

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des
Universitätsklinikums Gießen/Marburg, Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf den
Renal Resistive Index (RRI) als Marker für die renale
Funktion“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Malte Schlegel aus Flensburg

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
01.03.2023.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekan/in: Prof. Dr. med. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent/in: PD Dr. med. Birgit Markus

Korreferent/in: PD Dr. med. Christian Haas

Widmung

Widmung

Ich widme diese Doktorarbeit meinen Eltern Claudia Schlegel, Hans Martin Schlegel und Anne Schlegel, allen meinen Geschwistern Marc Andre Schlegel, Caroline Schlegel-Buck, Martin Christoph Schlegel, Dennis Diehl und Shannon Diehl sowie meinen Nichten und Neffen Johanna Skadi Schlegel, Lucie Madita Schlegel, Henrik Bjarte Buck und Lasse Sverre Buck.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Der kardiogene Schock – Definition und Epidemiologie	1
1.2 Pathophysiologie des kardiogenen Schockes	4
1.3 Diagnostik & Therapie im kardiogenen Schock	6
1.3.1 Die Impella®-Mikroaxialpumpe	11
1.4 Komplikation des kardiogenen Schockes – Das akute Nierenversagen	18
1.4.1 Pathophysiologie des ischämisch bedingten Nierenversagens	21
1.4.2 Diagnostik & Therapie des ANV – Die Rolle des Renal Resistive Index (RRI) ..	22
1.5 Fragestellung der Studie	24
2 Material und Methodik	26
2.1 Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs	26
2.2 Studienablauf	26
2.3 RRI-Ermittlung mittels Dopplersonographie	28
2.4 Weitere erhobene klinische Parameter	29
2.5 Methodische Verfahren der Diagramm- und Schaubildgestaltung und statistische Auswertung	30
2.6 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Studienpopulation und Patientencharakteristika	31
3.2 Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung auf den RRI	33
3.3 Korrelation zwischen dem RRI und Kreatinin	36
3.4 RRI-Korrelation mit weiteren Patientencharakteristika	37
4 Diskussion	39
4.1. Der postulierte nephroprotektive Effekt der Impella®-Mikroaxialpumpe bei Patienten oder Patientinnen im kardiogenen Schock	39
4.2 Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die Prävalenz des ANV	40
4.3 Bedeutung des RRI hinsichtlich der Mortalität des ANV im kardiogenen Schock ...	41
4.4 Vorteile des RRI gegenüber des Kreatininspiegels als Regulationsparameter der myokardialen Unterstützung mittels Impella®-Mikroaxialpumpe	42
4.5 Systemische und lokale Einflussfaktoren des RRI	43

Inhaltsverzeichnis

4.6 Stärken und Schwächen der Studie	44
4.7 Ausblick	45
4.8 Schlussfolgerung	45
5 Zusammenfassung / Summary	47
5.1 Zusammenfassung	47
5.2 Summary	48
6 Literaturverzeichnis	49
7 Anhang	57
7.1 Patientencheckliste	57
8 Danksagung	58
9 Lebenslauf	59
10 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	61
10.1 Akademische Lehrerinnen und Lehrer des vorklinischen Abschnittes	61
10.2 Akademische Lehrerinnen und Lehrer des klinischen Abschnittes	61
11 Ehrenwörtliche Erklärung	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	akutes Koronarsyndrom
AF	Atemfrequenz
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANV	akutes Nierenversagen
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
CIPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CK-MB	Creatinkinase-Muscle-Brain-Type
CVP	Zentral venöser Blutdruck
DBP	Diastolischer Blutdruck
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EDV	enddiastolische Flussgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IKK	Intra-Klassen-Korrelation
IQR	Interquartilenabstand
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung

Abkürzungsverzeichnis

KI	Konfidenzintervall
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEDP	enddiastolischer Druck
LVEDV	enddiastolisches Volumen
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MCS	Mechanical circulatory support systems
n	Patienten-Anzahl
NICaS™	Non Invasive Cardiac System™
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	perkutane koronare Intervention
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PEEP	positive end-expiratory pressure
PH	potentia Hydrogenii
PI	Inspirationsdruck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PSV	systolische Spitzengeschwindigkeit
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
r	Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal disease
RIVA	Ramus interventriculaires anterior
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RRI	Renal Resistive Index
SBP	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer venöser Blutdruck
TPR	totaler peripherer Widerstand

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Kardiogener Schock – Kriterien mod. nach [Hochman, 1999]	Seite 1
Abbildung 2	Diagnostik und Untergliederung des ACS aus [Hamm, 2004]	Seite 2
Abbildung 3	Hämodynamik des kardiogenen Schockes mod. nach [Hollenberg, 1999]	Seite 5
Abbildung 4	Apoptotische Signalwege in ischämischen Kardiomyozyten aus [Hitoyuki, 2000]	Seite 5
Abbildung 5	Schock-Risiko-Score zur frühzeitigen Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung nach Herzinfarkt aus [Störk, 2005]	Seite 7
Abbildung 6	Technische Methoden der PCI aus [Birgitte Lerche-Barlach, 2016]	Seite 9
Abbildung 7	Produktfamilie der Abiomed GmbH mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 11
Abbildung 8	System-Komponenten einer Impella®-Mikroaxialpumpe aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 12
Abbildung 9	Aufbau einer Impella®-Mikroaxialpumpe mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 12
Abbildung 10	Druckkurven und Platzierungsanzeige mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 14
Abbildung 11	Koronare Flussgeschwindigkeit unter Impella®-Mikroaxialpumpe aus [Lam, 2009]	Seite 14
Abbildung 12	Hämodynamische Effekte der Impella®-Mikroaxialpumpe aus [O’Neill, 2014]	Seite 15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 13	Verbesserung des Herzindex unter Impella®-Mikroaxialpumpe aus [Seyfarth, 2008]	Seite 15
Abbildung 14	„Umkehrung der Schockspirale durch die Impella 2.5® im kardiogenen Schock“ aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 16
Abbildung 15	Position der Impella®-Mikroaxialpumpe im linken Herzen aus [Werner, 2018]	Seite 17
Abbildung 16	RIFLE-Kriterien aus [Segerer, 2014]	Seite 19
Abbildung 17	Pathophysiologie des ischämischen Nierenversagens mod. nach [Schrier, 2004]	Seite 22
Abbildung 18	Hauptprotokoll	Seite 27
Abbildung 19	Renal-Doppler-Ultraschall mit RRI-Messung aus [Cawenberghs, 2016]	Seite 28
Abbildung 20	RRI-Verteilung von Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock ohne Impella®	Seite 32
Abbildung 21	RRI-Werte der Patienten und Patientinnen bei Steigerung der Impella®-Leistung	Seite 35
Abbildung 22	Ø RRI-Reduktion bei Steigerung der Impella®-Leistung	Seite 36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Beispiele der Ursachen des kardiogenen Schockes aus [Gowda, 2008; Hochman,2000]	Seite 3
Tabelle 2	Leistungsstufen der Impella 2.5®-Mikroaxialpumpen aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]	Seite 13
Tabelle 3	Ätiologie des akuten Nierenversagens aus [Uchino 2005; Herold, 2008]	Seite 20
Tabelle 4	Weitere erhobene klinische Parameter	Seite 29
Tabelle 5	Patientencharakteristika der Patientenpopulation mit Impella®-Unterstützung vor Veränderung des Leistungsniveaus	Seite 32
Tabelle 6	Ø RRI-Werte von hospitalisierten Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock ohne Impella®	Seite 32
Tabelle 7	RRI-Werte in der Studienpopulation bei Steigerung der Impella®-Leistung	Seite 33-34
Tabelle 8	Ø RRI-Werte bei Steigerung der Impella®-Leistung	Seite 35
Tabelle 9	Reduktion des Ø RRI bei Steigerung der Impella®-Leistung	Seite 35
Tabelle 10	Vergleich des Ø Kreatininwertes in Abhängigkeit vom RRI	Seite 37
Tabelle 11	Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom BMI	Seite 37
Tabelle 12	Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom Alter	Seite 38
Tabelle 13	Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom Geschlecht	Seite 38

1 Einleitung

1.1 Der kardiogene Schock – Definition und Epidemiologie

Der kardiogene Schock ist die Folge einer kardiogenen Dysfunktion und der damit verbundenen verminderten Herzleistung. Aufgrund der stark reduzierten Herzleistung kann kein ausreichender Blutkreislauf mehr aufrechterhalten werden. Folge der Kreislaufinstabilität ist eine hypotensive Minderperfusion aller Endorgane. Laut Definition der aktuellen Leitlinien spricht man bei Vorliegen eines systolischen Blutdrucks (RR) < 90 mmHg über mindestens 30 Minuten (min.) ohne Katecholamin- oder Vasopressoren-Medikation, beziehungsweise bei einem Blutdruck von > 90 mmHg unter Katecholamin/Vasopressoren-Therapie und/oder einem Bedarf eines Herzunterstützungs-Systems von einem kardiogenen Schock. In Abbildung 1 sind die Kriterien des kardiogenen Schocks nochmals zusammengefasst.

Kardiogener Schock – Kriterien

- Systolischer Blutdruck < 90 mmHg
- Herzindex $< 1,8/\text{min}/\text{m}^2$
- PCWP > 18 mmHg
- Nachweis einer verminderten Organperfusion
- Persistieren der Symptomatik nach Korrektur möglicher kardialer Ursachen
- Bewusstseinsstörung wie Verwirrtheit oder Agitiertheit

Abbildung 1: Kardiogener Schock – Kriterien mod. nach [Hochman, 1999]

Vor allem die Nieren benötigen aber aufgrund ihrer Filtrationseigenschaften eine ausreichende Durchblutung, um ihre Funktion aufrechtzuerhalten. Durch die verminderte renale Perfusion und den Abfall des Blutdrucks in der Niere kann es zu einer Anurie (Harnausscheidung unter 30 ml/h) kommen. Ursache der Anurie ist die sinkende glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die nur bei ausreichendem Perfusionsdruck aufrechterhalten werden kann. Aus diesem Grund gehört das prärenale Nierenversagen oder das kardiorenale Syndrom Typ 1 zu den nicht selten auftretenden Komplikationen des kardiogenen Schockes. Dabei beschreibt das kardiorenale Syndrom Typ 1 die Kombination aus gleichzeitiger kardialer und renaler Pathologie [Hasdai, 2000; Janssens, 2016; Hollenberg, 1999]. Die therapeutischen Möglichkeiten des kardial bedingten ANV sind weiterhin sehr begrenzt. Die Unterstützung der Nierenperfusion durch sogenannte „Mechanical circulatory support systems“ (MCS) ist ein möglicher Ansatz der Reduktion der renalen

Einleitung

Komplikationen bei kardiogenem Schock. Jedoch konnte bisher noch kein eindeutiger Einfluss solcher Systeme, zu denen auch die Impella®-Mikroaxialpumpen gehören, auf die renale Perfusion nachgewiesen werden.

Die Hauptursache des kardiogenen Schockes ist der akute Myokardinfarkt (AMI) bzw. das akute Koronarsyndrom (ACS), welches in verschiedene Entitäten differenziert wird. Dabei wird das ACS nach laborchemischen und elektrokardiographischen Kriterien in Angina Pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) unterteilt. Die Inzidenz des kardiogenen Schockes unterscheidet sich in den verschiedenen Entitäten des ACS. Patienten und Patientinnen mit STEMI zeigen mit 5-10% die höchste Inzidenz im Verlauf einen kardiogenen Schock zu erleiden. Patienten und Patientinnen mit NSTEMI erleiden mit einer Inzidenz von 2-4% seltener einen kardiogenen Schock [Lauridsen, 2015]. Die Abbildung 2 veranschaulicht nochmals die Untergliederung des ACS in Angina Pectoris, NSTEMI und STEMI.

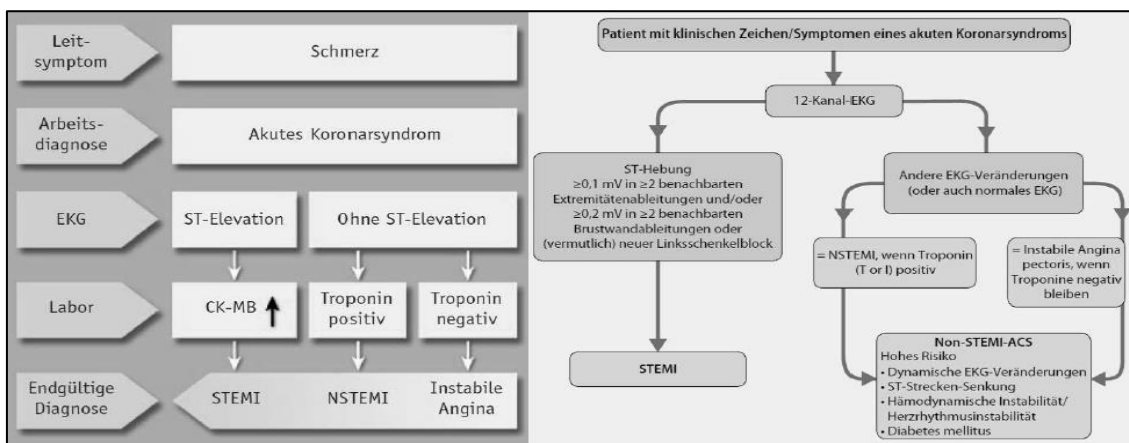


Abbildung 2: Diagnostik und Untergliederung des ACS aus [Hamm, 2004]

Zu wichtigsten Risikofaktoren der Entwicklung eines ACS und akuten Myokardinfarkts gehören ein bereits vorbestehender Diabetes mellitus, ein fortgeschrittenes Alter, bereits erlittene Myokardinfarkte in der Vorgeschichte, eine verminderte Ejektionsfraktion, Klappendefekte, hochgradige Stenosen der Koronarien, Mehrgefäßerkrankung, weibliches Geschlecht sowie angeborene Herzanomalien [Widimsky, 1988; Gowda, 2008; Stork, 2005].

In etwa 50% der Fälle des infarktinduzierten kardiogenen Schockes ist die Herz-Vorderwand betroffen [Gowda, 2008]. Die Vorderwand des linken Ventrikels wird hauptsächlich durch den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus Circumflexus versorgt. Ein Verschluss des RIVA bewirkt eine verminderte Perfusion des Myokards des

Einleitung

linken Ventrikels und so eine starke Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion [Büttner, 2003]. Der infarktinduzierte kardiogene Schock weist mit 55-99% Letalitätsrate im Vergleich zu den in Tabelle 1 genannten anderen Ursachen die höchste Sterblichkeit auf. [Holmes, 1999; Störk, 2005; Lindholm, 2003].

Tabelle 1: Beispiele der Ursachen des kardiogenen Schockes aus [Gowda, 2008; Hochman, 2000]

Ventrikel- und Klappenapparat-Defekte	Papillarmuskel-Dysfunktion, Papillarmuskel-Bruch, Chorda-Bruch, freie Wandruptur, Septumsruptur
Kardiomyopathien	schwere dilatative Kardiomyopathie
Herzklappendefekte	Aortenstenose, Mitralstenose, Aorteninsuffizienz
Entzündungen	Myokarditis, Endokarditis
Klappenbehinderungen	Thromben, Tumore und Plaques verschiedener Ätiologie
Andere Ursachen	Aortendissektion, direktes Ventrikeltrauma, Herztamponade

Als Prädiktoren der erhöhten Sterblichkeit im kardiogenen Schock zeigten sich vor allem hohe Konzentrationen von Laktat und Herzenzymen (CK-MB, Troponin), sowie des Kreatinin-Wertes in der laborchemischen Kontrolle. Die Kreatinin-Konzentration steigt aufgrund des kardial bedingten Nierenversagens [Mavric, 1991]. So zeigte sich in einer Studie bei 253 untersuchten Patienten und Patientinnen mit kardial bedingten akuten Nierenversagen (ANV) eine Sterblichkeit von 80% [Janssens, 2016]. Das ANV verursacht demnach einen Anstieg der Mortalität des kardiogenen Schockes und gilt als lebensbedrohliche Komplikation.

Die Symptomatik des kardiogenen Schockes ist vielfältig und zeigt sich, vom jeweiligen Patienten abhängig, sehr variabel. Die meisten Patienten und Patientinnen weisen eine kompensatorisch erhöhte Herzfrequenz auf, um die verminderte Auswurfsleistung und den verminderten Blutdruck auszugleichen. Aufgrund des Rückstaus in die Lungengefäße sind oftmals in der Auskultation der Lunge stauungsverursachte Rasselgeräusch hörbar. Weiterhin führt die Dysfunktion des Herzens zu einer Durchblutungsstörung der peripheren Körperteile und des Gehirns. Dies ist oft Ursache für Bewusstseinsstörungen, wie Verwirrtheit oder Agitiertheit [Dill, 2009].

1.2 Pathophysiologie des kardiogenen Schockes

Einleitend kommt es bei einem, durch den akuten Myokardinfarkt verursachten, kardiogenen Schock zu einem sogenannten „circulus vitiosus“. Die verminderte Eigenversorgung des Herzens mit sauerstoffreichem Blut über die Koronararterien führt zu einer weiter zunehmenden Einschränkung der myokardialen Pumpfunktion des Herzens. Durch die Reduktion der Pumpleistung kommt es zu einer Blutstauung im Kreislaufsystem. Folglich erhöht die vermehrte Volumenbelastung die Wandspannung des Herzens und verursacht einen vermehrten Sauerstoffbedarf des Myokards. Durch die steigende kardiale Belastung kann der Verlust der Pump- und Auswurfleistung nochmals weiter voranschreiten. Es resultiert eine hypotensive Minderperfusion aller Endorgane sowie eine progrediente Verschlechterung der Koronardurchblutung. Wird der „circulus vitiosus“ nicht mittels vasoaktiver Pharmaka und/oder einem „Mechanical circulatory support systems“ durchbrochen, führt dieser meist im weiteren Verlauf zum Tode des Patienten oder der Patientin [Aymong, 2007].

Auf den Zusammenbruch des Kreislaufes reagiert der Körper mit bestimmten Eigenregulationsmechanismen. Dabei bildet der Sympathikus sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) die Hauptakteure. Durch die erhöhte Ausschüttung von Renin aus der Niere kommt es zu einer Steigerung des Gefäßwiderstandes. Zusätzlich steigt die Vasopressin-Ausschüttung und hemmt konsekutiv die Diurese. Dies hat eine weiter fortschreitende Hypervolämie zur Folge [Topalian, 2008; Janssens, 2016]. Das hierdurch vermehrt gefühlte Volumensystem bewirkt den Anstieg der Vorlast. Auch die Nachlast des Herzens steigt aufgrund der vermittelten Vasokonstriktion. Die erhöhte Vor- als auch Nachlast verursacht eine zusätzliche Belastung des bereits geschädigten Herzens. Dadurch resultiert eine weitere Abwärtsspirale der Herzleistung, Koronardurchblutung, sowie Endorgan-Perfusion und begünstigt nochmals ein mögliches prärenales ANV [Janssens, 2016]. Die Gabe von Diuretika um der Überwässerung entgegenzuwirken stellt ein zusätzliches Risiko der renalen Beeinträchtigung da [Gowda, 2008].

Die sympathische Aktivierung bewirkt eine kompensatorische Tachykardie. Steigt die Herzfrequenz an, verkürzt sich die diastolische Phase. In der Diastole findet die Durchblutung des Herzens über die Koronarien statt. Eine kompensatorische Tachykardie bedeutet demnach die Reduktion der Perfusion und Sauerstoffversorgung des Myokards. Folglich sinkt die kardiale Funktion weiter ab [Califf, 1994]. Abbildung 3 fasst den Ablauf der Spirale noch einmal zusammen.

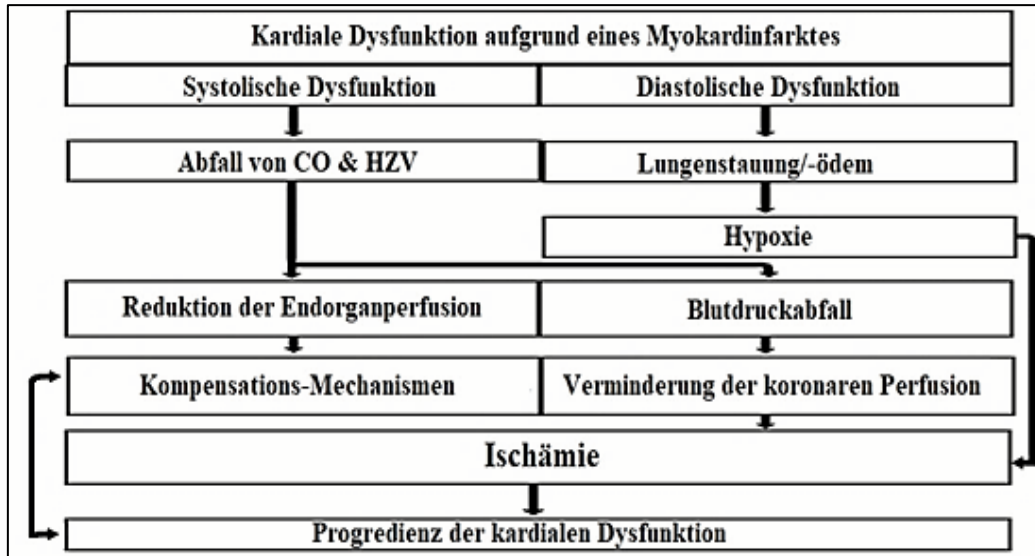


Abbildung 3: Hämodynamik des kardiogenen Schockes mod. nach [Hollenberg, 1999]

Auf der zellulären Ebene sterben die Herzzellen aufgrund der andauernden Hypoxie ab. Die Hypoxie verursacht im Inneren der Zelle eine Apoptose auslösende Signalkaskade. Zunächst werden die Caspase-Enzyme aktiviert. Diese bewirken die Induktion einer Reihe von lysosomalen Enzymen.

Als Effekt der lysosomalen Aktivität werden die Zellorganellen und die Desoxyribonukleinsäuren (DNA) aufgelöst, der Zellkern fragmentiert (Karyorrhexis) und das freie Chromatin kondensiert (siehe Abbildung 4).

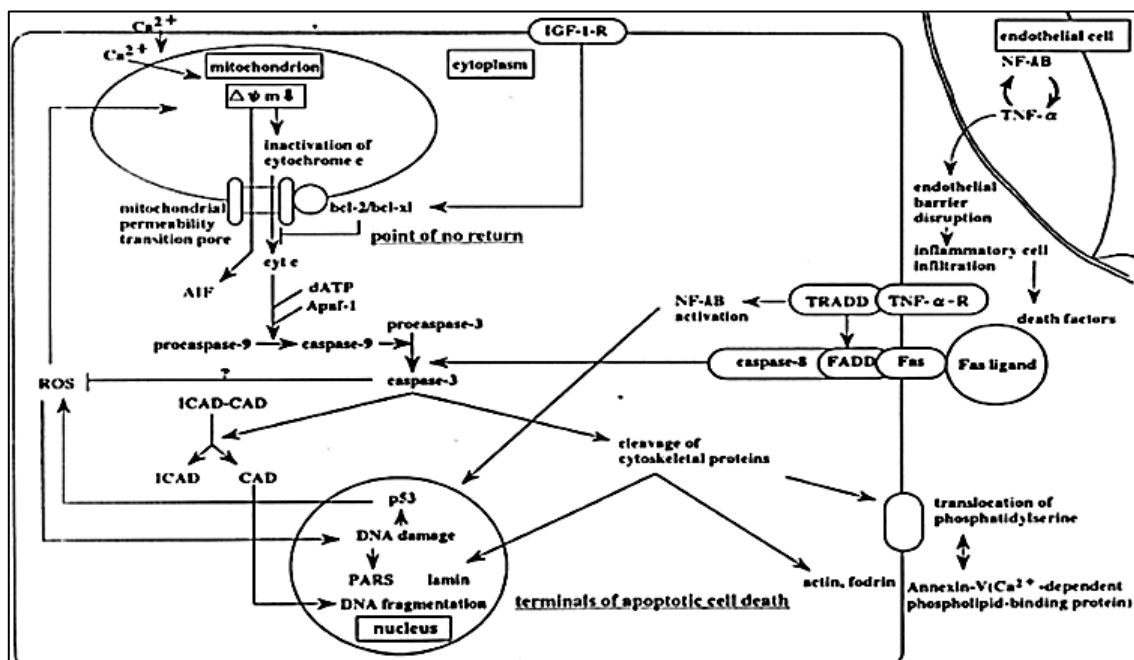


Abbildung 4: Apoptotische Signalwege in ischämischen Kardiomyozyten aus [Hitoyuki, 2000]

Einleitung

Zusätzlich kann es durch die Hypoxie zu der Schwellung und Ruptur der Zelle kommen. Die Schwellung ist durch eine Veränderung der mitochondrialen Aktivität bedingt. Aufgrund des Sauerstoffmangels steigt die Energiegewinnung mittels anaerober Glykolyse. Hierdurch akkumuliert Laktat sowie Protonen in der Zelle und verursachen eine Verschiebung der Konzentrationsgradienten von Natrium und Calcium. Zusätzlich bilden die hypoxischen Zellen durch die anaerobe Energiegewinnung weniger Adenosintriphosphat (ATP). Daraus resultiert eine funktionelle Beeinträchtigung der ATP-abhängigen Ionenkanäle sowie der Regulation der Ionengradienten. Folglich steigt die Konzentration der Elektrolyte intrazellulär an und lässt die Zelle anschwellen. Durch die Schwellung kann die Zellmembran rupturieren und proinflammatorische Mediatoren, wie zum Beispiel Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt werden. Ein zu starker Anstieg proinflammatorischer Mediatoren bedingt im infarktfernen Herzgewebe die Apoptose und den dazugehörigen Zelltod [Prondzinsky, 2004; Aymong, 2007; Kloner, 1998]. Durch Auflösung der Durchtrittsbarriere der Zellmembran gehen auch die, diagnostisch genutzten, Herzenzyme der Creatinkinase-Muscle-Brain-Type (CK-MB), Troponin und Myoglobin vermehrt in den Blutkreislauf über und können mittels Blutanalyse gemessen werden [Gowda, 2008].

1.3 Diagnostik & Therapie im kardiogenen Schock

Zu Beginn der Hospitalisation der Patienten und Patientinnen werden die Kriterien des kardiogenen Schockes meist nicht erfüllt. Laut GUSTO I- Studie weisen nur etwa 11% bereits bei Ankunft in der Klinik Schockanzeichen auf [Holmes, 1995]. Zunächst steht ein akutes Geschehen wie der oftmals ursächliche Myokardinfarkt und der in Abbildung 2 dargestellte diagnostische Ablauf im Vordergrund. Erst der meist infarktbedingte zunehmende „circulus vitiosus“ führt einige Stunden bis Tage nach der Hospitalisation zum kardiogenen Schock. Eine Studie aus dem Jahr 2002 zeigte, dass im Median meistens etwa 6,2 Stunden nach Infarktgeschehen die ersten Anzeichen eines kardiogenen Schockes auftreten [Menon, 2002]. Auch in den ersten Stunden des kardiogenen Schockes sind die meisten Patienten und Patientinnen noch klinisch unauffällig. Nur mittels hämodynamischer Messungen ist die Frühphase detektierbar. Als Indikator liegt dabei der Herzindex (HI) regelmäßig unter $1,8\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$. Der Herz-index ist nach der folgenden Formel definiert:

$$\text{Herzindex} = \text{Herzminutenvolumen} / \text{Körperoberfläche} [\text{m}^2].$$

Einleitung

Als Goldstandard der hämodynamischen Überwachung gilt die Diagnostik mittels invasiven Pulmonalkatheter. Zusätzlich kann durch die Echokardiographie das HZV sowie der Herzindex ermittelt werden. Eine neuere und nicht invasive Alternative der hämodynamischen Diagnostik stellt das „Non Invasive Cardiac System™ (NICaS™)“ dar. Dabei werden über vier geklebte Elektroden mittels Bioimpedanz-Messung die hämodynamischen Widerstände des Körpers gemessen [Lavie, 2018].

Wie bereits in den Kriterien (siehe Abbildung 1) beschrieben steigt auch der mittels Pulmonalkatheter bestimmte Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) regelmäßig über 18mmHg an. Der PCWP gibt annähernd den im linken Ventrikel herrschenden, enddiastolischen Druck (LVEDP) an [Hochman, 1999; Nieminen 2005]. Interstitielle Ödeme, Hypoxie und alveoläre Hämorrhagien sind die Auswirkungen eines Anstiegs des PCWP/LVEDP bzw. einer pulmonalen Hypertonie [Rosenkranz, 2010].

Aufgrund der hohen Mortalität des kardiogenen Schockes ist eine frühe Erkennung und Therapie unabdingbar. Ein mögliches Schema der Schock-Risiko-Früherkennung zeigt der in Abbildung 5 beschriebene Risiko-Score.

Alter [Jahre]	Herzfrequenz [/min]	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	Killip-Klasse	Gewicht [kg]
40=19 Punkte	80=8 Punkte	80=59 Punkte	40=4 Punkte	I=0 Punkte	60=17 Punkte
50=25 Punkte	100=14 Punkte	100=49 Punkte	60=5 Punkte	II=9 Punkte	80=15 Punkte
60=31 Punkte	120=17 Punkte	120=39 Punkte	80=7 Punkte		100=12 Punkte
70=37 Punkte	140=19 Punkte	140=32 Punkte	100=9 Punkte	III=17 Punkte	120=10 Punkte
80=43 Punkte	160=22 Punkte	160=27 PunkteD	120=11 Punkte		140=8 Punkte
AMI-Lokalisation	Thrombolyse	Verschiedene RF	Wahrscheinlichkeit der Schockentwicklung nach Krankenhausaufnahme		
Anterior=8 Punkte	TPA=0 Punkte	Früherer AMI=19 Punkte	130 Punkte=10% Risiko		
Inferior=1 Punkt	SK i.v.=5 Punkte	Frühere Bypass-OP=6 Punkte	142 Punkte=20% Risiko		
Andere=0 Punkte	Kombination=3 Punkte	Keine frühere PTCA=6 Punkte	149 Punkte=30% Risiko		
	SK s.c.=6 Punkte	Weiblich=3 Punkte	155 Punkte=40% Risiko		
		Hypertonie=2 Punkte	160 Punkte=50% Risiko		
		US-Patient=5 Punkte			

Abbildung 5: Schock-Risiko-Score zur frühzeitigen Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung nach Herzinfarkt aus [Störk, 2005]

Zusätzlich zu den bereits aufgeführten Anzeichen eines kardiogenen Schockes sind in der körperlichen Untersuchung folgende Befunde möglich: unregelmäßige, schnelle und schwer tastbare periphere Pulse, sonographisch detektierbare Jugularis- und Leberstauung aufgrund des rechtsventrikulären Versagens sowie ein möglicher dritter und vierter Herzton oder ein Systolikum in der Auskultation aufgrund eines Klappenmechanik-Defektes [Hollenberg, 1995].

Einleitung

Folgende Verfahren werden daher als standardisierte apparative Diagnostik und Verlaufskontrolle des kardiogenen Schockes / Myokardinfarktes genutzt:

- **Dauerhafte hämodynamische invasive Messung des Blutdruckes**
- **Blutentnahme mit Blutbild, Herzenzymen (CK-MB, Troponin), Blutgasanalyse (BGA), Nierenfunktions- und Gerinnungsparameter**
- **12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)**
- **Röntgen-Thorax-Aufnahme**
- **Herzschonographie**

Besteht bereits die Verdachtsdiagnose eines kardiogenen Schockes beziehungsweise eines AMI sollte die Standard-Diagnostik auf Laborchemie und EKG beschränkt werden, da eine Verzögerung der Reperfusion mittels invasiver Koronardiagnostik und -intervention bzw. operativer Bypassversorgung eine mögliche schlechterer Prognose bewirkt. [Ashby, 2003].

Bei der akuten Therapie des AMI stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Im Allgemeinen ist die Therapie mittels fibrinolytischer Pharmaka, die perkutane transluminale koronare Angioplastie und perkutane koronare Intervention (PTCA + PCI) oder die operative Bypassversorgung möglich.

Die fibrinolytische Therapie bei AMI ist als primäre Therapieoption oder in Kombination mit einer PTCA + PTA einsetzbar. Die alleinige fibrinolytische Therapie ist allerdings den modernen und invasiven Maßnahmen unterlegen und sollte nur durchgeführt werden, wenn aufgrund fehlender Krankenhausressourcen oder Komorbidität des Patienten oder der Patientin, die eine invasive Intervention ausschließen, keine anderen Therapiemethoden möglich sind [Davernoy, 2005]. Genutzte Pharmaka sind dabei die Plasmin-aktivierenden Enzyme oder die Urokinase [Lancet, 1990]. Eine unverzögerte fibrinolytische Therapie kann den im Koronarsystem befindlichen Thrombus auflösen und die Infarktgröße reduzieren und sollte daher schnellstmöglich begonnen werden [Antman, 2004].

Die operative Bypassoperation stellt eine mögliche Therapieoption bei chronischen Verschlüssen der Koronararterien dar. Bei der Behandlung des AMI spielt der operative Bypass jedoch eine eher untergeordnete Rolle. Nur wenige Studien führten einen Vergleich des Outputs zwischen der PTCA + PTA und der Bypassoperation bei der Therapie des AMI durch [Kolth, 2014]. Dabei zeigte sich zwar kein Unterschied der postinterventionellen Letalität zwischen der Therapie von Patienten und Patientinnen mit AMI mittels

Einleitung

PTCA + PCI oder operativer Bypassoperation [Cagegi, 2011]. Jedoch liegt bei Patienten und Patientinnen mit AMI aufgrund von Multimorbidität und/oder hohem Lebensalter oftmals ein hohes Risiko für intra- oder postoperative Sterblichkeit vor. Aus diesem Grund ist eine operative Behandlung des AMI meist nicht möglich [Park, 2009; Cagegi, 2011; Yamamoto, 2021]. Daher ist die minimalinvasive Technik der PTCA + PCI die meist angewandte Methode der invasiven Revaskularisation eines akuten koronaren Verschlusses.

Bei der auf dem Herzkatheter basierendem PTCA + PCI werden Stenosen mittels Katheter geführten Koronardrähten, Ballons und Stents versorgt. Aufgrund der signifikant verringerten 30-Tage-Letalität bei invasiv revaskularisierten Patienten und Patientinnen gegenüber medikamentös behandelten, gilt die Notfall-Revaskularisierung bei AMI begleitet von kardiogenem Schock als Therapie erster Wahl [Hochman, 1999; Prondzinsky, 2004]. Ergänzend zeigt die aktuelle Studienlage, dass eine Kombination aus Stent und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten einen positiven Effekt auf die Überlebensrate der Patienten und Patientinnen mit kardiogenen Schock haben kann. Diese Pharmaka hemmen zusätzlich die Thrombozytenaggregation um weitere Thrombusbildung zu verhindern. Gängige Wirkstoffe dieser Medikamentenklasse, sind Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban [Chan, 2002]. Die Abbildung 6 veranschaulicht noch einmal die technische Methode der PCI.

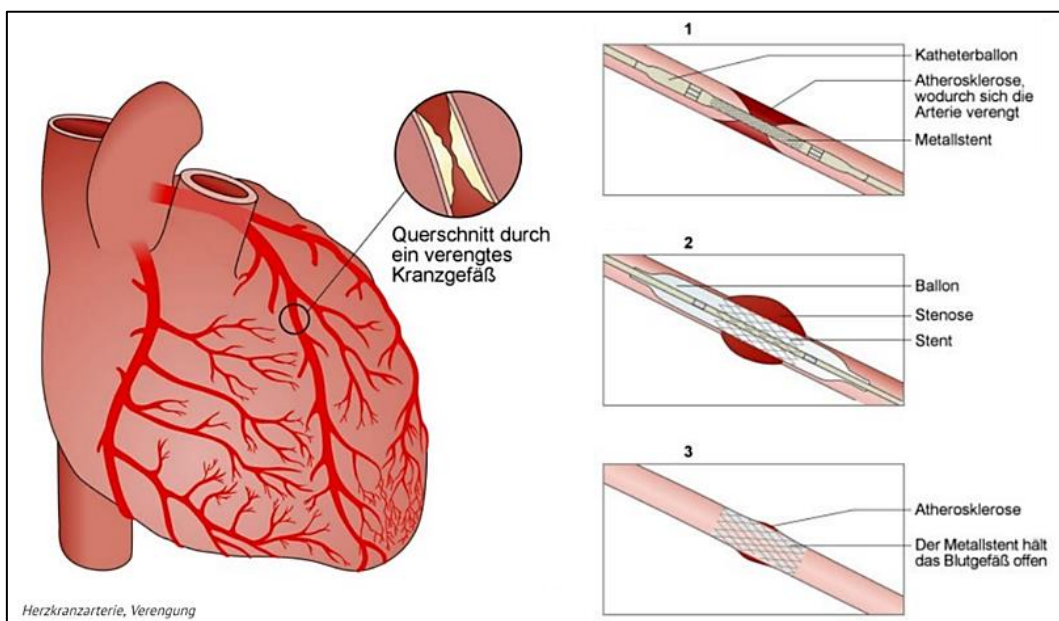


Abbildung 6: Technische Methoden der PCI aus [Birgitte Lerche-Barlach, 2016]

Einleitung

Die weiterführende Therapie des kardiogenen Schockes findet unter kontinuierlicher Kontrolle der Vitalparameter auf einer Intensivstation statt. Die Patienten und Patientinnen werden mittels angepasster Volumentherapie hämodynamisch stabilisiert und erhalten zusätzlichen Sauerstoff um die Reduktion des Sauerstoffangebots durch den verminderten Kreislauf entgegenzuwirken. Ist die hypotone Situation nicht mit der Volumentherapie einzustellen kommen die inotrop wirkenden Katecholamine wie Noradrenalin und Dobutamin zum Einsatz. Noradrenalin wirkt dabei wesentlich auf periphere vasokonstriktorische Alpha-Rezeptoren und bewirkt dementsprechend einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP). Dies führt durch eine parasymphatische Gegenregulation zu einer Reduktion der HF. Jedoch ist die direkte kardiale Wirkung von Noradrenalin gering. Dobutamin gehört zu den synthetischen Katecholaminen und zeigt vor allem eine positive inotrope Wirkung bei kardialen Beta-1-Rezeptoren. Es wirkt weniger auf Alpha- oder Beta-2-Rezeptoren als Adrenalin und bewirkt daher einen positiven inotropen Einfluss ohne eine starke vasokonstriktorische Wirkung zu zeigen. Das Dobutamin erhöht dabei annähernd isoliert das HZV und die kardiogene Schlagkraft und ist daher ein häufiger Bestandteil der Therapie des kardiogenen Schockes [Mutschler, 2008; Esser, 2017; Tuttle, 1995]. Der Einsatz von Katecholaminen ist gewöhnlich erforderlich, sollte jedoch zeitlich begrenzt werden. Laut aktueller Studienlage wird das Überleben durch Katecholamine nicht verlängert, sondern dient als Überbrückungsmaßnahme für weiterführende therapeutische Intervention. Aufgrund der positiv inotropen Wirkung der Katecholamine können diese zu Komplikationen wie tachykarden Rhythmusstörungen oder Vorhofflimmern führen. Folge wäre wiederum die Verminderung der Sauerstoffversorgung des Myokards.

Weiterhin erhalten die Patienten und Patientinnen eine temporäre Antikoagulation mit Heparin als Gerinnungsinhibitor sowie die meist lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS), um weitere Thrombenbildung in den Koronarien zu verhindern. Daneben sollte vor oder kurz nach einer koronaren Intervention die zusätzliche Gabe von P2Y12-Inhibitoren wie Ticagrelor oder Prasugrel erfolgen und 12 Monate fortgeführt werden [de Waha, 2014].

Zusätzlich zu der Volumentherapie, Katecholamintherapie und Antikoagulation ist der Einsatz von „Mechanical circulatory support systems“ möglich. Zu diesen Systemen gehören unter anderen die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sowie die

Einleitung

Impella®-Mikroaxialpumpen. Dabei erfolgt die Unterteilung in mittel- oder kurzfristige hämodynamische Unterstützungssysteme [Ferrari, 2015].

1.3.1 Die Impella®-Mikroaxialpumpe

Die Impella®-Mikroaxialpumpen der Firma Abiomed gehören zu den intrakorpalen und temporär unterstützenden Systemen. Die ersten Impella®-Mikroaxialpumpen kamen im Jahr 2004/2005 auf den Markt und gelten als die kleinsten linksventrikulären Unterstützungssysteme der heutigen Zeit. Zu aktuellem Stand gibt mehrere verschiedene Ausführungen der Impella®-Mikroaxialpumpen, die sich in der möglichen maximalen Pumpleistung unterscheiden. Die Indikation der jeweiligen Pumpleistung wird nach dem individuellen Bedarf der kardialen Unterstützung des Patienten oder der Patientin gestellt. Die Impella 2.5® Herzpumpe fördert maximal 2,5 Liter/Minute. Ein weiteres Modell der Abiomed GmbH ist die Impella CP® Herzpumpe mit einer Pumpleistung von maximal 3,5 Litern/Minute. Die Impella 5.0® Herzpumpe leistet maximal 5 Liter/Minute und kann optional auch über die Arteria axillaris eingebracht werden. Die Impella RP® Herzpumpe fördert im Unterschied zu den anderen Ausführungen Blut aus der unteren Hohlvene in die Pulmonalarterie und unterstützt so vor allem das rechte Herzsystem und wird nicht über die femorale Arterie, sondern Vena femoralis eingebracht [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]. Einen Überblick über die verschiedenen Impella®-Mikroaxialpumpen der Abiomed GmbH zeigt die Abbildung 7.

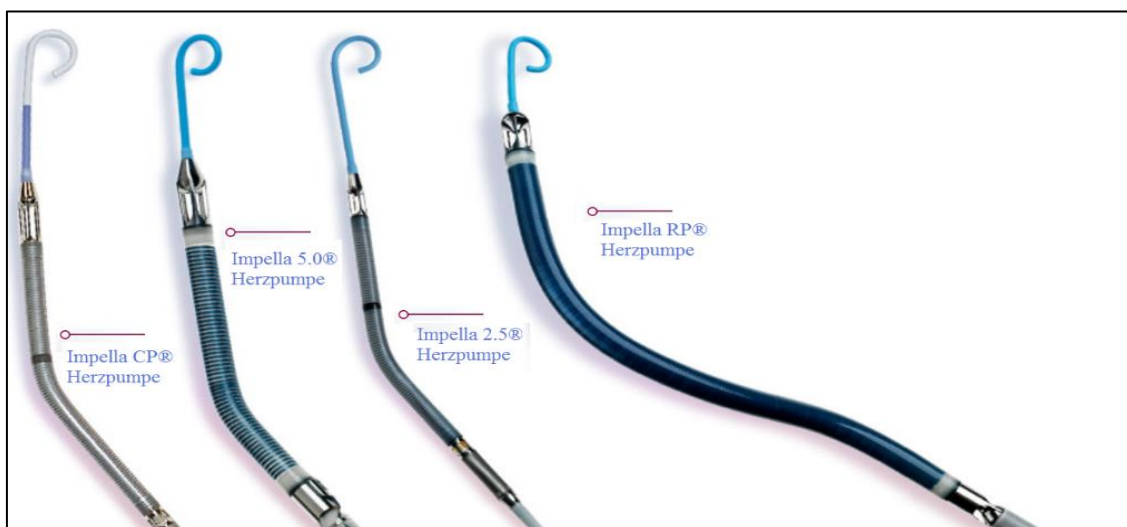


Abbildung 7: Produktfamilie der Abiomed GmbH mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Einleitung

Aufgebaut ist die Impella®-Mikroaxialpumpe aus dem jeweiligen 2.5, 3.5 oder 5.0 Katheter entsprechend der maximalen Pumpleistung von 2,5 Liter/min beziehungsweise 3,5 oder 5,0 Liter/min, einer Konsole mit Bedienfläche, einer Alarmeinrichtung, einer Versorgungseinheit (Power Supply) für den dauerhaften Betrieb sowie einem Akku für die Stromversorgung beim Transport, und einem Pumpen-Spülsystem (Purge-System) (siehe Abbildung 8) [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020].

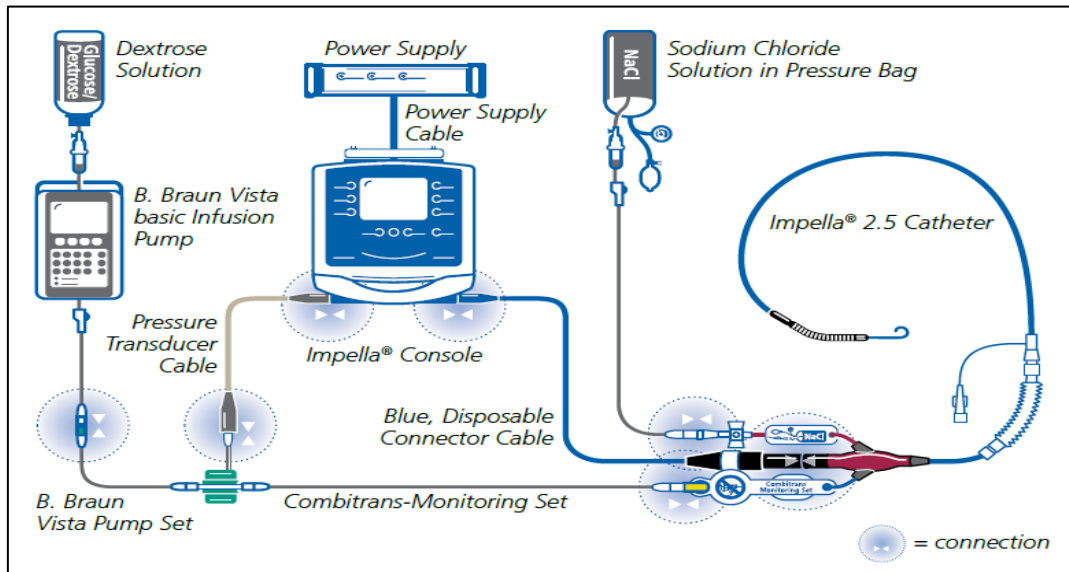


Abbildung 8: System-Komponenten einer Impella®-Mikroaxialpumpe aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Das distale Ende besteht aus einem „Pigtail“-Katheter und dient der Stabilisation des Systems im linken Ventrikel. Proximal folgt eine Kanüle mit spiralförmigem Schaft mit einer Biegung von 45 Grad (siehe Abbildung 9). Zwischen diesen beiden Komponenten befindet sich eine Öffnung, die der Ansaugung des Blutes aus dem linken Ventrikel dient.

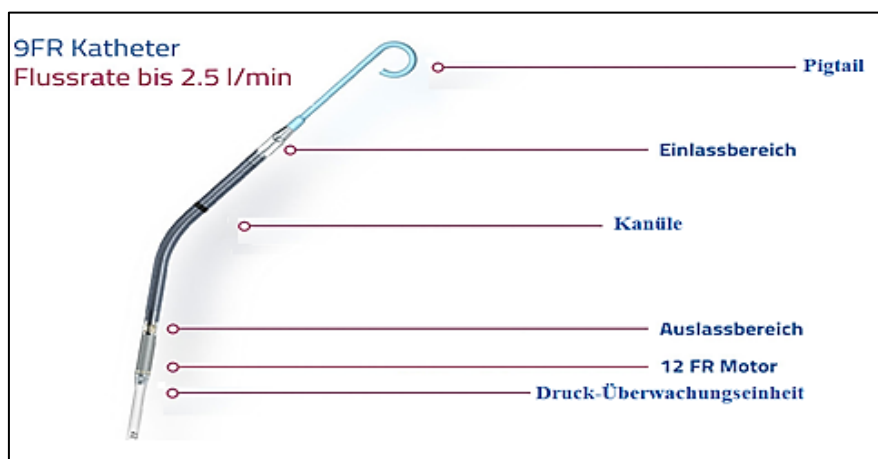


Abbildung 9: Aufbau einer Impella®-Mikroaxialpumpe mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Einleitung

Eine weitere Öffnung befindet sich am in der Aorta befindlichen Ende des Katheters, um das angesaugte Blut aus dem linken Ventrikel wieder in die Aorta auszustoßen. Diesem Teil des Katheters folgt der Motor der mikroaxialen Pumpe. Am Ende des Systems befindet sich eine Überwachungseinheit, um den Aorten- beziehungsweise linksventrikulären Druck zu messen. Weiter proximal der Druck- und Überwachungseinheit folgt der Katheteranteil, der den Körper des Patienten oder der Patientin in der Leiste verlässt und das intrakorporale System mit der Bedienungskonsole verbindet. Dieser besteht aus einem Lumen für die Druckmessung, dem Kabel für die Konsole und einem Lumen für die Spülung der Pumpe. [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020].

Mittels der Konsole kann das System überwacht und stufenweise eingestellt werden. An der Konsole kann die Stufe P0 bis P8 gewählt werden, die sich der in der maximalen Flussrate pro Minute unterscheiden. Diese Stufen dienen der genauen Einstellung der Pumpleistung und sollten an das jeweilige HZV des Patienten angepasst werden. Die Tabelle 2 zeigt nochmals die verschiedenen Leistungsstufen und dazugehörigen Flussraten der Impella 2.5®-Mikroaxialpumpe. Zu beachten ist, dass es sich dabei um Herstellerangaben handelt und die jetzt endliche Flussrate von der hämodynamischen Situation (z.B. Volumenstatus und Ventrikelfüllung) des Patienten oder der Patientin abhängig ist.

Tabelle 2: Leistungsstufen der Impella 2.5®-Mikroaxialpumpen aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Leistungsstufe P	Flussrate in [l/min]
P1	0,0-1,1
P2	0,8-1,5
P3	1,1-1,7
P4	1,3-1,8
P5	1,5-1,9
P6	1,7-2,1
P7	1,8-2,2
P8	2,1-2,4
P9 (Boost)	2,1-2,5

Einleitung

Zusätzlich kann über den Monitor der Konsole überwacht werden, ob die Pumpe richtig positioniert ist und welche Drücke im System herrschen. Die Abbildung 10 zeigt die Positionsprüfung sowie die positionsabhängigen Druckkurven des richtig platzierten Systems. [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020].

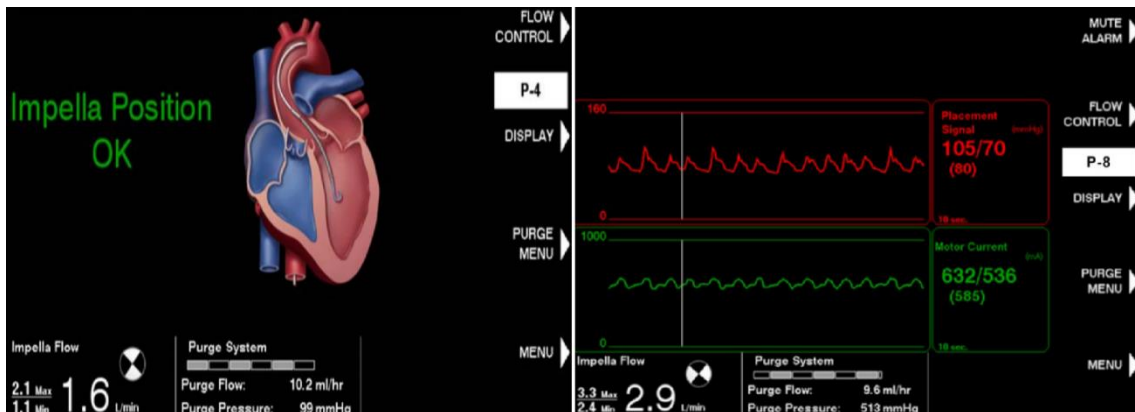


Abbildung 10: Druckkurven und Platzierungsanzeige mod. nach [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Die Impella®-Mikroaxialpumpen sind kontinuierliche Systeme und generieren daher einen Herzzyklus unabhängigen ununterbrochenen Blutfluss. Die linksventrikulären Impella®-Mikroaxialpumpen transportieren das Blut aus dem linken Ventrikel über die Aortenklappe in die Aorta ascendens und unterstützen dadurch die geschwächte kardiale Pumpfunktion.

Daneben reduziert die Impella®-Mikroaxialpumpe das enddiastolische Volumen (LVEDV) sowie enddiastolischen Druck (LVEDP) und steigert den koronaren Spitzen-Blutfluss (siehe Abbildung 11).

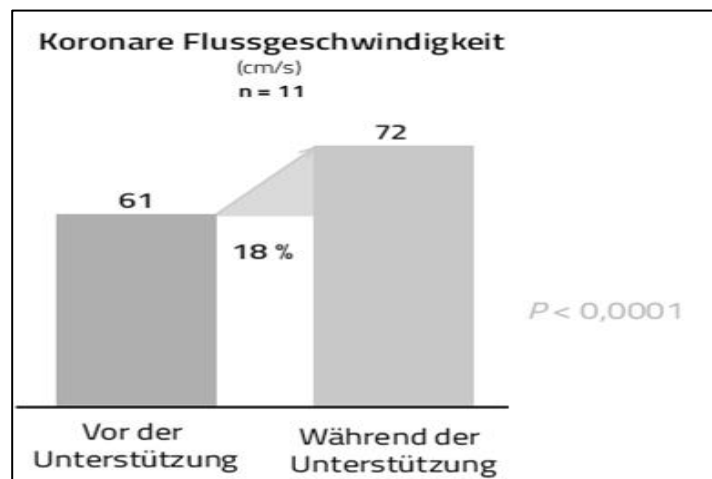


Abbildung 11: Koronare Flussgeschwindigkeit unter Impella®Mikroaxialpumpe aus [Lam, 2009]

Einleitung

Dies führt zu einer vorteilhaften Änderung des Gleichgewichts zwischen myokardialer Sauerstoffversorgung und myokardialen Sauerstoffbedarf. Es zeigte sich, dass dieser Einfluss die Größe sowie Auswirkungen des Infarktes signifikant verkleinern kann [Meyns, 2003].

Die koronare Durchblutung wird dabei durch zwei Mechanismen verbessert. Zum einen erhöht das System den Aortendruck und so den Durchblutungsdruck der Koronargefäße. Zum anderen sinkt durch den Entlastungsmechanismus der Impella®-Mikroaxialpumpe mittels kontinuierlicher Reduzierung des ventrikulären Volumens die linksventrikuläre Wandspannung und führt zu einer nachfolgenden Reduzierung des herrschenden Gefäßwiderstandes. Zusätzlich erhält das neurohumorale System die Möglichkeit wieder ins Gleichgewicht zu finden.

Zusammengefasst führt der Einsatz einer Impella®-Mikroaxialpumpe also durch die Steigerung des MAP zu einer verbesserten Hämodynamik, entlastet den linken Ventrikel durch Steigerung des Herzminutenvolumen (HMV) und führt zu einer verbesserten Durchblutung der Endorgane. Theoretisch kann so der „circulus vitiosus“ der Ischämie durchbrochen und die myokardiale Dysfunktion stabilisiert werden. Dies ermöglicht zum einen eine schnellere und erfolgreichere Erholung des Herzens und zum anderen eine Reduktion der möglichen Komplikationen an weiteren Organen [Reynolds, 2008].

In den Abbildungen 12 und 13 wird noch einmal die schematische Funktion der Impella®-Mikroaxialpumpe sowie ihren Einfluss auf den kardialen Output, HZV, MAP und dem HI zusammengefasst [O'Neill, 2014].

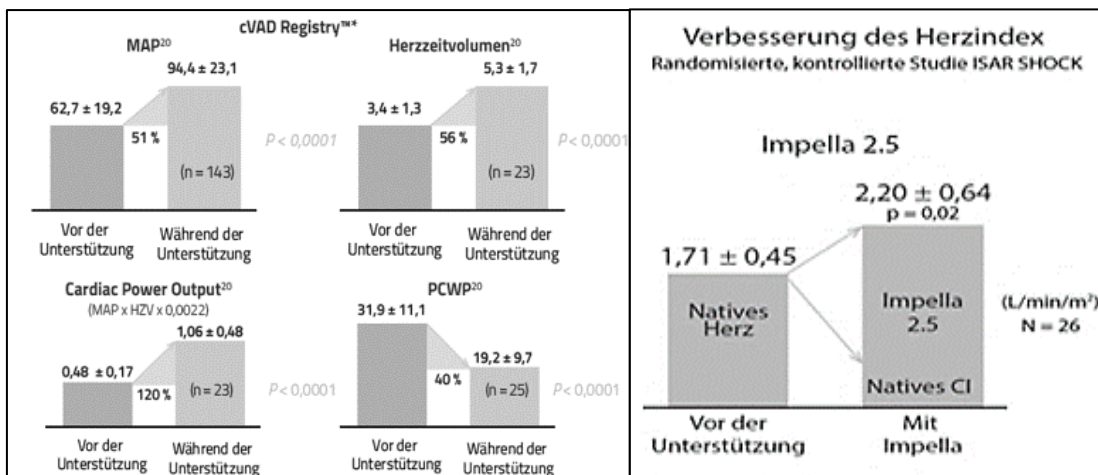


Abbildung 12: Hämodynamische Effekte der Impella®-Mikroaxialpumpe aus [O'Neill, 2014]

Abbildung 13: Verbesserung des Herzindex unter Impella® Mikroaxialpumpe aus [Seyfarth, 2008]

Einleitung

Die Abbildung 14 stellt den Durchbruch der Schockspirale mittels Impella®-Mikroaxialpumpe nochmals vereinfacht dar.

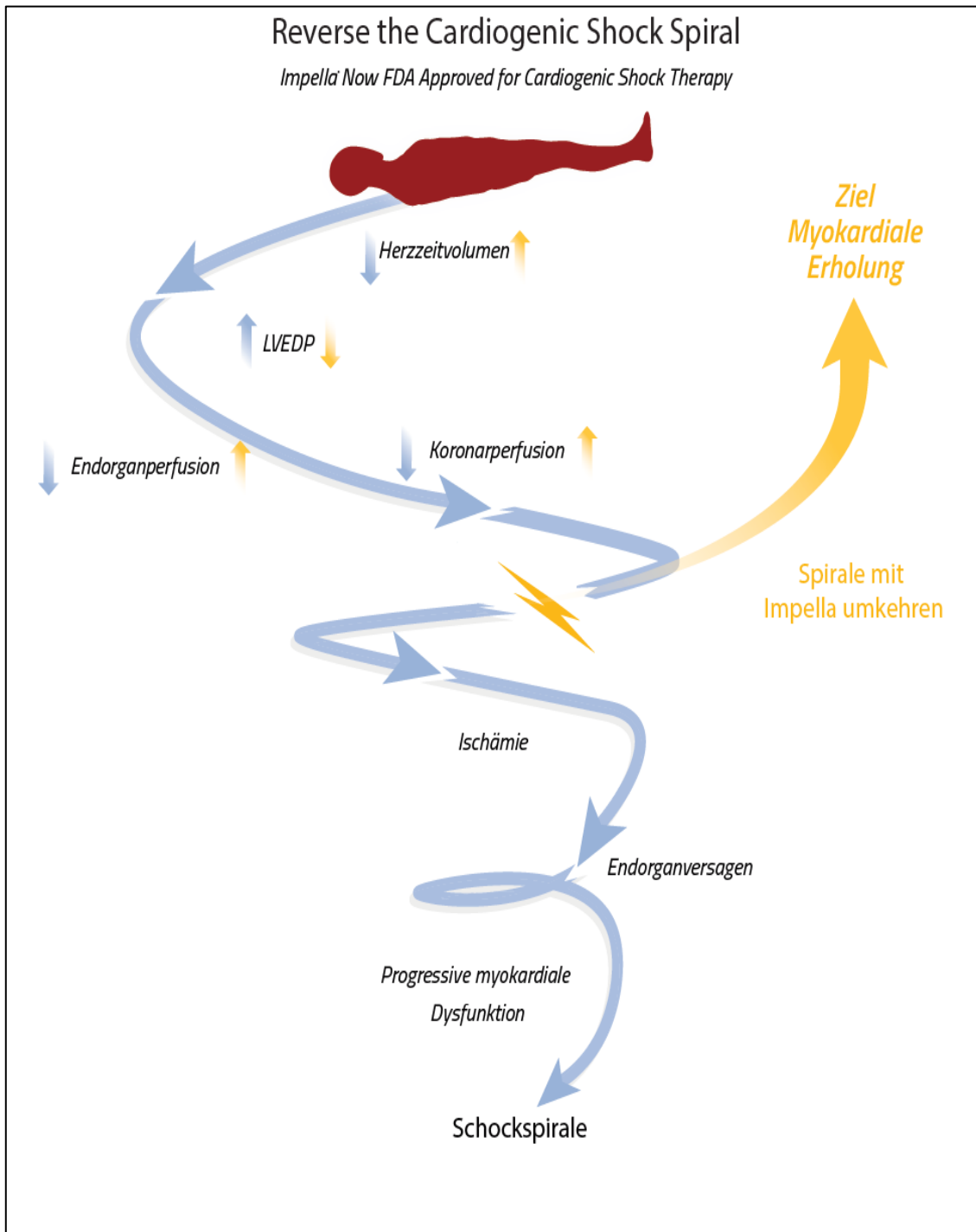


Abbildung 14: „Umkehrung der Schockspirale durch die Impella 2.5® im kardiogenen Schock“ aus [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]

Einleitung

Eingebracht wird das Katheter-Pumpen-System mittels Herzkatheter-Technik über die linke oder rechte Arteria femoralis bzw. Arteria axillaris. Um die richtige Position und Platzierung der Pumpe gewährleisten zu können, erfolgt die Implantation unter thorakoskopischer Kontrolle oder radiologischer Durchleuchtung. Die Abbildung 15 veranschaulicht die optimale Lage der Pumpe im Herzen. Die genaue Position wird während der Implantation über die bereits dargestellten Druckkurven ermittelt.

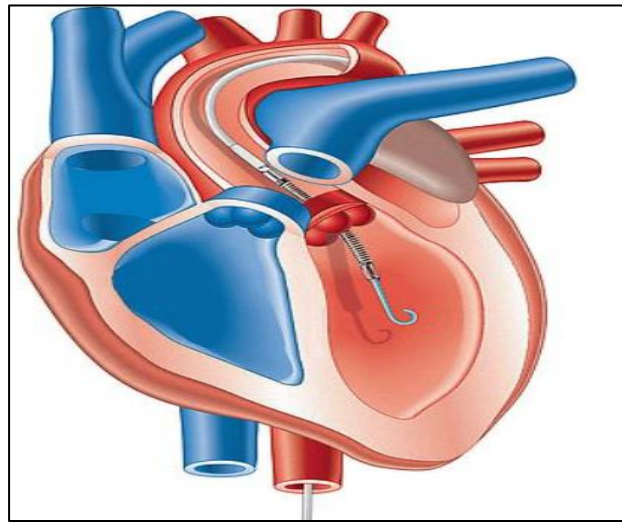


Abbildung 15: Position der Impella®-Mikroaxialpumpe im linken Herzen aus [Werner, 2018]

Nach ausreichender Unterstützung der kardialen Pumpleistung muss das System wieder explantiert werden. Vor der Explantation ist eine sukzessive Entwöhnung (Weaning) des Pumpsystems nötig. Zunächst sollten die Bedingungen des „Weaning“ geprüft werden. Zu den Bedingungen des „Weaning“ gehört ein MAD über 60 mmHg ohne Katecholamintherapie sowie ein stabiler ZVD sowie Herzrhythmus [Tschöpe, 2018]. Des Weiteren sollte bei reduzierter linksventrikulären Auswurfleistung eine negative Volumenbilanz bestehen. Nach üblichem Schema wird die Pumpe in zwei bis drei Stunden Intervallen um zwei P-Leistungsstufen reduziert. Dabei wird der Patient oder die Patientin ununterbrochen hämodynamisch kontrolliert. Zuletzt wird die Leistung der Pumpe von P2 auf P1 reduziert und die Pumpe in die Aorta zurückgezogen. Anschließend wird die Pumpe ausgeschaltet (P0) und explantiert. Nach Explantation ist ein Abdrücken der Punktionsstelle in der Leiste über mindestens 20 Minuten nötig [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020]. Während der Reduktion der Leistungsstufen wird der Patient oder die Patientin regelmäßig mittels Herzchographie überwacht. Zeigt das Monitoring einen Abfall des Blutdruckes oder starken Anstieg der Herzfrequenz beziehungsweise die Herzchographie eine Dilatation

der Ventrikel sollte die Impella®-Mikroaxialpumpe belassen werden. Die Ventrikeldilatation deutet hier auf eine noch nicht ausreichende kardiale Regeneration der Pumpfunktion und ventrikuläre Überbelastung hin [Tschöpe, 2018]. Wie lange die Pumpsysteme im kardiogenen Schock angewendet werden, ist vom jeweiligen Unterstützungsbedarf des Patienten oder der Patientin abgänglich. Zugelassen sind die Impella®-Mikroaxialpumpen für durchschnittlich $5,4 \pm 4,5$ Tage. In 72% der Fälle ist eine dauerhafte Entwöhnung ohne weitere Langzeitunterstützung möglich [Lemaire, 2014]. Weiterhin zeigte sich in einer Studie, dass vor allem die frühzeitige Unterstützung eines Patienten oder Patientin mit einem AMI mittels einem Unterstützungssystem, wie zum Beispiel einer Impella®-Mikroaxialpumpe die Überlebensrate erhöhen kann [Hollenberg, 1995].

Wie bei jeder invasiven Intervention gehören Infektionen bzw. Sepsis, Blutungen, auto-reaktive Reaktionen auf den Fremdkörper und Thrombosen zu den möglichen Komplikationen der Impella®-Mikroaxialpumpen. Weiterhin kann das Pumpensystem dislozieren und die Gefäß- oder Ventrikelwände verletzen. Aufgrund der Überwindung der Aortenklappe kann es auch hier zu möglichen Verletzungen der Klappe kommen [Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020].

1.4 Komplikation des kardiogenen Schockes – Das akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist definiert als eine reversible und akut innerhalb von 48 Stunden eintretende Verminderung der Nierenfunktion [Schrier, 2004; Himmelfarb, 2007]. Dabei können alle Funktionen der Niere, wie Volumen-, Elektrolyt-, oder Säure-Basen-Haushalt bis hin zur Entgiftungsfunktion harnpflichtiger Substanzen, beeinträchtigt werden. [Herold, 2008; Lameire, 2004]. Die Definition und Kriterien des ANV waren lange Zeit klinisch nicht einheitlich geregelt und unterschieden sich oftmals innerhalb zusammenarbeitender Kliniken. Aktuell werden über 35 verschiedene Definitionen und Kriterienlisten genutzt. Das Acute Kidney Injury Network (AKIN) erarbeitete schließlich einen international anerkannten Kriterienkatalog, um das ANV einheitlicher zu definieren. Nach diesen Kriterien muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose des ANV stellen zu können [Mehta, 2007]:

1. Zunahme des Serumkreatinins um mind. 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden
2. Zunahme des Serumkreatinins um 50% oder über das 1,5-fache der Baseline

Einleitung

- Reduktion der Harnausscheidung unter 0,5 ml/ kg KG/ Stunde über sechs Stunden
kg KG= Kilogramm Körpergewicht

Das ANV ist nicht immer direkt zu erkennen, sondern stellt ein komplexes Syndrom da, dass sich durch einen diskreten Kreatinin-Anstieg, aber auch als lebensbedrohliches Ereignis mit Dialysepflichtigkeit äußern kann [Goldberg, 2008]. Anhand der „Risk, Injury, Failure, Loss and End stage renal disease-Kriterien“ (RIFLE-Kriterien) kann das ANV in Stadien mit verschiedenen Letalitätsrisiken eingeteilt werden (siehe Abbildung 16) [Sege-gerer, 2014].

	<i>Diurese</i>		<i>Letalitätsrisiko</i>
<i>Risk</i>	< 0,5 ml/kg/h über 6 h	Kreatinin ▲ x 1,5 GFR ▼ > 25%	2,4
<i>Injury</i>	< 0,5 ml/kg/h über 12 h	Kreatinin ▲ x 2 GFR ▼ > 50%	4,2
<i>Failure</i>	< 0,3 ml/kg/h über 24 h oder Anurie 12 h	Kreatinin ▲ x 3 Kreatinin ≥ 4 mg/dl akuter Anstieg um 0,5 mg/dl GFR ▼ > 75%	6,4
<i>Loss</i>	Dauerhaftes ANV (> 4 Wochen)		
<i>ESRD*</i>	Terminales Nierenversagen * End Stage Renal Disease		

Abbildung 16: RIFLE-Kriterien aus [Sege-gerer, 2014]

Die Ursache eines akuten Nierenversagens ist entweder prä-renal, intra-renal oder post-renal bedingt. Dem prärenalen Nierenversagen liegt meist eine Durchblutungsstörung/Ischämie der Niere aufgrund einer kardiologischen oder hämodynamischen Pathologie zu- grunde. Daneben kann auch eine systemische Vasodilatation durch Sepsis oder Zytokin- vermittelte Vasokonstriktion zu einem prärenalen Nierenversagen führen. Mit etwa 27% ist der kardiogene Schock die häufigste Ursache. Das prärenale Nierenversagen macht etwa 60% des ANV aus. Daher ist der kardiogene Schock einer der häufigsten Ursachen eines ANV. Danach folgt mit 35% das intrarenale Nierenversagen aufgrund einer inner- halb der Niere bestehenden Pathologie. Bedingt ist der intrarenale Schaden meist durch Tubulusnekrosen in Folge eines Entzündungsgeschehens (z.B. Glomerulonephritiden oder Nephritiden). Auch nephrotoxische Substanzen wie Medikamente oder Kontrastmit- tel sind häufige Gründe für einen intrarenalen Defekt. Das postrenale Nierenversagen macht nur etwa 5% des ANV aus. Hier liegt in den häufigsten Fällen eine Abflussstörung

Einleitung

des Harnes zu Grunde. Eine Abflussstörung entwickelt sich meist durch Nierensteine, maligne Tumore oder anatomische Fehlbildungen des Nierenbeckens, des Harnleiters oder der Harnröhre [Herold, 2008; Lameire, 2004]. Die Tabelle 3 zeigt nochmals einen Überblick der Ätiologie des ANV.

Tabelle 3: Ätiologie des akuten Nierenversagens nach [Uchino 2005; Herold, 2008]

	Mögliche zugrundeliegende Pathologien
prärenal (65%)	Kardiogener Schock (26,9%) , Hypovolämie (25,6%), hepatorenales Syndrom (5,7%)
intrarenal (35%)	Septischer Schock (47,5%), nephrotoxische Medikamente (19%)
postrenal (5%)	Nierensteine, maligne Tumore des Harnsystems/kleinen Beckens, anatomische Fehlbildungen, Prostatahyperplasie

Verschiedene Studien zeigten, dass 7,2% aller im Krankenhaus behandelten Patienten und Patientinnen ein ANV erleiden. Auf der Intensivstation erleiden sogar 5-30% aller Patienten und Patientinnen ein ANV [Nash, 2002; Uchino, 2005]. Meist ist das ANV auf Intensivstationen ein Bestandteil eines multiplen Organversagens. [Hasper, 2008; Himmelfarb, 2007].

Nach einer Studie aus dem Jahr 2004 liegt die Krankenhaussterblichkeit von intensivmedizinisch versorgten Patienten und Patientinnen mit einem ANV bei etwa 35-50%. Sind diese Patienten und Patientinnen bereits dialysepflichtig liegt die Krankenhaussterblichkeit sogar bei etwa 50-70% [Kierdorf, 2006; Mehta, 2004]. Dabei stellt aktuell vor allem der Kreatinin-Serum-Spiegel den prognostischen Faktor dar. So erhöht ein Anstieg des Kreatinin-Spiegels um bereits 0,3 mg/dl die Mortalität der Patienten und Patientinnen um ein Vielfaches [Chertow, 2005]. Wird das akute Auftreten des ANV überlebt droht zusätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Chronifizierung des Nierenversagens. So entwickeln etwa 4% dieser Patienten und Patientinnen ein chronisches Nierenversagen und 10% werden langfristig dialysepflichtig [Goldberg, 2008; Uchino, 2005].

1.4.1 Pathophysiologie des ischämisch bedingten Nierenversagens

Das ischämische Nierenversagen ist die Folge der Minderversorgung der Niere mit sauerstoffreichem Blut aufgrund einer Hypovolämie oder verminderter Herz-Kreislauf-Leistung [Lameire, 2004]. Bedingt durch den zytologischen Kalziumanstieg einer hypoxischen Gefäßendothel-Schädigung kommt es zusätzlich zu einer Vasokonstriktion der versorgenden Gefäße. Dadurch steigt der Gefäßwiderstand in den Vasa afferens und efferens an. Folglich sinkt der nötige Filtrationsdruck und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab [Daugharty, 1975; Conger, 2001]. Auch die kompensatorische Vasodilatation mittels NO-Freisetzung ist durch den ischämischen Endothelschaden beeinträchtigt und zeigt meist keinen ausreichenden dilatativen Gegenmechanismus [Bonventre, 2003]. Ist eine alleinige verminderte kardiale Leistung bei sonst normovolämem Zustand ursächlich für das ANV führt zusätzlich das Rückwärtsversagen zu einem erhöhten Druck im renalen venösen System. Dadurch bilden sich nicht selten interstitielle Ödeme im Nierengewebe. Aufgrund der begrenzten Dehnbarkeit der Nierenkapsel droht durch die Volumenzunahme ein renales Kompartmentsyndrom [Janssens, 2016]. Morphologisch zeigt sich dabei eine Schwellung der Zellen, die Ablösung der Tubuluszellen von der Basalmembran und die Obstruktion der Tubuluslumina durch Zellbestandteile oder Proteinaggregationen. Das Lumen der Tubulussysteme wird somit undicht und der Primärharn kann in das Interstitium gelangen [Thadhani, 1996; Racusen, 2001]. Wie bei den meisten Organversagen spielt auch bei dem Nierenversagen ein inflammatorischer Prozess eine Rolle. So bilden sich durch die Schädigung des Endothels vermehrt Adhäsionsstellen für Leukozyten. Diese dringen durch chemotaktische Botenstoffe gelockt in das Interstitium ein und setzen reaktive Sauerstoffspezies frei, welche die zellulären Proteine und die DNA spalten [Chatterjee, 1999; Rabb, 1998; Thadhani, 1996]. Weiterhin bilden die Leukozyten zusätzliche Vasokonstriktoren wie Thromboxane, Leukotriene und Endothelin, die den beschriebenen Prozess zusätzlich beschleunigen [Espinosa, 1996; Caramelo, 1996]. Abbildung 17 zeigt den schematischen Ablauf der Pathophysiologie bei einem ischämisch bedingten ANV.

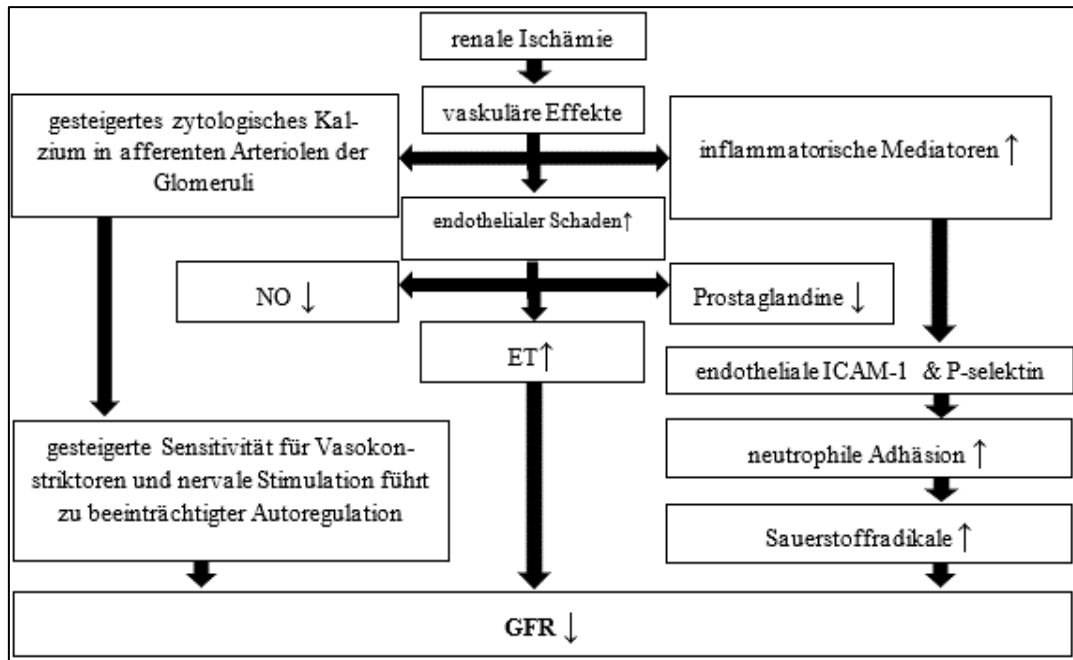


Abbildung 17: Pathophysiologie des ischämischen Nierenversagens mod. nach [Schrier, 2004]

Auf zellulärer Ebene führt der Sauerstoffmangel der Niere zu einem Erliegen der Atmungskette. Freie Radikale sammeln sich an und abbauende Enzyme werden aktiviert. Dies hat zur Folge, dass die Niere die nötigen Natrium- und Chlorid-Gradienten nicht mehr aufrechterhalten kann und seine Wasserresorptionsfunktion verliert [Lameire, 2004; Molitoris, 1999].

1.4.2 Diagnostik & Therapie des ANV – Die Rolle des Renal Resistive Index (RRI)

Die standardisierte Diagnostik beinhaltet die Ultraschallsonographie der Niere, die laborchemische Untersuchung des Blutes und Urins sowie die Beurteilung des Volumenhaushaltes. Die Blutanalyse weist bei einem ANV, aufgrund der verminderten Ausscheidung, eine erhöhte Konzentration des Kreatinin- und Harnstoff-Serumspiegels auf. Die jeweiligen Referenzwerte liegen für den Kreatinin-Serumspiegel bei Männern etwa bei 0,6-1,2 mg/dl und bei Frauen bei 0,5-1,0 mg/dl. Daneben kann der Urinstatus weiteren Aufschluss über einen möglichen entzündlichen Vorgang und über das Filtrationsvermögen der Niere geben. Sonographisch ist oftmals eine verstärkt echoreiche Auflockerung des Nierenparenchyms als Zeichen des ANV erkennbar [Segeer, 2014].

Zusätzlich kann sonographisch der RRI ermittelt werden. Der RRI ist ein mittels gepulster Dopplersonographie ermittelter prognostischer Faktor für den Gefäßwiderstand und die Durchblutungssituation des Nierengewebes. Neueste Studien zeigten jedoch, dass der

Einleitung

RRI keinesfalls den einfachen Gefäßwiderstand der Nierengefäße widerspiegelt, sondern einen komplexen und noch nicht völlig geklärten Hämodynamikfaktor darstellt. Dabei kann der RRI nach aktuellen Studien Auskunft über den Schweregrad der Nierenschädigung und über die arteriosklerotische Belastung ihrer Gefäße geben. Daher dient der RRI als guter Prädiktor des prärenalen ANV. Außerdem hilft der RRI bei der Unterscheidung einer persistierenden renalen Dysfunktion gegen eine transiente Störung. Eine dauerhafte renale Dysfunktion weist meist einen signifikant höheren RRI als ein zeitlich begrenztes Geschehen auf [Boddi, 2016].

Eine weitere Studie beschreibt, dass durch die Messung des RRI eine bessere Vorhersage des ANV bzw. der Chronifizierung der renalen Dysfunktion möglich ist als durch die üblicherweise genutzte Kreatinin-Clearance im Urin. Dabei steigt der RRI meist früher als die Kreatinin-Clearance an und kann so vorzeitig der Feststellung eines Nierenversagens dienen [Darmon, 2011].

Die Bestimmung des RRI wird rechnerisch mit der in 2.3 genannten Formel durch das Sonographiegerät durchgeführt. Einflussfaktoren des RRI sind unter anderem der arterielle Blutdruck, eine aktuelle Katecholamin-Therapie, bestehende Niereninsuffizienz und das Alter des Patienten oder der Patientin [Darmon, 2011].

Der Referenzwert des RRI von gesunden Probanden und Probandinnen liegt zwischen 0,5 bis 0,6 [Cawenberghs, 2016]. Bei kritisch kranken und hospitalisierten Patienten und Patientinnen liegt dieser etwa bei 0,71 (0,66 bis 0,77) [Darmon, 2011]. Patienten und Patientinnen die sich in einer hämodynamischen Schocksituation befinden zeigen mit einem durchschnittlichen RRI von 0,75 einen weiteren Anstieg [Rozemeijer, 2019]. Dabei gilt bereits ein RRI-Anstieg über 0,7 nach aktuellen Erkenntnissen als pathologisch erhöht [Ponte, 2014].

Die therapeutischen Maßnahmen bei einem ANV sind noch immer begrenzt. Keine medikamentöse Therapie erwies sich in Studien am Menschen als eindeutig wirksam. Sowohl Dobutamin zur Förderung der Durchblutung als auch Diuretika, die die Nierenfunktion verbessern sollen, zeigten bis heute keine eindeutige Wirksamkeit [Ho, 2006; Chertow, 1996]. Auch ein therapeutischer Einsatz von atrialen natriuretischen Peptid oder dem „insulin growth-factor-1“ erwies sich in einer Studie aus dem Jahr 2009 als nicht eindeutig wirksam [Tumlin, 2009]. Daher bildet die Beseitigung der ursächlichen Pathologie des ANV und die bestmögliche Kontrolle der Auswirkungen noch immer die Eckpfeiler der heutigen Therapie. Bei dem ischämischen Nierenversagen ist es von primärer

Einleitung

Bedeutung, dass eine ausreichende renale Perfusion wiederhergestellt wird. Im Falle eines ursächlichen kardiogenen Schockes kann auch die renale Perfusion durch die inotropen medikamentöse Therapie und/oder mechanische kardiale Unterstützung mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe positiv beeinflusst werden [Markus, 2019]. Bei dem intrarenalen bzw. toxischen ANV sollte vordringlich die sofortige Prüfung der Medikation stattfinden und alle nephrotoxischen Substanzen, falls möglich, abgesetzt werden. Liegt ein postrenales ANV vor, bildet die Beseitigung der Abflussbehinderung die primäre Therapie. Bei der Überwachung der Auswirkungen des ANV ist eine schnellstmögliche Normalisierung des Hydratationszustandes sowie des Säure- und Basenhaushaltes und der Elektrolytkonzentrationen von zentraler Bedeutung [Jaschinski, 2009]. Wird der Zustand des Patienten oder der Patientin trotz aller möglichen Therapieoptionen schlechter oder die Nierenfunktionseinschränkung im Verlauf chronisch, ist als letzte Möglichkeit nur noch ein Nierenersatzverfahren oder die Transplantation eines Spenderorganes möglich. Als Nierenersatzverfahren kommen die Hämodialyse sowie die Peritonealdialyse in Frage. Indikationen bilden hierfür potenziell lebensbedrohliche Komplikationen, wie urämische Enzephalopathie, Dyspnoe bei Diuretika-refraktärem Lungenödem, Hyperkaliämie, Nausea sowie urämisches Erbrechen und Perikarditis [Segerer, 2014].

1.5 Fragestellung der Studie

Das prärenale ANV aufgrund der verminderten Herzleistung im kardiogenen Schock ist noch immer eine häufig auftretende Komplikation. Dabei geht das prärenale ANV mit einer deutlich schlechteren Prognose sowie erhöhten Mortalität des kardiogenen Schockes einher. Diese klinische Arbeit untersucht den hämodynamischen Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die renale Perfusion.

Dabei dient die Bestimmung des RRI als Marker für den Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die renale Funktion im kardiogenen Schock.

Ziel der Studie ist Untersuchung des Einflusses der Impella®-Mikroaxialpumpen-Systeme auf die renale Perfusion im Hinblick auf eine postulierte Nephroprotektion bei intensivpflichtigen Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock. Dies geschieht unter Anpassung der individuell notwendigen Leistungsniveaus der Impella®-Unterstützung. Daneben soll der Stellenwert des RRI als möglicher Diagnostik- und Überwachungsparameter der renalen Perfusion und Funktion hämodynamisch kompromittierter

Einleitung

Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock unter einer Impella®-Unterstützung diskutiert werden.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Auswahl des Patientenkollektivs

Die Studie wurde nach Genehmigung des Ethikvotums innerhalb des Zeitraumes 06/2018 bis 06/2021 als nicht-randomisierte Studie durchgeführt. Die in der Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen wurden allesamt auf der kardiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Marburg behandelt und erklärten sich (bzw. deren eingesetzte Vertreter) nach ausführlicher Aufklärung schriftlich zur Studienteilnahme bereit.

Insgesamt wurden 28 konsekutive Patienten und Patientinnen mit kardiogenem Schock und Indikation zur myokardialen Unterstützung mittels Impella®-Mikroaxialpumpe eingeschlossen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten und Patientinnen mit kardiogenem Schock erfüllten alle die folgenden Kriterien:

1. Alter über 18 Jahre
2. Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder ischämischer Kardiomyopathie
3. katecholaminpflichtiger kardiogener Schock nach beschriebenen Kriterien
4. Indikation zur Impella®-Therapie

Ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen mit diagnostizierter Nierenabflussstörung, Einnierigkeit, autoimmunen oder polyzytischen Nierenerkrankungen sowie relevanten Vitien wie z.B. hochgradiger Mitralinsuffizienz, Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz.

2.2 Studienablauf

Zunächst wurde bei den eingeschlossenen Patienten und Patientinnen die nötige hämodynamische Stabilität geprüft. Als hämodynamisch stabil definierten wir dabei Patienten und Patientinnen mit einem MAP von mindestens 60mmHg über eine Stunde ohne Veränderung des Leistungsniveaus der Impella®-Mikroaxialpumpe, der Katecholamin-Dosis oder der Volumentherapie.

Nach Bestätigung der hämodynamischen Stabilität der teilnehmenden Patienten und Patientinnen konnten die Messungen nach dem in Abbildung 18 dargestellten

Material und Methodik

Hauptprotokoll beginnen. Dabei wurde das Leistungsniveau wie in Abbildung 18 dargestellt, in bestimmten Zeitintervallen verändert.

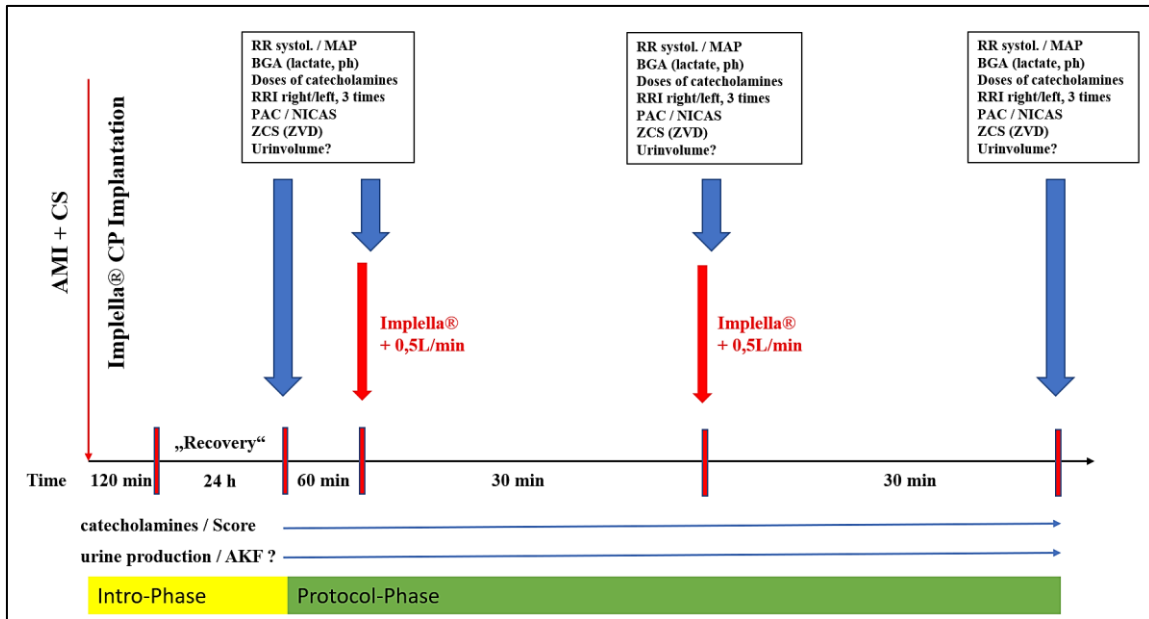


Abbildung 18: Hauptprotokoll

Die Katecholamindosis sowie Volumentherapie blieben dabei ohne Veränderung. So konnte der direkte Einfluss des Leistungsniveaus einer Impella®-Mikroaxialpumpe auf den RRI ausgewertet werden.

Initial wurden je zwei Messung bei unverändertem Leistungsniveau durchgeführt, um die hämodynamische Stabilität und Konstanz des RRI des Probanden oder der Probandin zu bestätigen. Anschließend wurde die Impella®-Leistung, wie in Abbildung 18 beschrieben, um jeweils 0,5 L/min erhöht und weitere Messungen durchgeführt. Die letzte Messung des Hauptprotokolls fand bei der ursprünglichen Leistungsstufe der Impella® des Probanden oder der Probandin statt. Alle Messungen des RRI wurden innerhalb von etwa fünf Stunden unter sonst unveränderten Bedingungen durchgeführt, um eine möglichst störfaktorfremde Korrelation zwischen RRI und der Impella® vermittelten Steigerung des HZV darzustellen.

Neben dem RRI wurden, wie in Abbildung 18 beschrieben, weitere hämodynamische Werte erhoben. Diese bilden jedoch keinen Bestandteil dieser Arbeit.

2.3 RRI-Ermittlung mittels Dopplersonographie

Die Dopplersonographie wurde mit dem Ultraschallgerät Philips Sparq gemäß des Standardverfahrens (siehe Abbildung 19) am Patientenbett durchgeführt. Zum Einsatz kam dabei die 2-6 MHz gepulste Dopplersonde des Ultraschallsystems. Die Messungen des RRI der linken und rechten Niere wurden nach einem festen Schema durchgeführt. Jeder Patient oder Patientin wurde dabei ohne Wechsel des Untersuchers gemessen, um eine möglichst unverfälschte Vergleichbarkeit des Verlaufes der Werte gewährleisten zu können. Die Untersucher waren ausreichend in der sonographischen Untersuchung der Niere geschult. Zunächst wurde die Niere sonographisch möglichst im gesamten Querschnitt dargestellt. Anschließend wurde mithilfe des Farbdopplers eine messbare interlobuläre Arterie der Niere aufgesucht und von dieser drei aufeinander folgende Impulswellen mittels Pulswellen-Dopplersonographie gemessen (siehe Abbildung 19).

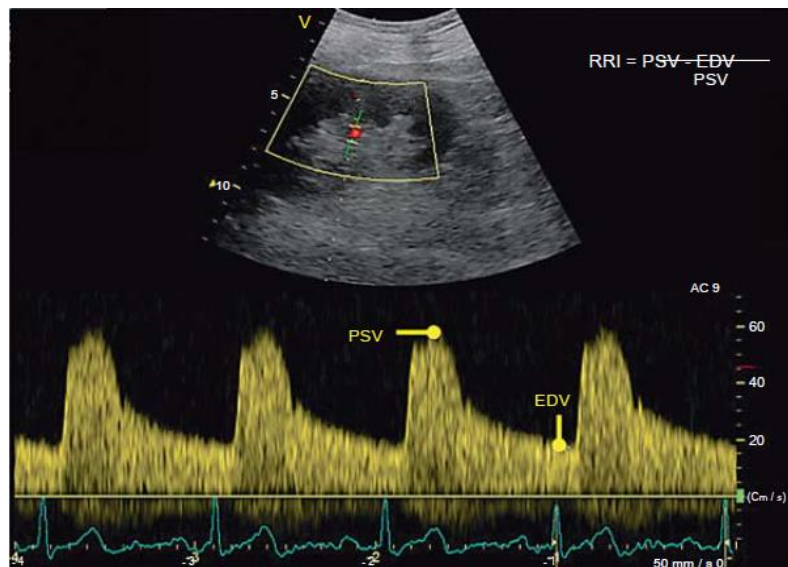


Abbildung 19: Renal-Doppler-Ultraschall mit RRI-Messung aus [Cawenberghs, 2016]

Anhand der gemessenen Impulswellen stellten wir manuell die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV), sowie die enddiastolische Geschwindigkeit des Blutflusses (EDV) der Arterie fest. Das Gerät berechnete daraufhin, basierend auf der unten genannten Formel den jeweiligen RRI des Nierengefäßes.

$$\text{RRI} = (\text{PSV} - \text{EDV}) : \text{PSV}$$

Nach Ermittlung des RRI der linken und rechten Niere wurde der durchschnittliche RRI beider Nieren berechnet. Die Werte unterscheiden sich im Seitenvergleich laut aktueller Literatur nur etwa um 5-8% [Grande, 2017].

2.4 Weitere erhobene klinische Parameter

Neben den bereits aufgeführten Daten der sonographischen RRI-Messung erfolgte bei jeder Messung die Dokumentation weiterer Parameter. Neben der jeweiligen Leistungsstufe und Flussrate des Impella®-Systems wurden weitere Einflussfaktoren auf das HZV erhoben. Hierzu gehören weitere Kreislauf- oder Atmungsunterstützungssysteme, die Katecholamintherapie oder Sedierung des Patienten oder der Patientin. Zusätzlich wurden die Parameter des standardisierten intensivmedizinischen Monitorings der Kreislaufüberwachung dokumentiert. Mithilfe der Blutgasanalyse, Volumenbilanz und Blutanalyse des Kreatininspiegels erfolgte die standardisierte Überwachung des renalen Zustandes des Patienten oder der Patientin. Die Tabelle 4 fasst die genannten Parameter nochmals zusammen.

Tabelle 4: weitere erhobene klinische Parameter

Erhebung über:	Parameter:
Blutgasanalyse	Laktat, Sauerstoffpartialdruck (PO ₂), Base Excess (BE), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO ₂), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hct), potentia Hydrogenii (PH)
Blutanalyse	Kreatinin
Monitoring	Blutdruck nach Riva Rocci (RR), Atemfrequenz (AF), HF, Temperatur, positive end-expiratory pressure (PEEP), Inspirationsdruck (PI), inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO ₂)
Atmungs-/ Kreislauf-Unterstützung	Left Ventricular Assist Device (LVAD), Bilevel Positive Airway Pressure (BIPAP), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)
Impella®-System	P-Level und Flussrate in L/min
Sedativa-Perfusor	Dormicum/Sufentanil/Propofol in Mikrogramm/min (Flussrate)
Katecholamin-Perfusor	Noradrenalin/Dobutamin in Mikrogramm/min (Flussrate)
Volumenbilanzierung	Gesamtbilanz, Urinbilanz, Kontrastmittel-Gabe

2.5 Methodische Verfahren der Diagramm- und Schaubildgestaltung und statistische Auswertung

Jegliche dargestellten Diagramme und Schaubilder wurden mittels Microsoft Excel 2019 oder Microsoft PowerPoint der Version 2019 erstellt. Alle Schaubilder wurden selbst erstellt oder aus einer in der Beschriftung genannten Quelle übernommen oder modifiziert.

Die erhobenen Daten werden als absolute Variablen und Prozentsätze (%) für kategoriale Variablen bzw. als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) präsentiert. Die SD entsprechend der Verteilung der Variablen wurde eingehalten. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, sowie des Pearson Tests überprüft und nachgewiesen. Nach der Prüfung der Normalverteilung wurden die Unterschiede der Eigenschaften mithilfe des Studentent-Testes untersucht. Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen wurden mittels Bravais-Pearson- oder Spearman-Rho-Analyse durchgeführt. Sowohl bei dem Vergleich von Mittelwerten nach Studentent-Test als auch bei der Korrelationsanalyse wurde ein p-Wert unter 0,05 als Signifikant angesehen.

2.6 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission

Wenn ein Patient oder eine Patientin die Einschlusskriterien erfüllte, wurde er oder sie über die Studieninhalte und die möglichen Risiken informiert und musste eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. Zusätzlich erhielten alle Patienten und Patientinnen vor Einwilligung eine ausführliche schriftliche Patienteninformation. Für Patienten und Patientinnen, die nicht einwilligungsfähig waren, folgte die Einverständniserklärung und Unterzeichnung des Dokumentes durch den gesetzlichen Betreuer oder die gesetzliche Betreuerin nach mutmaßlichem Willen.

Da die sonographische Messung des RRI eine Standardprozedur auf der kardiologischen Intensivstation darstellt und keine zusätzliche Behandlung oder Diagnostik erfordert, konnte die Aufklärung und Einverständniserklärung der Datennutzung des Patienten oder der Patientin auch nachfolgend durchgeführt werden.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission des Uniklinikums Marburg vorgelegt und mit positiven Ethikvotum genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 28 Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock und Impella®-Unterstützung in die Studie eingeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 67 Jahre (SD bei $\pm 14,57$ Jahre). Dabei war der Anteil von männlichen Probanden mit 78,6% signifikant höher als der Anteil von weiblichen Patientinnen (21,4%).

Der durchschnittliche BMI der Patienten und Patientinnen mit einer Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung lag bei 25,94 Kg/m² (SD bei $\pm 3,4$ Kg/m²).

Bei der standardisierten Kreatinin-Blutanalyse zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von 1,81 mg/dl bei einer SD von $\pm 1,04$ mg/dl. Eine Auswertung des Verlaufes konnte aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraumes nicht stattfinden.

Bei der Erhebung der hämodynamischen Parameter zeigte sich ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von 115,27 mmHg (SD bei $\pm 18,37$ mmHg) sowie ein diastolischer Blutdruck von 59,53 (SD bei $\pm 11,23$ mmHg). Der durchschnittliche MAP lag bei 77,86 mmHg (SD bei $\pm 13,16$ mmHg). Die Herzfrequenz der Patienten und Patientinnen lag bei durchschnittlich 100 Schlägen pro Minute (SD bei $\pm 14,05$ Schläge pro Minute).

Die durchschnittliche Katecholamindosis sowie Volumentherapie der Patienten und Patientinnen blieb im gesamten Zeitraum der Messungen unverändert, sodass ausschließlich eine Veränderung des jeweiligen Leistungsniveaus der Impella® stattgefunden hatte. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte dadurch keine signifikanten Schwankungen zwischen den jeweiligen Messungen. Dabei ergab sich nur eine minimale Abweichung von durchschnittlich ± 4 mmHg des systolischen bzw. ± 3 mmHg des diastolischen Blutdruckes der Patienten und Patientinnen zwischen der ersten und letzten Messung.

Der jeweilige durchschnittliche RRI wurde aus den Werten der linken und rechten Niere berechnet. Bei drei Patienten wurde aufgrund der nicht messbaren linken Niere der durchschnittliche RRI nur anhand der rechten Niere ermittelt. Die durchschnittliche Differenz zwischen linker und rechter Niere lag hierbei mit einer SD von $\pm 0,011$ nur bei 0,011. Die maximale Abweichung zwischen dem RRI der linken und rechten Niere lag bei 0,066.

Ergebnisse

Die Tabelle 5 zeigt nochmals die Patientencharakteristika der Probanden und Probandinnen mit einer Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung. Hierbei ist zu beachten, dass diese Tabelle die jeweiligen Daten zum Zeitpunkt vor Veränderung des Leistungsniveaus der Impella® darstellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Patientenpopulation mit Impella®-Unterstützung vor Veränderung des Leistungsniveaus

Männlich/Weiblich	22/6			
	Mittelwert	Maximum	Minimum	SD
Alter in Jahren	67	87	40	± 14,57
BMI in Kg/m ²	25,94	33,2	19,7	± 3,40
Syst. Blutdruck in mmHg	115,27	150	75	± 18,37
Diast. Blutdruck in mmHg	59,53	100	36,5	± 11,23
MAP in mmHg	77,86	111	54	± 13,16
HF in Schlägen pro Minute	100	144	64	± 14,05
Kreatinin in mg/dl	1,81	4,41	0,63	± 1,04

Neben der oben beschriebenen Studienpopulation wurden weitere 6 Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock ohne Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung für die Bestätigung des RRI-Referenzwertes von hospitalisierten kritisch kranken Patienten und Patientinnen in der Studie beobachtet. Der durchschnittliche RRI dieser Patienten und Patientinnen lag mit einer SD von ± 0,087 bei 0,712 (siehe Tabelle 6 und Abbildung 20). Dadurch konnten auch unsere Ergebnisse den Referenzwert von 0,71 (0,66 bis 0,77) aus der Literatur für hospitalisierte und kritisch kranke Patienten und Patientinnen bestätigen [Darmon, 2011].

Patienten-Anzahl	Ø RRI links	Ø RRI rechts	Ø RRI gesamt	SD Ø RRI gesamt
6	0,697625	0,7273125	0,71246875	± 0,087

Tabelle 6: Ø RRI-Werte von hospitalisierten Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock ohne Impella®

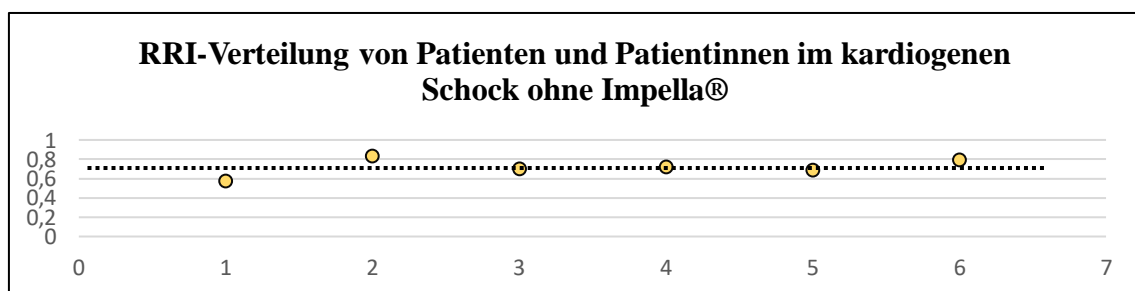


Abbildung 20: RRI-Verteilung von Patienten und Patientinnen im kardiogenen Schock ohne Impella®

3.2 Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung auf den RRI

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Impella®-Flussrate und dem RRI. Alle 28 Patienten und Patientinnen zeigten bei der jeweiligen Steigerung der Impella®-Leistung eine signifikante Reduktion des RRI. Dabei lag die Korrelation nach Bravais-Pearson zwischen der Flussrate der Impella® und dem durchschnittlichen RRI der Patienten und Patientinnen mit einer Signifikanz von $p = 0,017$ bei $-0,26$. Es besteht daher ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Steigerung der Flussrate einer Impella® und der Reduktion des RRI.

Die Tabelle 7 zeigt nochmals den RRI-Verlauf aller eingeschlossenen Patienten und Patientinnen. Als RRI-Basiswert wurde der Mittelwert der beiden ersten Messungen vor Veränderung der Flussrate der Impella® verwendet. Dabei zeigte sich nach Vergleich der Mittelwerte der RRI-Werte aller Probanden und Probandinnen dieser beiden Messungen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,92$). Die mittlere Differenz des RRI der beiden Messungen vor Leistungssteigerung der Impella® lag bei $0,002$.

Tabelle 7: RRI-Werte in der Studienpopulation bei Steigerung der Impella®-Leistung

Patient	RRI-Basiswert P-Level (Flussrate)	RRI bei +0,5L P-Level (Flussrate)	RRI bei +1,0L P-Level (Flussrate)	Differenz des RRI von ±0L zu +0,5L Absolut (p-Wert < 0,001)	Differenz des RRI von ±0L zu +1,0L Absolut (p-Wert < 0,001)
1	0,745 (P2) (1,8L/min)	0,748 (P6) (2,3L/min)	0,706 (P8) (2,6L/min)	0,0026	0,0392
2	0,5265 (P2) (1,4L/min)	0,446 (P5) (2,0L/min)	0,3835 (P8) (2,5L/min)	0,0805	0,143
3	0,821 (P2) (1,9L/min)	0,7255 (P4) (2,4L/min)	0,651 (P7) (3,0L/min)	0,095	0,1698
4	0,793 (P3) (1,7L/min)	0,6885 (P6) (2,2L/min)	0,6405 (P8) (2,5L/min)	0,1045	0,1525
5	0,6473 (P2) (1,1L/min)	0,562 (P4) (1,55L/min)	0,552 (P2) (1,9L/min)	0,085	0,0952
6	0,813 (P2) (1,5L/min)	0,717 (P5) (1,9L/min)	0,674 (P8) (2,4L/min)	0,096	0,139
7	0,669 (P2) (1,3L/min)	0,619 (P4) (1,8L/min)	0,4905 (P5) (2,2L/min)	0,05	0,1785
8	0,798 (P2) (1,6L/min)	0,7165 (P5) (2,1L/min)	0,6685 (P8) (2,6L/min)	0,0815	0,1295
9	0,812 (P2) (1,6L/min)	0,721 (P5) (2,1L/min)	0,6615 (P7) (2,4L/min)	0,091	0,1505
10	0,72 (P2) (2,0L/min)	0,686 (P4) (2,5L/min)	0,65 (P6) (3,0L/min)	0,034	0,07
11	0,7885 (P2) (2,1L/min)	0,6475 (P4) (2,6L/min)	0,612 (P6) (3,1L/min)	0,141	0,1765

Ergebnisse

Patient	RRI-Basiswert P-Level (Flussrate)	RRI bei +0,5L P-Level (Flussrate)	RRI bei +0,5L P-Level (Flussrate)	Differenz des RRI von $\pm 0L$ zu +0,5L Absolut (p-Wert < 0,001)	Differenz des RRI von $\pm 0L$ zu +1,0L Absolut (p-Wert < 0,001)
12	0,641 (P2) (1,1L/min)	0,491 (P5) (1,6L/min)	0,435 (P8) (2,0L/min)	0,15	0,206
13	0,656 (P2) (1,7L/min)	0,572 (P4) (2,2L/min)	0,535 (P7) (2,7L/min)	0,084	0,121
14	0,7365 (P3) (1,5L/min)	0,685 (P6) (2,0L/min)	0,6505 (P8) (2,6L/min)	0,0515	0,086
15	0,82 (P2) (1,5L/min)	0,778 (P5) (2,0L/min)	0,7515 (P8) (2,5L/min)	0,0422	0,0688
16	0,7095 (P3) (1,4L/min)	0,686 (P5) (1,9L/min)	0,671 (P7) (2,4L/min)	0,0235	0,0385
17	0,6955 (P2) (1,3L/min)	0,65 (P5) (1,8L/min)	0,6 (P7) (2,3L/min)	0,0455	0,0955
18	0,6785 (P2) (1,5L/min)	0,6265 (P5) (2,0L/min)	0,569 (P8) (2,5L/min)	0,052	0,1095
19	0,6979 (P2) (1,4L/min)	0,606 (P5) (1,9L/min)	0,571 (P8) (2,4L/min)	0,092	0,1269
20	0,7465 (P2) (1,1L/min)	0,649 (P3) (1,6L/min)	0,61 (P5) (1,9L/min)	0,0975	0,1365
21	0,8485 (P2) (1,6L/min)	0,759 (P5) (2,1L/min)	0,758 (P8) (2,5L/min)	0,0895	0,0905
22	0,6925 (P2) (1,6L/min)	0,6455 (P5) (2,1L/min)	0,605 (P8) (2,6L/min)	0,047	0,0875
23	0,802 (P2) (1,5L/min)	0,697 (P5) (2,0L/min)	0,613 (P8) (2,5L/min)	0,105	0,189
24	0,7025 (P2) (1,2L/min)	0,6815 (P5) (1,7L/min)	0,6485 (P8) (2,0L/min)	0,021	0,054
25	0,7675 (P2) (2,3L/min)	0,7435 (P6) (2,9L/min)	0,705 (P8) (3,3L/min)	0,024	0,0625
26	0,714 (P2) (0,9L/min)	0,653 (P5) (1,4L/min)	0,6125 (P8) (1,9L/min)	0,061	0,1015
27	0,745 (P2) (1,3L/min)	0,7015 (P4) (1,8L/min)	0,6555 (P7) (2,3L/min)	0,0435	0,0895
28	0,6775 (P2) (1,8L/min)	0,5985 (P4) (2,3L/min)	0,5635 (P6) (2,8L/min)	0,079	0,114

Ergebnisse

Die Abbildung 21 stellt die jeweilige Veränderung des RRI durch die Steigerung der Impella®-Leistung der 28 Patienten und Patientinnen graphisch da.

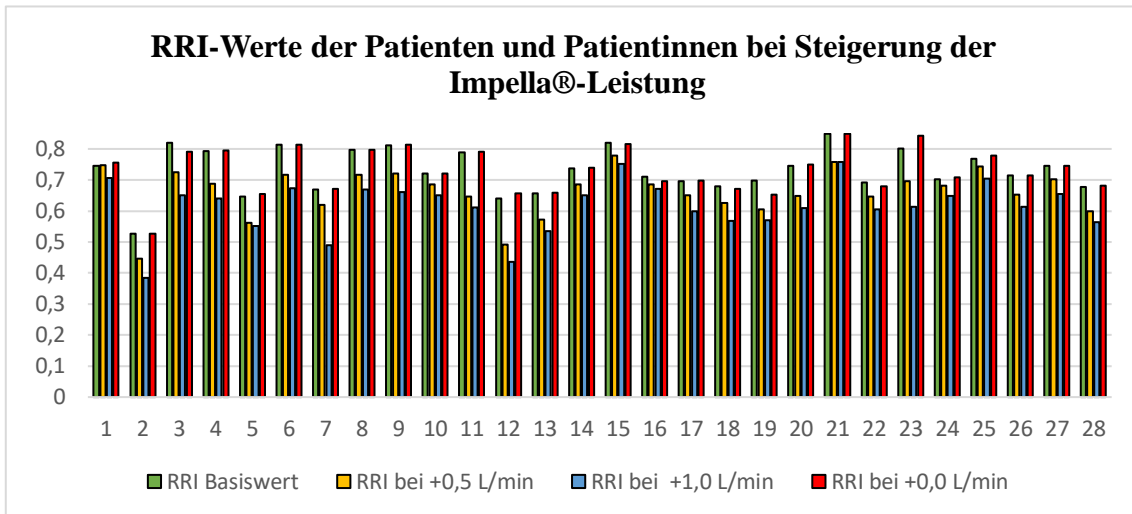


Abbildung 21: RRI-Werte der Patienten und Patientinnen bei Steigerung der Impella®-Leistung

Resultierend aus der Auswertung aller Patienten und Patientinnen ergaben sich die durchschnittlichen RRI-Werte aus Tabelle 8 für die jeweilige Steigerung der Impella®-Leistung um +0,5 L/min bzw. +1,0 L/min.

Tabelle 8: Ø RRI-Werte bei Steigerung der Impella®-Leistung

Ø RRI-Basis (SD)	Ø RRI bei +0,5 L/min (SD)	Ø RRI bei +1,0 L/min (SD)	Signifikanz (p-Wert)
0,731 (± 0,0718)	0,661 (± 0,0772)	0,616 (± 0,0846)	< 0,001

Daraus berechnete sich mittels des Studenten t-Tests die in Tabelle 9 beschriebene signifikante Reduktion des Ø RRI durch die Steigerung der Leistung einer Impella®-Mikroaxialpumpe.

Tabelle 9: Reduktion des Ø RRI bei Steigerung der Impella®-Leistung

	Absolut	Signifikanz (p-Wert)
Ø RRI-Reduktion bei Steigerung der Impella®-Leistung um 0,5 L/min	0,070	< 0,001
Ø RRI-Reduktion bei Steigerung der Impella®-Leistung um 1,0 L/min	0,115	< 0,001

Ergebnisse

Die Abbildung 22 bildet die signifikante Reduktion des \emptyset RRI durch die jeweilige Unterstützung des HZV von +0,5 L/min bzw. +1,0 L/min durch die Impella®-Mikroaxialpumpe nochmals graphisch ab.

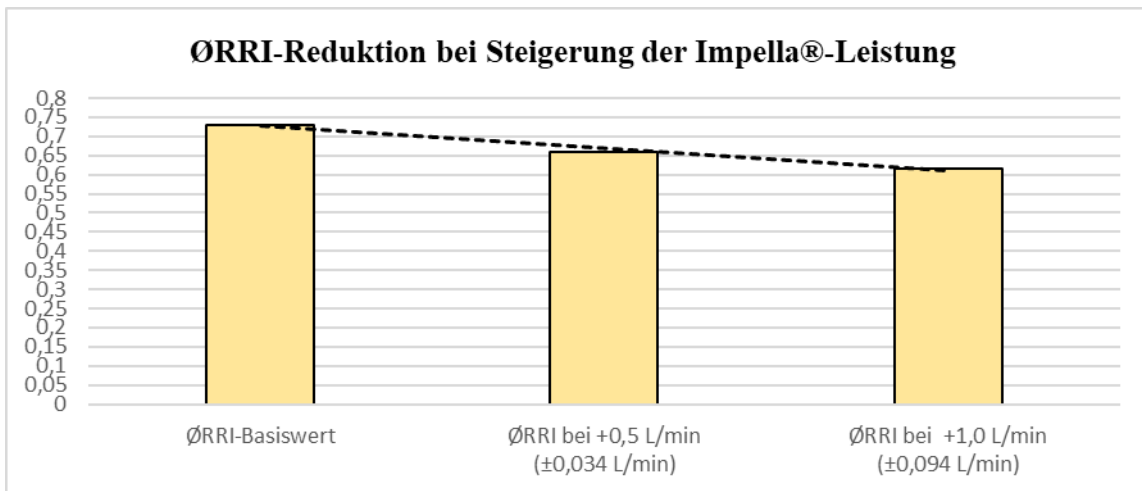


Abbildung 22: \emptyset RRI-Reduktion bei Steigerung der Impella®-Leistung

Aufgrund der fehlenden Möglichkeit der exakten Flussraten-Bedienung über die P-Level der Impella®-Mikroaxialpumpe konnte nicht immer eine genaue Steigerung um +0,5 L/min bzw. +1,0 L/min erreicht werden. Die SD bei einer Steigerung von +0,5 L/min lag bei $\pm 0,034$ L/min. Bei Steigerung um 1,0 L/min bei $\pm 0,094$ L/min.

Nach Durchführung der Messungen bei gesteigerter Impella®-Flussrate erfolgte zur Validierung des Ausgangsniveaus die erneute Einstellung der Ausgangsflussrate der Impella®. Dabei ergab sich mit einer Differenz von 0,0254 (p-Wert von 0,451) kein signifikanter Unterschied des \emptyset RRI der Validierungsmessung zu dem vorher gemessenen \emptyset RRI-Basiswert der Patienten und Patientinnen. Der RRI steigt also nach dem Zurückschalten der Impella®-Flussrate wieder annähernd auf den Ausgangswert zurück (siehe auch Abbildung 21).

3.3 Korrelation zwischen dem RRI und Kreatinin

Um die Korrelation zwischen dem RRI und Kreatinin zu prüfen wurden die Patienten und Patientinnen anhand des RRI-Grenzwertes von 0,75 mg/dl unterteilt. Dabei wiesen 10 von 28 Patienten und Patientinnen einen Kreatininwert über dem Grenzwert von 0,75 mg/dl auf. Die Tabelle 10 veranschaulicht die Ergebnisse der Vergleichs-Analyse der Gruppen.

Ergebnisse

Tabelle 10: Vergleich des Ø Kreatininwertes in Abhängigkeit vom RRI

	Mittelwert	SD	Diff.	p-Wert
Ø Kreatinin bei RRI \geq 0,75 in mg/dl	2,15	\pm 1,07	0,556	0,2
Ø Kreatinin bei RRI \leq 0,75 in mg/dl	1,59	\pm 0,99		

Die Vergleichs-Analyse der Mittelwerte nach Studentent-Test zeigten keinen signifikanten Unterschied des Kreatininwertes dieser beiden Gruppen (siehe Tabelle 10). Weiterhin zeigte auch die Korrelationsanalyse nach Bravais Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten (r) von $r=0,067$ keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,547$) zwischen hohem RRI- sowie Kreatininwerten. Dabei beschreibt der Koeffizient r die jeweilige Effektstärke zwischen den in der Korrelationsanalyse verglichenen Variablen. Dabei gilt nach bestehender Literatur eine Effektstärke der Korrelation bei $|r|=0,1$ als klein, bei $|r|=0,3$ als mittel und bei $|r|=0,5$ als hoch. Liegt der Koeffizient r unter 0,1 zeigt dies keinen Zusammenhang der beiden Größen [Cohen, 1992]. Eine genaue Analyse des Auftretens eines ANV nach den AKIN-Kriterien anhand des Kreatinin-Verlaufes konnte aufgrund unvollständigen langfristigen Verlaufsdaten des Kreatininspiegels aller Patienten und Patientinnen nicht durchgeführt werden.

3.4 RRI-Korrelation mit weiteren Patientencharakteristika

Die Analyse einer möglichen Korrelation zwischen Patientencharakteristika und dem RRI-Wert der Patienten und Patientinnen wurde nach Bravais-Pearson bzw. Spearman Rho durchgeführt. Die Stärke eines möglichen Zusammenhanges wurde jeweils anhand des Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson gemessen (siehe oben).

Die Korrelationsanalyse nach Bravais-Pearson zwischen dem BMI und RRI zeigte eine signifikante mittlere Effektstärke bei $r=0,41$. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und höheren RRI-Werten ist daher anzunehmen. Die Tabelle 11 stellt den Vergleich der RRI-Bereiche von Patienten und Patientinnen mit einem BMI über dem Mittelwert gegenüber der Population unter dem Mittelwert nochmals da.

Tabelle 11: Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom BMI

	ØRRI	RRI-Max.	RRI-Min.	SD	ØDiff.	p-Wert
BMI unter Mittelwert, n=15	0,71	0,82	0,53	0,08	0,05	0,008
BMI über Mittelwert, n=13	0,76	0,85	0,66	0,05		

Ergebnisse

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zwischen dem Alter und RRI zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= 0,06$ keinen signifikanten ($p= 0,59$) Zusammenhang. Jedoch konnte die deskriptive Analyse einen leichten Unterschied des RRI bei Patienten und Patientinnen über bzw. unter dem Mittelwert von 67 Jahren nachweisen. Die Tabelle 12 verdeutlicht den deskriptiven Unterschied des RRI in Abhängigkeit von dem Alter nochmals.

Tabelle 12: Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom Alter

	ØRRI	RRI-Max.	RRI-Min.	SD	ØDiff.	p-Wert
Alter unter Mittelwert, n=14	0,71	0,79	0,67	0,03	0,023	0,4
Alter über Mittelwert, n=14	0,74	0,85	0,52	0,09		

Die Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho zwischen dem Geschlecht und RRI zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r= -0,071$ keinen signifikanten ($p= 0,52$) Zusammenhang. Auch die deskriptive Analyse konnte keinen signifikanten Unterschied des RRI zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht nachweisen. Dabei ist zu beachten, dass nur 6 weibliche Probandin in der Studie eingeschlossen wurden. Die Tabelle 13 verdeutlicht die deskriptive Analyse des RRI in Abhängigkeit von dem Geschlecht noch einmal.

Tabelle 13: Vergleich des RRI in Abhängigkeit vom Geschlecht

	ØRRI	RRI-Max.	RRI-Min.	SD	ØDiff.	p-Wert
Weibliches Geschlecht, n=6	0,72	0,82	0,52	0,11	0,02	0,59
Männliches Geschlecht, n=22	0,73	0,85	0,64	0,06		

4 Diskussion

4.1. Der postulierte nephroprotektive Effekt der Impella®-Mikroaxialpumpe bei Patienten oder Patientinnen im kardiogenen Schock

Die kritische Abnahme der Endorganperfusion des Patienten oder der Patientin im kardiogenen Schock resultiert als Folge des bereits erläuterten reduzierten kardialen Outputs und Abfalles des mittleren arteriellen Druckes. Der Perfusionsverlust des renalen Systems ist aufgrund des großen Anteiles besonders ausgeprägt [Cawenberghs, 2016]. Daneben führt die begleitende Hypotension zu einer sympathischen Gegenregulation. Die daraus resultierende Vasokonstriktion bewirkt einen zusätzlichen Anstieg des renalen Gefäßwiderstandes und verstärkt die bereits bestehende renale Minderperfusion. Folglich können die selbstregulierenden Mechanismen des renalen Perfusionssystems nicht mehr aufrechterhalten werden und die eigentlich konstante glomeruläre Filtrationsrate geht verloren. Die Ergebnisse unserer und bereits bestehender Studien lassen eine positive Wirksamkeit der Impella®-Mikroaxialpumpe bei den beschriebenen Mechanismen der renalen Schädigung im kardiogenen Schock schlussfolgern. Die myokardiale Unterstützung reduziert den Widerstandsanstieg der renalen Gefäße durch die vasokonstriktorische Gegenregulation [Rozemeijer, 2019; Markus, 2019]. Begründet ist diese postulierte Nephroprotektion der Impella®-Pumpensysteme vor allem durch ihre Funktionsweise mittels kontinuierlichen Flussform und positiven Einfluss auf den MAP.

Bereits Abbildung 12 und 13 stellen den positiven Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpen auf den MAP sowie kardialen Outputs dar [O'Neill, 2014]. Zusätzlich zeigte bereits eine Studie aus dem Jahr 2017 den positiven Effekt der Mikroaxialpumpen auf den MAP und beschrieb ein vermindertes Risiko für das Auftreten eines ANV gegenüber Patienten oder Patientinnen ohne kardiales Unterstützungssystem [Flaherty, 2017]. Diese Studie nutzte jedoch ausschließlich laborchemische Parameter, wie die Kreatinin-Clearance und die glomeruläre Filtrationsrate, für die renale Funktionsdetektion und Objektivierung eines ANV. Die sonographische RRI-Messung, wie sie in unserer Studie zum Einsatz kam, wurde nicht durchgeführt. Dabei können vor allem Veränderungen der kompensatorischen Steigerung des renalen Druckes und die daraus resultierenden mikrovaskulären Schäden durch den RRI besser dargestellt werden [Cawenberghs, 2016].

Neben der Stabilisierung des MAP ist auch die spezielle Funktionsweise mittels kontinuierlicher Flussform ein möglicher Faktor des postulierten nephroprotektiven Stellenwertes der Impella®-Mikroaxialpumpe. Ein pulsatiler Blutfluss, wie er durch die verminderte Windkesselfunktion der Aorta entsteht, kann die renale Perfusion negativ beeinflussen.

Dabei kann die pulsatile mechanische Hochdruckbelastung die Endothel- und Mediazellen der kleinen renalen Gefäße schädigen. Durch die verminderte Elastizität bei der kompensatorischen Vasokonstriktion im kardiogenen Schock ist der Schutz gegen Hochdruck der renalen Gefäße besonders stark abgeschwächt. Auch die extrarenalen peripheren Arterien können dabei eine erhöhte Hochdruckanfälligkeit zeigen [Cawenberghs, 2016]. Der von den Impella®-Mikroaxialpumpen generierte kontinuierliche Blutfluss führt zu keiner vermehrten Hochdruckbelastung und verursacht so keinen zusätzlichen schädigenden Einfluss für das Gefäßsystem.

4.2 Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die Prävalenz des ANV

Bereits 2017 beobachteten Flaherty und Pants ein reduziertes Risiko für das ANV bei Patienten und Patientinnen mit kardialer Unterstützung mittels Impella®-Mikroaxialpumpe. Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste 230 Patienten und Patientinnen nach einer Hochrisiko-PCI und mit schwer reduzierter EF unter 35%. 115 der Patienten und Patientinnen erhielten nach stattgefundener PCI eine mechanische Herzunterstützung mittels einer Impella 2.5®-Mikroaxialpumpe. Die Detektion des ANV in dieser Studie erfolgte nicht mittels sonographischer RRI-Messung, sondern anhand der aktuellen Diurese sowie AKIN-Kriterien. Nur etwa 5,2% der Gruppe mit einer Impella®-Unterstützung entwickelten im Verlauf ein ANV. Hingegen zeigten die Patienten und Patientinnen ohne kardiales Herzunterstützungssystem eine Prävalenz von 27,8%. Daneben lag die Notwendigkeit einer Dialyse bei der Gruppe mit Impella 2.5®-Mikroaxialpumpe mit 0,6% weit unter der der Kontrollgruppe (6,1%) [Flaherty, 2017]. Auch anhand des Kreatininspiegels der Untersuchungsgruppen stellte sich ein signifikanter Unterschied dar. Die Patienten und Patientinnen mit einer Impella 2.5®-Mikroaxialpumpe zeigten am dritten Tag nach Implantation einen Kreatininspiegel von $1,19 \pm 0,33$. Der Kreatininwert der Patienten und Patientinnen ohne Unterstützungssystem lag am dritten Tag etwa bei $1,67 \pm 0,81$ [Flaherty, 2017].

Unserer Studie wiederum beobachtete einen durchschnittlichen Kreatininspiegel von 1,81 (SD bei $\pm 1,04$) bei den Patienten und Patientinnen mit einer Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung. Der genaue Langzeitverlauf der Kreatininwerte unsere Studienpopulation war aufgrund noch nicht vorgesehener Nachbeobachtung der Patienten und Patientinnen nicht möglich, sodass eine genaue Klassifikation des ANV anhand der AKIN-Kriterien nicht durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grund konnte ein direkter Vergleich

der Prävalenz des ANV anhand der AKIN-Kriterien zwischen dem Patientenkollektiv der Studie von Flaherty und Pants und unserem Kollektiv nicht stattfinden.

Hinzukommend zeigte die Studie von Flaherty und Pants sowie eine frühere Studie von Lauridsen von 2015, dass die Wirkung der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die Prävalenz des ANV von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Vor allem Patienten und Patientinnen mit bereits bestehenden Risikofaktoren zeigten eine signifikante Reduktion der Prävalenz eines ANV nach mechanischer kardialer Unterstützung. Als Risikofaktoren galten dabei weibliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie, reduzierter EF und ACS oder 3-Gefäß-koronare Herzerkrankung (KHK) in der Vorgeschichte. Ein prophylaktischer Einsatz einer Mikroaxialpumpe als Nierenprotektion ist also vor allem in dieser Gruppe besonders effektiv. Das Alter zeigte dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko ein ANV zu entwickeln [Flaherty, 2017; Lauridsen, 2015].

Weiterführend zeigten andere Studien, aufgrund einer verkürzten Hospitation bzw. Reduktion nosokomialer Komplikation, eine Verbesserung der Gesamtmortalität und Senkung der Prävalenz des Nierenversagens bei Patienten und Patientinnen mit einer hämodynamischen Unterstützung. Dabei wirkte sich die myokardiale Unterstützung mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe jedoch vor allem auf die Verlängerung der kurzfristigen und mittellangen Überlebenszeit aus. Auf die langfristige Überlebenszeit zeigte sich kein signifikanter Einfluss [Marenzi, 2010; Cassasus, 2015].

4.3 Bedeutung des RRI hinsichtlich der Mortalität des ANV im kardiogenen Schock

Im Jahr 2016 beobachtete die Studie „Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury“ von Boddi und Bonizzoli bei intensivmedizinisch betreuten Patienten und Patientinnen mit ANV im kardiogenen Schock einen Zusammenhang zwischen steigenden RRI und erhöhter Mortalität. Dabei war der RRI stationär verstorbener Patienten oder Patientinnen mit durchschnittlich 0,85 (0,79 bis 0,94) bereits vorzeitig signifikant höher als der durchschnittliche Wert von 0,77 (0,7 bis 0,88) der nicht verstorbenen Patienten und Patientinnen. Die Studie erkannte besonders bei akutem Auftreten des Nierenversagens einen starken Anstieg der Mortalität sowie des RRI. Erleidet ein Patient ein ANV stieg die Mortalität von 17% auf 28% an [Boddi, 2016]. Die Studie von Lauridsen von 2015 zeigte in einem ähnlichen Kollektiv sogar einen Anstieg der Mortalität von 36% auf 62% [Lauridsen, 2015]. Dabei gehört das ANV zu den häufigsten Komplikationen in der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten und Patientinnen. Eine Studie aus dem Jahr 2010 beobachtete bei etwa 30 bis 50% der intensivmedizinisch

behandelten Patienten und Patientinnen nach akutem Myokardinfarkt ein transientes ANV. Dementsprechend konnte auch bei dieser Gruppe ein Mortalitätsanstieg von 53% auf 87% ermittelt werden [Marenzi, 2010]. Eine Optimierung der Nierenprotektion von intensivpflichtigen Patienten und Patientinnen mit akutem Myokardinfarkt oder kardiogenen Schock wäre daher ein möglicher Ansatz um die weiterhin hohe Mortalität zu senken. Dabei könnte der prophylaktische Einsatz nephroprotektiver Herzunterstützungssysteme wie eine Impella®-Mikroaxialpumpe und die engmaschige Therapiekontrolle mittels RRI-Bestimmung hilfreicher Ansatz sein [Marenzi, 2010].

4.4 Vorteile des RRI gegenüber des Kreatininspiegels als Regulationsparameter der myokardialen Unterstützung mittels Impella®-Mikroaxialpumpe

Die kardiale Unterstützung mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe steht unter ständigem intensivmedizinischem Monitoring. Überwiegend genutzte Kontrollparameter bilden unter anderen der MAP sowie der standardisierte Kreatininspiegel. Dabei wird eine regelmäßige Anpassung des Leistungsniveaus anhand dieser Parameter des Patienten oder der Patientin durchgeführt. Jedoch steigt der laborchemische Kreatininspiegel erst verzögert bei einem renalen Funktionsverlust von etwa 50% an [Granata, 2014]. Die verzögerte Stabilisation der renalen Hämodynamik durch Anpassung der Therapie kann eine Mortalitätssteigerung der Patienten und Patientinnen bewirken [Marenzi, 2010]. Der RRI wiederum spiegelt als spezifischer Marker der renalen Perfusion die unmittelbare hämodynamische Lage der Niere wider und ermöglicht so eine unverzögerte Therapieanpassung der mechanischen myokardialen Unterstützung [Darmon, 2011; Markus, 2019]. Die verminderte kardiale Pumpleistung bzw. ein reduzierter systemischer Druck zum Zeitpunkt der sonographischen RRI-Messung ist daher unmittelbar mit einer Veränderung des RRI verbunden. Auch unsere Studie zeigte die sofortige Reaktion des RRI auf eine Reduktion bzw. Steigerung der mechanischen Herzunterstützung. Dabei zeigt der RRI meist ein umgekehrtes Verhältnis zum MAP und diastolischen Blutdruck [Cawenberghs, 2016; Meyns, 2003]. Bereits eine frühere Studie erkannte eine aussagestärkere Risikobewertung durch die RRI-Detektion gegenüber anderen genutzten Parametern bei der Steuerung möglicher Volumentherapie oder Einleitung einer Dialyse [Boddi, 2019]. Aus diesen Gründen könnte der RRI neben der standardisierten Kreatinin-Kontrolle als relevanter renaler Prognosefaktor bei kardiogen bedingten ANV fungieren [Darmon, 2011; Markus, 2019; Cawenberghs, 2016].

Nachteil der sonographischen RRI-Messung gegenüber der Kreatinin-Kontrolle ist der zeitliche Mehraufwand der diagnostischen Durchführung. Jedoch kann zunächst eine einzige RRI-Messung zu Beginn der kardialen Unterstützung ausreichen, um einen hämodynamischen Status und deren möglichen Verlauf des Patienten oder der Patientin zu bestimmen [Darmon, 2011].

4.5 Systemische und lokale Einflussfaktoren des RRI

Eine bereits 2016 durchgeführte Transplantationsstudie beobachtete die systemischen und lokalen Einflussfaktoren der renalen Resistance. Dabei wurde vorrangig der intrarenale Gefäßzustand des Spenderorganes sowie das Alter und weibliches Geschlecht des Patienten als signifikante Einflussfaktoren der renalen Resistance identifiziert [Cawenberghs, 2016; Boddi, 2016]. Vor allem bei Patienten und Patientinnen mit einem Alter über 40 Jahre war ein starker Anstieg des RRI nachweisbar. Die erhöhte Resistance im steigenden Alter ist durch die vermehrte arteriosklerotische Belastung der Gefäße und der damit einhergehenden reduzierten Elastizität der renalen Gefäße begründet. Durch die reduzierte Compliance der Gefäße entstehen vermehrt pulsatile statt kontinuierliche Flussformen in dem renalen Gefäßsystem. Die stärkere Belastung durch den pulsierenden Blutstrom verletzt das Endothel der kleinen renalen Gefäße. Dabei wird auch die glatte Muskulatur der Gefäße geschädigt und so die renale Perfusion verschlechtert. Diese Form des Gefäßschadens ist bereits bei einem erhöhten systolischen Spitzenfluss (PSV) des linken Ventrikels nachzuweisen [Ponte, 2014]. Unsere Ergebnisse zeigten wiederum keine signifikante Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht oder steigenden Lebensalter und dem RRI. Die Patienten und Patientinnen in unserer Studie waren durchschnittlich 67 Jahre alt. Die Patienten und Patientinnen mit einem Lebensalter über dem Mittelwert von 67 Jahren zeigten nur eine durchschnittliche RRI-Differenz von 0,023 ($p=0,4$) gegenüber Patienten und Patientinnen mit einem Alter unter 67 Jahren. Auch bei dem weiblichen Geschlecht konnten wir keinen signifikanten Unterschied der RRI-Werte gegenüber den männlichen Patienten nachweisen. Jedoch lag der weibliche Anteil mit einer absoluten Zahl von 6 Patientinnen nur bei 21,4% der Studienpopulation.

Der BMI der Patienten und Patientinnen ist ein weiterer Einflussfaktor des renalen Widerstandes. Eine Bevölkerungsstudie konnte eine positive Korrelation zwischen dem RRI und hohem BMI nachweisen [Ponte, 2014]. Die positive Korrelation zwischen BMI und RRI wurde durch unsere Ergebnisse bestätigt. Dabei lag der RRI-Wert unserer Patienten

und Patientinnen mit einem BMI über dem Mittelwert von 25,94 Kg/m² durchschnittlich 0,05 über den Werten von Patienten und Patientinnen mit einem BMI unterhalb von 25,94 Kg/m²

Auch die Katecholamin-Therapie beeinflusst den RRI durch die Steigerung des MAP und Reduktion der Gefäßelastizität. In unserer Studie kamen vorrangig Noradrenalin (Arterenol) und Dobutamin als Katecholamine zum Einsatz. Der Einsatz von Katecholaminen bewirkt die Steigerung des MAP. Die Steigerung des MAP sollte eine Reduktion des RRI bewirken [Aktories, 2013; Müller, 2012; Esser, 2017]. Dieser Effekt ist jedoch stark von der Dosis der Katecholamine abhängig. Eine vergangene Studie zeigte eine Dosis-unabhängige Wirkung der Katecholamine auf den RRI, da das Ausmaß der Wirkung vor allem durch die jeweilige Effektivität der MAP-Steigerung abhängig sei [Darmon, 2011]. Jedoch zeigte unsere Studie bei einer zu hohen Dosis der Katecholamine einen negativen Einfluss auf die renale Perfusion. Eine zu hohe Dosis der Vasopressoren bewirkte, dass der direkte vasokonstriktorische Einfluss auf den renalen Gefäßwiderstand dem positiven Einfluss auf den MAP überwiegt und eine insgesamt schlechtere renale Perfusion resultiert [Markus, 2019].

4.6 Stärken und Schwächen der Studie

Trotz der geringen Anzahl (n= 28) der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen zeigte unsere Studie bereits eindeutige Ergebnisse. Jedoch kann die geringe Probandenzahl einen Risikofaktor für nicht repräsentative Ergebnisse darstellen und sollte nochmals in einem größeren Kollektiv verifiziert werden. Ursächlich für die Anzahl der Probanden und Probandinnen waren die strengen Einschluss- und Indikationskriterien einer myokardialen Unterstützung mittels Impella®-Mikroaxialpumpe.

Daneben war der Wechsel des Untersuchers oder des verwendeten Ultraschallgerätes als Risikofaktor der Interobserver-Variabilität zu vermeiden. Um diesen Einflussfaktor zu minimieren wurden keine Wechsel des Untersuchers während der Messungen durchgeführt. Des Weiteren waren die Untersucher nicht an der Therapie der eingeschlossenen Patienten und Patientinnen beteiligt und konnten daher eine unabhängige Datenerhebung gewährleisten. Aufgrund einer möglichen Variabilität des RRI durch Wechsel des Ultraschallgerätes wurde zusätzlich bei allen Messungen der Studie dasselbe Philips Sparq-Ultraschallgerät verwendet.

Als Stärke der Studie zeigte sich die Bereinigung möglicher Störfaktoren und die dadurch resultierenden unbeeinflussten Ergebnisse. Die Therapie mittels Katecholaminen und Infusionsvolumen blieb im Verlauf der Messungen unverändert, damit eine möglichst direkte Wirkung des jeweiligen Leistungsniveaus der Pumpe dargestellt werden konnte. Zusätzlich zeigten die Patienten und Patientinnen während der Untersuchung annähernd konstante Herzfrequenzen und Blutdrücke. Dadurch konnte eine Variabilität des RRI durch Veränderung des systemischen Blutdruckes ausgeschlossen werden. Durch die Kontrolle dieser Faktoren konnten die RRI-Messungen ohne signifikante Verfälschungen durchgeführt werden. Der Störfaktor der nicht vollständig beachtet werden konnte bildet die intensivmedizinische Beatmung. Eine Veränderung dieser konnte während des Zeitraumes der Messungen nicht immer vermieden werden.

4.7 Ausblick

Aufgrund der monozentrischen Durchführung der Untersuchungen sollte eine weiterführende Studie mit größerer Probandenzahl durchgeführt werden. Zusätzlich wurde keine langfristige Beobachtung der Patienten und Patientinnen nach stationärer Entlassung durchgeführt. Eine Ausweitung des Beobachtungszeitraumes könnte zusätzliche Erkenntnisse über die Mortalität und Verlauf der Nierenfunktion der Patienten und Patientinnen geben. Weiterhin wäre durch eine langfristige Beobachtung ein geeigneter Vergleich der möglichen Langzeitfolgen sowie Dialysepflichtigkeit mit den Ergebnissen aus [Flaherty, 2017] möglich.

4.8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie können den positiven Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe aus bereits bestehender Literatur bestätigen. Die hämodynamische Unterstützung mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe zeigt ihren positiven Einfluss auf die renale Perfusion auch anhand der sonographischen Darstellung des RRI. Ein Einsatz eines Impella®-Pumpensystems kann daher als ein möglicher Ansatz der Reduktion der renalen Komplikationen im infarktinduzierten kardiogenen Schock angesehen werden.

Zusätzlich konnte sich die RRI-Detektion als signifikanter und unmittelbarer Kontrollparameter der renalen Perfusion von Patienten und Patientinnen mit einer Impella®-Mikroaxialpumpen-Unterstützung beweisen. Der RRI zeigte bei der Überwachung eines kardial

Diskussion

bedingten Nierenversagens durch die sofortige Reaktion des RRI auf die Steigerung und Reduktion der Impella®-Flussrate einen Vorteil gegenüber der Blutanalyse des Kreatinins.

5 Zusammenfassung / Summary

5.1 Zusammenfassung

Das prärenale ANV nach infarktinduziertem kardiogenem Schock ist noch immer eine häufige Komplikation mit weiterhin hoher Letalität. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige therapeutische Ansätze, um die Prävalenz und Letalität dieser Komplikation zu senken. Die temporäre hämodynamische Unterstützung des Kreislaufes mittels eines mechanischen Pumpsystems ist einer der möglichen Ansätze. Bereits die Studie von Flaherty und Kollegen aus dem Jahr 2017 zeigte die positiven renalen Auswirkungen der mechanischen Herzunterstützung mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe bei hospitalisierten kritisch kranken Patienten und Patientinnen. Die Impella®-Systeme gehören zu den intrakorporal gelegenen linksventrikulären mechanischen Herzunterstützungssystemen. Dabei entlasten die Systeme mittels des kontinuierlichen Bluttransportes vom linken Ventrikel in die Aorta das kardiale System und führen zu einer Verbesserung der Perfusion aller Endorgane.

Frühere Studien untersuchten die Verbesserung der renalen Perfusion durch die Unterstützung des HZV mittels einer Impella®-Mikroaxialpumpe jedoch nur anhand der Kreatinin-Blutanalyse sowie Diurese des Patienten oder Patientinnen. Unsere Studie nutzte als erstes die sonographische RRI-Detektion um den positiven Einfluss der mechanischen Herzunterstützung auf das renale System nachzuweisen. Dabei könnte die sonographische Messung des RRI den hämodynamischen Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe spezifischer und störungsfreier als die Blutanalyse des Kreatinins abbilden.

Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Senkung des RRI durch Steigerung des HZV durch die mechanische Herzunterstützung. Eine Steigerung der Impella®-Leistung um + 0,5 L/min zeigte bereits eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion des RRI um 0,07 (9,6%). Die Leistungssteigerung auf +1,0 L/min erbrachte sogar eine signifikante ($p < 0,001$) Reduktion des RRI um 0,115 (15,74%).

Der positive Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf die renale Perfusion konnte daher auch mittels der RRI-Detektion nachgewiesen werden und sollte als möglicher Ansatz der Reduktion renaler Komplikationen im kardiogenen Schock angesehen werden.

5.2 Summary

The prerenal acute kidney failure after infarct-induced cardiogenic shock is still a frequent complication with high mortality. At the moment there are only a few therapeutic approaches to reduce the prevalence and lethality of this complication. Temporary hemodynamic support of the circulatory system by means of a mechanical pump system is one of the possible approaches. The study by Flaherty and colleagues from 2017 already showed the positive effects of mechanical cardiac support using an Impella®-microaxial-pump in hospitalized critically ill patients. The Impella® systems belong to the intracorporeal left ventricular mechanical cardiac support systems. The systems support the cardiac system by means of continuous blood transport from the left ventricle into the aorta and lead to an improvement in the perfusion of all organs.

Previous studies examined the improvement of renal perfusion with the support of the cardiac output by means of an Impella®-microaxial-pump. These studies used only the blood analysis of creatinine and diuresis of the patient to detect renal problems. Our study was the first one to use sonographic RRI detection to demonstrate the positive influence of mechanical cardiac support on the renal system. The sonographic measurement of the RRI can show the hemodynamic influence of the Impella®-microaxial-pump more specifically and without interference of other factors than the blood analysis of the creatinine. Our results showed a significant decrease of the RRI by increasing the cardiac output by the use of mechanical cardiac assistance. An increase of the Impella®-performance by + 0.5 L/min showed a significant ($p < 0.001$) reduction of the RRI by 0.07 (9.6%). The increase of the performance to +1.0 L/min even resulted in a significant ($p < 0.001$) reduction in the RRI by 0.115 (15.74%). The positive influence of the Impella®-microaxial-pump on renal perfusion could therefore also be demonstrated by means of RRI detection and should be considered a possible approach to reducing renal complications in cardiogenic shock.

6 Literaturverzeichnis

Aktories, Förstermann, et al., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer-Verlag/Elsevier, 2013

American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction Myocardial infarction redefined, A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/. Eur Heart J., 2000

Antman, Anbe, Armstrong, et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction), Journal of the American College of Cardiology 44, 1-211, 2004

Ashby, D. T. et al., Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction, Catherization and Cardiovascular 59, 34-43, 2003

Aymong ED, Ramanathan K, Buller CE, Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, The Medical clinics of North America 91, 701-712, 2007

Babaev, A., Frederick, P., Pasta, D. et al., Trends in Management and Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, Journal of the American College of Cardiology 294 (4), 448-454, 2005

Boddi, Maria; Bonizzoli, Manuela; Chiostrì et al., Renal Resistive Index and mortality in critical patients with acute kidney injury, European journal of clinical investigation 46 (3), 242–251, 2016

Bonventre, J.V., Weinberg, J.M, Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure, J Am Soc Nephrol 14, 2199-2210, 2003

Büttner, Thomas, allgemeine Pathologie 3. Auflage, 230, 2003

Caggegi, Capodanno, Capranzano, et al., Comparison of one-year outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease and acute coronary syndromes (from the CUSTOMIZE Registry). Am J Cardiol, 108, 355-9, 2011

Literaturverzeichnis

Califf RM, Bengtson JR, Cardiogenic shock, *The New England journal of medicine* 330, 1724-1730, 1994

Caramelo, C., et al., Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits, *Circulation research* 79, 1031-1038, 1996

Cauwenberghs, Nicholas, Kuznetsova, Tatiana, Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index, *Pulse (Basel, Switzerland)* 3, 172–178, 2016

Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, et al., Long-term mortality benefit with the combination of stents and abciximab for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, *The American journal of cardiology* 89, 132-136, 2002

Chatterjee, P.K., Cuzzocrea, Thiemermann, Inhibitors of poly (ADP-ribose) synthetase protect rat proximal tubular cells against oxidant stress, *Kidney international* 56, 973-984, 1999

Chertow, G.M., Burdick, E., Honour, et al., Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients, *J Am Soc Nephrol* 16, 3365-3370, 2005

Chertow, G.M., Sayegh, M.H., Allgren, et al., the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group, *The American journal of medicine* 101, 49-53, 1996

Cohen, A power primer, *psychological Bulletin* 112, 155–159, 1992

Conger, J.D., Vascular alterations in acute renal failure: roles in initiation and maintenance. In *Acute Renal Failure - A Companion to Brenner and Rector's, The Kidney*, 13-29, 2001

Darmon, Michael, Schortgen, et al., Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients, *Intensive care medicine* 37 (1), 68–76, 2011

Daugharty, T.M., Brenner, Reversible hemodynamic defect in glomerular filtration rate after ischemic injury, *The American journal of physiology* 228, 1436-1439, 1975

Davernoy CS, Bates ER, Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in the reperfusion, *Journal of intensive care medicine* 20, 188-198, 2005

Literaturverzeichnis

De Waha, Thiele, Richardt, Plättchenhemmung und Antikoagulation beim akuten Koronarsyndrom. *Herz* 39, 692–701, 2014

Dill T., Brandt R., Hamm Ch. W., *Duale Reihe Innere Medizin* 2. Auflage, 59-64, 2009

Espinosa, G., et al., Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits, *Kidney international* 50, 776-782, 1996

Esser U., *Infarktbedingter kardiogener Schock – Prozessorientierte und standardisierte Umsetzung der nationalen und internationalen Leitlinien*, 2017

Ferrari, Kruzliak, Spiliopoulos, et al, An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems. *Clin Res Cardiol* 104, 95–111, 2015

Flaherty, Pant, Patel, et al., Hemodynamic Support With a Microaxial Percutaneous Left Ventricular Assist Device (Impella) Protects Against Acute Kidney Injury in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention, *American Heart Association Journals*, 2017

Granata, Zanolì, Clementi, et al., Resistive intrarenal index: myth or reality?, *British Institute of Radiology*, 2014

Grande, Terlizze, Iacoviello, Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients, *World Journal of Nephrology* 6, 123-131, 2017

Goldberg, R., Dennen, P., Long-term outcomes of acute kidney injury, *chronic kidney disease* 15, 297-307, 2008

Gowda, Ramesh M., Fox, John T., et al., Cardiogenic shock: basics and clinical considerations, *International journal of cardiology* 123, 221–228, 2008

Hamm C, Heeschen C, Falk E, et al., Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification, *The ESC textbook of cardiovascular medicine*: Blackwell Publishing, Oxford, 333–366, 2006

Hamm CW, *Pocketleitlinien - Akutes Koronarsyndrom (ACS)*, 2004

Hasdai, David; Topol, et al., Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes, *The Lancet* 356, 749–756, 2000

Hasper, D., Acute renal failure - how and when to treat, *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzkatether* 43, 286-291, 2008

Literaturverzeichnis

Herold, G, Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung, 2008

Himmelfarb, Ikizler, T.A., Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology, *Kidney international* 71, 971-976, 2007

Hiroyuki Yaoita, Kazuei Ogawa, Kazuhira Maehara, et al., Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction, *Cardiovascular Research* 45, 630–641, 2000

Ho, K.M., Sheridan, D.J., Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure., *Clinical research* ed 333, 420, 2006

Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al., Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock, *Journal of the American College of Cardiology* 36, 1063-1070, 2000

Hochman, J., Sleeper, L., White, H. et al., We Emergently Revascularize Occluded Coronaries For Cardiogenic Shock: one-year survival following early revascularization for cardiogenic shock, *The Journal of the American Medical Association* 285, 190-192, 2001

Hochman, Judith S., Sleeper, et al., Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, *New England Journal of Medicine* 341 (9), 625–634, 1999

Hollenberg, S., Kavinsky, C., Parrillo, J., Cardiogenic Shock, *Annals of Internal Medicine* 131, 47-59, 1999

Holmes, Berger, Hochman, et al., Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation, *Circulation* 100, 2067-2073, 1999

Holmes, D. Jr., Bates, E., Kleimann, N. et al., Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-I Trial experience, *Journal of the American College of Cardiology* 26 (3), 668-674, 1995

Iacoviello M., Antoncicchi, Leone M., Ciccone, Renal Arterial Resistance Index, Biomarker bei Nierenerkrankungen. Biomarker in der Krankheit: Methoden, Entdeckungen und Anwendungen im Springer, 2016

Impella 2.5® Ventricular Support Systems – for Use During Cardiogenic Shock and High-Risk PCI Heart, 2020. (o.D.). www.Heartcovery.com. Abgerufen am 23. Juni 2021, von <https://www.heartrecovery.com/products-and-services/impella/impella-25>

Janssens, Joannidis, Mayer, Akute kardiorenale Syndrome, *Med Klin Intensivmed Notf-med* 111, 341-358, 2016

Jaschinski, U., Lichtwarck-Aschoff, Acute perioperative disturbances of renal function. Strategies for prevention and therapy, *Der Anaesthesist* 58, 829-847, 2009

Kierdorf, H.P., Acute renal failure: diagnosis and treatment, *Deutsche Medizin Wochenschau* 131, 2475-2479, 2006

Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al., Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning, *Circulation* 97, 1848-1867, 1998

Kolth, Windecker, Alfonso, et al., Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*, 46, 517-92, 2014

Lam K, Sjauw KD, Henriques JP, et al., Improved microcirculation in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction treated with the Impella LP2.5 percutaneous left ventricular assist device, *Clinical Research Cardiol.* 98, 311-318, 2009

Lameire, N.H., Vanholder, Pathophysiology of ischaemic acute renal failure, *Best practice & research* 18, 21-36, 2004

Lancet, In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin, *The International Study Group Lancet* 336, 71-75, 1990

Lauridsen, Gammelager, Schmidt, et al., Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study, *Critical Care* 19, 2015

Lavie A, Ram M, Lev S, et al., Maternal hemodynamics in late gestation and immediate postpartum in singletons vs. twin pregnancies, *Arch Gynecol Obstet.* 297 353–63, 2018

Lemaire, Anderson, Y. Lee, et al., The Impella Device for Acute Mechanical

Literaturverzeichnis

Circulatory Support in Patients in Cardiogenic Shock, *Ann Thorac Surg* 97 by the Society of Thoracic Surgeons, 2014

Lindholm, L Køber, S Boesgaard, et al., Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Prognostic impact of early and late shock development, *European Heart Journal* 24, 258–265, 2003

Marenzi, Assanelli, Campodonico, et al., Acute kidney unjury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission, *Crit Care Med* 38, No. 2, 2010

Markus, Patsalis, Chatzis, et al., Impact of microaxillar mechanical left ventricular support on renal resistive index in patients with cardiogenic shock after myocardial infarction: a pilot trial to predict renal organ dysfunction in cardiogenic shock, *European heart journal*, 2019

Mavric Z, Zaputovic L, Zagar D, et al., Usefulness of blood lactate as a predictor of shock development in acute myocardial infarction, *The American journal of cardiology* 67, 565-568, 1991

Mehta, R.L., et al., Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury, *Critical care (London, England)* 11, 31, 2007

Mehta, R.L., et al., Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience, *Kidney international* 66, 1613-1621, 2004

Menon, V., Hochman, J., Management of Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction, *Heart* 88, 531-537, 2002

Meyns, Stolinski, Leunens, et al., Left Ventricular Support by Catheter-Mounted Axial Flow Pump Reduces Infarct Size, *Journal oft the Amercian College of Cardiology* 41, 2003

Molitoris, Marrs, The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure., *The American journal of medicine* 106, 583- 592, 1999

Mueller, *Medikamente und Richtwerte in der Notfallmedizin*, AGN-Notfallfibel, 11. Auflage, 2012

Mutschler, Geisslinger, et al., *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008

Literaturverzeichnis

Nash, Hafeez, Hou, Hospital-acquired renal insufficiency, *Am J Kidney Dis* 39, 930-936, 2002

Nieminen, Markku, Böhm, et al., Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology, *European heart journal* 26, 384–416, 2005

O'Neill, Schreiber, Wohns, et al., The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry, *J Intervent Cardiol.* 27, 1-11, 2014

Park, Stenting versus Bypass Surgery for the Treatment of Left Main Coronary Artery Disease, *Yonsei Med J* 50(6), 739-743, 2009

Ponte, Pruijm, Ackermann, et al., Reference Values and Factors Associated With Renal Resistive Index in a Family-Based Population Study, *American Heart Association Journals*, 2014

Prondzinsky, Werdan, Buerke, Cardiogenic shock: pathophysiology, clinics, therapeutic options and perspectives, *Der Internist* 45, 284-295, 2004

Rabb, Postler, Leucocyte adhesion molecules in ischaemic renal injury: kidney specific paradigms?, *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 25, 286-291, 1998

Racusen, The morphologic basis of acute renal failure. in *Acute Renal Failure - A Companion to Brenner and Rector's, The Kidney* (ed. Molitoris, B.A. & Finn, W.F.), 1-12, 2001

Reynolds, Hochman, Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117, 686-697, 2008

Rosenkranz, Bonderman, Buerke, Pulmonary hypertension due to left heart disease: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010, 2010

Rozemeijer, Mulier, Röttgering, et al., renal resistive Index: response to shock and its determinants in critically ill patients, *SHOCK* 52, No. 1, 2019

Schrier, Wang, Poole, et al., Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy, *The Journal of clinical investigation* 114, 5-14, 2004

Segerer, Katja, Wanner, et al., *Niere und Ableitende Harnwege im Springer*, 2014

Literaturverzeichnis

Seyfarth, Sibbing, Bauer, et al., A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol.* 52, 1584-1588, 2008

Störk, Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock, *Der Internist* 46, 285, 2005

Thadhani, Pascual, Bonventre, Acute renal failure, *The New England journal of medicine* 334, 1448-1460, 1996

Topalian, Ginsberg, Parrillo, Cardiogenic shock, *Critical care medicine* 36, 66-74, 2008

Tumlin, Impaired blood flow in acute kidney injury: pathophysiology and potential efficacy of intrarenal vasodilator therapy. *Current opinion, critical care* 15, 514-519, 2009

Tschöpe, Van Linthout, Klein, et al., Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts, *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2018

Tuttle RR, Mills J., Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 36, 96-185, 1975

Uchino, et al., Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter-study, *Jama* 294, 813-818, 2005

Werner, Nikos, Unterstützungssysteme: Kleinste Herzpumpe schafft zeitweise Entlastung, *Deutsches Ärzteblatt International* 115, 24, 2018

Widimsky, George, Cervenka, et al., Severe diffuse hypokinesis of the remote myocardium. The main cause of cardiogenic shock? An echocardiographic study of 75 patients with extremely large myocardial infarctions, *Cor Vasa* 30, 27–34, 1988

Yamamoto, Shiomi, Morimoto, et al., Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting Among Patients with Unprotected Left Main Coronary Artery Disease in the New-Generation Drug-Eluting Stents Era (From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-3), *J Cardiol.* 145, 47-57, 2021

Anhang

7 Anhang

7.1 Patientencheckliste

Checkliste (Impella-Studie)

Betreuer: Frau Dr. med. Markus, Herr Dr. med. Patsalis

Doktorand: Malte Schlegel

Patient/Name:

	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4
Datum				
LVAD (ja/nein, Liter)				
ECMO (ja/nein, Liter)				
Impella (P... & Flussrate)				
Katecholamin				
Katecholamin- Flussrate in $\mu\text{g}/\text{min}$				
RR				
Puls				
PEEP				
P Inspiration				
BIPAP/CPAP				
Atemfrequenz				
Spontanatmung (ja/nein)				
Fi O2				
CVVHDF (ja/nein)				
Urinbilanz (+/-)				
Gesamtbilanz				
KM-Gabe (ja/nein)				
KM-Gabe (Datum)				
Laktat				
Pa O2				
Pa CO2				
PH				
BE				
HF				
HB				
Hct.				
Temperatur in C				
Sedierung				
Sedierung Flussrate in $\mu\text{g}/\text{min}$				
RRI rechts				
RRI links				
Dopplerfluss (syst./diast.)				
Notizen: Kreatinin:				

Danksagung

8 Danksagung

Für die Möglichkeit der Promotion danke ich Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer, Direktor der Abteilung für Kardiologie und Angiologie der Philipps Universität Marburg.

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Birgit Markus.

Mein besonderer Dank für die freundliche Unterstützung während des klinischen Teils dieser Studie gilt Herrn Dr. med. Nikolaos Patsalis.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern, Schwestern und Pflegern der kardiologischen Intensivstation I4 für Ihre freundliche und hilfsbereite Unterstützung.

Lebenslauf

9 Lebenslauf

Platzhalterseite

Lebenslauf

Platzhalterseite

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

10.1 Akademische Lehrerinnen und Lehrer des vorklinischen Abschnittes

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, Del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Worcklage

10.2 Akademische Lehrerinnen und Lehrer des klinischen Abschnittes

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gehardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüschi, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwioerek

Ehrenwörtliche Erklärung

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Einfluss der Impella®-Mikroaxialpumpe auf den Renal Resistive Index (RRI) als Marker für die renale Funktion“ in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Marburg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Birgit Markus ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel genutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich habe weder kommerzielle noch finanzielle Unterstützung seitens des Abiomed Europe Unternehmens erhalten.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtliche oder sinngemäße Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin/Doktorand

„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“

Ort, Datum, Unterschrift Referent