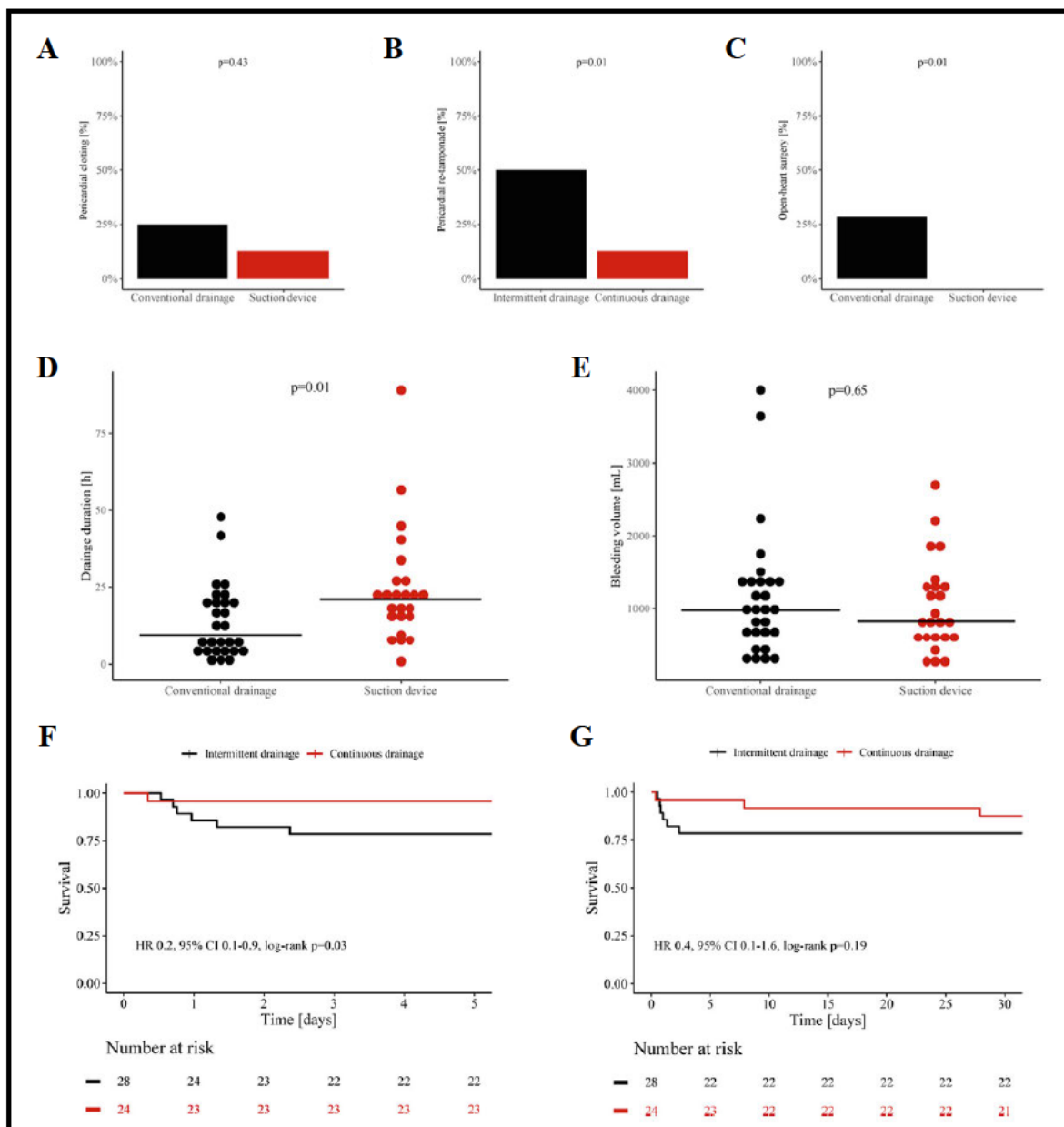


Abbildung 28. (A) Bildung von Blutgerinnseln. (B) Häufigkeit perikardialer Re-Tamponaden. (C) Häufigkeit offen-chirurgischer Revisionen. (D) Drainagedauer. (E) Drainagevolumen. (F) 5-Tages- und (G) 30-Tages-Überleben nach akuter Perikardtamponade (aus Stremmel et al. 2021 [46]).

Im Kontext des kardiogenen Schocks, insbesondere auch in Verbindung mit der intra- oder extrahospitalen Reanimation bei Herz-Kreislauf-Stillstand (engl. cardiac arrest), sind ebenso die hypoxische Hirnschädigung bzw. die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie besonders schwerwiegende Komplikationen. Eine erfolgreiche Prävention derselben erfordert im Rahmen der frühen Versorgungsphase die rechtzeitige Durchführung einer suffizienten kardiopulmonalen Reanimation sowie den schnellstmöglichen Einsatz eines externen Defibrillators im Fall defibrillierbarer Rhythmen. Es bestehen fortwährende Bemühungen, wie z.B. die Verbesserung von Reaktionssystemen (engl. (rapid-) response systems) oder die Entwicklung elaborierter Algorithmen und Konzepte für die Postreanimationstherapie (engl. post-resuscitation care), um dieser Komplikation vorzubeugen oder sie im Falle eines Auftretens bestmöglich zu behandeln. Dabei bildete das gezielte Temperaturmanagement (engl. targeted temperature management [TTM]) bisher einen wesentlichen Baustein der Neuroprotektion im Rahmen der Postreanimationstherapie [17]. Die Empfehlungen hierzu basieren hauptsächlich auf zwei vor rund 20 Jahren publizierten, nicht adäquat gepowerten RCTs [2,12]. Vor dem Hintergrund der kürzlich publizierten kritischen Ergebnisse der „Targeted Hypothermia versus Targeted Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest (TTM2)“ Studie mit 1861 eingeschlossenen Patienten [6] ist eine neue Debatte über die Wirksamkeit von TTM entbrannt. In ihrer Arbeit „Targeted-temperature management in post-resuscitation care after incorporating results of the TTM2 trial“ griffen Lüsebrink et al. diese Grundsatzdebatte auf und erarbeiteten eine umfassende, strukturierte Übersicht zum gezielten Temperaturmanagement. Dazu analysierten die Autoren detailliert die zu Outcome und Komplikationen unterschiedlicher TTM-Algorithmen und Techniken vorliegenden Daten aus allen bis heute publizierten RCTs sowie Metanalysen. Zudem wurde ein Leitfaden zur Implementierung der Studienergebnisse aus dem TTM2 Trial in die TTM SOPs der klinischen Routine entwickelt (**Abb. 29** und **Abb. 30**) [17].

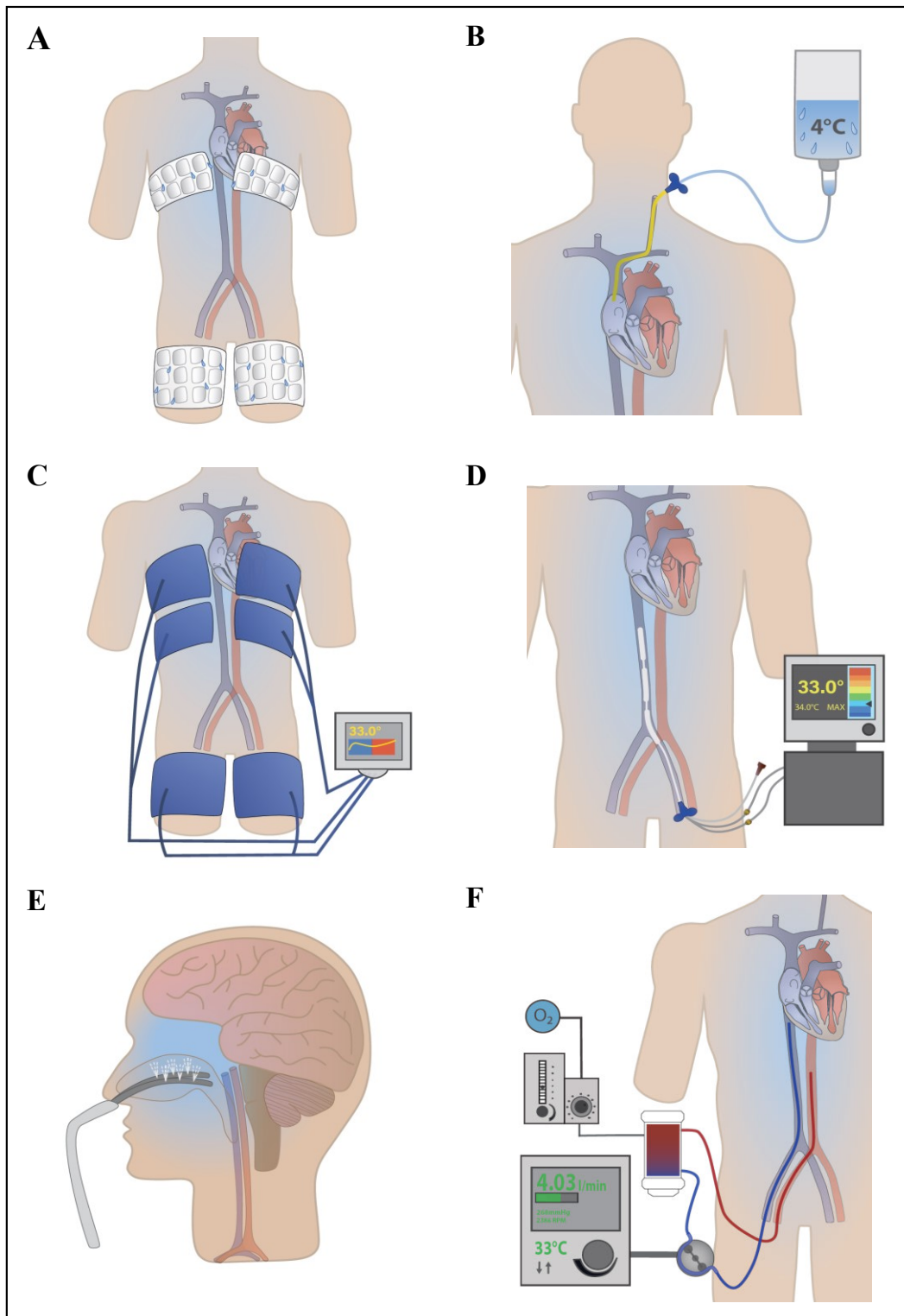


Abbildung 29. (A) Eispackungen, die auf den Oberkörper, den Hals und die proximalen Gliedmaßen aufgetragen werden. (B) Infusion von kalter Kochsalzlösung über einen zentralen Zugang. (C) Oberflächenbasiertes Kühlsystem unter Verwendung von zirkulierendem Wasser/Luft oder Gelpolstern in Verbindung mit einer computerisierten Temperatureinsteuereinheit. (D) In die Oberschenkelvene eingeführter Kühlkatheter mit geschlossener Zirkulation von Kühlflüssigkeiten. (E) Intranasales Kühlsystem mit verdunstetem flüssigem Kühlmittel, das mit Luft gemischt und durch bilaterale Nasenkanülen zur Induktion einer Gehirnhypothermie zugeführt wird. (F) Wärmetauschermodul, das direkt in einen ECMO-Kreislauf integriert ist (aus Lüsebrink et al. 2022 [17]).

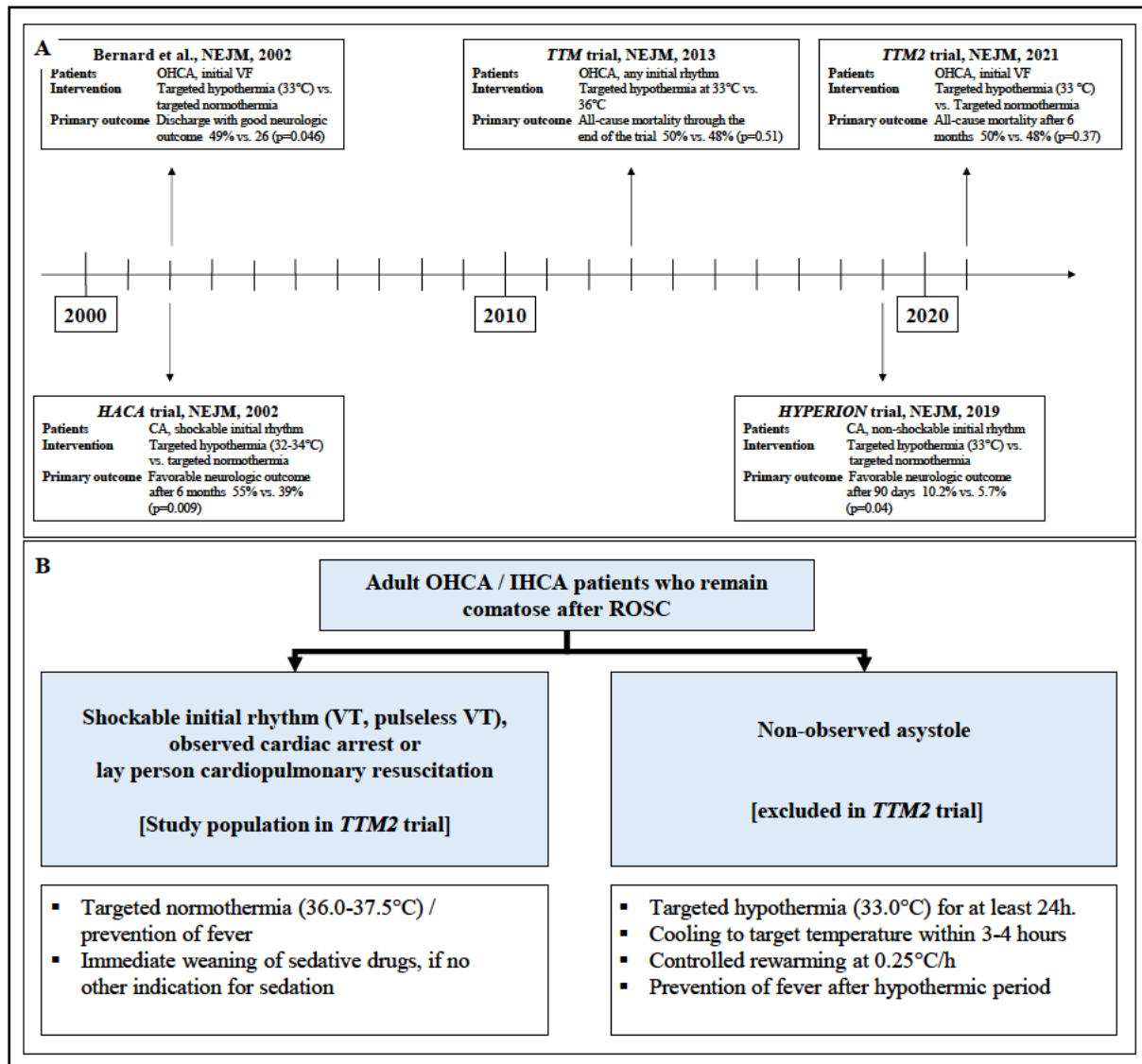


Abbildung 30. (A) Wegweisende RCTs zum gezielten Temperaturmanagement. (B) Standardisierter TTM-Algorithmus nach Lüsebrink et al. unter besonderer Berücksichtigung der TTM2 Ergebnisse (modifiziert aus Lüsebrink et al. 2022 [17]).

Zusammenfassend stellten Lüsebrink et al. heraus, dass die gezielte Hypothermie im TTM2 Trial als größter hierzu bisher durchgeführten randomisiert kontrollierten Studie weder die Mortalität noch das neurologische Outcome bei Patienten nach Herzkreislaufstillstand verbesserte, TTM bei niedrigeren Temperaturen wohl aber mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko korrelierte. So zeigte sich in der Summe kein Benefit einer gezielten Hypothermie (33°C) im Vergleich zur Normothermie (36-37,5°C) mit Fieberprävention [6]. Als vorrangig noch zu beantwortende Fragen stellten die Autoren heraus: (I) Besteht bei diesen

Patienten die Notwendigkeit für eine Sedierung? (II) Wie sollten Patienten mit intrahospitalem Kreislaufstillstand behandelt werden? (III) Was ist die optimale Dauer für TTM? und (IV) Wie sollte das neurologische Monitoring gestaltet und wie die neurologische Prognose bewertet werden? Somit scheint die Fieberprävention ausgehend von jetziger Evidenz das letzte wichtige therapeutische Ziel zu sein, das nach mehreren RCTs zu TTM verbleibt. Da das Tolerieren von Fieber jedoch niemals eine Option in der Postreanimationsbehandlung gewesen ist oder sein wird, besteht ggfs. überhaupt keine Notwendigkeit für die Durchführung von spezifischen RCTs zu diesem Gegenstand. Schlussfolgernd sollten Leitlinien und klinische SOPs die Ergebnisse der TTM2-Studie zügig inkorporieren und simplifizierte Empfehlungen zu einem standardisiertem TTM, das vor allem auf eine Normothermie und effektive Fieberprävention abzielt, in Erwägung gezogen werden (**Abb. 30**) [17].

Zusammenfassung und Ausblick

Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleibt der kardiogene Schock auch heute noch einer der wesentlichen Mortalitätstreiber und eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Eine der effektivsten Präventionsformen des kardiogenen Schocks ist die Verhinderung des Auftretens einer koronaren Herzerkrankung als pathoanatomisches Korrelat der häufigsten Ursache des kardiogenen Schocks, nämlich des akuten Myokardinfarkts. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, pathophysiologische Prozesse bei der Entstehung dieser Erkrankung besser zu verstehen, um Prävention und Behandlung der koronaren Herzerkrankung zu optimieren und die Mortalität der Betroffenen zu reduzieren. So liefert die vorliegende Arbeit u.a. Evidenz dafür, dass dem angeborenen Immunsystems eine wichtige Rolle hinsichtlich der Pathogenese der Atherosklerose zukommt. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass AIM2 als bekannter Regulator des Inflammasoms aktiv an der Atherogenese beteiligt ist und seine Erforschung als therapeutisches Ziel unter besonderer Berücksichtigung von Möglichkeiten der pharmakologischen Hemmung hinsichtlich der Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte zur Behandlung von Atherosklerose vielversprechend scheint.

Zum anderen werden vielfältige Facetten des kardiogenen Schocks und seines therapeutischen Managements unter besonderer Berücksichtigung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme fokussiert. Die gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Sicherheit, Effektivität und verfahrensspezifischer Besonderheiten unter Berücksichtigung der inhärenten Fallstricke dieser Verfahren sollen einen Beitrag zur Verbesserung von Sicherheit und Outcome in diesem Kollektiv kritisch kranker Patienten leisten. Hervorzuheben sind dabei u.a. die zur Prävention und Behandlung pulmonaler Kongestion bei Patienten mit VA-ECMO Therapie sowie die zur linksventrikulären Dekompression bzw. Venting gewonnenen Erkenntnisse, ebenso wie der im Bereich von Sedierung, Weaning und supportiven Therapien erzielte Erkenntnisgewinn. Ein

weiterer wesentlicher Beitrag dieser Arbeit liegt in der vertiefenden Erforschung von Häufigkeit, Diagnostik, Therapie und Prävention besonders schwerwiegender Komplikationen bei Patienten im kardiogenen Schock, um hierdurch zur Verbesserung des Therapieerfolgs und insbesondere zur Mortalitätsreduktion beizutragen. Dabei können die u.a. zu intrakranieller Blutung, Heparin-induzierter Thrombozytopenie, Perikardtamponade und hypoxischem Hirnschaden bzw. hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie gewonnenen Erkenntnisse als Grundlage dafür dienen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren, bestehende Behandlungsansätze evidenzbasiert zu optimieren und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Insgesamt sind die erzielten Forschungsergebnisse somit von hoher klinischer Relevanz und sollen einen relevanten Beitrag zur Verbesserung des präventiven und therapeutischen Managements des kardiogenen Schocks zwecks nachhaltiger Prognoseverbesserung in diesem Kollektiv kritisch kranker Patienten leisten.

Verzeichnis der kumulativ zusammengefassten Publikationen

Prävention des kardiogenen Schocks: Prozesse zur Entstehung der koronaren Herzerkrankung und des akuten Myokardinfarktes:

- 1 Krogmann AO, **Lüsebrink E**, Lahrman C, Flender A, Nickenig G, Zimmer S. Toll-Like Receptor 7 Stimulation Promotes the Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int Heart J.* 2020 Mar 28;61(2):364-372. doi: 10.1536/ihj.19-365.
- 2 Krogmann AO*, **Lüsebrink E***, Steinmetz M, Asdonk T, Lahrman C, Lütjohann D, Nickenig G, Zimmer S. Proinflammatory Stimulation of Toll-Like Receptor 9 with High Dose CpG ODN 1826 Impairs Endothelial Regeneration and Promotes Atherosclerosis in Mice. *PLoS One.* 2016 Jan 11;11(1):e0146326. doi: 10.1371/journal.pone.0146326.
* Equal contribution (Publikation im Rahmen der humanmedizinischen Promotion)
- 3 **Lüsebrink E**, Goody PR, Lahrman C, Flender A, Niepmann ST, Zietzer A, Schulz C, Massberg S, Jansen F, Nickenig G, Zimmer S, Krogmann AO. AIM2 Stimulation Impairs Reendothelialization and Promotes the Development of Atherosclerosis in Mice. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 11;7:582482. doi: 10.3389/fcvm.2020.582482.
- 4 **Lüsebrink E**, Warm V, Pircher J, Ehrlich A, Zhang Z, Strecker J, Chambon P, Massberg S, Schulz C, Petzold T. Role of RXR β in platelet function and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019 Sep;17(9):1489-1499. doi: 10.1111/jth.14531.
- 5 Petzold T, Thienel M, Dannenberg L, Mourikis P, Helten C, Ayhan A, M'Pembele R, Achilles A, Trojovky K, Konsek D, Zhang Z, Regenauer R, Pircher J, Ehrlich A, **Lüsebrink E**, Nicolai L, Stocker TJ, Brandl R, Rösenthaller F, Strecker J, Saleh I, Spannagl M, Mayr CH, Schiller HB, Jung C, Gerdes N, Hoffmann T, Levkau B, Hohlfeld T, Zeus T, Schulz C, Kelm M, Polzin A. Rivaroxaban Reduces Arterial Thrombosis by Inhibition of FXa-Driven Platelet Activation via Protease Activated Receptor-1. *Circ Res.* 2020 Feb 14;126(4):486-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315099.

Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks I: Sicherheit, Effektivität und verfahrensspezifische Besonderheiten mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme:

- 1 **Lüsebrink E**, Binzenhöfer L, Kellnar A, Müller C, Scherer C, Schrage B, Joskowiak D, Petzold T, Braun D, Brunner S, Peterss S, Hausleiter J, Zimmer S, Born F, Westermann D, Thiele H, Schäfer A, Hagl C, Massberg S, Orban M. Venting During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clin Res Cardiol.* 2022. Aug 20. doi: 10.1007/s00392-022-02069-0.
- 2 **Lüsebrink E**, Kellnar A, Krieg K, Binzenhöfer L, Scherer C, Zimmer S, Schrage B, Fichtner S, Petzold T, Braun D, Peterss S, Brunner S, Hagl C, Westermann D, Hausleiter J, Massberg S, Thiele H, Schäfer A, Orban M. Percutaneous Transvalvular Microaxial

- Flow Pump Support in Cardiology. *Circulation*. 2022 Apr 19;145(16):1254-1284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058229.
- 3 **Lüsebrink E**, Krieg K, Massberg S, Orban M. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as bridge to effective treatment in a 19-year-old woman with acute adrenal crisis: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2021 Feb 20;5(2):ytab031. doi: 10.1093/ehjcr/ytab031.
 - 4 **Lüsebrink E**, Krogmann AO, Tietz F, Riebisch M, Okrojek R, Peltz F, Skurk C, Hullermann C, Sackarnd J, Wassilowsky D, Toischer K, Scherer C, Preusch M, Testori C, Flierl U, Peterss S, Hoffmann S, Kneidinger N, Hagl C, Massberg S, Zimmer S, Luedike P, Rassaf T, Thiele H, Schäfer A, Orban M; P. D. T. Investigator Group. Percutaneous dilatational tracheotomy in high-risk ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2021 Jul 28;11(1):116. doi: 10.1186/s13613-021-00906-5.
 - 5 **Lüsebrink E**, Massberg S, Orban M. The lack of evidence-based therapeutic strategies for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation therapy calls for randomized trials. *Eur Heart J*. 2021 Aug 21;42(32):3105-3106. doi: 10.1093/eurheartj/ehab120.
 - 6 **Lüsebrink E**, Massberg S, Orban M. Combined extracorporeal membrane oxygenation and microaxial pump-when left ventricular preload is too low to unload in cardiogenic shock. *Health Sci Rep*. 2021 Jul 9;4(3):e321. doi: 10.1002/hsr2.321.
 - 7 **Lüsebrink E**, Massberg S, Orban M. The multiple options of left atrial and ventricular venting during veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: practical considerations. *Eur Heart J*. 2021 Jun 21;42(24):2399-2400. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1073.
 - 8 **Lüsebrink E**, Massberg S, Orban M (2020) Simplified Veno-Arterio-Venous ECMO as Bailout Therapy in a Patient with Cardiogenic Shock and Pulmonary Failure. *Int J Clin Med Imaging* 2020. 7: 716.
 - 9 **Lüsebrink E**, Orban M, Kupka D, Scherer C, Hagl C, Zimmer S, Luedike P, Thiele H, Westermann D, Massberg S, Schäfer A, Orban M. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2020 Oct 7;41(38):3753-3761. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa547.
 - 10 **Lüsebrink E**, Stark K, Bertlich M, Kupka D, Stremmel C, Scherer C, Stocker TJ, Orban M, Petzold T, Kneidinger N, Stemmler HJ, Massberg S, Orban M. Safety of Percutaneous Dilatational Tracheotomy in Patients on Dual Antiplatelet Therapy and Anticoagulation. *Crit Care Explor*. 2019 Oct 30;1(10):e0050. doi: 10.1097/CCE.0000000000000050.

- 11 **Lüsebrink E**, Stremmel C, Stark K, Petzold T, Hein-Rothweiler R, Scherer C, Schüttler D, Massberg S, Orban M. Percutaneous Decannulation Instead of Surgical Removal for Weaning After Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Crossed Perclose ProGlide Closure Device Technique Using a Hemostasis Valve Y Connector. *Crit Care Explor.* 2019 Jun 26;1(6):e0018. doi: 10.1097/CCE.0000000000000018.
- 12 **Lüsebrink E**, Stremmel C, Stark K, Joskowiak D, Czermak T, Born F, Kupka D, Scherer C, Orban M, Petzold T, von Samson-Himmelstjerna P, Kääb S, Hagl C, Massberg S, Peterss S, Orban M. Update on Weaning from Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med.* 2020 Apr 2;9(4):992. doi: 10.3390/jcm9040992.
- 13 Scherer C, Kleeberger J, Kellnar A, Binzenhöfer L, **Lüsebrink E**, Stocker TJ, Berghoff SA, Keutner A, Thienel M, Deseive S, Stark K, Braun D, Orban M, Petzold T, Brunner S, Hagl C, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Propofol versus midazolam sedation in patients with cardiogenic shock - an observational propensity-matched study. *J Crit Care.* 2022 May 5;71:154051. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154051.
- 14 Scherer C, Kupka D, Stocker TJ, Joskowiak D, Scheuplein H, Schönegger CM, Born F, Stremmel C, **Lüsebrink E**, Stark K, Orban M, Petzold T, Peterss S, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study. *Crit Care Explor.* 2020 Mar 24;2(3):e0086. doi: 10.1097/CCE.0000000000000086.
- 15 Scherer C, **Lüsebrink E**, Joskowiak D, Feuchtgruber V, Petzold T, Hausleiter J, Peterss S, Massberg S, Hagl C, Orban M. Mortality in Cardiogenic Shock Patients Is Predicted by Pao₂/Fio₂ (Horowitz Index) Measured on ICU After Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Implantation. *Crit Care Explor.* 2021 Sep 24;3(10):e0540. doi: 10.1097/CCE.0000000000000540.
- 16 Scherer C*, **Lüsebrink E***, Kupka D, Stocker TJ, Stark K, Stremmel C, Orban M, Petzold T, Germayer A, Mauthe K, Kääb S, Mehilli J, Braun D, Theiss H, Brunner S, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care. *J Clin Med.* 2020 Nov 24;9(12):3803. doi: 10.3390/jcm9123803. * Equal contribution
- 17 Scherer C, Stremmel C, **Lüsebrink E**, Stocker TJ, Stark K, Schönegger C, Kellnar A, Kleeberger J, Hanuna M, Petzold T, Peterss S, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Manual Compression versus Suture-Mediated Closure Device Technique for VA-ECMO Decannulation. *J Interv Cardiol.* 2022 Mar 18;2022:9915247. doi: 10.1155/2022/9915247.

Therapeutisches Management des kardiogenen Schocks II: Prävention, Diagnostik und Management schwerwiegender Komplikationen:

- 1 **Lüsebrink E**, Binzenhöfer L, Kellnar A, Scherer C, Schier J, Kleeberger J, Stocker TJ, Peterss S, Hagl C, Stark K, Petzold T, Fichtner S, Braun D, Kääb S, Brunner S, Theiss H, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Targeted Temperature Management in Postresuscitation Care After Incorporating Results of the TTM2 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov;11(21):e026539. doi: 10.1161/JAHA.122.026539.
- 2 **Lüsebrink E**, Kellnar A, Scherer C, Krieg K, Orban M, Petzold T, Peterss S, Kääb S, Brunner S, Braun D, Hagl C, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. New challenges in cardiac intensive care units. *Clin Res Cardiol.* 2021 Sep;110(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00392-021-01869-0.
- 3 **Lüsebrink E**, Massberg S, Orban M. Ten things ICU specialists need to know about new valvular procedures in interventional cardiology. *Intensive Care Med.* 2020 Jan;46(1):102-106. doi: 10.1007/s00134-019-05824-6.
- 4 **Lüsebrink E**, Scherer C, Binzenhöfer L, Hoffmann S, Höpler J, Kellnar A, Thienel M, Joskowiak D, Peterß S, Petzold T, Deseive S, Hein R, Brunner S, Kääb S, Braun D, Theiss H, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med.* 2023 Jan 2;12(1):362. doi: 10.3390/jcm12010362.
- 5 **Lüsebrink E**, Zimmer S, Schrage B, Dabboura S, Majunke N, Scherer C, Aksoy A, Krogmann AO, Hoffmann S, Szczanowicz L, Binzenhöfer L, Peterss S, Kühn C, Hagl C, Massberg S, Schäfer A, Thiele H, Westermann D, Orban M; ICH-VA-ECMO Investigator Group. Intracranial haemorrhage in adult patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022 Jun 7;11(4):303-311. doi: 10.1093/ehjacc/zuac018.
- 6 Stremmel C*, **Lüsebrink E***, Massberg S, Orban M. Treatment of acute pericardial tamponade with a high-vacuum drainage system. *Clin Res Cardiol.* 2020 Feb;109(2):263-265. doi: 10.1007/s00392-019-01527-6. * Equal contribution
- 7 Stremmel C, Scherer C, **Lüsebrink E**, Kupka D, Schmid T, Stocker T, Kellnar A, Kleeberger J, Sinner MF, Petzold T, Mehilli J, Braun D, Orban M, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Treatment of acute cardiac tamponade: A retrospective analysis of classical intermittent versus continuous pericardial drainage. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Feb 5;32:100722. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100722.

Literaturverzeichnis

- [1] Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Jul 1;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329. Epub 2019 May 19. PMID: 31104355.
- [2] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):557-63. doi: 10.1056/NEJMoa003289.
- [3] Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis.* 2013 Dec;24(8):628-35. doi: 10.1097/MCA.0000000000000031.
- [4] Claudel T, Leibowitz MD, Fiévet C, Tailleux A, Wagner B, Repa JJ, Torpier G, Lobaccaro JM, Paterniti JR, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, Auwerx J. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 27;98(5):2610-5. doi: 10.1073/pnas.041609298. Epub 2001 Feb 20. PMID: 11226287; PMCID: PMC30186.
- [5] Cole JE, Navin TJ, Cross AJ, Goddard ME, Alexopoulou L, Mitra AT, Davies AH, Flavell RA, Feldmann M, Monaco C. Unexpected protective role for Toll-like receptor 3 in the arterial wall. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Feb 8;108(6):2372-7. doi: 10.1073/pnas.1018515108. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220319; PMCID: PMC3038746.
- [6] Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, Rylander C, Wise MP, Oddo M, Cariou A, Bělohávek J, Hovdenes J, Saxena M, Kirkegaard H, Young PJ, Pelosi P, Storm C, Taccone FS, Joannidis M, Callaway C, Eastwood GM, Morgan MPG, Nordberg P, Erlinge D, Nichol AD, Chew MS, Hollenberg J, Thomas M, Bewley J, Sweet K, Grejs AM, Christensen S, Haenggi M, Levis A, Lundin A, Düring J, Schmidbauer S, Keeble TR, Karamasis GV, Schrag C, Faessler E, Smid O, Otáhal M, Maggiorini M, Wendel Garcia PD, Jaubert P, Cole JM, Solar M, Borgquist O, Leithner C, Abed-Maillard S, Navarra L, Annborn M, Undén J, Brunetti I, Awad A, McGuigan P, Bjørkholt Olsen R, Cassina T, Vignon P, Langeland H, Lange T, Friberg H, Nielsen N; TTM2 Trial Investigators. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2021 Jun 17;384(24):2283-2294. doi: 10.1056/NEJMoa2100591.

- [7] De Meyer I, Martinet W, Schrijvers DM, Timmermans JP, Bult H, De Meyer GR. Toll-like receptor 7 stimulation by imiquimod induces macrophage autophagy and inflammation in atherosclerotic plaques. *Basic Res Cardiol*. 2012 May;107(3):269. doi: 10.1007/s00395-012-0269-1. Epub 2012 Apr 29. PMID: 22543675.
- [8] Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688. PMID: 17179034.
- [9] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunson N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- [10] Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El-Banayosy A, Estep JD, Gurley J, Nelson K, Malyala R, Panjath GS, Zwischenberger JB, Pinney SP. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):698-716. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.038. PMID: 30765037.
- [11] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000 Dec 7;408(6813):740-5. doi: 10.1038/35047123.
- [12] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):549-56. doi: 10.1056/NEJMoa012689. Erratum in: *N Engl J Med* 2002 May 30;346(22):1756.
- [13] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.

- [14] Krogmann AO, Lüsebrink E, Lahrman C, Flender A, Nickenig G, Zimmer S. Toll-Like Receptor 7 Stimulation Promotes the Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Int Heart J.* 2020 Mar 28;61(2):364-372. doi: 10.1536/ihj.19-365.
- [15] Krogmann AO, Lüsebrink E, Steinmetz M, Asdonk T, Lahrman C, Lütjohann D, Nickenig G, Zimmer S. Proinflammatory Stimulation of Toll-Like Receptor 9 with High Dose CpG ODN 1826 Impairs Endothelial Regeneration and Promotes Atherosclerosis in Mice. *PLoS One.* 2016 Jan 11;11(1):e0146326. doi: 10.1371/journal.pone.0146326.
- [16] Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Kellnar A, Müller C, Scherer C, Schrage B, Joskowiak D, Petzold T, Braun D, Brunner S, Peterss S, Hausleiter J, Zimmer S, Born F, Westermann D, Thiele H, Schäfer A, Hagl C, Massberg S, Orban M. Venting During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clin Res Cardiol.* 2022. Aug 20. doi: 10.1007/s00392-022-02069-0.
- [17] Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Kellnar A, Scherer C, Schier J, Kleeberger J, Stocker TJ, Peterss S, Hagl C, Stark K, Petzold T, Fichtner S, Braun D, Käab S, Brunner S, Theiss H, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Targeted-temperature management in post-resuscitation care after incorporating results of the TTM2 trial. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov;11(21):e026539. doi: 10.1161/JAHA.122.026539.
- [18] Lüsebrink E, Goody PR, Lahrman C, Flender A, Niepmann ST, Zietzer A, Schulz C, Massberg S, Jansen F, Nickenig G, Zimmer S, Krogmann AO. AIM2 Stimulation Impairs Reendothelialization and Promotes the Development of Atherosclerosis in Mice. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Nov 11;7:582482. doi: 10.3389/fcvm.2020.582482.
- [19] Lüsebrink E, Kellnar A, Krieg K, Binzenhöfer L, Scherer C, Zimmer S, Schrage B, Fichtner S, Petzold T, Braun D, Peterss S, Brunner S, Hagl C, Westermann D, Hausleiter J, Massberg S, Thiele H, Schäfer A, Orban M. Percutaneous Transvalvular Microaxial Flow Pump Support in Cardiology. *Circulation.* 2022 Apr 19;145(16):1254-1284. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058229.
- [20] Lüsebrink E, Kellnar A, Scherer C, Krieg K, Orban M, Petzold T, Peterss S, Käab S, Brunner S, Braun D, Hagl C, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. New challenges in cardiac intensive care units. *Clin Res Cardiol.* 2021 Sep;110(9):1369-1379. doi: 10.1007/s00392-021-01869-0.
- [21] Lüsebrink E, Krogmann AO, Tietz F, Riebisch M, Okrojek R, Peltz F, Skurk C, Hullermann C, Sackarnd J, Wassilowsky D, Toischer K, Scherer C, Preusch M, Testori C, Flierl U, Peterss S, Hoffmann S, Kneidinger N, Hagl C, Massberg S, Zimmer S, Luedike P, Rassaf T, Thiele H, Schäfer A, Orban M; P. D. T. Investigator Group. Percutaneous dilatational tracheotomy in high-risk ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2021 Jul 28;11(1):116. doi: 10.1186/s13613-021-00906-5.

- [22] Lüsebrink E, Massberg S, Orban M. The lack of evidence-based therapeutic strategies for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation therapy calls for randomized trials. *Eur Heart J*. 2021 Aug 21;42(32):3105-3106. doi: 10.1093/eurheartj/ehab120.
- [23] Lüsebrink E, Massberg S, Orban M. The multiple options of left atrial and ventricular venting during veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: practical considerations. *Eur Heart J*. 2021 Jun 21;42(24):2399-2400. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1073.
- [24] Lüsebrink E, Massberg S, Orban M. Ten things ICU specialists need to know about new valvular procedures in interventional cardiology. *Intensive Care Med*. 2020 Jan;46(1):102-106. doi: 10.1007/s00134-019-05824-6.
- [25] Lüsebrink E, Massberg S, Orban M (2020) Simplified Venio-Arterio-Venous ECMO as Bailout Therapy in a Patient with Cardiogenic Shock and Pulmonary Failure. *Int J Clin Med Imaging* 2020. 7: 716.
- [26] Lüsebrink E, Orban M, Kupka D, Scherer C, Hagl C, Zimmer S, Luedike P, Thiele H, Westermann D, Massberg S, Schäfer A, Orban M. Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2020 Oct 7;41(38):3753-3761. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa547.
- [27] Lüsebrink E, Scherer C, Binzenhöfer L, Hoffmann S, Höpler J, Kellnar A, Thienel M, Joskowiak D, Peterß S, Petzold T, Deseive S, Hein R, Brunner S, Kääb S, Braun D, Theiss H, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Undergoing Venioarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med*. 2023 Jan 2;12(1):362. doi: 10.3390/jcm12010362.
- [28] Lüsebrink E, Stark K, Bertlich M, Kupka D, Stremmel C, Scherer C, Stocker TJ, Orban M, Petzold T, Kneidinger N, Stemmler HJ, Massberg S, Orban M. Safety of Percutaneous Dilatational Tracheotomy in Patients on Dual Antiplatelet Therapy and Anticoagulation. *Crit Care Explor*. 2019 Oct 30;1(10):e0050. doi: 10.1097/CCE.0000000000000050.
- [29] Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K, Joskowiak D, Czermak T, Born F, Kupka D, Scherer C, Orban M, Petzold T, von Samson-Himmelstjerna P, Kääb S, Hagl C, Massberg S, Peterss S, Orban M. Update on Weaning from Venio-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med*. 2020 Apr 2;9(4):992. doi: 10.3390/jcm9040992.
- [30] Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K, Petzold T, Hein-Rothweiler R, Scherer C, Schüttler D, Massberg S, Orban M. Percutaneous Decannulation Instead of Surgical Removal for Weaning After Venioarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Crossed Perclose ProGlide Closure Device Technique Using a Hemostasis Valve Y Connector. *Crit Care Explor*. 2019 Jun 26;1(6):e0018. doi: 10.1097/CCE.0000000000000018.

- [31] Lüsebrink E, Warm V, Pircher J, Ehrlich A, Zhang Z, Strecker J, Chambon P, Massberg S, Schulz C, Petzold T. Role of RXR β in platelet function and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2019 Sep;17(9):1489-1499. doi: 10.1111/jth.14531.
- [32] Lüsebrink E, Zimmer S, Schrage B, Dabboura S, Majunke N, Scherer C, Aksoy A, Krogmann AO, Hoffmann S, Szczanowicz L, Binzenhöfer L, Peterss S, Kühn C, Hagl C, Massberg S, Schäfer A, Thiele H, Westermann D, Orban M; ICH-VA-ECMO Investigator Group. Intracranial haemorrhage in adult patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022 Jun 7;11(4):303-311. doi: 10.1093/ehjacc/zuac018.
- [33] Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopolos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 2018 Jun;44(6):760-773. doi: 10.1007/s00134-018-5214-9. Epub 2018 May 16. PMID: 29767322.
- [34] Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB, Grines CL, Diercks DB, Hall S, Kapur NK, Kent W, Rao SV, Samsky MD, Thiele H, Truesdell AG, Henry TD. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mar 8;79(9):933-946. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.018. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35115207.
- [35] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Oct 1;40(37):3096. PMID: 30165437.
- [36] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-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; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016

- Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30;: PMID: 27206819.
- [37] Petzold T, Thienel M, Dannenberg L, Mourikis P, Helten C, Ayhan A, M'Pembele R, Achilles A, Trojovky K, Konsek D, Zhang Z, Regenauer R, Pircher J, Ehrlich A, Lüsebrink E, Nicolai L, Stocker TJ, Brandl R, Röschenthaler F, Strecker J, Saleh I, Spannagl M, Mayr CH, Schiller HB, Jung C, Gerdes N, Hoffmann T, Levkau B, Hohlfeld T, Zeus T, Schulz C, Kelm M, Polzin A. Rivaroxaban Reduces Arterial Thrombosis by Inhibition of FXa-Driven Platelet Activation via Protease Activated Receptor-1. *Circ Res.* 2020 Feb 14;126(4):486-500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315099.
- [38] Scherer C, Kleeberger J, Kellnar A, Binzenhöfer L, Lüsebrink E, Stocker TJ, Berghoff SA, Keutner A, Thienel M, Deseive S, Stark K, Braun D, Orban M, Petzold T, Brunner S, Hagl C, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Propofol versus midazolam sedation in patients with cardiogenic shock - an observational propensity-matched study. *J Crit Care.* 2022 May 5;71:154051. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154051.
- [39] Scherer C, Kupka D, Stocker TJ, Joskowiak D, Scheuplein H, Schönegger CM, Born F, Stremmel C, Lüsebrink E, Stark K, Orban M, Petzold T, Peterss S, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study. *Crit Care Explor.* 2020 Mar 24;2(3):e0086. doi: 10.1097/CCE.0000000000000086.
- [40] Scherer C, Lüsebrink E, Joskowiak D, Feuchtgruber V, Petzold T, Hausleiter J, Peterss S, Massberg S, Hagl C, Orban M. Mortality in Cardiogenic Shock Patients Is Predicted by Pao₂/Fio₂ (Horowitz Index) Measured on ICU After Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Implantation. *Crit Care Explor.* 2021 Sep 24;3(10):e0540. doi: 10.1097/CCE.0000000000000540.
- [41] Scherer C, Lüsebrink E, Kupka D, Stocker TJ, Stark K, Stremmel C, Orban M, Petzold T, Germayer A, Mauthe K, Kääb S, Mehilli J, Braun D, Theiss H, Brunner S, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care. *J Clin Med.* 2020 Nov 24;9(12):3803. doi: 10.3390/jcm9123803.
- [42] Scherer C, Stremmel C, Lüsebrink E, Stocker TJ, Stark K, Schönegger C, Kellnar A, Kleeberger J, Hanuna M, Petzold T, Peterss S, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Orban M. Manual Compression versus Suture-Mediated Closure Device Technique for VA-ECMO Decannulation. *J Interv Cardiol.* 2022 Mar 18;2022:9915247. doi: 10.1155/2022/9915247.
- [43] Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, Bezerra H, Blankenberg S, Brunner S, Colson P, Cudemus Deseda G, Dabboura S, Eckner D, Eden M, Eitel I, Frank D, Frey N, Funamoto

- M, Goßling A, Graf T, Hagl C, Kirchhof P, Kupka D, Landmesser U, Lipinski J, Lopes M, Majunke N, Maniuc O, McGrath D, Möbius-Winkler S, Morrow DA, Mourad M, Noel C, Nordbeck P, Orban M, Pappalardo F, Patel SM, Pauschinger M, Pazzanese V, Reichenspurner H, Sandri M, Schulze PC, H G Schwinger R, Sinning JM, Aksoy A, Skurk C, Szczanowicz L, Thiele H, Tietz F, Varshney A, Wechsler L, Westermann D. Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2020 Dec;142(22):2095-2106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048792.
- [44] Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, 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 JT, 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 Mar 5;139(10):1249-1258. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614. PMID: 30586755.
- [45] Stremmel C, Lüsebrink E, Massberg S, Orban M. Treatment of acute pericardial tamponade with a high-vacuum drainage system. *Clin Res Cardiol*. 2020 Feb;109(2):263-265. doi: 10.1007/s00392-019-01527-6.
- [46] Stremmel C, Scherer C, Lüsebrink E, Kupka D, Schmid T, Stocker T, Kellnar A, Kleeberger J, Sinner MF, Petzold T, Mehilli J, Braun D, Orban M, Hausleiter J, Massberg S, Orban M. Treatment of acute cardiac tamponade: A retrospective analysis of classical intermittent versus continuous pericardial drainage. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Feb 5;32:100722. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100722.
- [47] Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015 May 21;36(20):1223-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehv051. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25732762.
- [48] Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*. 2019 Aug 21;40(32):2671-2683. doi: 10.1093/eurheartj/ehz363. PMID: 31274157.
- [49] Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013 Nov

- 16;382(9905):1638-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24011548.
- [50] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
- [51] Unsworth AJ, Flora GD, Gibbins JM. Non-genomic effects of nuclear receptors: insights from the anucleate platelet. *Cardiovasc Res*. 2018 Apr 1;114(5):645-655. doi: 10.1093/cvr/cvy044. PMID: 29452349; PMCID: PMC5915957.
- [52] Unsworth AJ, Flora GD, Sasikumar P, Bye AP, Sage T, Kriek N, Crescente M, Gibbins JM. RXR Ligands Negatively Regulate Thrombosis and Hemostasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 May;37(5):812-822. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309207.
- [53] Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, Collins G, Zhang L, Kalra R, Kosmopoulos M, John R, Shaffer A, Frascone RJ, Wesley K, Conterato M, Biros M, Tolar J, Aufderheide TP. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1807-1816. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32338-2.

Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass

- die schriftliche Habilitationsleistung von mir selbstständig verfasst wurde und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.
- mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde und kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.
- ich noch kein Habilitationsverfahren im gleichen Fach erfolglos beendet habe.

München, den 20. Februar 2023

Dr. Dr. med. Enzo Lüsebrink

Danksagung

Die vorliegende Habilitation entstand während meiner Zeit als Assistenzarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I. An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Personen bedanken, die zu ihrem Gelingen beigetragen haben. Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Klinik, für die hervorragende klinische Ausbildung und die stetige Unterstützung meines wissenschaftlichen Arbeitens. Besonderer Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. med. Martin Orban, der mir jederzeit für fachliche und menschliche Unterstützung zur Verfügung standen und den ich im Verlauf der vergangenen Jahre sowohl als Mentor als auch als Freund sehr zu schätzen gelernt habe. Durch seine Begeisterungsfähigkeit, seine Herzlichkeit und sein offenes Ohr hat er viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Dank gilt darüber hinaus allen Mitgliedern und Kollegen meiner Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, namentlich vor allem Clemens Scherer, Leonhard Binzenhöfer, Thomas Stocker, Christopher Stremmel, Konstantin Stark und Tobias Petzold für eine große Portion Humor und Kollegialität sowie die großartige Arbeitsatmosphäre während meiner Habilitation. Besonderer Dank gebührt meiner kleinen Schwester Lea Lüsebrink, meiner Tante Jutta Lüsebrink, meinem Onkel Karl-Heinz von Elern, meinen Großeltern Hans-Joachim und Marianne Lüsebrink und meinen Eltern Peter und Karin Lüsebrink. Durch eigene Entbehrungen und steten Fleiß haben letztere mir eine unbeschwerte Kindheit sowie eine hervorragende Ausbildung ermöglicht und meinen Weg allzeit mit Vertrauen und vorbehaltloser Unterstützung begleitet. Ohne ihre immerwährende Liebe wäre ich niemals bis hierhergekommen. Gewidmet ist diese Habilitation in tiefer Liebe und Verbundenheit meinem Sohn Vincent Paul Lüsebrink.