Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des
Deutschen Herzzentrums Münchens der
Technischen Universität München

(Direktor: Univ.–Prof. Dr. A. Schömig)

Einsatz der intrakardialen Pumpe Impella Acute LV (Recover LP 2.5) im Vergleich zu einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock

Iris Bauer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zu Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1.apl. Prof. Dr. M. Seyfarth
2.Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 11.11.2010 bei der technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 1
Abbkürzungsverzeichnis 2
1 Einleitung 5
1.1 Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie des kardiogenen Schocks 5
1.1.1 Definition 5
1.1.2 Epidemiologie 6
1.1.3 Pathophysiologie 8
1.1.4 Therapiemöglichkeiten 11
1.2 Mechanische Unterstützungssysteme 14
1.2.1 Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) 15
1.2.2 Impella LP 2.5 (Acute LV) 20
1.3 Fragestellung 28

2 Patientenkollektiv und Methodik 29
2.1 Studiendesign 29
2.1.1 Patientengruppen 30
2.1.2 Randomisierung 30
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien 30
2.1.4 Studienendpunkte 32
2.2 Studienablauf 34
2.3 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission 35
2.4 Erhebung der Messwerte 36
2.5 Statistische Auswertung 37

3 Ergebnisse 39
3.1 Patientenkollektiv 39
3.2 Studienintervention 42
3.3 Hämodynamische Effekte 43
3.4 Klinisches Ergebnis 48

4 Diskussion 54
4.1 Limitationen 63

5 Zusammenfassung 65

6 Literaturverzeichnis 67
7 Abbildungsverzeichnis 79
8 Tabellenverzeichnis 80
9 Quellenverzeichnis 80

10 Anhang 80
10.1 Killip-Klassifikation 80
10.2 TIMI Klassifikation 81

11 Danksagung 81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMI	akuter Myokardinfarkt
AP	arterial Pressure
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikular
BNP	brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CABG	aortokoronarer Bypass
CI	Cardiac Index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Muscle Brain
cm	Zentimeter
CO	Cardiac Output
CPI	Cardiac Power Index
d.h.	das heißt
DAP	diastolischer arterieller Blutdruck
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera
FDA	U.S Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
fHb	freies Hämoglobin
Fr	French
h	Stunde

Abkürzungsverzeichnis

HF	Herzfrequenz
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheiten
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IQR	Interquartilrange
Kg	Kilogramm
LV	linker Ventrikel
LVAD	linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minuten
ml/h	Milliliter pro Stunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MODS	multiple organ dysfunction score
NIH	national institutes of health
NOS	Stickstoffmonoxid Syntethase
PAP	Pulmonalarteriendruck
PCI	perkutane koronare Intervention
PCWP	pulmonalkapillarer Verschlussdruck
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RAP	rechtsatrialer Druck
RBC	Red blood cells
SAP	systolischer arterieller Blutdruck

SOFA	sepsis related organ failure assessment
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
Sys.	systolisch
TIMI	„thrombolysis in myocardial infarction“ study group
U/L	Units/Liter
vs	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie des kardiogenen Schocks

1.1.1 Definition

Der kardiogene Schock tritt auf, wenn aufgrund einer kardialen Dysfunktion eine anhaltende Gewebsminderperfusion vorliegt, das heißt ein Endorganversagen aufgrund Hypotension. Als etablierte Definition lässt sich ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg für mindestens 30 Minuten vor Gabe von Katecholaminen oder Vasopressoren messen oder es ist die Gabe von Vasopressoren und/oder die Implantation einer IABP nötig, um einen systolischen Blutdruck von über 90 mmHg aufrechtzuerhalten. Die am meisten unter der Ischämie leidenden Organe sind die Nieren und das Gehirn. Als Nachweis für eine Endorganhypoperfusion kann der Rückgang der Ausscheidung unter 30 ml/h, kaltschweißige Extremitäten oder ein herabgesetztes Bewusstsein dienen. Eine erhöhte Herzfrequenz tritt häufig auf. Bei den hämodynamischen Parametern lässt sich ein Cardiac-Index <2,2 L/min/m^2, ein erhöhter pulmonalarterieller Wedgedruck über 15 mmHg, hervorgerufen durch den erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Füllungsdruck oder ein enddiastolischer linksventrikulärer Füllungsdruck über 15 mmHg messen [35].

1.1.2 Epidemiologie

Ein kardiogener Schock entwickelt sich bei 5-10% aller mit akutem Myokardinfarkt hospitalisierten Patienten und ist mit 55-90% Letalität immer noch eine bedeutende Todesursache [1]. Das linksventrikuläre Versagen ist die häufigste Ursache für einen kardiogenen Schock unter den Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Dieser ist oft mit einem Verlust von mehr als 40% des kontraktilen Myokards vom linken Ventrikel assoziiert [52]. Im Jahr 1999 wurde eine große multizentrische, randomisierte unverblindete Studie mit einem zusätzlichen Register für geeignete nicht randomisierte Patienten veröffentlicht. Diese Studie überprüfte die Hypothese, dass eine direkte invasive Behandlung zur Besserung der Revaskularisation die 30-Tages-Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt um 20% gegenüber einer medikamentösen Therapie senkt. In dem begleitenden SHOCK–Trial-Register [34] konnte das Versagen des linken Ventrikels als Ursache für den kardiogenen Schock bei 78,5% der Patienten gefunden werden, bei 2,8% war der Grund ein isolierter rechtsventrikulärer Schock.

In derselben Studie konnte bei 12% der Patienten eine mechanische Ursache (Mitralinsuffizienz, Ventrikelseptumruptur, Herzbeuteltamponade) festgestellt werden [34]. Weiter zeigte sich, dass es bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris, die zum akuten Koronarsyndrom zählt, ohne Myokardinfarkt nur selten zum kardiogenen Schock kommt (1,4% im GUSTO–IIb–Trial [42]). Weitere seltene Ursachen sind Myokarditis, myokardiale Kontusion, septischer Schock mit kardialer Depression und myokardiales Stunning (postischämische Dysfunktion) nach Bypassoperation [39]. Bei 5–10% der Patienten waren Hämorrhagien oder Infekte die Ursache [34].

Als Prädiktoren für ein schlechteres Outcome bzw. eine höhere Mortalität wurden in einer Studie im Jahr 2005 die Prädiktoren bestätigt, die 1999 von Goldberg und 1995 von Holmes bereits in Studien gefunden wurden. Bei folgenden Risikofaktoren tritt häufiger ein kardiogener Schock auf: Höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, periphere und zerebrale Gefäßerkrankung, vorheriger Myokardinfarkt oder Bypassoperation in der Anamnese, Untergewicht und Nieren– oder Herzinsuffizienz [28, 41, 43]. Bei

den klinischen Prädiktoren lassen sich bei Patienten im kardiogenen Schock ein signifikant niedrigerer systolischer Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz [41], erhöhte Werte von Herzenzymen und Laktat finden [54]. In der Studie von 2005 kam heraus, dass Patienten mit kardiogenem Schock weniger an vorhergehender Angina pectoris leiden und weniger vorangehende Revaskularisationsversuche in der Anamnese haben, dafür aber häufiger an einem Hypertonus und Hyperlipidämie erkrankt waren. Unter anderem präsentieren sie sich öfter mit einem akuten Koronarsyndrom mit ST-Hebung im EKG und nicht den typischen Angina pectoris Beschwerden, sondern zum Beispiel mit Synkopen, Arrhythmien oder Herzversagen [43].

Für den klinischen Verlauf ließen sich deutliche Unterschiede bei Patienten mit ST–Streckenhebung im EKG oder ohne feststellen. So kam es bei Patienten mit Nicht–ST–Hebungsinfarkt deutlich später zu einem Auftreten des kardiogenen Schocks (72h gegenüber 10h; [42, 45]) und auch bei der Frühmortalität lagen die Patienten mit Nicht–ST–Hebungsinfarkt niedriger, die Mortalität nach ein und zwei Jahren war allerdings ähnlich hoch [45]. 11% [41] der Patienten waren schon bei ihrer Aufnahme im kardiogenen Schock, die Mehrheit der Patienten (75%; [33]) entwickelte den kardiogenen Schock innerhalb von 24h nach Symptombeginn mit einem medianen Zeitfenster von fünf Stunden von der Klinikaufnahme bis zum Beginn des Schocks [33].

1.1.3 Pathophysiologie

Einleitend lässt sich sagen, dass sich der erniedrigte koronare Blutfluss in einer Verringerung des linksventrikulären Blutauswurfs in den Körperkreislauf äußert. Dieses kleinere Schlagvolumen führt zu einem Hypotonus und fortschreitender kardialer Ischämie und Dysfunktion. Der sich dadurch ergebende Teufelskreis und das aus dem Herzversagen resultierende Kreislaufversagen sind letztendlich für den Tod der Patienten verantwortlich [6].

Meistens tritt der kardiogene Schock nach einem massiven und ausgedehnten Myokardinfarkt oder einer schwerwiegenden Myokardischämie ein, die zu einer beeinträchtigten linksventrikulären Funktion mit reduzierter systolischer Kontraktilität, verringertem kardialen Output und arteriellem Blutdruck führt. Dadurch sinkt die Perfusion der Koronarien, die Koronarreserven (die koronare Flussreserve ist die Differenz des maximalen Blut-Volumenstroms in den Koronararterien unter Belastung und des Blut-Volumenstroms in den Koronararterien in Ruhe, also der maximale zusätzliche Volumenstrom, der den Herzmuskel versorgen kann, wenn er belastet wird und einen erhöhten Bedarf an Blutversorgung hat) verringern sich und es kommt zur Minderversorgung des Herzens. Um diesem Zustand entgegenzuwirken, kommen eine ganze Reihe an neurohumoralen Mechanismen in Gang, wie die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin–Angiotensin–Systems, was zur Vasokonstriktion der Gefäße, Tachyarrhythmie und Flüssigkeitsretention führt [75]. Die renalen Kompensationsmechanismen führen durch die Flüssigkeitsretention zu einer Erhöhung der Vorlast, die Vasokonstriktion zu einer Erhöhung der Nachlast [30]. Die Hypoperfusion bewirkt eine Ausschüttung von Katecholaminen, die die Kontraktilität und den peripheren Blutfluss erhöhen. Allerdings erhöhen Katecholamine ebenfalls den myokardialen Sauerstoffverbrauch und haben proarrhythmogene und kardiotoxische Effekte [67]. Die durch das sympathische Nervensystem hervorgerufene Tachykardie verkürzt die für das Herz so lebenswichtige Diastole. Durch die systemische Minderperfusion kommt es zu metabolischen Verschiebungen, wie zum Beispiel der Laktatazidose, die wiederum die kardiale Funktion verschlechtert und unbehandelt zum Tode

führen kann. Durch die Reizung der Barorezeptoren kommt es zur Ausschüttung von antidiuretischem Hormon, was zur weiteren Wasserresorption führt. Die oben genannten Mechanismen sollen einen adäquaten Rückfluss durch Erhöhung der Vor– und Nachlast sichern, resultieren dabei allerdings in Flüssigkeitsretention, Hypoxämie und pulmonaler Stauung [18]. Diese Mechanismen wirken daher nicht gegen die Ischämie, sondern verschlimmern sie noch, so dass eine Ischämie eine weitere Ischämie begünstigt. Es kommt zu einer Abwärtsspirale, die die vorhandene Ischämie verschlechtert, zu einer weiteren Zerstörung des Myokards und damit zu einer Verschlimmerung des Schocks führt.

Auf zellulärer Ebene kommt es kardial und systemisch durch andauernde Gewebsminderperfusion und –hypoxie zum Zelltod. Zu den vorausgehenden Mechanismen, die zum Tod führen, gehören Zellmembranruptur, Freisetzung lysosomaler Enzyme und Erschöpfung der zellulären Energiespeicher. Durch Entzündungsreaktionen und der Toxizität von freien Radikalen kann es zum Gewebsuntergang, besonders zur Apoptose auch infarktferner Myokardzellen kommen [9, 65]. Die mangelnde Sauerstoffversorgung der Myozyten führt zu einer Beeinträchtigung der Adenosintriphosphatproduktion. Es entsteht ein Wechsel von aerober zu anaerober Glykolyse mit einer erhöhten Laktatproduktion. Es kann zu einer Laktatazidose des Körpers kommen. Außerdem ist das Ausmaß der Hyperlaktatämie bei Patienten im Schock prognostisch von Bedeutung.

Bei einem Anstieg des Laktats auf über 10 mmol/l ist die Überlebenswahrscheinlichkeit sehr gering. Durch den Energiemangel kommt es zu einer Beeinträchtigung der Ionentransporter mit Verschiebungen von Natrium und Wasser und zum Verlust des Gradienten von Kalium, Chlorid und Kalzium. Die intrazelluläre Kalziumakkumulation beschleunigt die progressive myokardiale Dysfunktion. Der Mechanismus, der dies bewirkt, ist allerdings noch unbekannt [51]. Wenn die Hypoperfusion und Ischämie andauern, führt dies zur Nekrose mit Anschwellen der Mitochondrien und anschließendem Platzen der Zellen [75]. Die Zellen sind dann irreversibel geschädigt.

Diese ischämische Kaskade äußert sich durch Veränderungen im metabolischen und biochemischen Haushalt, was wiederum zur diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels durch die beeinträchtigte Relaxation und verminderter Compliance führt. Das wiederum bedingt erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke, es kommt zur Lungenstauung bzw. zum Lungenödem, zur erhöhten Wandspannung und zur Beeinträchtigung der Koronarperfusion [75]. Die Reduktion des koronaren Perfusionsdruckes, die Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung und der Verlust der koronaren Autoregulation kann möglicherweise weitere Ischämien oder eine Vergrößerung der Infarktausdehnung verursachen. Diese fortschreitende myokardiale Verletzung macht sich im Anstieg der Herzenzyme (CK, CK-MB, Troponin T, Myoglobin) bemerkbar [30]. Weitere autoregulatorische Prozesse sorgen dafür, dass das Blut aus Skelettmuskel, Haut und Gastrointestinaltrakt in die lebenswichtigen Organe Herz, Gehirn und Nieren umverteilt wird. Diese primär sinnvollen Kompensationsmechanismen führen jedoch zu einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und zum Fortschreiten des kardiogenen Schocks, womit das Ziel der Behandlung in der Durchbrechung dieses „Circulus vitiosus„ liegt [18] (Abb. 1).

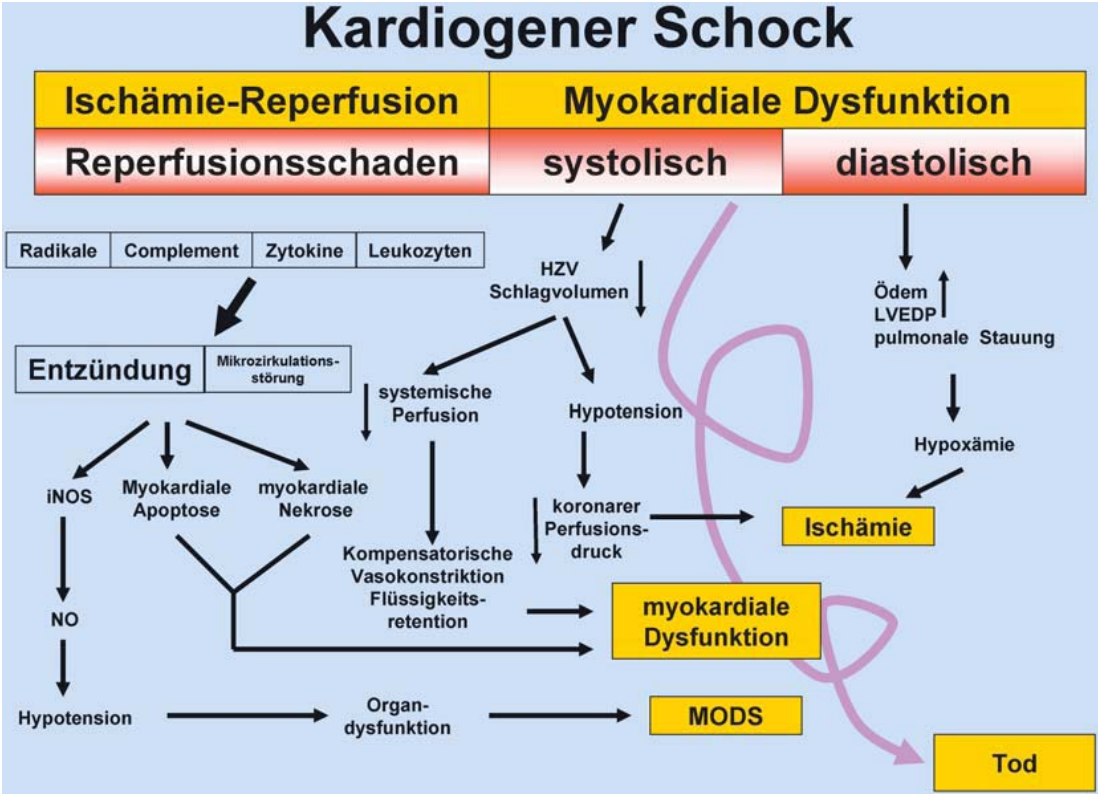


Abbildung 1: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks (modifiziert nach [18])

1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Zu Beginn der Therapie des kardiogenen Schocks nach einem Myokardinfarkt steht die allgemeine Grundversorgung des Patienten im Vordergrund. Dazu zählen die Überwachung des Patienten auf der Intensivstation, das Management des Volumens und die ausreichende Versorgung des Patienten mit Sauerstoff. Ein arterieller Katheter erlaubt das konstante Monitoring des Blutdrucks. Der Gebrauch eines Pulmonalarterienkatheters liefert nützliche Informationen über die zentrale Hämodynamik und ist eine Hilfe bei der Kontrolle der Gabe von Flüssigkeiten oder Medikamenten. Obwohl sich durch den Gebrauch eines Pulmonalarterienkatheters kein Benefit bei der Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne kardiogenen Schock zeigte, ist er doch eine Erleichterung beim Management des kardiogenen Schocks [25].

Zusätzlich ist die gezielte Behandlung auftretender Komplikationen durch die Gabe spezifischer Medikamente wichtig. Hierzu zählen zum Beispiel Atropin zur Behandlung einer Bradykardie, Natriumbicarbonat zum Ausgleich einer metabolischen Azidose, Aspirin und Heparin senken das Risiko eines Reinfarktes, venöser Wandthromben im Ventrikel oder tiefer Beinvenenthrombosen. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie können ventrikuläre Arrhythmien verursachen und sollten durch die Gabe von Kalium oder Magnesium korrigiert werden. Diuretika senken die Füllungsdrücke der Ventrikel und können zur Volumenkontrolle benutzt werden. Morphinsulfat senkt exzessive überschießende sympathische Aktivität, Vorlast und Nachlast. Vermieden werden sollten Betablocker und Calcium-Kanal-Blocker, da sie negativ inotrop wirken [25].

Eine weitere wichtige Medikamentengruppe stellen die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin dar. Dobutamin ist das Mittel der Wahl bei einem nicht durch Volumengabe zu behebenden Hypotonus, wenn der systolische Blutdruck noch über 70 mmHg beträgt, um die Organdurchblutung zu verbessern [25]. Es führt über eine Erhöhung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens [27, 29]. Bei einem systolischen Blutdruck unter 70 mmHg ist Noradrenalin das Mittel der Wahl, da es durch seine α-adrenerge Wirkung

zu einer Vasokonstriktion an allen Gefäßen führt. Adrenalin sollte nur bei nicht anders zu stabilisierender Kreislaufsituation eingesetzt werden. Für Dopamin scheint es wegen nicht selektiver Wirkungen aktuell keine Indikation mehr zu geben. Allerdings können alle Katecholamine eine Tachykardie auslösen und haben ein arrhythmogen wirksames Potential [25]. Der Gebrauch inotrop wirkender Medikamente wird als palliativ angesehen, da es keine Beweise gibt, dass inotrop wirkende Medikamente das Überleben verbessern, und in der Tat wird die myokardiale Dysfunktion durch die erhöhte Nachfrage nach Sauerstoff verstärkt.

Trotzdem helfen Inotropika dabei, den Patienten während des Transportes, der ersten Untersuchungen bis zur Durchführung der notwendigen Therapie zu stabilisieren [30]. Für die Therapie des akuten Myokardinfarkts mit kardiogenem Schock gibt es verschiedene Optionen:

Fibrinolytische Therapie

Die Behandlung des Myokardinfarkts mit Fibrinolytika (wie Streptokinase, Urokinase, Antistreplase), rettet Leben, reduziert die Infarktgröße und bewahrt die linksventrikuläre Funktion [5]. Weiter reduziert die fibrinolytische Therapie das Risiko, einen kardiogenen Schock zu bekommen, wenn die Patienten vorher stabile Vitalzeichen aufwiesen [2, 56, 83]. Die Fibrinolyse als erste Therapiemöglichkeit wurde allerdings von der effektiveren Revaskularisation mittels PCI verdrängt [75]. Die fibrinolytische Therapie ist damit heute nur noch von geringer Bedeutung, auch, weil immer mit der Gefahr von ernsten Blutungskomplikationen gerechnet werden muss. Dies zeigte sich auch 2008 in der TROICA-Studie, welche herausfand, dass die Gabe des Fibrinolytikums Tenectplase die Prognose von Patienten, die wegen eines Herzstillstands reanimiert werden, nicht verbessern kann [12]. Die fibrinolytische Therapie sollte nur Anwendung finden, wenn eine Revaskularisationstherapie (PCI) oder aortokoronarer Bypass (CABG) nicht rasch zur Verfügung stehen. Trotzdem sollten die Patienten auch nach der Lyse möglichst in ein Krankenhaus mit der Möglichkeit der perkutanen koronaren Intervention (PCI) gebracht werden [25].

Perkutane koronare Intervention (PCI)

Die perkutane koronare Intervention ist eine nichtchirurgische katheterinvasive Maßnahme zur Eröffnung verschlossener oder stenosierter Gefäße. Dies geschieht durch Verwendung verschiedener Katheter, über die Ballondilatatoren oder Gefäßstützen (Stents) in die Koronararterien eingebracht werden können. In der großen Studie von 1999, dem SHOCK-Trial [37] -„SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK?”- ist eine medikamentöse Stabilisierung mit einer frühen Revaskularisation durch PCI oder CABG verglichen worden. Bei der Letalität nach 30 Tagen konnte man in der Gruppe der früh durch eine perkutane koronare Intervention behandelten Patienten mit kardiogenem Schock einen leichten Trend zu einer verbesserten Überlebenschance sehen (53,3% gegenüber 46%, p=0,11). Nach einem Jahr allerdings gab es eine signifikant höhere Anzahl an Überlebenden in der mit PCI versorgten Patientengruppe (46,7% gegenüber 33,6%) [38]. Daher gilt die Notfall–Revaskularisation bei Patienten sowohl unter, als auch über 75 Jahren mit akutem Myokardinfarkt begleitet vom kardiogenen Schock als effektivste Therapie.

Stents und Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

In mehreren Studien hat sich der positive Einsatz von Stents und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten bei kardiogenem Schock gezeigt. Es kam bei der kombinierten Anwendung dieser beiden Therapien zum einen zu einem verbesserten Blutfluss im stentversorgten Infarktgefäß in der Akutintervention und zum anderen zu einer verbesserten Überlebensrate, die sich auch noch nach 30 Monaten nachweisen ließ [19]. Durch die Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten lässt sich somit das initiale Ergebnis optimieren und die Reokklusion verhindern.

1.2 Mechanische Unterstützungssysteme

Da aber die oben genannten Maßnahmen oft nicht ausreichen, um den kardiogenen Schock erfolgreich zu behandeln, wird versucht, bestehende mechanische Unterstützungssysteme weiter zu optimieren bzw. neue und effektivere zu entwickeln. Hierbei soll besonders auf die intraaortale Ballonpumpe (IABP) und das neue linksventrikuläre Unterstützungssystem, die Impella LP 2.5 eingegangen werden, da es das Ziel dieser Doktorarbeit war, herauszufinden, ob es eine signifikante Änderung der Vitalparameter bzw. eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik bei Patienten im kardiogenen Schock durch diese beiden Pumpen gibt.

Die erste mechanisch assistierte Kreislaufunterstützung gelang 1952 mit der Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses, mit dem man bei kardiochirurgischen Eingriffen erstmals den Kreislauf passager aufrecht erhalten konnte. In der Folge wurde der kardiopulmonale Bypass auch versuchsweise als temporäres Unterstützungssystem bei Patienten im kardiogenen Schock, beispielsweise bei akutem Myokardinfarkt und fulminanter Lungenembolie, eingesetzt. Es stellte sich aber schnell heraus, dass der kardiopulmonale Bypass nicht zur langfristigen Kreislaufunterstützung geeignet ist, daher wurde die Entwicklung eigenständiger ventrikulärer Unterstützungssysteme in den 60-er Jahren angestoßen.

1967 erfolgte die klinische Einführung der intraaortalen Ballonpumpe durch Adrian Kantrowitz [48]. Es ist heute das am häufigsten eingesetzte mechanische Herzunterstützungssystem mit aktuell weltweit mehr als 100.000 IABP Implantationen pro Jahr [47]. Zuerst wurde die IABP bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt eingesetzt [13, 15, 48]. Anfänglich waren die Ergebnisse die Letalität betreffend enttäuschend, doch die positiven Effekte auf die Hämodynamik bei diesen Patienten waren überzeugend und ermutigten zu weiterer Forschung.

Die IABP wurde in der Folgezeit dann hauptsächlich von Herzchirurgen zur Behandlung des postoperativen Low-Cardiac-Output-Syndroms verwendet [14, 15, 69].

Mitte der 80-er Jahre ließ sich jedoch ein Wandel in der Anwendung der IABP beobachten. Sie wurde einerseits von interventionell tätigen Kardiologen bei Patienten mit akuter Myokardischämie beziehungsweise akutem Myokardinfarkt im Rahmen der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) häufiger verwendet [44, 62, 63, 73, 76] und andererseits präoperativ bei herzchirurgischen Hochrisikopatienten eingesetzt [21, 22, 40, 76].

Anfang der 2000-er Jahre wurde die Impella Acute LV LP 2.5, entwickelt von der Firma Impella AG (heute Abiomed) in Aachen, auf den Markt gebracht. Sie ist derzeit das kleinste „linksventrikuläre Unterstützungssystem“ weltweit und Gegenstand dieser Doktorarbeit.

1.2.1 Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

Die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP), ein in der Aorta platzierter Ballonkatheter, reduziert die systolische Nachlast und steigert den diastolischen Perfusionsdruck. Dadurch werden das Herzminutenvolumen und die koronare Perfusion erhöht.

Die Wirkungen der IABP sind zusammengefasst eine Verringerung der Vor– und Nachlast, ebenso wie eine Verringerung des frühdiastolischen und Erhöhung des spätdiastolischen Aortendruckes und eine Verringerung des systolischen und enddiastolischen linksventrikulären Druckes. Zusätzlich bewirkt sie einen erhöhten systemischen Perfusionsdruck mit Erhöhung der renalen und koronaren Perfusion, eine Reduktion der intramyokardialen Wandspannung, eine Verringerung der Vordehnung des Herzens und eine Erhöhung des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens.

Die Pumpe besteht aus einem Ballon, der ein Volumen von ca. 40 ml fasst. Dieser wird mit Hilfe eines Katheters mittels Seldinger-Technik (Methode zur Punktion von Blutgefäßen zum Zweck der Katheterisierung) über die Arteria femoralis in der Aorta descendens platziert und sollte sich ca. zwei Zentimeter distal der Arteria subclavia und oberhalb des Abgangs der Nierenarterie befinden (Abb. 2, 3).

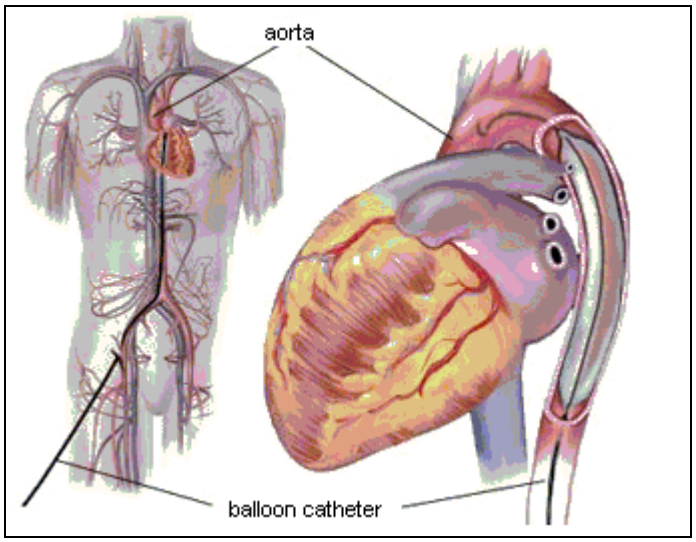


Abbildung 2: Lage der IABP

Abbildung 3: IABP Katheter

Der Ballon wird nach dem Zyklus des Herzens mit Helium aufgeblasen und deflatiert.

Die Inflation erfolgt zu Beginn der Diastole. In der Diastole wird der Ballon aufgebläht (Inflation) und erzeugt so eine Pulswelle in beide Richtungen der Aorta. Während die peripher gerichtete Pulswelle zu vernachlässigen ist, ist die nach herzwärts retrograd gerichtete Strömung (Gegenpulsation) von Bedeutung. Sie führt zu einer verbesserten Durchblutung der proximal der Aorta entspringenden Gefäße, besonders der Koronarien. Man bezeichnet die Zunahme der diastolischen Myokardperfusion als Augmentation. Dies bewirkt eine Verdrängung des Blutes aus diesem Teil der Aorta, zusätzlich eine gleichzeitige Sperrung des thorakalen Blutabstroms und damit eine Verstärkung der Windkesselfunktion mit Verbesserung der Perfusion der Koronargefäße. Dies führt zu einer Verbesserung der Durchblutung des Myokards und damit zu einem erhöhten Sauerstoffangebot, das dem Versorgungsdefizit des Herzmuskels entgegenwirkt.

Vor Beginn der Systole entbläht sich der Ballon aktiv schlagartig und zwar noch bevor das Schlagvolumen ausgeworfen wird. Der entstehende Sog senkt die Nachlast. Dadurch kommt es zu einer Volumenverschiebung und damit zur Reduktion des Aortendrucks und so zu einer Verminderung der Nachlast, welche die Auswurfarbeit des linken Ventrikels erleichtert. Wiederum wird dadurch der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert (Abb. 4).

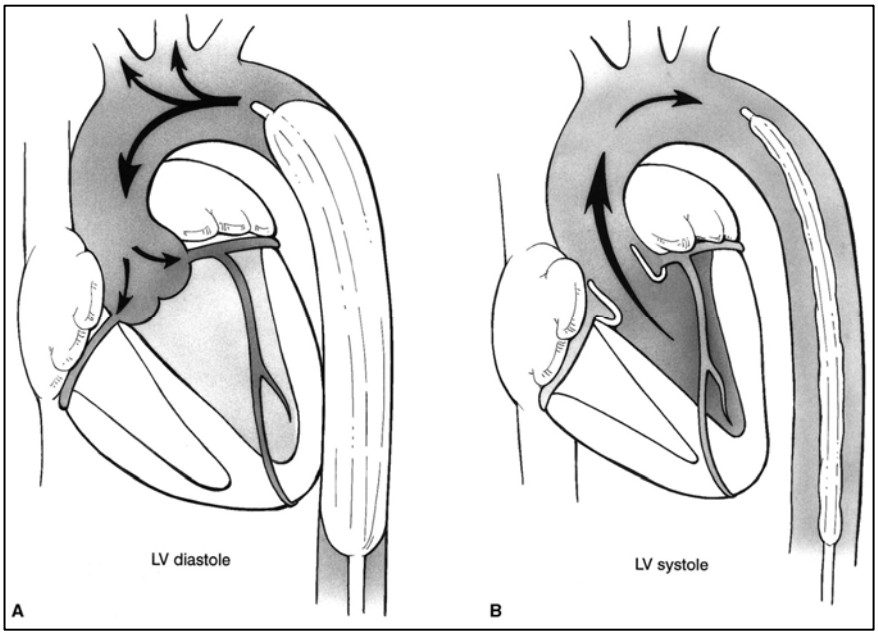


Abbildung 4: Inflation und Deflation der IABP

Als Triggerung dienen entweder das EKG des Patienten, die Impulse eines Schrittmachers oder der arterielle Blutdruck. Der Ballon sollte so eingestellt sein, dass er sich beim Dikrot`schen Punkt (entspricht dem Schluss der Aortenklappe) der arteriellen Kurve bzw. im EKG zum Zeitpunkt der Spitze der T-Welle aufbläst. Abbildung 5 zeigt die normale arterielle Druckkurve. A zeigt auf der Kurve den Beginn der Systole an, bei dem Punkt b befindet sich die katakrote Incisur (entspricht dem Dikrot`schen Punkt) bei dem die Aortenklappe schließt und die Diastole beginnt schematisch bei Punkt c. Das Bild rechts daneben zeigt die Flusskurve mit liegender IABP-Pumpe. Am Punkt e wird der Ballon der IABP aufgeblasen und der diastolische Aortendruck dadurch erhöht. Dies führt zu einer Verbesserung der Durchblutung der Koronararterien und aller über dem Ballon liegenden Gefäßen.

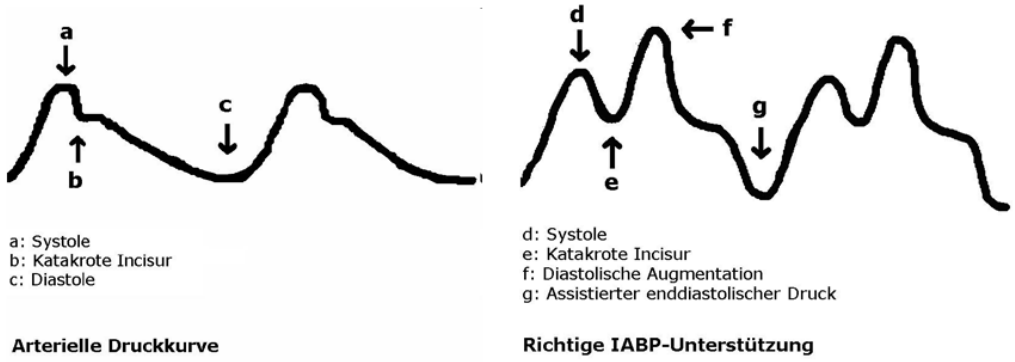


Abbildung 5: Normale arterielle Druckkurve, arterielle Kurve bei liegender IABP

Die IABP kann in drei verschiedene Stufen eingestellt werden. Im Modus 1:1, 1:2 und 1:3. Modus 1:1 bedeutet, dass jede Herzaktion, bei 1:2 jede zweite Herzaktion und im Modus 1:3 nur jede dritte Herzaktion von der Pumpe unterstützt wird. Der Modus 1:1 ist die Einstellung in der die Pumpe der Unterstützung des geschädigten Herzens dient. Bei Besserung der Hämodynamik kann der Modus stufenweise reduziert werden. Der Modus 1:3 dient der Entwöhnung von der Pumpe, wobei die Pumpe der hämodynamischen Situation des Patienten entsprechend langsam heruntergefahren wird. Erst nachdem der Patient ca. vier Stunden ohne die Unterstützung der IABP stabil bleibt, wird die Pumpe explantiert.

Nach der Explantation ist ein mindestens 20-minütiges Abdrücken der Punktionsstelle notwendig, nach Bedarf auch länger.

Bevor es die standardmäßige Revaskularisation beim Myokardinfarkt gab, suggerierten gesammelte Daten einen Vorteil im Überleben bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt, die mit einer IABP therapiert wurden. Nach Korrektur unterschiedlicher Patienten-Charakteristika (jüngeres Alter, ansteigende Wahrscheinlichkeit für den Transport in ein Zentrum mit Herzkatheter) wurde jedoch keine signifikant verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit mehr festgestellt. Dennoch ist die IABP eine wirkungsvolle Therapiemöglichkeit, den Patienten zu stabilisieren und so das Prozedere der Reperfusion zu erleichtern [25]. Das American College of Cardiology (ACC) bzw. die American Heart Association (AHA) haben eine Klasse-Eins-Empfehlung (das bedeutet, dass der Nutzen für den

Patienten größer ist, als das Risiko) für die IABP als Therapie bei kardiogenem Schock bedingt durch einen ST-Hebungsinfarkt und als Möglichkeit zur Stabilisierung des Patienten bis zur Angiographie oder sofortigen Revaskularisation [5] herausgegeben.

Komplikationen bei der IABP traten bei 5-10% der Patienten mit kardiogenem Schock auf und beinhalteten vor allem Beinischämien, Verletzung der Femoralarterie, Aortendissektion, Infektion, Hämolyse, Thrombozytopenie, Thrombose und Embolien [5]. Keine Verbesserung konnte beim koronaren Blutfluss bei hoch stenotischen Koronararterien festgestellt werden [49], was erklärt, warum trotz der kurzfristigen Verbesserung in der Hämodynamik und der klinischen Situation bei 75% der Patienten kein deutlicher Unterschied in der enzymatischen Infarktgröße oder der Mortalitätsrate gezeigt werden konnte [61, 69]. Im Großen und Ganzen verbessert der Gebrauch der IABP kurzzeitig die hämodynamische Situation und führt zu einer Unterstützung der Funktion des ischämischen Myokards. Sie hat allerdings keinen Einfluss auf das Outcome, außer sie wird mit einer koronaren Revaskularisation kombiniert [77]. Für die IABP liegen derzeit noch keine randomisierten Studien vor. Dennoch empfiehlt auch die Europäische Kardiologische Gesellschaft in ihren Leitlinien den Einsatz der IABP bei infarktbedingtem kardiogenem Schock bis zur Möglichkeit der Revaskularisation [79].

Die bisher vorliegenden Befunde zum Gebrauch der IABP finden sich vor allem in Registerdaten und retrospektiven Analysen, wobei in der Mehrzahl der Fälle der Effekt der IABP in Kombination mit einer Lysetherapie ausgewertet wurde. Es zeigten sich jedoch positive Effekte auf die Hämodynamik durch die IABP in klinischen Untersuchungen sowie am Tiermodell [81]. Im Jahr 2009 führten Sjauw et al [71] eine Meta-Analyse zum Thema IABP bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt ohne kardiogenen Schock und mit kardiogenem Schock durch. Die erste Meta-Analyse beinhaltete Studien, bei denen Patienten mit ST-Hebungsinfarkt einmal mit und einmal ohne IABP behandelt wurden. Hier zeigte sich weder eine Verbesserung beim 30-Tages-Überleben bei den mit der IABP behandelten Patienten, noch eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bei den mit der IABP behandelten Patienten kam es zu signifikant höheren Schlaganfall- und Blutungsraten.

Die zweite Meta-Analyse schloss neun Kohorten von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und kardiogenem Schock ein. Bei den Patienten, die primär durch Thrombolyse behandelt wurden zeigte sich in der zusätzlichen Behandlung mit der IABP ein Rückgang der 30-Tages-Mortalität um 18% (95% Konfidenzintervall (KI), 16-20%; P <0.0001) und eine höhere Revaskularisationsrate im Gegensatz zu den Patienten ohne IABP. Umgekehrt zeigte sich in der Patientengruppe, die primär eine PCI bekamen und mit der IABP behandelt wurden ein Anstieg der 30-Tages-Mortalität um 6% (95% KI, 3-10%; P <0.0008). Sjauw et al. kamen daher zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit der IABP bei Patienten mit Hochrisiko-ST-Hebungsinfarkt nicht geeignet ist. Ebenso ist eine Therapie mit der IABP verbunden mit PCI nicht zu empfehlen, in Verbindung mit einer Thrombolyse allerdings schon. Damit steht das Ergebnis der Meta-Analyse von Sjauw et al. im Gegensatz zu den bisher gültigen Empfehlungen in denen eine IABP zur Therapie bei ST-Hebungsinfarkt mit kardiogenem Schock empfohlen wird (Klasse IB Empfehlung).

Prospektive randomisierte Studien zu den Wirkungen der IABP liegen bislang nicht vor.

1.2.2 Impella LP 2.5 (Acute LV)

Ventrikuläre Unterstützungssysteme entlasten den Ventrikel dadurch, dass das geschädigte Gewebe ruhen kann und nicht die komplette Arbeit leisten muss, da das mechanische Unterstützungssystem einen Teil der Arbeit des Herzens übernimmt. Im Gegensatz zur oben beschriebenen IABP wird von den ventrikulären mechanischen Unterstützungssystemen aktiv Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta befördert. Die Indikation der Unterstützungssysteme reicht vom Patienten mit kardiogenem Schock über das Postkardiotomie-Syndrom (diffuse Herzbeutelentzündung) bis hin zum Patienten, der auf eine Herztransplantation wartet [84].

Die zeitweise mechanische Unterstützung kann theoretisch dazu dienen, den ischämischen Teufelskreis, die Hypotension und die myokardiale Dysfunktion zu unterbrechen, dem geschädigten Myokard die Möglichkeit zur Erholung zu

geben und die neurohumorale Unordnung wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Doch zur Zeit fehlen noch ausreichend aussagekräftige Studien zum Erfolg der Behandlung mit diesen Geräten [67].

Die Impella LP 2.5 ist eine Pumpe zur Entlastung des linken Ventrikels und für den Einsatz in der Kardiologie bzw. Herzchirurgie für eine Dauer von max. fünf Tagen vorgesehen. Sie kann verwendet werden für „bridge to recovery“ (Überbrückung bis zur Erholung), „bridge to bridge“ (Überbrückung bis zum nächsten LVAD oder zur Transplantation) oder „bridge to next decision“ (Überbrückung bis zur nächsten Entscheidung). Die Pumpe erhöht die kardiale Auswurfleistung und damit auch die Organperfusion, sie erhöht die Durchblutung der Koronararterien, entlastet die linke Herzkammer und reduziert den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Die Hauptindikationen zum Einsatz der Impella LP 2.5 sind Erkrankungen die mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion einhergehen, zum Beispiel das Low-Output-Syndrom, nach einem herzchirurgischen Eingriff, bei kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt, aber auch zum Schutz des Herzmuskels nach akutem Myokardinfarkt. Sie kommt ebenfalls zum Einsatz bei koronarer Bypasschirurgie am schlagenden Herzen, dort vor allem bei Patienten mit präoperativ erniedrigter Auswurffraktion, die ein hohes Risiko haben ein postoperatives Low-Output-Syndrom zu entwickeln. Ebenfalls ist ein Einsatz nach PCI oder während einer Hochrisiko-PCI möglich.

Die Anwendung der Impella LP 2.5 ist bei dem Vorhandensein einer mechanischen Aortenklappe, schwerer Aortenklappenstenose oder – klappeninsuffizienz, bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM), bei einem Aortenaneurysma, einer Dissektion oder schweren Anomalie des Aortenbogens bzw. und/oder der aufsteigenden Aorta oder einem muralen Thrombus im linken Ventrikel kontraindiziert. Eine Störung bei der Bildung der Blutzellen, die eine erhöhte Fragilität von Blutzellen bzw. Hämolyse erzeugen zum Beispiel Thalassämien, Sichelzellanämien, Favismus stellen ebenso eine Kontraindikation dar, wie ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) nach Myokardinfarkt oder anatomische Gegebenheiten, die ein Legen der Pumpe

unmöglich machen. Als relative Kontraindikation gilt die schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit.

An Komplikationen können eine Hämolyse, Blutungen, Thrombose/Embolien, Immunreaktionen, vaskuläre Verletzungen bis hin zur Angionekrose, Immunreaktionen und endokardiale Verletzungen durch Ansaugen der Pumpe auftreten. Ebenso sind ein erhöhtes Infektionsrisiko und die Gefahr der Sepsis mit der Implantation der Pumpe verbunden. Zusätzlich besteht immer die Gefahr der Dislokation der Pumpe, das Risiko von Herzklappenverletzungen durch starke Bewegung der Ansaugkanüle in Relation zur Herzklappe oder durch Ansaugen der Pumpe am Klappenapparat durch Fehlplatzierung der Pumpe und der Verlust von Einzelteilen der Pumpe nach einem Defekt.

Die Impella LP 2.5 ist eine intravaskulär gelegene mikroaxiale Pumpe mit einem maximalen Außendurchmesser von 4 mm/12 Fr (Abb. 6), welche das Kreislaufsystem des Patienten aktiv unterstützt. Bei richtiger Positionierung wird das Blut aus dem Einlassbereich, der sich im linken Ventrikel befindet, durch die Kanüle bis zur Auslassöffnung im Bereich der aufsteigenden Aorta transportiert. Die Impella LP 2.5 kann bis zu 2,5 Liter Blut pro Minute zusätzlich zum Schlagvolumen des Herzens auswerfen.

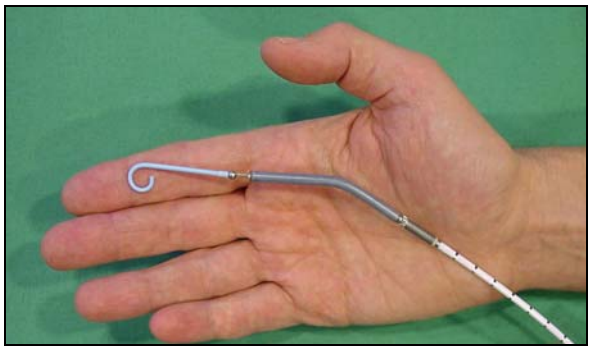


Abbildung 6: Größe der Impella

Das Impella System besteht aus dem Impella 2.5 Katheter, einer Konsole mit Bedienoberfläche, Alarmanzeige und einem integrierten Akku für den Transport, einer Versorgungseinheit („Power Supply“) für den Dauerbetrieb und dem Purge–System zur Spülung der Pumpe (Abb. 7).

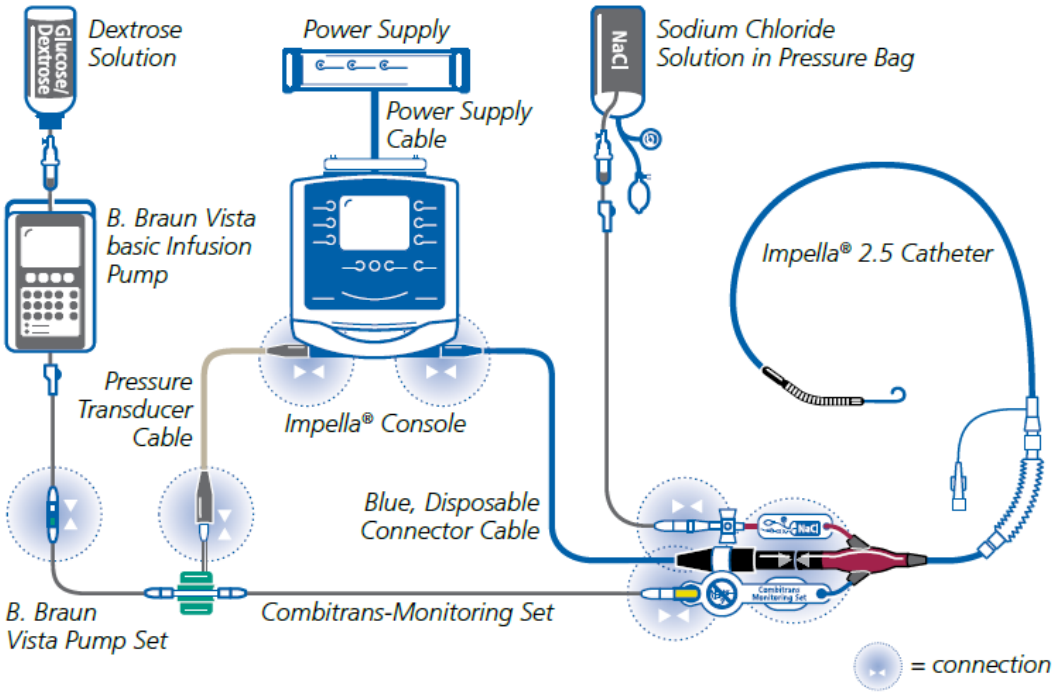


Abbildung 7: Impella LP 2.5 System-Komponenten

Der Katheter besteht am distalen Ende der Eintrittsöffnung aus einem 6 French „Pigtail“-Katheter, welcher zur Stabilisierung des Katheters in der richtigen Position im linken Ventrikel dient. Die 12 French Kanüle besteht aus einem spiralförmig gewundenen Schaft, welcher in einem 45-Grad Winkel gebogen ist. Zwischen dem „Pigtail“-Katheter und der Kanüle befindet sich die Eintrittsöffnung für das Blut. Am proximalen Ende der Kanüle befindet sich die Austrittsöffnung für das angesaugte Blut. Das Motorgehäuse hat ebenfalls einen Durchmesser von 12 French und enthält den Motor der Pumpe. Am Ende des Motorgehäuses liegt ein Kanal zur Überwachung des Drucks (Abb. 8). Dieser zeigt je nach Position der Pumpe auf dem Monitor Näherungswerte des Aorten- und Ventrikeldrucks an. Vorraussetzung dafür ist, dass der Pumpenstecker auf Herzhöhe liegt.

Der 9 French Katheter zwischen dem Motorgehäuse und dem Anschluss an die Konsole, welcher außerhalb des Patienten liegt, besteht aus einem Lumen für die Spülung, einem Lumen für die Druckmessung und einem Kabel für den Monitor der Konsole. Am Ende des Katheters befindet sich die Repositionierungseinheit, welche aus einer Schleuse, Fixierringen und einer Kontaminationsschutzhülle um den Katheter besteht. Mittels der Schleuse, die zusätzlich ein hämostatisches Ventil enthält, kann man die Pumpe

blutverlustfrei repositionieren. Durch das Auf- und Zudrehen der Fixierringe kann das Verschieben des Katheters erlaubt oder verhindert werden.

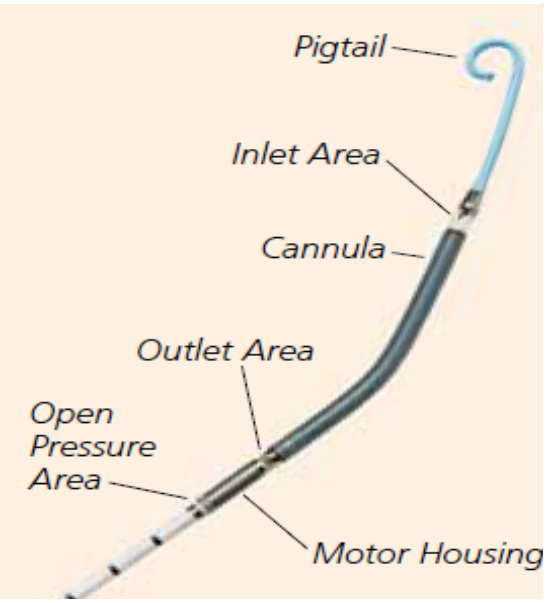


Abbildung 8: Impella-Katheter

Die Konsole dient der Überwachung der richtigen Funktion der Pumpe, der Einstellung aller Parameter und kann bei vollaufgeladenem Akku die Pumpe bis zu 60 Minuten mit Strom versorgen. Für die richtige Funktion der Impella muss das System ständig mit 20%-iger Dextrose Lösung und 50 IU/ml Heparin gespült werden, um zu verhindern, dass Blut in den Motor eindringt und dort zur Verstopfung des Systems führt. Das Heparin dient nicht der systemischen Heparinisierung des Patienten. Die Pumpe kann eingestellt werden von P0 (das bedeutet, die Pumpe ist ausgeschaltet) über P1 (0,0-0,5 Liter/min mit 25.000 Umdrehungen) bis P9 (2,1-2,6 Liter/min mit 51.000 Umdrehungen) (Tab. 1). Die Förderleistung der Pumpe ist individuell an die hämodynamische Situation des Patienten anzupassen.

Leistungsstufen	Fluss [L/min]
P1	0,0 – 0,5
P2	0,4 – 1,0
P3	0,7 – 1,3
P4	0,9 – 1,5
P5	1,2 – 1,8
P6	1,4 – 2,0
P7	1,6 – 2,2
P8	1,9 – 2,5
P9	2,1 – 2,6

Tabelle 1: Leistungsstufen Impella LP 2.5

Die Konsole zeigt zusätzlich an, ob die Pumpe richtig positioniert wurde. Dazu betrachtet man die Signalkurvenform, welche durch die Druckmessung am Katheter zustande kommt, ob sie aus dem Ventrikel oder dem Bereich der Aorta stammt sowie die angezeigte Lage der Pumpe auf der Konsole (Abb. 9-11).

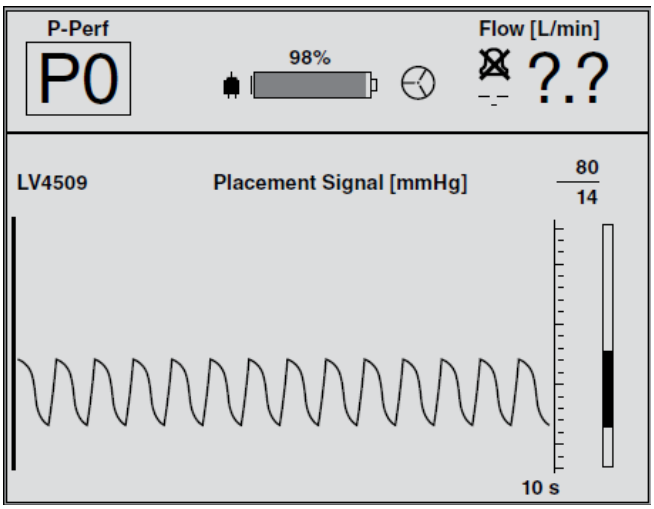


Abbildung 9: Signalkurve des Ventrikels

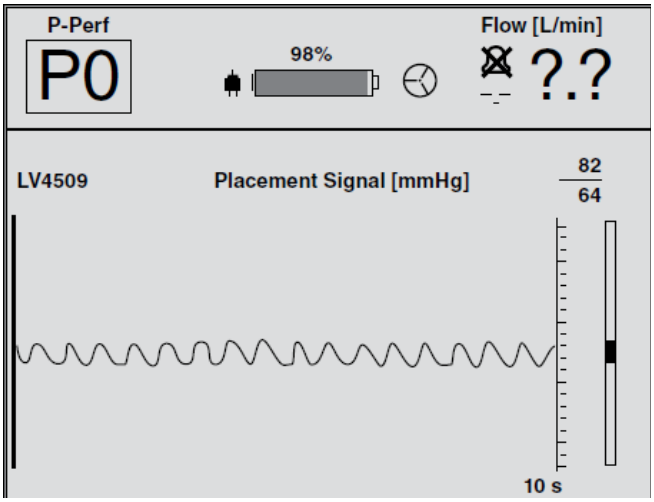


Abbildung 10: Signalkurve der Aorta

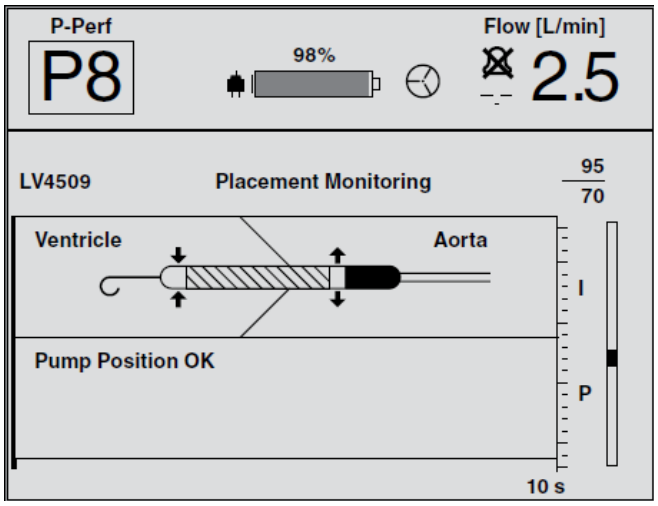


Abbildung 11: Platzierungsanzeige der Impella LP 2.5

Vor dem Gebrauch der Pumpe muss das komplette System zusammengebaut, befüllt und auf die richtige Funktion getestet werden. Die Impella wird über einen 13 French Katheter in die rechte oder linke Arteria femoralis bzw. über die Aorta unter Durchleuchtung bis in den linken Ventrikel vorgeschoben (Abb. 12, 13).

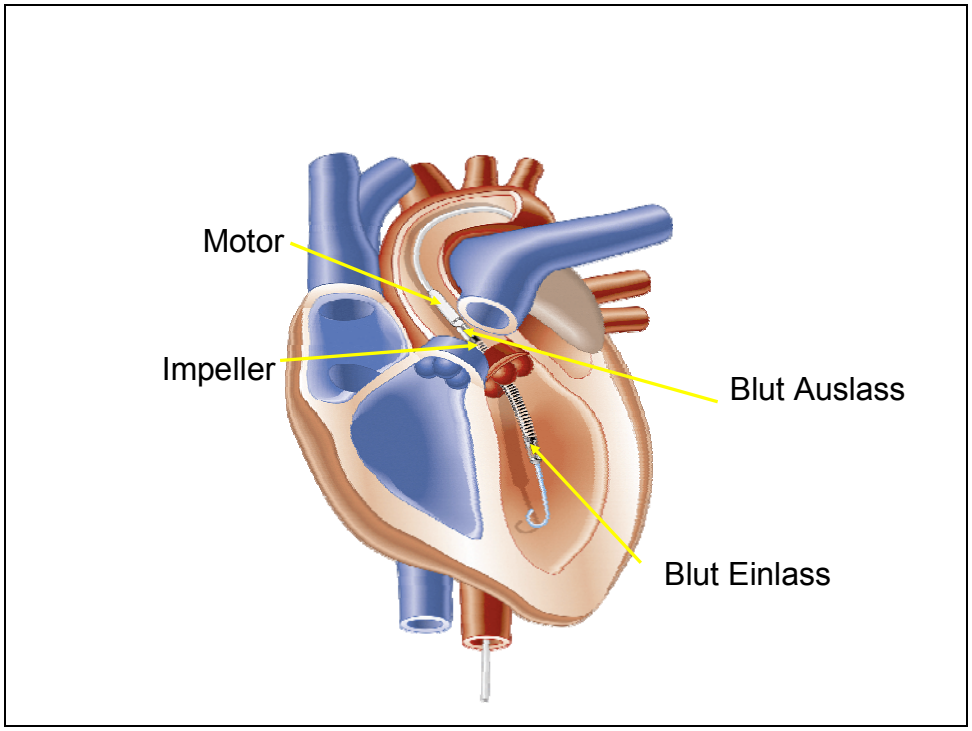


Abbildung 12: Lage der Impella Pumpe

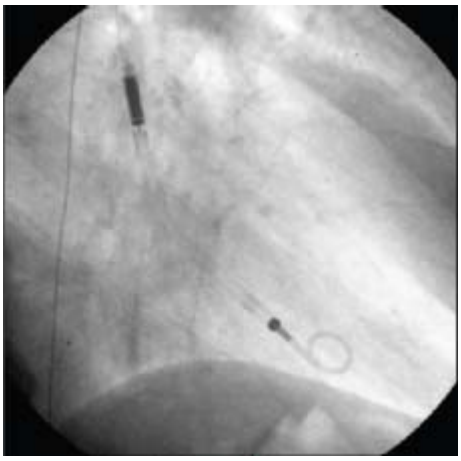


Abbildung 13: Lage der Impella LP 2.5 unter Durchleuchtung

Auf der Konsole sollte nun die ventrikuläre Signalkurve zu sehen sein (Abb. 9). Falls dies nicht der Fall ist, muss die Pumpe weiter vorgeschoben werden, bis die Signalkurve sichtbar ist. Anschließend wird die Pumpe zurückgezogen, bis die Signalkurve der Aorta (Abb. 10) erscheint und von diesem Punkt noch mal ca. vier Zentimeter zurückgezogen. Die Pumpe sollte nun zentriert in der Aortenklappe liegen. Anschließend wird die Pumpe auf der Stufe P2 gestartet. Mit der Leistungsstufe P9 wird die korrekte und stabile Platzierung bestätigt und mittels Durchleuchtung und der Platzierungsüberwachungsanzeige auf dem Monitor überprüft (Abb. 11).

Zur Beendigung der Therapie wird der Patient langsam unter ständiger Kontrolle der hämodynamischen Parameter von der Impella entwöhnt. Dabei wird der Fluss der Pumpe in Abständen von zwei bis drei Stunden bis zur Stufe P2 reduziert, z.B. von P6 auf P4, von P4 auf P2. Die Pumpe soll dann auf der Stufe P2 noch mal für zwei bis drei Stunden laufen. Wenn der Patient in dieser Zeit stabil bleibt, wird auf die Stufe P1 reduziert, dann die Pumpe in die Aorta zurückgezogen, anschließend mit P0 gestoppt und explantiert. Danach ist ein mindestens 20-minütiges Abdrücken der Einstichstelle erforderlich.

1.3 Fragestellung

Da der kardiogene Schock nach Myokardinfarkt immer noch mit einer sehr hohen Mortalität verbunden ist, wird ständig nach besseren und effektiveren Therapiemöglichkeiten gesucht. In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob die neu auf den Markt gekommene Impella Acute LV LP 2.5 gegenüber der IABP hinsichtlich der Verbesserung der hämodynamischen Parameter überlegen ist. Zusätzlich werden auch die Unterschiede bezüglich der Mortalität in den beiden Gruppen verglichen.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive, bizentrische, randomisierte Studie, welche zwei Pumpsysteme verglich, die für die Behandlung von Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt zugelassen sind. Die beiden teilnehmenden Zentren waren das Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und das Deutsche Herzzentrum München. Die Studie bestand aus einem Parallelgruppendesign mit zwei Therapiearmen. Sie ist zwischen September 2004 und Januar 2007 durchgeführt worden. Es wurden in der Zeit 91 Patienten, die mit kardiogenem Schock nach akutem Myokardinfarkt in die Kliniken eingeliefert wurden, beobachtet. Von diesen waren 53 der Patienten geeignet, wovon 27 Patienten randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme zugeteilt wurden (Abb. 14).

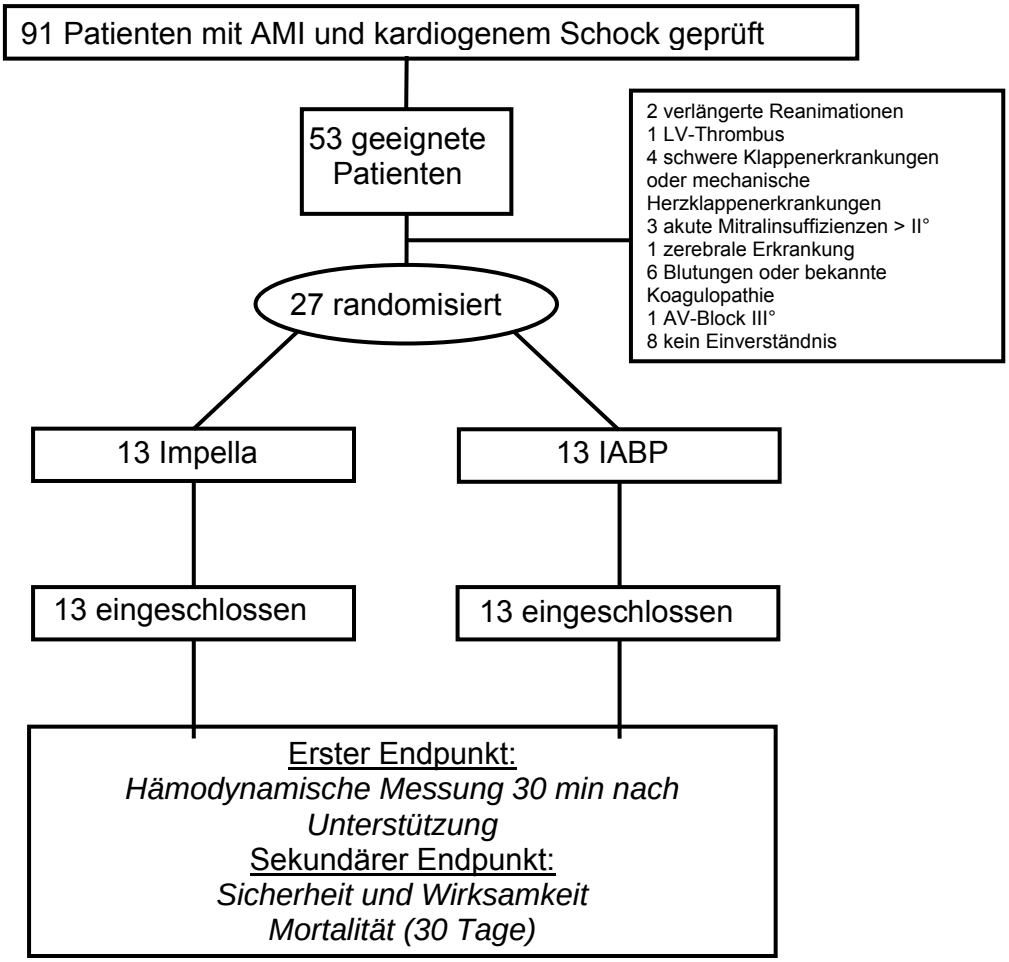


Abbildung 14: Studiendesign

2.1.1 Patientengruppen

Insgesamt wurden 26 Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden durch Randomisierung einer der beiden Gruppen zugeteilt, so dass sich insgesamt 13 Patienten in der Gruppe der Impella ACUTE LV LP 2.5 und 13 Patienten in der Gruppe der IABP befanden.

2.1.2 Randomisierung

Die Patienten wurden durch Randomisierung den beiden Therapieverfahren zugeteilt. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten wurde in dem jeweiligen Zentrum einer von 20 zugeklebten Umschlägen gezogen, die durch einen Computer generiert wurden und das entsprechende Therapieverfahren verwendet. Es wurde keine Schichtenbildung benutzt. Die Studie wurde in Rücksprache mit der Entwicklerfirma Impella AG (Aachen in Deutschland) geplant.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien – kardiogener Schock in Folge eines AMI - setzten sich aus folgenden Bausteinen zusammen:

1. Klinisch:

   a. Sys AP <90 mmHg und HF >90/min (oder höhergradige AV-Blockierung)

   ODER

   Katecholaminpflichtigkeit für die Aufrechterhaltung sys AP >90 mmHg

   b. Zeichen der Endorganhypoperfusion (kalte Extremitäten, reduzierte Urinproduktion)

   ODER

   Zeichen des linksventrikulären Pumpversagens (Killip 3 oder 4, siehe Anhang)

2. Hämodynamisch:

   a. EF <30% + LVEDP >20 mmHg

ODER

a. CI <2,2 L/min/m^2

b. PCWP >15 mmHg

3. AMI <48h

4. Schriftliche Einverständniserklärung, wenn Patient einwilligungsfähig

Die Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen, wenn eines der folgenden Ausschlusskriterien zutreffend war:

a. Reanimationsmaßnahmen >30 Minuten Dauer und/oder keine eigene Herzaktion

b. Obstruktive, hypertrophe Kardiomyopathie

c. Wandständiger Thrombus im linken Ventrikel

d. Patienten, die zum Randomisierungszeitpunkt schon eine IABP implantiert bekommen hatten

e. Mechanische Mitral- und/oder Aortenklappen- und/oder schwerwiegende Klappenstenose

f. Mechanische Ursache des kardiogenen Schocks wie Infarkt-VSD, akute Mitralinsuffizienz >II° oder Ruptur der freien Ventrikelwand; Schock in Folge von Volumenmangel

g. Rechtsherzversagen definiert als die Notwendigkeit der Verwendung eines rechtsventrikulären Kreislaufunterstützungssystems

h. Sepsis, die nicht mit Antibiotika beherrscht werden konnte

i. Hirnschädigung oder Verdacht auf Hirnschädigung

j. Chirurgisch unstillbare Blutung

k. Massive Lungenembolie

l. Bekannte Koagulopathie oder Heparinallergie

m. Aortenklappeninsuffizienz >II°

n. Alter >80 Jahre oder <18 Jahre

o. Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie

p. Schwangerschaft

2.1.4 Studienendpunkte

Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die hämodynamische Veränderung 30 Minuten nach der Implantation der Pumpe definiert. Als hämodynamische Veränderung wurde der Mittelwert des Cardiac-Index aller Patienten 30 Minuten nach der Implantation gegenüber dem Mittelwert des Cardiac-Index vor der Implantation definiert.

Sekundäre Endpunkte

1. Veränderungen der Hämodynamik im Verlauf

   Hierzu zählte eine Veränderung der Messwerte wie HF, SAP, MAP, DAP, CI, SVR, PAP, HZV, ZVD und PCWP unter allgemein anerkannter Katecholamin-Dosierung nach 24 Stunden und 48 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (prä-Implantation).

2. 30-Tage–Überleben

   30-Tage–Überleben wurde definiert als die Zeit bis zum Eintritt des Todes. Hierbei wurden jedoch lediglich die Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage (beginnend mit dem Zeitpunkt der Implantation) berücksichtigt.

3. Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)

   Hierunter war das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation gemeint.

   Unter den unerwünschten Ereignissen verstand man alle Veränderungen, die während der Studie auftraten und die einen negativen Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten hatten oder zusätzlicher Medikation oder Therapie bedurften, die in der Studie nicht vorgesehen waren. Diese Ereignisse konnten mit der Therapie im Zusammenhang stehen oder auch nicht.

Die Adverse Events ließen sich folgendermaßen klassifizieren:

- Kardial (Arrhythmien, AMI, etc.)

- Nicht-kardial: Blutungen, Hämolyse, Ischämien, Infektionen/Sepsis, größere Blutungen, cerebrovaskuläre Ereignisse, Multiorganversagen anhand des SOFA/MODS-Score nach 30 Tagen
- Geräteausfall oder Gerätefehlfunktionen (falls in der Folge ein unerwünschtes Ereignis auftrat)
- Ein „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ war jedes Ereignis, dass zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, bleibenden Schäden oder Tod führte

4. Verlauf der Laktatfreisetzung

   Bei diesem sekundären Endpunkt wurde die Veränderung des Laktats zu den Zeitpunkten 6h, 24h, 48h und 96h nach Implantation jeweils gegenüber dem Ausgangswert beobachtet

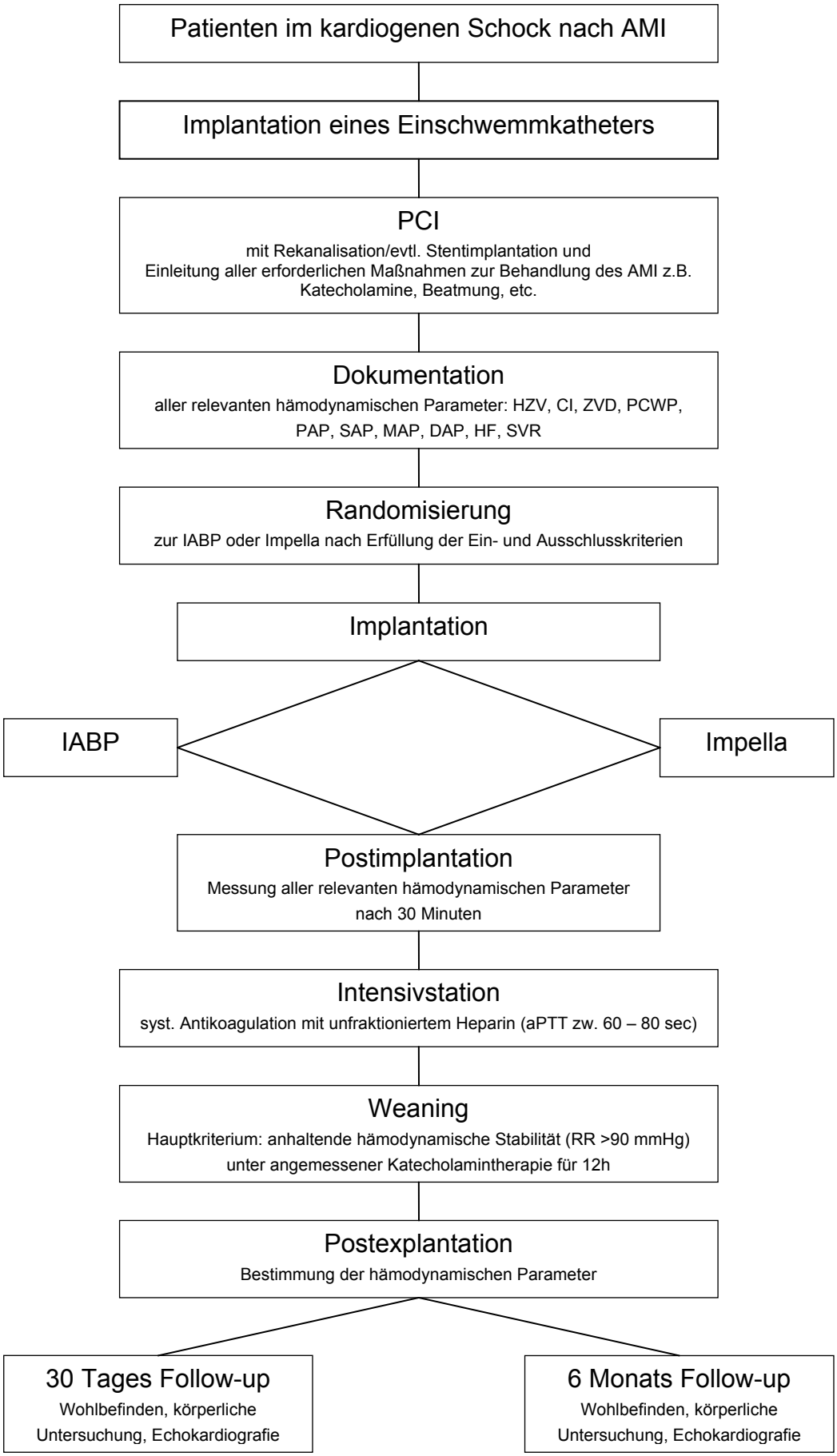
5. Auftreten von Hämolyse

   Hierzu wurde die Veränderung der Konzentration des freien Hämoglobins während der Liegedauer der Pumpen jeweils gegenüber dem Ausgangswert beobachtet

6. Verbrauch der therapeutisch notwendigen Katecholamindosis an Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin

   Hierbei wurde der Verbrauch an den Katecholaminen Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin zu den Zeitpunkten 6h, 24h, 48h und 96h post-Implantation gegenüber dem Ausgangswert (prä-Implantation) verfolgt.

2.2 Studienablauf



2.3 Einverständniserklärung und Votum der Ethikkommission

Wenn ein Patient die Einschlusskriterien erfüllte, wurde er über die Studieninhalte, die zwei Behandlungsformen und die möglichen Risiken informiert. Jeder Patient der einwilligungsfähig war, musste eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. Für Patienten, die nicht in der Lage waren in die Einverständniserklärung einzuwilligen, folgte die Einverständniserklärung den NIH/FDA (National Institute of Health / U.S. Food and Drug Administration) Leitlinien zur Notfallbehandlung. NIH/FDA sind Einrichtungen der amerikanischen Regierung, welche medizinische Forschung dahingehend überwachen, dass die Sicherheit und effiziente Behandlung des Patienten gewahrt bleibt. Im „Exemption of informed consent“ wird daher davon ausgegangen, dass der Patient in die für ihn notwendige Behandlung einwilligen würde, wenn er bei Bewusstsein wäre.

Das Studienprotokoll wurde den Ethikkommissionen im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und des Deutschen Herzzentrums München zur Überprüfung vorgelegt und im September 2004 genehmigt.

2.4 Erhebung der Messwerte

Hämodynamik: Gemessen wurde direkt vor und 30 Minuten nach der Implantation, anschließend während der Unterstützung alle 2h in den ersten 6h, danach alle 8h (auch nach der Explantation) bis zur Entfernung des für die Messungen notwendigen Einschwemmkatheters bzw. bis zur Entlassung von der Intensivstation:

- HZV, CI, ZVD, SAP, MAP, DAP, PCWP, PAP, HF, SVR; immer mit der jeweils aktuellen Katecholamindosierung

Zusätzlich wurden alle relevanten Ereignisse dokumentiert:

- Repositionierung
- Pumpenleistungsstufen, Pumpenfluss, Weaningversuche
- zusätzliche Unterstützungssysteme

Blutwerte: Gemessen wurde jeweils, wenn möglich vor Eintreten des Schocks, direkt vor der Implantation, anschließend 1h, 6h, 12h, 24h, 2 Tage, 3 Tage etc. nach der Implantation bis der Patient die Intensivstation verlassen hat:

- Laktat, NT-pro BNP, CK, CK-MB, freies Hämoglobin, Bilirubin gesamt
- alle anderen Blutwerte entsprechend der Routine auf Station

Medikation:

- Verlauf der Gabe inotroper Substanzen 1h vor Implantation, stündlich bis Stunde 6, dann alle 6 Stunden summarisch dokumentiert
- Blutprodukte
- Weitere studienrelevante Medikation

Die Erfassung der anamnestischen und allgemein klinischen, sowie der studienspezifischen Daten wurde mit Hilfe eines Tabellen-kalkulationsprogramms (Excel 2003, Microsoft Inc.) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem oben genannten Programm Excel und dem Statistikprogramm SPSS 12.0 (LEAD Technologies Inc.).

2.5 Statistische Auswertung

Der primäre Endpunkt der Studie war die hämodynamische Verbesserung des Cardiac-Index (im Vergleich zum Wert vor der Implantation), gemessen 30 Minuten nach der Implantation der jeweiligen Pumpe. Berechnet wurde hier das Delta des Cardiac-Index. Das „intention-to-treat“ Prinzip wurde bei Patienten angewendet, die den Zeitpunkt für die erste Messung nicht überlebten. Hier wurden einerseits ein „Null–Effekt“ des Gerätes und andererseits die schlechtesten Parameter für die Hämodynamik angenommen, die in der Gruppe auftraten. Nachdem nur ein Patient vor der Implantation verstarb (Impella Gruppe), war es für uns möglich den primären Endpunkt zu beurteilen, indem wir diesen Patienten mit den zwei oben genannten Methoden mit einbezogen, ohne dadurch statistische Unterschiede zu erzielen.

Zu den sekundären Endpunkten zählten die hämodynamischen Parameter, die während der ersten 6 Stunden alle 2 Stunden und danach alle 8 Stunden gemessen wurden und bestimmte Blutwerte. Die Messung der Parameter erfolgte bis zur Explantation der Pumpe bzw. bis zum Verlassen der Intensivstation. Der Verbrauch an Katecholaminen wurde ebenfalls dokumentiert. Weiterhin wurde die Gesamtmortalität nach 30 Tagen, gerätebezogene Komplikationen, wie Hämolyse, Blutungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Beinischämien, „Multiple-Organ-Dysfunction-Score“ (MODS) und „Sepsis-related-Organ-Failure-Assessment“ (SOFA) nach 30 Tagen mittels der MODS- und SOFA-Kriterien [53, 80] beobachtet. Eine Fallzahlabschätzung ergab, dass mit der Anzahl von 26 Patienten und einer signifikanten Erhöhung des Cardiac-Index von + 0.15 L/min bei Patienten mit der IABP gegenüber + 0.50 L/min bei Patienten mit der Impella LP 2.5, bei einem Signifikanzniveau von α <0,05, die Studie eine Power von 80% erzielt.

Die hämodynamischen Parameter (RR, PAP, RAP, PCWP, CI, CO, HF, SVR) wurden als Mittelwert und Standardabweichung ausgewertet. Zusätzlich wurde der CPI (Cardiac Power Index) als CI x MAP x 0.0022 [85] berechnet. Für Patienten, die die Unterstützung durch die Impella LP 2.5 erhielten, wurde die endogene Arbeit des linken Ventrikels als $CPI_{LV}=CPI_{total}-$

$CPI_{Impella}$ ausgewertet. $CPI_{Impella}$ basierte auf dem aktuellen Pumpenfluss des Gerätes. Die Patientendaten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD), kontinuierliche Variablen als Median und Interquartilrange (IQR, mit der 25. und 75. Perzentile), kategorische Variablen als Zahl und Prozentangabe (%). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem zweiseitigen T–Test, $\chi 2$–Test oder dem Fischer-Test für kategorische Daten, soweit erforderlich, getestet. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn ein zweiseitiger P–Wert von <0,05 vorlag.

Die Überlebenskurven wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 26 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 66 [IQR 57 - 71] Jahre und bestand hauptsächlich aus männlichen Patienten. Das Vorkommen der kardialen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypercholesterinämie) war in beiden Gruppen annähernd gleich. In jeder Gruppe gab es einen Patienten, der in der Vorgeschichte einen Herzinfarkt erlitten hatte. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei der Aufnahme betrug in der Gruppe der Impella 27% [IQR 20 - 39], in der Gruppe der IABP 28% [IQR 23 – 44]. 69% der Patienten hatten in der Impella-Gruppe eine kardiale Mehrgefäßerkrankung in der Anamnese, bei der IABP waren es 77%. Über die Hälfte der Patienten mussten vor der Randomisierung reanimiert werden, hatten Kammerflimmern oder ventrikuläre Tachykardien (Impella 11 (85%); IABP 9 (69%)). Die Zeit vom Beginn des Schmerzes bzw. plötzlichem Herzstillstand als klinisches Äquivalent bis zur Randomisierung betrug bei der Impella 4.5 [3.8-13.2] h, bei der IABP 5.0 [3.3-13.0] h. 92% der Patienten waren bei der Aufnahme beatmet.

Der niedrige pH-Wert (Impella 7.31 [7.21-7.42]; IABP 7.24 [7.18-7.37]) sowie das erhöhte Serum-Laktat (Impella 6.49 ± 4.56 mmol/l; IABP 6.40 ± 3.90 mmol/l) spiegelten die schlechte metabolische Situation der Patienten wider. Bezüglich der klinischen Charakteristika der beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2).

	Impella (n=13)	**IABP** (n=13)
Alter, Median [IQR], Jahre	**65** [57-71]	**67** [55-80]
Männlich, n (%)	**8** (62)	**11** (85)
Größe, Median [IQR], cm	**171** [167-176]	**175** [171-181]
Körpergewicht, Median [IQR], kg	**75** [70-85]	**80** [72-87]
Hypertonie, n (%)	**7** (54)	**9** (69)
Diabetes mellitus, n (%)	**5** (39)	**3** (23)
Raucher, n (%)	**8** (62)	**7** (54)
Hypercholesterinämie n (%)	**8** (62)	**7** (54)
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	**1** (8)	**1** (8)
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	**9** (69)	**10** (77)
Vorderwandinfarkt, n, (%)	**7** (54)	**8** (62)
LV-EF, Median [IQR], (%)	**27** [20-39]	**28** [23-44]
Beatmung bei Aufnahme, n (%)	**12** (92)	**12** (92)
Peak Kreatininkinase, Median [IQR], U/L	**3719** [295-8535]	**4150** [2275-9310]
CPR, VT oder VF vor Randomisierung, n (%)	**11** (85)	**9** (69)
Zeit vom Myokardinfarkt bis zur Randomisierung, Median [IQR], h	**4.5** [3.8-13.2]	**5.0** [3.3-13.0]
pH bei der Aufnahme, Median [IQR]	**7.31** [7.21-7.42]	**7.24** [7.18-7.37]
Urinausscheidung bei Aufnahme, Median [IQR], ml/h	**52** [28-90]	**35** [19-67]
Gabe von GP-IIb/IIIa-Antagonisten, n (%)	**3** (23)	**2** (15)
PCI, n (%)	**12** (92)	**12** (92)
TIMI-Fluss vor PCI		
0/1, n (%)	**7** (54)	**8** (62)
2/3, n (%)	**6** (46)	**5** (38)
TIMI-Fluss nach PCI		
3, n (%)	**12** (100)	**12** (92)
CABG zur Revaskularisation, n (%)	**0**	**1** (8)
Stenteinlage, n (%)	**9** (69)	**10** (77)
Katecholamine bei Aufnahme		
Adrenalin, n (%)	**9** (69)	**9** (69)
Arterenol, n (%)	**3** (23)	**3** (23)
Dopamin, n (%)	**3** (23)	**1** (8)
Dobutamin, n (%)	**2** (15)	**0**

Tabelle 2: Patienten Charakteristika

Die hämodynamischen Eigenschaften waren vor der Implantation in beiden Gruppen ähnlich. Wie durch die Einschlusskriterien zu erwarten war, befanden sich die Patienten bei der Aufnahme in einer instabilen Kreislaufsituation mit einem verminderten CI von 1.72 ± 0.51 L/min/m^2, einem verminderten MAP mit 75 ± 16 mmHg, einer erhöhten Herzfrequenz von 96 ± 24 min^{-1}, einem erhöhten PCWP mit 22 ± 7 mmHg und einem erhöhten SVR mit 1581 ± 593 dyn∗s∗cm^{-5}. Bei der Aufnahme benötigten 92% der IABP Patienten eine Kreislaufunterstützung durch Katecholamine, bei den Impella Patienten waren es 84%. 69% aller Patienten bekamen Adrenalin, 23% Arterenol, 16% Dopamin und 15% Dobutamin. 46% der Patienten hatten bei der Aufnahme mehr als ein Katecholamin gleichzeitig. Es gab auch hier keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3).

	Impella (n=13) **prä**	**IABP** (n=13) **prä**
CI (L/min/m^2)	**1.71** ± 0.45	**1.73** ± 0.59
CO (L/min)	**3.16** ± 0.77	**3.46** ± 1.46
MAP (mmHg)	**78** ± 16	**72** ± 17
SAP (mmHg)	**106** ± 22	**101** ± 23
DAP (mmHg)	**64** ± 15	**58** ± 14
Herzfrequenz (Schläge/min)	**95** ± 24	**97** ± 24
PCWP (mmHg)	**22** ± 8	**22** ± 7
RAP (mmHg)	**13** ± 7	**12** ± 6
mittlerer PAP (mmHg)	**28** ± 8	**28** ± 9
SVR (dyn*s*cm-5)	**1617** ± 385	**1546** ± 763

Tabelle 3: Hämodynamische Werte vor Implantation der Pumpen

Bei der Aufnahme zeigten sich in beiden Gruppen erhöhte Laktatwerte (6.45 ± 4.16 mmol/l) als Zeichen der Sauerstoffmangelversorgung und erhöhte NT-pro BNP–Werte (6321 ± 8726 ng/l) durch die Überlastung des Herzens. Erhöhte CK–Werte (Impella 887 ± 1000 U/l; IABP 1351 ± 2231 U/l) und CK–MB-Werte über 6% am CK–Wert, zeigten in beiden Gruppen die Schädigung des Herzmuskels an. Die Laborwerte vor der Implantation wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Tab. 4).

	Impella (n=13) **prä**	**IABP** (n=13) **prä**
Laktat (mmol/l)	**6.49** ± 4.56	**6.40** ± 3.90
NT-pro BNP (ng/l)	**4675** ± 7060	**7374** ± 10140
CK (U/l)	**887** ± 1000	**1351** ± 2231
CK-MB (U/l)	**91** ± 90	**155** ± 202
freies Hämoglobin (mg/dl)	**15.33** ± 9.15	**12.33** ± 11.18
Bilirubin gesamt (mg/dl)	**0.71** ± 0.43	**0.75** ± 0.48

Tabelle 4: Laborparameter vor Implantation

3.2 Studienintervention

Alle Patienten der Studie, bis auf einen in jeder Therapiegruppe, erhielten eine perkutane koronare Intervention (Tab. 2). Vor der Intervention war der TIMI-Fluss in beiden Gruppen ähnlich (Impella TIMI-Fluss 0/1 54%; IABP TIMI-Fluss 0/1 62%; Impella TIMI–Fluss 2/3 46%; IABP TIMI–Fluss 2/3 38%). Die PCI war in über 90% in beiden Gruppen erfolgreich, so dass wieder ein TIMI-Fluss von 3 (normale Perfusion der Koronarien) nachgewiesen werden konnte. Anschließend wurde die jeweilige Pumpe über die Arteria femoralis implantiert. Die Implantation der IABP war in allen Fällen erfolgreich, allerdings benötigte ein Patient aus dieser Gruppe im weiteren Verlauf eine koronare Bypassoperation. In der Gruppe der Patienten, die der Impella LP 2.5 zugewiesen wurden, starb ein Patient während der PCI noch bevor die Pumpe implantiert werden konnte. Für die Implantation der Impella LP 2.5 wurden 22 ± 9 Minuten gebraucht, für die Implantation der IABP 14 ± 8 Minuten (p=0,40). Somit war die durchschnittliche Implantationsdauer bei der Impella LP 2.5 etwas länger. Die jeweils implantierte Pumpe wurde nach der Implantation mit der höchsten Geschwindigkeit bzw. Triggerung gestartet und blieb für 30 Minuten bis zum Erreichen des primären Endpunktes unverändert. Ebenso wurde versucht die Dosis der Katecholamine für die ersten 30 Minuten beizubehalten, sowie jegliche Manipulationen am Patienten zu vermeiden, um eine möglichst vergleichbare Situation wie vor der Implantation zu erreichen.

3.3 Hämodynamische Effekte

Der primäre Endpunkt der Studie, der ΔCI, konnte bei 25 Patienten gemessen werden. Der Patient aus der Impella LP 2.5 Gruppe, der vor der erfolgreichen Implantation verstarb wurde, aufgrund des „intention–to–treat“ Prinzips, in die Analyse durch Annahme eines Null-Effektes mit einbezogen. Das hämodynamische Ergebnis aller 26 Patienten zeigt Tabelle 5, Tabelle 6 zeigt die Berechnung der Delta Werte. Die Werte sind angegeben in Mittelwert ± Standardabweichung.

	Impella (n=13) **prä**	**IABP** (n=13) **prä**	**Impella** (n=13) **post**	**IABP** (n=13) **post**	**p-Wert**
CI ($L/min/m^2$)	**1.71** ± 0.45	**1.73** ± 0.59	**2.20** ± 0.64	**1.84** ± 0.71	**0.18**
CO (L/min)	**3.16** ± 0.77	**3.46** ± 1.46	**4.12** ± 1.21	**3.67** ± 1.76	**0.48**
MAP (mmHg)	**78** ± 16	**72** ± 17	**87** ± 18	**71** ± 22	**0.062**
SAP (mmHg)	**106** ± 22	**101** ± 23	**110** ± 24	**97** ± 29	**0.20**
DAP (mmHg)	**64** ± 15	**58** ± 14	**74** ± 17	**50** ± 16	**0.001**
HF (Schläge/ min)	**95** ± 24	**97** ± 24	**103** ± 21	**99** ± 22	**0.68**
PCWP (mmHg)	**22** ± 8	**22** ± 7	**19** ± 5	**20** ± 6	**0.67**
RAP (mmHg)	**13** ± 7	**12** ± 6	**13** ± 3	**12** ± 5	**0.82**
mittlerer PAP (mmHg)	**28** ± 8	**28** ± 9	**28** ± 8	**30** ± 11	**0.73**
SVR (dyn*s*cm-5)	**1617** ± 385	**1546** ± 763	**1457** ± 467	**1333** ± 784	**0.63**

Tabelle 5: Hämodynamische Werte vor und nach der Implantation der Impella bzw. IABP; p–Wert für unabhängige Vergleiche der Werte für Impella und IABP nach Implantation

	Impella (n=13)	**IABP** (n=13)	**p-Wert**
ΔCI (L/min/m^2)	**0.49** ± 0.46	**0.11** ± 0.31	**0.02**
ΔCO (L/min)	**0.93** ± 0.89	**0.21** ± 0.63	**0.02**
ΔMAP (mmHg)	**9** ± 14	**-1** ± 16	**0.09**
ΔSAP (mmHg)	**4** ± 16	**-4** ± 18	**0.22**
ΔDAP (mmHg)	**9** ± 12	**-8** ± 13	**0.002**
ΔPCWP (mmHg)	**-3** ± 5	**-2** ± 3	**0.57**
ΔRAP (mmHg)	**-0.1** ± 6	**-0.2** ± 2	**0.96**
Δmittlerer PAP (mmHg)	**1** ± 8	**2** ± 6	**0.68**
ΔSVR (dyn*s*cm-5)	**-160** ± 248	**-212** ± 418	**0.70**
ΔHF (Schläge/ min)	**7** ± 16	**1** ± 15	**0.34**

Tabelle 6: Delta Werte der Hämodynamik für die Impella und IABP 30 Minuten nach der Implantation; p–Wert für unabhängige Vergleiche der Werte für Impella und IABP nach Implantation

30 Minuten nach der hämodynamischen Unterstützung ließ sich ein, im Vergleich zur IABP, höherer Wert des Cardiac-Index bei den Patienten feststellen, die eine Impella LP 2.5 implantiert bekamen (Impella 2,20 ± 0,64 L/min/m^2; IABP 1,84 ± 0,71 L/min/m^2; p=0,18). Bei der Berechnung von ΔCI zeigte sich ein signifikant höherer Anstieg mit der Impella LP 2.5 um ΔCI=0,49 ± 0,46 L/min/m^2, als bei den Patienten der IABP Gruppe mit einem ΔCI von 0,11 ± 0,31 L/min/m^2, p=0,02 (Tab. 6; Abb. 15).

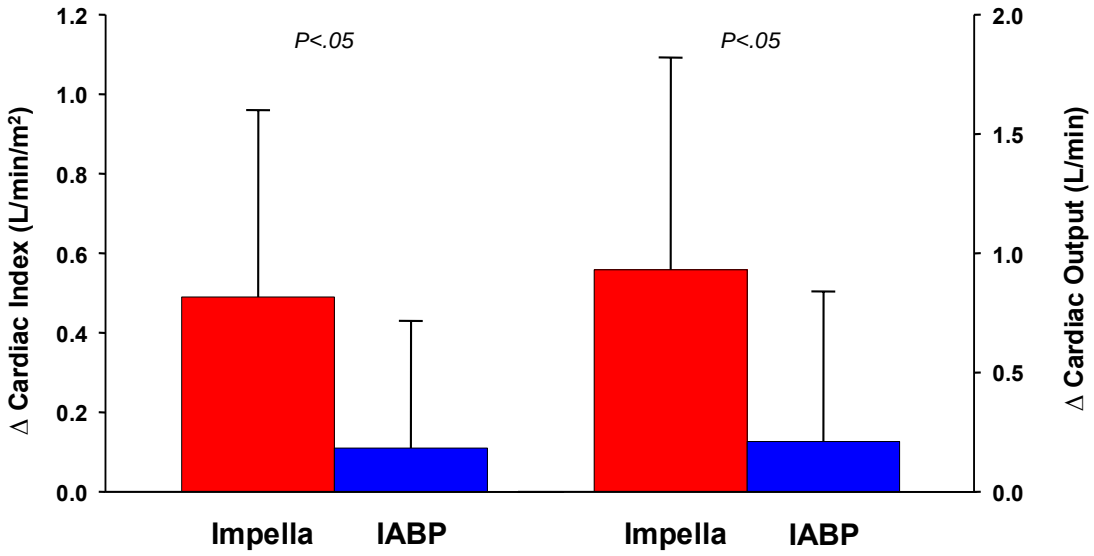


Abbildung 15: Änderung des Cardiac-Index und des Cardiac Output 30 Minuten nach Unterstützung mit der zugewiesenen Pumpe

Der anfängliche Vorteil der Impella LP 2.5 in Bezug auf den Cardiac-Index nahm innerhalb der ersten 24 Stunden ab, da der Cardiac-Index in beiden Gruppen anstieg. Nach vier Stunden betrug der Cardiac-Index bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 2,23 ± 0,58 L/min/m^2 und 2,25 ± 0,92 L/min/m^2 in der IABP Gruppe. Nach 30 Stunden lag der Cardiac-Index bei 2,51 ± 0,53 L/min/m^2 (Impella) beziehungsweise 2,40 ± 0,67 L/min/m^2 (IABP) (Abb. 16).

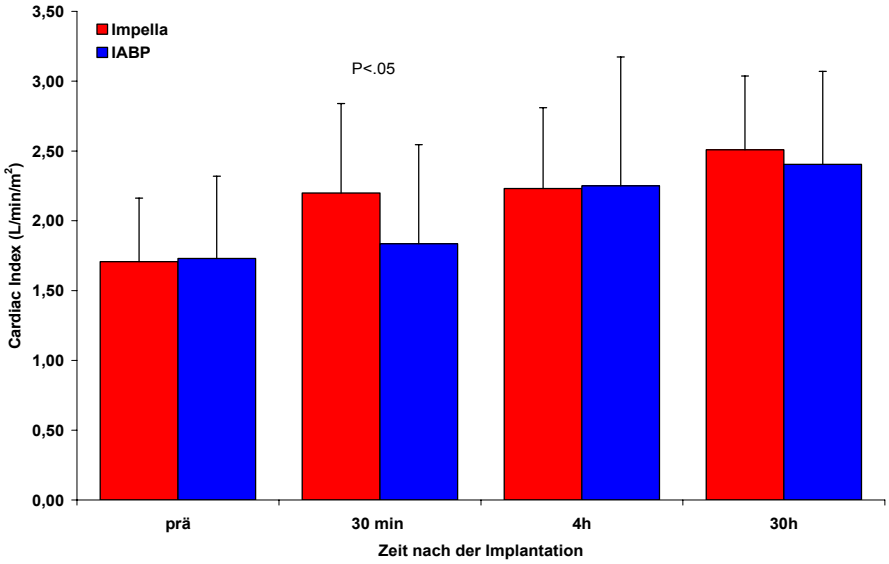


Abbildung 16: CI vor und bis 30h nach der Implantation

Beim mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) zeigte sich bei den Patienten der Impella LP 2.5 Gruppe eine Erhöhung um 9 ± 14 mmHg während in der IABP Gruppe der MAP mit -1 ± 16 mmHg (p=0,09) reduziert wurde. Der größte signifikante Unterschied konnte beim diastolischen arteriellen Blutdruck beobachtet werden. In der Gruppe der Impella LP 2.5 Studienpopulation stieg der diastolische arterielle Blutdruck um 9 ± 12 mmHg an, bei der Gruppe der mit der IABP behandelten Patienten fiel er um -8 ± 13 mmHg ab (p=0,002). Bei den anderen hämodynamischen Werten ließen sich nach den ersten 30 Minuten mit der jeweiligen Unterstützung keine weiteren signifikanten Unterschiede feststellen (Tab. 6).

Abbildung 17 zeigt die Entwicklung des Cardiac Power Index (CPI). Der Cardiac Power Index (CPI), der als Indikator für die Herzfunktion gilt [85], kann ebenso als Indikator für die Herzarbeit während der Erholung des

Herzens nach der Reperfusion dienen. Obwohl während der Unterstützung der beobachtete endogene Auswurf des linken Ventrikels bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 signifikant geringer war, war der gesamte CPI zu allen Zeitpunkten geringfügig höher als bei den Patienten mit der IABP, da die Impella Pumpe aktiv eine eingestellte zusätzliche Blutmenge förderte. Die durch die Impella bereitgestellte Unterstützung (der aktiv geförderte Blutfluss) nahm mit der Zeit ab. Der CPI stieg in beiden Studiengruppen schrittweise in den folgenden 30h nach der Implantation an. Auf der Abbildung 17 ist der Zeitverlauf des modifizierten Cardiac Power Index (CPI) nach der Implantation der Impella und der IABP dargestellt. Für die Patienten mit der Impella LP 2.5 ist der CPI als Summe aus der Arbeit des linken Ventrikels (CPI_{LV}; roter Balken) und dem Auswurf der Pumpe selbst ($CPI_{Impella}$; schwarzer Balken) dargestellt. Für die Patienten mit der IABP steht der blaue Balken. Das * markiert den P-Wert <0.05 zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu den spezifischen Zeitpunkten.

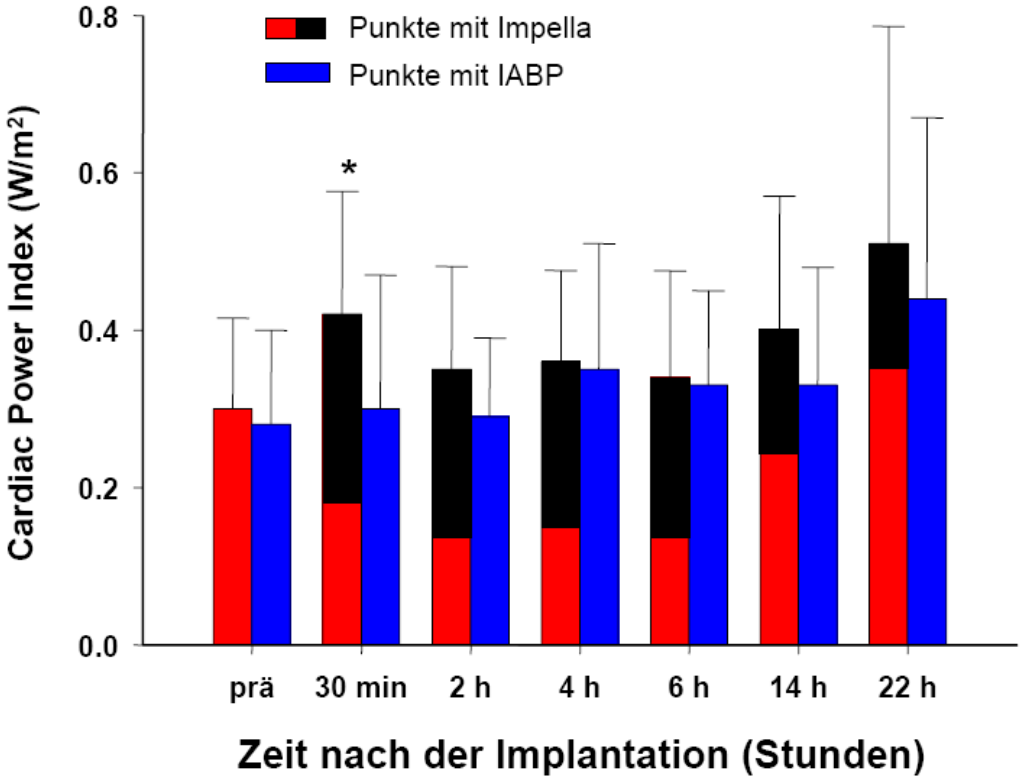


Abbildung 17: Cardiac Power Index

Während der ersten 48 Stunden war das Serum-Laktat bei den Patienten, die mit der Impella LP 2.5 behandelt wurden zu allen Zeitpunkten niedriger, erreichte aber dennoch keine statistische Signifikanz (Abb. 18). Der Bereich unter der Kurve lag für das Serum-Laktat bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 bei 123 ± 87 h*mmol/L verglichen mit 180 ± 147 h*mmol/L bei den Patienten mit der IABP (p=0,12).

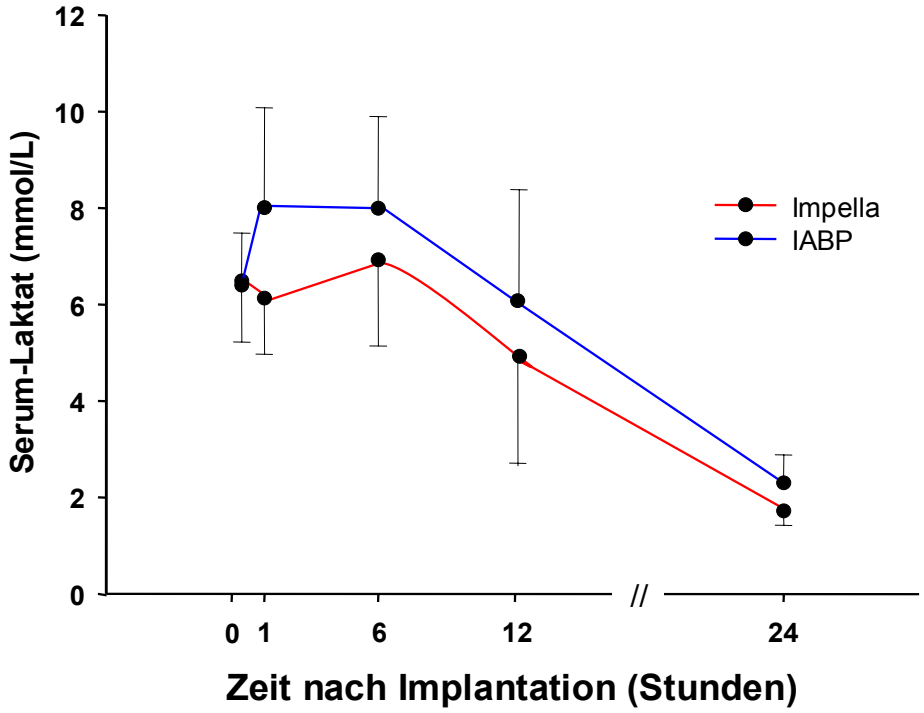


Abbildung 18: Zeitverlauf des Serum-Laktats nach der Implantation der Impella LP 2.5 und der IABP

Bei den anderen gemessenen Laborparametern, gab es bis auf das freie Hämoglobin keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tab. 7).

	Impella (n=13)	**IABP** (n=13)	**p-Wert**
ΔLactat (mmol/l)	**-0.28** ± 1.66	**1.61** ± 7.29	**0.53**
ΔNT-pro BNP (ng/l)	**836** ± 738	**1844** ± 3741	**0.36**
ΔCK (U/l)	**721** ± 1386	**1266** ± 1991	**0.43**
ΔCK-MB (U/l)	**65** ± 176	**257** ± 504	**0.21**
Δfreies Hämoglobin (mg/dl)	**48.64** ± 81.37	**-5.64** ± 10.64	**0.026**
ΔBilirubin, gesamt (mg/dl)	**0.06** ± 0.11	**0.15** ± 0.33	**0.40**

Tabelle 7: Delta Werte der Laborparameter 1h nach Implantation

Obwohl in den ersten zwei Stunden nach der Implantation bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 ein Trend zu einem geringeren Verbrauch an positiv inotropen Medikamenten sichtbar war, war die Gesamtdosis an Adrenalin in den ersten 24 Stunden in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Impella 7.1 mg/kg [0.8–13.5]; IABP 4.2 mg/kg [1.0–13.5]; p=0.63). Auch die durchschnittliche Zeitdauer, in der Katecholamine zur Kreislaufstabilisierung benötigt wurden, war in beiden Gruppen gleich (Impella 46h [7.4–67.0]; IABP 46h [19.5–83.8]). Die Dauer der Beatmung bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 (48h [6.7–147.8]) war deutlich kürzer als bei der Gruppe mit der IABP (98h [21.3–167.5] (p=0,15)).

3.4 Klinisches Ergebnis

Die Liegedauer der Pumpen war abhängig von der hämodynamischen Situation des Patienten und der Entscheidung des behandelnden Arztes. Die durchschnittliche Liegedauer der beiden Pumpen war sehr ähnlich und lag bei der Impella LP 2.5 bei 25 [6.0–41.0] Stunden, bei den Patienten mit einer IABP bei 23 [14.1–34.1] Stunden. Nach Ausschluss der Patienten, die während die Pumpen implantiert waren, verstarben (drei Patienten in jeder Gruppe), betrug die durchschnittliche Liegedauer bzw. Unterstützung bei der Impella LP 2.5 38 [21.8–41.1] Stunden gegenüber 23 [14.8–31.1] Stunden bei den Patienten mit der IABP (p=0.26).

Während der Beobachtungsdauer der Patienten waren keine technischen Fehler bei den Geräten, Blutungen oder Ischämien zu beobachten und keines der Unterstützungssysteme musste frühzeitig aufgrund von Komplikationen explantiert werden. Nach der Explantation gelang das Verschließen der Punktionsstelle durch manuelle Kompression bei allen Patienten mit der IABP und bei 12 Patienten mit der Impella LP 2.5. Ein Patient aus der Gruppe der Impella Patienten erlitt nach der Explantation eine akute Beinischämie, die durch einen chirurgischen Eingriff versorgt werden musste.

Ein vor Studienbeginn definierter zweiter Endpunkt war die Hämolyse, die anhand der Konzentration des freien Hämoglobins (fHb) in beiden Gruppen

während der Liegedauer der Pumpen abgeschätzt wurde. Es zeigte sich, dass die Konzentration des freien Hämoglobins bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 zu allen gemessenen Zeitpunkten in den ersten 12 Stunden signifikant höher war (mit einem Spitzenwert sechs Stunden nach der Implantation; Impella 83.84 ± 109.63 mg/dl; IABP 7.00 ± 5.41 mg/dl (p=0.024)) als bei den Patienten mit der IABP. Nach den ersten 12 Stunden gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen (Tab. 8, Abb. 19).

	Impella (n=13)	**IABP** (n=13)	**p-Wert**
freies Hämoglobin (mg/dl) nach 1h	**62.74** ± 77.94	**6.68** ± 5.07	**0.016**
freies Hämoglobin (mg/dl) nach 6h	**83.84** ± 109.63	**7.00** ± 5.41	**0.024**
freies Hämoglobin (mg/dl) nach 12h	**45.41** ± 47.57	**6.84** ± 6.12	**0.011**
freies Hämoglobin (mg/dl) nach 24h	**23.92** ± 31.21	**5.33** ± 3.86	**0.065**
freies Hämoglobin (mg/dl) nach 48h	**24.22** ± 43.18	**5.79** ± 3.94	**0.174**

Tabelle 8: freies Hämoglobin im Verlauf bis 48h nach Implantation

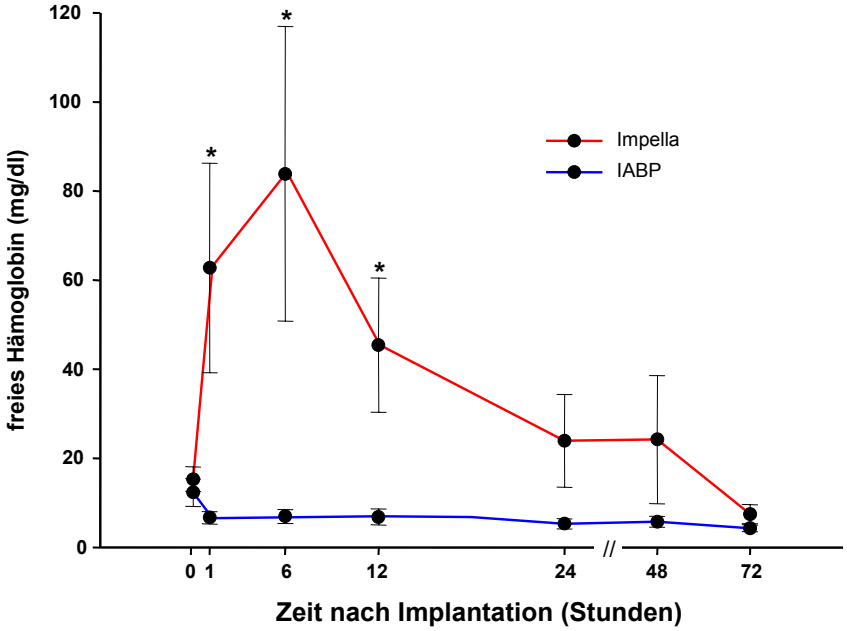


Abbildung 19: Zeitverlauf der Hämolyse bei Patienten mit der Impella LP 2.5 und der IABP

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation bekamen die Patienten mit der Impella LP 2.5 mehr Bluttransfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (RBC) und Fresh-Frozen-Plasma (FFP), als die Patienten mit der IABP (RBC: Impella 2.6 ± 2.7 Units; IABP 1.2 ± 1.9 Units, p=0.18; FFP: Impella 1.8 ± 2.5 Units; IABP: 1.0 ± 1.7 Units, p=0.39). Die Anzahl der verbrauchten Bluttransfusionen sind statistisch nicht signifikant gewesen. Kein Patient aus einer der beiden Gruppen benötigte eine Transfusion mit Thrombozyten. Bei keinem Patienten aus der Studienpopulation traten thromboembolische Komplikationen auf.

Der Multiple-Organ-Dysfunction-Score (MODS) und der Sepsis-related-Organ-Failure-Assessment-Score (SOFA) [53, 80] wurden berechnet, um eine Aussage über die Schwere der Organdysfunktion machen zu können. Bei Beginn der Studie vor der Implantation einer der beiden Pumpen gab es keine Unterschiede bei dem Multiple-Organ-Dysfunction-Score und dem Sepsis-related-Organ-Failure-Assessment-Score zwischen beiden Gruppen. Nach 30 Tagen haben sich MODS und SOFA in beiden Gruppen signifikant verbessert, wobei allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen untereinander festzustellen war. Auf den Abbildungen 20 und 21 sind die beiden Scores dargestellt. Die Summe der Punkte wurde vor Beginn der Studie, nach 30 Tagen und nach 6 Monaten berechnet.

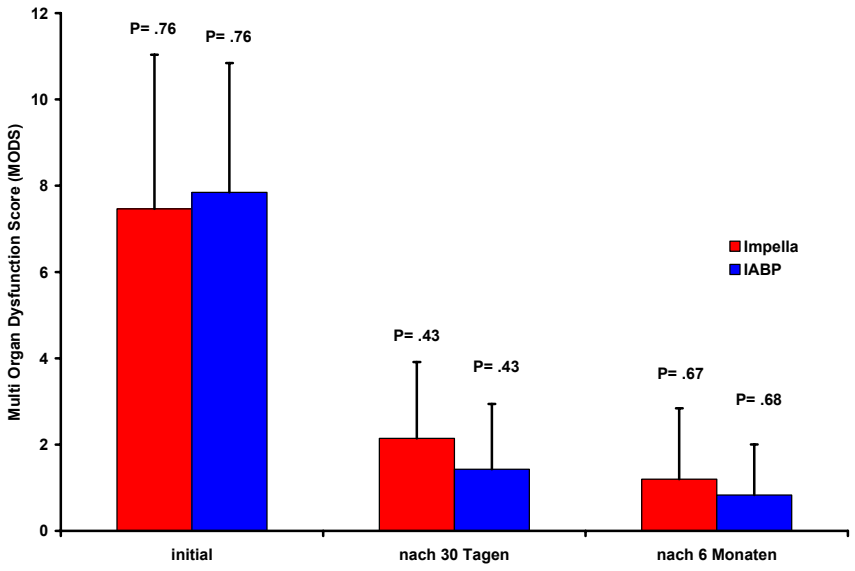


Abbildung 20: MODS (Multiple-Organ-Dysfunction-Score)

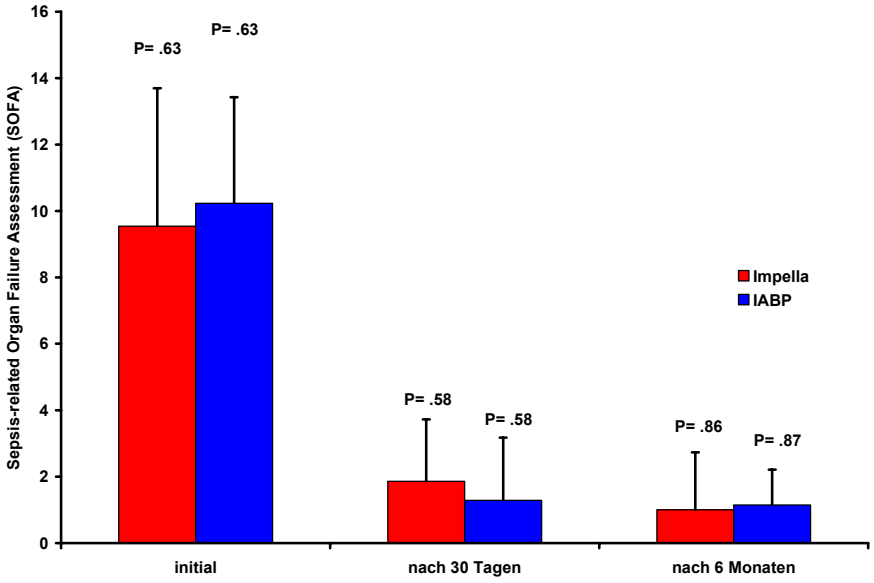


Abbildung 21: SOFA (Sepsis–related-Organ-Failure-Assessment)

Im Einzelnen bedeutete dies, dass nach 30 Tagen das durchschnittliche Serum-Kreatinin bei den Patienten mit der Impella bei 1.2 [1.0-2.0] mg/dl, bei den Patienten mit der IABP bei 0.8 [0.7-0.9] mg/dl (p=0.17) lag und das Serum-Bilirubin bei 0.9 [0.4-1.2] mg/dl bei den Patienten mit der Impella und bei 1.2 [1.0-1.5] mg/dl (p=0.35) bei den Patienten mit der IABP. Nach 6 Monaten lagen die Werte bei den Patienten mit der Impella für das Serum-Kreatinin bei 0.9 [0.9-4.1] mg/dl, bei der IABP bei 0.8 [0.6-1.1] mg/dl (p=0.20) und für das Serum-Bilirubin bei 1.1 [0.4-1.1] mg/dl für die Patienten mit der Impella und ebenfalls bei 1.1 [0.8-1.2] mg/dl (p=0.26) für die Patienten mit der IABP. Nach 30 Tagen lebten in beiden Gruppen jeweils noch sieben Patienten, wobei sechs Patienten aus der Impella Studienpopulation kein neurologisches Defizit (ermittelt mit Hilfe der Glasgow-Coma-Scale) aufwiesen, bei den Patienten der IABP Gruppe waren es 4 Patienten ohne neurologisches Defizit. Nach sechs Monaten lebten insgesamt noch 12 Patienten. In der Impella Gruppe waren es fünf Patienten, alle ohne neurologisches Defizit, in der IABP Gruppe 6 Patienten und ein Patient mit bleibenden neurologischen Defiziten (Abb. 22).

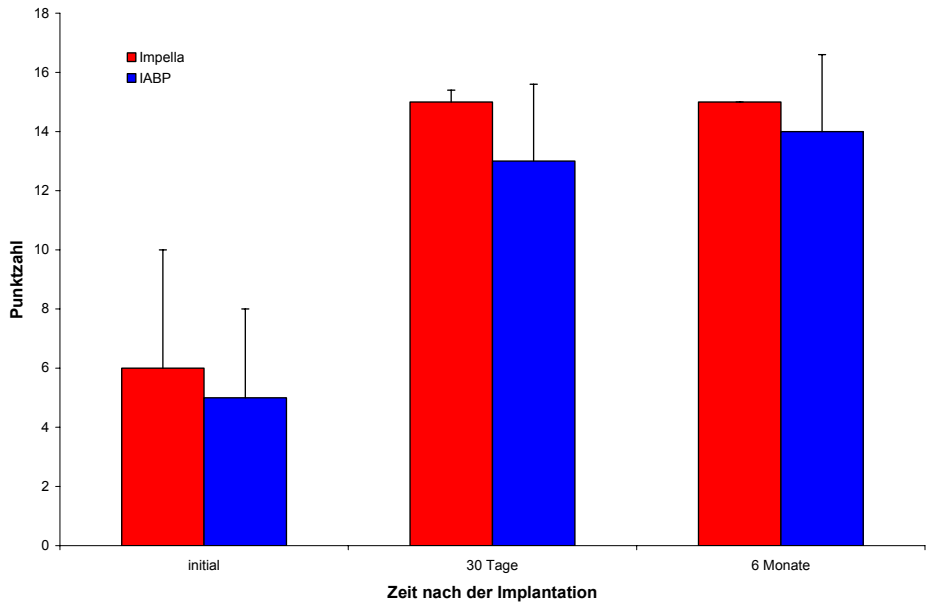


Abbildung 22: Glasgow-Coma-Scale initial, 30 Tage und 6 Monate nach Einschluss in die Studie

Die angiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion war bei beiden Gruppen zu Beginn der Studie vergleichsweise ähnlich (Tabelle 2). Bei der Entlassung konnte die Ejektionsfraktion bis auf einen Patienten in jeder Gruppe bestimmt werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 35 ± 17% in der Impella LP 2.5 Gruppe gegenüber 45 ± 17% in der IABP Gruppe (p=0.34).

Insgesamt verstarben sechs Patienten in jeder Gruppe innerhalb der ersten 30 Tage nach der Zuteilung zu einer der beiden Studiengruppen. Es ließ sich innerhalb der ersten 24 Stunden eine Frühmortalität von 20% in jeder Gruppe feststellen.

Im Gesamtüberleben nach einem Jahr zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Nach 360 Tagen lebten in beiden Gruppen noch jeweils fünf Patienten (Abb. 23).

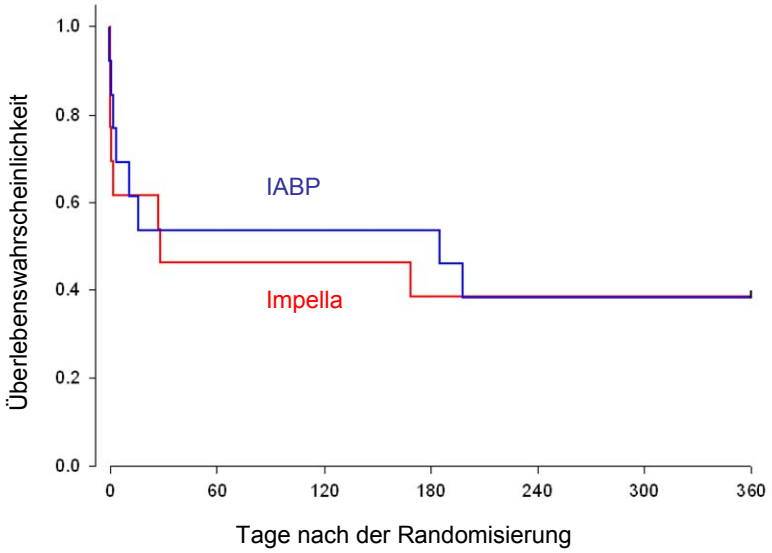


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Impella und IABP Gruppe nach 360 Tagen

4 Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisiert durchgeführte Studie, so dass die Auswahl der für die Studie geeigneten Patienten mit Hilfe von Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte. Dadurch sollte eine möglichst unbeeinflusste und nicht vorselektierte Patientenpopulation entstehen, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu verhindern. Dies zeigt sich anhand der ähnlichen Baseline–Charakteristika in den beiden Gruppen. Wie schon vorherige Studien zum Herzinfarkt bzw. kardiogenen Schock zeigten, war auch das Patientenkollektiv dieser Studie vorwiegend männlich und wies die entsprechenden Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus) für eine koronare Herzkrankheit auf [3, 4, 64]. Bei 73% der Patienten fand sich zusätzlich eine Mehrgefäßerkrankung der Koronarien in der Anamnese und die vorherrschende Lokalisation des akuten Herzinfarktes betraf das Versorgungsgebiet der Herzvorderwand. Insgesamt mussten 77% aller Patienten am Einsatzort reanimiert werden. Dies zeigt, dass es sich bei den Studienteilnehmern um schwerkranke Patienten handelte, deren Behandlung sehr komplex war. Daher benötigten 92% der Patienten vor Implantation der Pumpen bereits Katecholamine, um den Kreislauf aufrechtzuerhalten, davon erhielten 69% der Patienten Adrenalin. Für die schlechte metabolische Situation, wie sie üblicherweise bei einem akutem Herzinfarkt auftritt, sprachen der niedrige pH–Wert und das erhöhte Serum–Laktat [16]. Der Cardiac-Index und der mittlere arterielle Blutdruck waren entsprechend der Einschlusskriterien erniedrigt, die Herzfrequenz, der pulmonal–kapillare Verschlussdruck und der systemische Gefäßwiderstand durch das Schockgeschehen erhöht [5, 35, 37, 39]. Bei den Laborwerten fielen bei Aufnahme der Patienten das bereits oben erwähnte erhöhte Laktat, das erhöhte NT–pro BNP, die erhöhte CK und der CK-MB Wert auf.

Der Wert des NT–pro BNP eignet sich zur Bestimmung des Schweregrades der kardialen Funktionseinschränkung und war bei allen Patienten entsprechend erhöht. Zudem zeigte sich in Studien, dass das NT-pro BNP mit der Mortalität assoziiert ist (je höher, desto höher die Sterblichkeit) und die Höhe des Wertes des NT-pro BNP auch von der Effektivität der mikrovas-

kulären Reperfusion abhängig ist [8, 32, 68]. Signifikante Unterschiede ließen sich allerdings nicht feststellen. Die CK und das CK–MB, welches für die Schädigung des Herzmuskels spricht, waren erhöht und das CK–MB betrug mehr als 6% der Gesamt-CK.

Die Einschlusskriterien richteten sich nach klinischen und hämodynamischen Zeichen, wie sie nach der allgemeingültigen Definition des kardiogenen Schocks gültig sind. Dazu zählen z.B. ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg mit der Notwendigkeit der Katecholamingabe bzw. ein Abfall des Cardiac-Index auf unter 2,2 l/min/m^2 Körperoberfläche und ein Anstieg des pulmonal–kapillaren Verschlussdruckes auf über 15 mmHg. Diese Kriterien waren ebenso Grundlage vieler Studien zu diesem Thema [5, 35, 37, 39].

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war in beiden Gruppen erwartungsgemäß niedrig und lag bei ca. 28%. Dies entsprach ungefähr der mittleren Ejektionsfraktion des linken Ventrikels der Patienten im SHOCK-Register [36, 37]. Auch dieses Kriterium zählte zu den Einschlusskriterien. Picard et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Ejektionsfraktion mit der Prognose für das Überleben der Patienten korreliert. Bei einer Ejektionsfraktion von <28% kam es zu einer Mortalität von 72% der Patienten, bei einer Ejektionsfraktion >28% nur noch zu einer Mortalität von 46% [64]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer schnellen und effektiven Behandlung von Patienten nach akutem Herzinfarkt im kardiogenen Schock.

Die Zeit vom Beginn des Schmerzes bis zur Überprüfung der Einschlusskriterien und damit zur Randomisierung betrug durchschnittlich 4.8h. Im SHOCK–Trial [36] zeigte sich, dass die durchschnittliche Zeit vom Myokardinfarkt bis zum Eintreten des kardiogenen Schocks 5.5 [2.3-14.1] Stunden betrug. Anhand der Daten vom SHOCK–Register sieht man, dass die Patienten der gegenwärtigen Studie in einem optimalen Zeitrahmen behandelt wurden.

In dieser Studie wurde die Impella LP 2.5, eine auf einem Katheter basierende miniaturisierte rotierende Blutpumpe, die eine perkutane hämodynamische Unterstützung liefert, mit der IABP verglichen [31]. Im Allgemeinen ist bekannt, dass randomisierte klinische Studien die beste

Grundlage für die Beurteilung der Sicherheit, Durchführbarkeit und Effizienz neuer Behandlungsmethoden sind. Dennoch sind sie schwierig durchzuführen, da ein Großteil der Patienten im kardiogenen Schock zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht mehr in der Lage ist, sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zu geben [11]. In der hier bearbeiteten Studie waren zum Zeitpunkt der Aufnahme 92% der Patienten beatmet und sediert und somit nicht mehr in der Lage, ihr Einverständnis zur Studie zu geben. Daher erlaubte die Ethikkommission, die für die Erlaubnis zur Durchführung der Studie zuständig war, basierend auf den von der FDA erlassenen Regeln im Notfall („Exemption of informed consent“), die Behandlung der Patienten im Rahmen der Studie, ohne dass diese vorher eine Einverständniserklärung abgaben. Allerdings wurde als Bedingung von der FDA gefordert, dass die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten auf das für die Bewertung eines hämodynamischen Endpunktes Nötigste beschränkt wird. Die Gesamtmortalität durfte daher nicht als Endpunkt der Studie angestrebt werden. Daher war der primäre Endpunkt der Studie die hämodynamische Verbesserung des Cardiac–Index 30 Minuten nach der Implantation einer der beiden Pumpen. Das Zeitintervall für die Messung des primären Endpunktes wurde so lange wie möglich gewählt, um den erwarteten Effekt der zu untersuchenden Pumpe (Impella LP 2.5) zu demonstrieren und so kurz wie möglich, um einen Ausschluss einer signifikanten Menge an randomisierten Patienten durch die früh auftretende Mortalität zu vermeiden.

Alle Patienten der gegenwärtigen Studie, bis auf einen in jeder Gruppe, erhielten nach den heute gültigen Richtlinien und Empfehlungen sofort nach der Aufnahme eine perkutane koronare Intervention [7, 34, 36, 37, 46, 82]. Dabei war bei den meisten Patienten aus der Anamnese eine Mehrgefäßerkrankung bekannt. Bei 58% der Patienten ließ sich am Beginn der perkutanen koronaren Intervention nur ein TIMI–Fluss von 0/1 nachweisen. Die PCI konnte bis auf einen Patienten in jeder Gruppe erfolgreich durchgeführt werden, so dass ein TIMI–Fluss von 3 erreicht werden konnte. Studien wiesen nach, dass bei der Koronarangiographie das infarktbezogene Gefäß wiedereröffnet werden sollte, idealerweise mit einem TIMI–Fluss von 3, da sich ein Zusammenhang zwischen dem TIMI-Fluss und der Mortalität nachweisen ließ (66% 30–Tage-Überlebensrate bei einem

TIMI–Fluss von 3, 50% bei TIMI–Fluss von 2 und 0% bei TIMI–Fluss 0/1 im SHOCK–Trial Register [35], 65% Hospitalsüberleben bei einem TIMI–Fluss von 3 im Register der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK–Register) 35% bei TIMI–Fluss von 2 und 15% bei TIMI–Fluss von 0/1 [86]). Es wurde gezeigt, dass bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt mit frühzeitiger Revaskularisierung des Infarktgefäßes im Vergleich zu Patienten, die zunächst medikamentös stabilisiert und lysiert worden waren und erst im Verlauf eine perkutane koronare Intervention bekamen, eine deutlich bessere Überlebensrate im Kurzzeit- und Langzeitverlauf bis zu sechs Jahren nach dem akuten Geschehen aufwiesen [36]. Dies bewiesen die 2006 veröffentlichten Langzeitdaten aus dem SHOCK-Trial (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?) [36]. Diese Daten verdeutlichen die Wichtigkeit einer unverzügliche Revaskularisation und modernen Intensivversorgung bei Hochriskiopatienten. Aufgrund der vorhandenen Mehrgefäßerkrankung bekamen 73% der Patienten einen oder mehrere Stents implantiert.

Beide Pumpen, sowohl die Impella, als auch die IABP, konnten erfolgreich implantiert werden. Die Implantationsdauer war bei der IABP im Durchschnitt kürzer, was aber sicherlich mit der schon länger bekannten Methode zu tun hat. Da die Impella LP 2.5 ein relativ neu auf den Markt gekommenes linksventrikuläres Unterstützungssystem ist, bedarf es hier noch einer gewissen Einarbeitungszeit. In einer kleinen klinischen Studie, die 19 Patienten mit einer schweren linksventrikulären Dysfunktion einschloss, welche aber aufgrund der schlechten Kreislaufsituation nicht chirurgisch versorgt werden konnten, wurde die Impella erfolgreich während einer Hochrisiko–perkutanen koronaren Intervention getestet [31]. In der gegenwärtigen Studie erfolgte die Implantation der Impella allerdings erst nach erfolgreicher perkutaner koronarer Intervention und nicht, um den Patienten während der perkutanen koronaren Intervention zu stabilisieren.

In einem Tierversuch konnte eine Reduktion der Infarktgröße durch den Gebrauch der Impella LP 2.5 beim akuten Herzinfarkt nachgewiesen werden [59]. Dies ist wahrscheinlich sowohl auf eine Reduktion des kardialen meta-

bolischen Bedarfs durch die linksventrikuläre Entlastung des Herzens zurückzuführen, als auch auf eine Erhöhung des koronaren Blutflusses. Ebenso kommt es zu einem erhöhten Perfusionsdruck und einem verminderten linksventrikulären intramyokardialen Widerstand [66]. In der nicht randomisierten Pilotstudie (AMC MACH 2) konnten Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit einem hämodynamisch stabilen akuten STEMI gesammelt werden. Die Studie wurde durchgeführt, um die Sicherheit und Ausführbarkeit der Impella LP 2.5 begleitend während einer Hochrisiko–perkutanen koronaren Intervention bei 20 Patienten zu testen [72]. Verglichen zum routinemäßigen Einsatz mit einer IABP, zeigte die Studie eine anhaltende und bessere Erholung des linken Ventrikels. Eine anhaltende Erholung nach 30 Tagen konnte allerdings in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug bei Entlassung bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 35 ± 17% gegenüber 45 ± 17% in der IABP Gruppe (p=0.34). Somit war die Ejektionsfraktion bei den Patienten mit der IABP nach 30 Tagen um 10% besser.

Der Gebrauch der Impella LP 2.5 verbesserte den Cardiac-Index bzw. den Cardiac Output 30 Minuten nach der Implantation signifikant. Ebenso stieg der mittlere arterielle Blutdruck durch die Impella LP 2.5 signifikant an. Den diastolischen arteriellen Blutdruck konnte die intraaortale Ballon-gegenpulsation signifikant reduzieren. Die Erhöhung des Cardiac-Index und des mittleren arteriellen Blutdrucks spiegelt die kontinuierliche aktive Unterstützung des Blutflusses durch die Impella LP 2.5, der reduzierte diastolische arterielle Blutdruck die Unterstützung des Blutflusses durch die Deflation des Ballons der IABP wider. Der Cardiac-Index erholte sich allerdings im Verlauf der nächsten Stunden, so dass dann kein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pumpen mehr beobachtet werden konnte. Während der mittlere arterielle Blutdruck mit der Impella LP 2.5 (9 ± 14) mmHg wie oben beschrieben deutlich erhöht werden konnte, kam es bei der IABP (-1 ± 6) mmHg zu einer Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks. In Studien bzw. aktuellen Leitlinien wird im Schock ein mittlerer arterieller Blutdruck von mindestens 65 – 70 mmHg empfohlen [60, 70], da er als zuverlässigster Parameter für die Organdurchblutung dient und daher bei höheren Werten eine bessere Organdurchblutung gewährleistet

wird. Der systemische Gefäßwiderstand wurde mit der IABP mehr gesenkt als mit der Impella LP 2.5, wodurch die Arbeit für das Herzen erleichtert wurde.

Um eine getrennte Bewertung der hämodynamischen Arbeit, die auf der einen Seite durch das linksventrikuläre Unterstützungssystem (Impella LP 2.5), auf der anderen Seite vom linken Ventrikel des Patienten selbst geleistet wurde, ist der Cardiac Power Index berechnet worden. [23, 85]. Der Cardiac Power Index gilt als ein aussagekräftiger unabhängiger hämodynamischer Prädiktor für die Krankenhaussterblichkeit [23]. Je niedriger der Cardiac Power Index, desto höher ist die Sterblichkeit [26, 57]. Insgesamt war die endogene Herzarbeit der Patienten mit der Impella LP 2.5 zu allen Zeitpunkten während der Unterstützung signifikant geringer als bei den Patienten mit der IABP. Dies bedeutet, dass der linke Ventrikel bei den Patienten aus der Impella Gruppe deutlich weniger arbeiten musste, da die Pumpe aktiv zusätzlich Blut förderte und mehr Zeit zur Erholung hatte, als bei den Patienten mit der IABP. Die Summe aus der endogenen Herzarbeit und dem aktiven Blutfluss der Impella LP 2.5, war aber deutlich höher als bei den Patienten mit der IABP. Dies könnte der Beweis für die Erklärung sein, dass der gesamte kardiale Output der Patienten mit einer Impella LP 2.5 nicht bloß einfach eine Addition des Pumpenflusses und der endogenen Herzarbeit ist. Daraus lässt sich schließen, dass mit der Impella LP 2.5 dem geschädigten Herzen eine bessere Möglichkeit gegeben wird, sich zu erholen, da das Herz selbst weniger aktive Arbeit leisten muss und sich dadurch auch der Sauerstoffbedarf des myokardialen Gewebes verringert. Bei der IABP hingegen, wird das Blut mittels des Sogeffektes des Ballons weitergeleitet. Hierbei kann aber nur die Menge an Blut in den Körper weitergeleitet werden, die zuvor auch vom Herzen ausgeworfen wurde. Bei der Impella wird zusätzlich zum vom Herzen ausgeworfenen Blut ein vorher definiertes Blutvolumen ausgeworfen. Mit der Zeit wurde der aktive Blutfluss der Pumpe vom behandelnden Arzt reduziert und sowohl in der Impella, als auch in der IABP Gruppe stieg der Cardiac Power Index mit der Zeit an.

Das Serum–Laktat war in den ersten 48h bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 deutlich niedriger als bei den Patienten mit der IABP, obwohl kein signifikanter Unterschied vorlag. Möglicherweise ist die Erklärung hierfür eine durch die Impella hervorgerufene Verbesserung der Hämodynamik. Bei den restlichen Laborwerten ließen sich allerdings keine großen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen feststellen. Das NT–pro BNP stieg in beiden Fällen an und erholte sich nur allmählich, ebenso die CK und das CK–MB. Dies lässt sich zum einen auf die schwere Schädigung des Herzmuskels zurückführen und zum anderen eventuell auf die Manipulation am Herzen durch die perkutane koronare Intervention. Beide Werte erholten sich allmählich während des Aufenthaltes im Krankenhaus.

Wegen der aktiven Unterstützung durch die Impella LP 2.5 wurde nach der Implantation ein geringerer Verbrauch an positiv inotropen Substanzen und Vasopressoren erwartet. Auch wenn hier anfangs ein Trend zu einem geringeren Verbrauch sichtbar war, konnte kein signifikanter Unterschied weder im Gesamtverbrauch an positiv inotropen Substanzen oder Vasopressoren noch bei der Dauer der Gabe der Medikamente festgestellt werden. Die Dauer sowohl der pharmakologischen Unterstützung als auch der Unterstützung durch die Pumpen, nach Messung des primären Endpunktes, war Entscheidungssache des behandelnden Arztes. Dieser war jedoch dazu angehalten, den Patienten so früh wie möglich vom Gerät zu entwöhnen. Durchschnittlich lagen beide Pumpen 24h. Nach Ausschluss der 3 Patienten, die in jeder Gruppe mit liegender Pumpe verstarben, lag die Impella jedoch länger (38h) als die IABP (23h). Dieser Unterschied ist aber sicherlich auch durch die geringe Patientenanzahl bedingt, da ein größeres Kollektiv wesentlich weniger anfällig für Schwankungen in den einzelnen Gruppen ist. Bei der mittleren Beatmungsdauer zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten mit der Impella LP 2.5 mussten nur halb so lange beatmet werden, wie die Patienten mit der IABP (2 Tage gegenüber 4 Tagen). Dies könnte möglicherweise mit der Entlastung des linken Ventrikels durch die Impella LP 2.5 zusammenhängen [78].

In der Studie wurde auch die Sicherheit und Handhabung der neuen Pumpe Impella LP 2.5 untersucht. Der Gebrauch der Impella LP 2.5 war technisch bei allen Patienten möglich. Es gab keinen technischen Fehler während der Unterstützung und es kam zu keiner Zunahme an Blutungen, Beinischämien, Arrhythmien oder Infektionen. Beide Systeme sind als sicher und gut zu handhaben einzustufen. Lediglich bei einem Patienten aus der Studiengruppe der Impella LP 2.5 musste nach der Explantation ein chirurgischer Eingriff wegen einer plötzlich auftretenden Beinischämie durchgeführt werden.

Beim freien Hämoglobin, als Zeichen der Hämolyse, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Pumpen festgestellt werden. In den ersten 12 Stunden zeigte sich ein erhöhtes fHb bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 mit einem Peak sechs Stunden nach der Implantation. Dies kann durchaus mit der das Blut fördernden archimedischen Schraube zusammenhängen, welche möglicherweise Erythrozyten zerstört. Der Peak nach sechs Stunden zeigt aber auch, dass der Verlust der potentiell anfälligen Erythrozyten überwiegend in der ersten Phase der Unterstützung geschieht. Nach den ersten 12 Stunden glichen sich die Werte der beiden Gruppen wieder aneinander an. Daher war auch der Verbrauch an Eythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 nur geringfügig höher, als bei den Patienten mit der IABP.

Im kardiogenen Schock ist besonders eine schnelle Revaskularisation [46] und eine suffiziente Organperfusion wichtig, da sich ansonsten ein Multiorgandysfunktionssyndrom einstellen kann, welches für die weitere Prognose des Patienten bedeutend ist. Die beiden Organdysfunction Scores, der Multiple–Organ–Dysfunction-Score (MODS) und der Sepsis–related–Organ–Failure–Assessment-Score (SOFA), wurden zum Vergleich der beiden Gruppen herangezogen um das allgemeine Outcome der Patienten bewerten zu können [53, 80]. Wie erwartet, zeigten sich vor der Implantation keine wesentlichen Unterschiede. Nach 30 Tagen und 6 Monaten konnte ein deutlicher Trend zur Besserung in beiden Gruppen beobachtet werden. Die Erholung des geschädigten Gewebes durch Unterstützung einer der beiden Pumpen und die Verbesserung der Hämodynamik resultierte nach 30 Tagen

und 6 Monaten in beiden Gruppen in besseren Punktewerten in dem jeweiligen Score, allerdings ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Bei der Mortalität konnte aufgrund der geringen Fallzahl nur ein Trend sichtbar gemacht werden. Anderson et al. [4] konnten 1997 einen Trend in einer geringeren 30-Tages-Mortalität nach Implantation einer IABP feststellen. Andere Studien wiesen ebenso nach, dass die Mortalität in einzelnen Zentren mit zunehmender Einsatzhäufigkeit der IABP abnahm [20], jedoch ist eine Reduktion der Mortalität bisher noch nicht durch prospektiv randomisierte Studien belegt worden. Die aktuell gültigen internationalen Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften empfehlen dennoch den Einsatz der IABP, wenn keine medikamentöse Stabilisierung erreicht werden kann [5]. In dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Überleben nach 30 Tagen beobachtet werden. Innerhalb der ersten 24h ließ sich eine Frühmortalität von 20% in jeder Gruppe nachweisen. Dies zeigte eine Verbesserung der Mortalität im Gegensatz zu früheren Schockstudien [7, 24, 36, 37, 55]. Trotz der sofortigen Durchführung einer PCI, einer besseren supportiven Behandlung und dem Gebrauch der intraaortalen Ballongegenpulsation, bleiben die Todesraten bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt sehr hoch [24, 50, 86].

In der kürzlich beendeten TRIUMPH-Studie, die den Effekt des NOS–Inhibitors Tilarginin bei Patienten im kardiogenen Schock untersuchte, lag die 30–Tages-Mortalität bei 45% [3]. Ungefähr 20% der Patienten mit kardiogenem Schock, wie auch in der gegenwärtigen Studie, versterben innerhalb der ersten 24–48 Stunden [3, 86], meistens aufgrund des geringen kardialen Auswurfs und der, durch die Ischämie hervorgerufenen, herabgesetzten linksventrikulären Kontraktilität. An diesen Zahlen erkennt man, wie wichtig es ist, dass eine Möglichkeit geschaffen wird, mit der man eine hämodynamische Unterstützung des „stunned“ (durch die Ischämie geschädigten) Myokards erreicht. Dies soll vor allem die Zeit bis zur Erholung des linken Ventrikels überbrücken und eine klinische Stabilisation des Patienten sicherstellen. Größere linksventrikuläre Unterstützungssysteme, welche einer chirurgischen Implantation bedürfen, sind ein guter Ansatz und

bieten solch eine zusätzliche mechanische Unterstützung an. Allerdings wird ihr Nutzen in der klinischen Praxis durch die hohe Rate an unakzeptablen Komplikationen [17, 74] und der Notwendigkeit der chirurgischen Implantation [10], die in vielen primären PCI Zentren, also Zentren, die rund um die Uhr Herzkatheter durchführen können, nicht zur Verfügung steht, limitiert. Allerdings könnte im über 7 Tage andauernden Schock dennoch die Notwendigkeit bestehen, auf eine Pumpe umzustellen, die chirurgisch implantiert werden muss. Ebenso sind Informationen bezüglich gerätebezogener Komplikationen begrenzt und meistens von kleinen Studien abgeleitet.

Die Impella LP 2.5 bietet daher durch die Möglichkeit der perkutanen Intervention, die im Herzkatheter durchzuführen ist, und der geringen Komplikationsrate eine gute Alternative. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Impella LP 2.5 den Cardiac-Index und den mittleren arteriellen Blutdruck 30 Minuten nach Implantation signifikant erhöht. Dennoch bedarf es noch größerer Studien, um weitere Aussagen, vor allem bezüglich der Mortalität treffen zu können.

4.1 Limitationen

Eine große Beschränkung der Aussagekraft dieser Studie ist die geringe Anzahl an Patienten. Daher ist es nicht möglich gewesen, eine aussagekräftige Bewertung zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Mortalität zu treffen. Da die Vorschriften und Bestimmungen bei Studien, die Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt untersuchen, besonders streng sind, hat sich die Studie vor allem auf den Ersatzendpunkt, nämlich der Verbesserung der Hämodynamik fokussiert. Eine andere Einschränkung könnte die Wahl des Zeitpunktes der Messung des primären Endpunktes sein. Das Ziel war die Bewertung des primären Endpunkts zeitnah nach der Implantation der Pumpen, um eine Abnahme der Fallzahlen der Patienten durch die auftretende frühe Mortalität zu reduzieren und damit auch die negativen Effekte auf die statistische Auswertung zu minimieren. Dies könnte jedoch die Hochrechung der gegenwärtigen Ergebnisse auf

hämodynamische Werte, welche durch eine längerfristige Behandlung mit der Impella LP 2.5 entstehen könnten, erschweren.

Schließlich könnte die Unterstützung durch das Assist Device begrenzt sein. Die Impella LP 2.5 ist das kleinste linksventrikuläre Unterstützungssystem und hat den Vorteil des perkutanen Zugangswegs, aber sie ist limitiert durch den maximalen Pumpenfluss von 2.5 l/min. Dieser Pumpenfluss kann nicht in jedem Fall ausreichend sein, um die geschwächte kardiale Funktion zu kompensieren. Größere linksventrikuläre Unterstützungssysteme hätten für manche Studienpatienten eventuell die bessere Behandlungsmethode sein können [10, 58]. Daher ist es wichtig, dass zukünftige Studien versuchen, das für den Patienten initial am besten geeignete Unterstützungssystem und den optimalen Zeitpunkt für einen eventuell notwendigen Wechsel auf ein größeres, aber für Patienten im kardiogenen Schock invasiveres Gerät, zu evaluieren.

Letztendlich zeigt diese randomisierte Studie die Möglichkeiten und Sicherheit eines kompakten perkutanen linksventrikulären Herzunterstützungssystems auf, das bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt implantiert wurde. Die Impella LP 2.5 bietet eine effektive und erhöhte hämodynamische Unterstützung bei diesen Patienten, verglichen mit den Patienten, die mit der IABP behandelt wurden.

5 Zusammenfassung

Der kardiogene Schock nach akutem Myokardinfarkt ist heute, trotz vieler Neuerungen, immer noch mit einer hohen Letalität verbunden. Daher wurden neue Herzunterstützungssysteme entwickelt, die dem linken Ventrikel die Möglichkeit geben sollen, sich erholen zu können und das Herz in seiner Arbeit zu unterstützen.

Die Impella LP 2.5 ist ein solches linksventrikuläres Unterstützungssystem, das mit einem aktiven Fluss von 2.5 l/min den linken Ventrikel entlasten und die Hämodynamik verbessern soll. Der Vorteil der Pumpe ist der perkutane Zugangsweg, ohne dass ein für den Patienten in seinem Zustand noch zusätzlich belastender chirurgischer Eingriff notwendig ist. Das Ziel dieser durchgeführten randomisierten Studie war, das neue linksventrikuläre Unterstützungssystem, die Impella LP 2.5, in ihrer Handhabung, Sicherheit und Auswirkung auf die Hämodynamik bei Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt zu beurteilen. Zum Vergleich der Ergebnisse wurde eine zweite Gruppe mit einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) behandelt.

In die Studie wurden 26 Patienten eingeschlossen. Durch Randomisierung wurden jeweils 13 Patienten der Impella LP 2.5 zugewiesen und 13 der Behandlung mit der IABP. Als primärer Endpunkt wurde die Messung der Hämodynamik 30 Minuten nach der Implantation der beiden Pumpen gewählt, da ein primärer Endpunkt zum Vergleich der Mortalität, bei dieser Pilotstudie nicht möglich war.

In der Auswertung zeigte sich eine Verbesserung der Hämodynamik bei den Patienten, die mit der Impella LP 2.5 behandelt wurden. Der Cardiac-Index war nach 30 Minuten im Vergleich zum Zeitpunkt vor Einsatz der Pumpen bei der Impella LP 2.5 signifikant höher, als bei den Patienten mit der IABP (Impella: $\Delta CI=0{,}49 \pm 0{,}46$ L/min/m^2, IABP $\Delta CI=0{,}11 \pm 0{,}31$ L/min/m^2, $p=0{,}02$). Der mittlere arterielle Blutdruck erhöhte sich bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 deutlicher als bei der IABP (Impella: 9 ± 14 mmHg, IABP: 1 ± 16 mmHg ($p=0{,}09$)), der diastolische arterielle Blutdruck stieg bei der Impella LP 2.5 Gruppe um 9 ± 12 mmHg an und fiel bei der Gruppe der mit

der IABP behandelten Patienten um -8 ± 13 mmHg (p=0,002). Der Cardiac Power Index war zu allen Zeiten höher bei den Patienten mit der Impella, was durch den zusätzlichen Blutfluss der Pumpe bedingt ist.

Bei den Laborparametern zeigte sich ein niedrigeres Laktat in den ersten 48h bei den Patienten mit der Impella LP 2.5, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Das freie Hämoglobin als Parameter für die Hämolyse war bei den Patienten mit der Impella LP 2.5 in den ersten 12h signifikant erhöht, mit einem Peak bei sechs Stunden nach der Implantation, was sich durch eine geringfügig erhöhte Gabe an Blutprodukten äußerte. Bezüglich der Mortalität ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. In beiden Gruppen starben sechs Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Randomisierung. Nach einem Jahr lebten in beiden Gruppen noch 38% der Patienten (also 5 in jeder Gruppe). Bei der Implantation und Anwendung der Pumpen traten keine technischen Defekte oder Fehler auf, auch im Punkt Sicherheit zeigten sich keine Mängel und es wurden keine Komplikationen beobachtet.

Die Impella LP 2.5 ist ein sicher anzuwendendes linksventrikuläres Unterstützungssystem, das die Hämodynamik verbessert und sich gut implantieren lässt. Um aber aussagekräftigere Daten zu bekommen, muss das Gerät noch in größeren Studien untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. (1990) 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

2. (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet 343:311-322

3. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, Hochman JS (2007) Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. Jama 297:1657-1666

4. Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR, Jr., Col I, Stebbins AL, Bates ER, Stomel RJ, Granger CB, Topol EJ, Califf RM (1997) Use of intraaortic balloon counterpulsation in patients presenting with cardiogenic shock: observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology 30:708-715

5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP (2004) 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:E1-E211

6. Aymong ED, Ramanathan K, Buller CE (2007) Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. The Medical clinics of North America 91:701-712; xii

7. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS (2005) Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Jama 294:448-454

8. Ballotta A, Ranucci M, Kunkl A, El Baghdady H, Bossone E, Castelvecchio S, Frigiola A, Menicanti L, Di Donato M, Mehta RH N-terminal pro-brain natriuretic peptide and outcomes in patients undergoing surgical ventricular restoration. The American journal of cardiology 105:640-644

9. Bartling B, Holtz J, Darmer D (1998) Contribution of myocyte apoptosis to myocardial infarction? Basic research in cardiology 93:71-84

10. Baughman KL, Jarcho JA (2007) Bridge to life--cardiac mechanical support. The New England journal of medicine 357:846-849

11. Biros MH, Fish SS, Lewis RJ (1999) Implementing the Food and Drug Administration's final rule for waiver of informed consent in certain emergency research circumstances. Acad Emerg Med 6:1272-1282

12. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V (2008) Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. The New England journal of medicine 359:2651-2662

13. Bregman D, Kripke DC, Goetz RH (1970) The effect of synchronous unidirectional intra-aortic balloon pumping on hemodynamics and coronary blood flow in cardiogenic shock. Transactions - American Society for Artificial Internal Organs 16:439-446

14. Buckley MJ, Craver JM, Gold HK, Mundth ED, Daggett WM, Austen WG (1973) Intra-aortic balloon pump assist for cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. Circulation 48:III90-94

15. Buckley MJ, Leinbach RC, Kastor JA, Laird JD, Kantrowitz AR, Madras PN, Sanders CA, Austen WG (1970) Hemodynamic evaluation of intra-aortic balloon pumping in man. Circulation 41:II130-136

16. Burke AP, Virmani R (2007) Pathophysiology of acute myocardial infarction. The Medical clinics of North America 91:553-572; ix

17. Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW (2006) A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. American heart journal 152:469 e461-468

18. Califf RM, Bengtson JR (1994) Cardiogenic shock. The New England journal of medicine 330:1724-1730

19. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG (2002) 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

20. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, Peterson ED, Littrell KA, Every NR, Gibson CM, Hochman JS, Ohman EM, Cheeks M, Barron HV (2003) Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Circulation 108:951-957

21. Christenson JT, Badel P, Simonet F, Schmuziger M (1997) Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG. The Annals of thoracic surgery 64:1237-1244

22. Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M (1999) Optimal timing of preoperative intraaortic balloon pump support in high-risk coronary patients. The Annals of thoracic surgery 68:934-939

23. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, Krakover R, Vered Z (2003) The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. Eur J Heart Fail 5:443-451

24. Dauerman HL, Goldberg RJ, White K, Gore JM, Sadiq I, Gurfinkel E, Budaj A, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon J (2002) Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. The American journal of cardiology 90:838-842

25. Duvernoy CS, Bates ER (2005) Management of cardiogenic shock attributable to acute myocardial infarction in the reperfusion era. Journal of intensive care medicine 20:188-198

26. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G (2004) Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. Journal of the American College of Cardiology 44:340-348

27. Gillespie TA, Ambos HD, Sobel BE, Roberts R (1977) Effects of dobutamine in patients with acute myocardial infarction. The American journal of cardiology 39:588-594

28. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM (1999) Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. The New England journal of medicine 340:1162-1168

29. Goldstein RA, Passamani ER, Roberts R (1980) A comparison of digoxin and dobutamine in patients with acute infarction and cardiac failure. The New England journal of medicine 303:846-850

30. Gowda RM, Fox JT, Khan IA (2008) Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. International journal of cardiology 123:221-228

31. Henriques JP, Remmelink M, Baan J, Jr., van der Schaaf RJ, Vis MM, Koch KT, Scholten EW, de Mol BA, Tijssen JG, Piek JJ, de Winter RJ (2006) Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. The American journal of cardiology 97:990-992

32. Hickman PE, McGill DA, Talaulikar G, Hiremagalur B, Bromley J, Rahman A, Koerbin G, Southcott E, Potter JM (2009) Prognostic efficacy of cardiac biomarkers for mortality in dialysis patients. Internal medicine journal 39:812-818

33. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, Jacobs A, Slater J, Miller D, Wasserman H, et al. (1995) Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. Circulation 91:873-881

34. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T (2000) 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

35. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, McKinlay SM, Sanborn T, Col J, LeJemtel T (1999) SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. American heart journal 137:313-321

36. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD (2006) Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Jama 295:2511-2515

37. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. The New England journal of medicine 341:625-634

38. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH (2001) One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. Jama 285:190-192

39. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE (1999) Cardiogenic shock. Annals of internal medicine 131:47-59

40. Holman WL, Li Q, Kiefe CI, McGiffin DC, Peterson ED, Allman RM, Nielsen VG, Pacifico AD (2000) Prophylactic value of preincision intra-aortic balloon pump: analysis of a statewide experience. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 120:1112-1119

41. Holmes DR, Jr., Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, Califf RM, Berger PB, Topol EJ (1995) Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology 26:668-674

42. Holmes DR, Jr., Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, Vahanian A, Bates ER, Topol EJ (1999) Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. Circulation 100:2067-2073

43. Iakobishvili Z, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D (2005) Does current treatment of cardiogenic shock complicating the acute coronary syndromes comply with guidelines? American heart journal 149:98-103

44. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K (1991) Intraaortic balloon pumping as the postangioplasty strategy in acute myocardial infarction. American heart journal 122:385-389

45. Jacobs AK, French JK, Col J, Sleeper LA, Slater JN, Carnendran L, Boland J, Jiang X, LeJemtel T, Hochman JS (2000) Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK? Journal of the American College of Cardiology 36:1091-1096

46. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K (2006) Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). Circulation 113:2398-2405

47. Kantrowitz A (1990) Origins of intraaortic balloon pumping. The Annals of thoracic surgery 50:672-674

48. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL, Jr. (1968) Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. Jama 203:113-118

49. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, Donohue T, Siegel R, Segal J (1993) Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. Circulation 87:500-511

50. Klein LW, Shaw RE, Krone RJ, Brindis RG, Anderson HV, Block PC, McKay CR, Hewitt K, Weintraub WS (2005) Mortality after emergent percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction and usefulness of a mortality prediction model. The American journal of cardiology 96:35-41

51. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E (1998) Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. Circulation 97:1848-1867

52. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J (2003) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. European heart journal 24:258-265

53. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ (1995) Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Critical care medicine 23:1638-1652

54. Mavric Z, Zaputovic L, Zagar D, Matana A, Smokvina D (1991) Usefulness of blood lactate as a predictor of shock development in acute myocardial infarction. The American journal of cardiology 67:565-568

55. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L (2005) Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. Jama 293:437-446

56. Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H (1988) The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. The American journal of cardiology 62:347-351

57. Mendoza DD, Cooper HA, Panza JA (2007) Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. American heart journal 153:366-370

58. Meyns B, Dens J, Sergeant P, Herijgers P, Daenen W, Flameng W (2003) Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock - Impella support for cardiogenic shock. The Thoracic and cardiovascular surgeon 51:312-317

59. Meyns B, Stolinski J, Leunens V, Verbeken E, Flameng W (2003) Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. Journal of the American College of Cardiology 41:1087-1095

60. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L (2006) EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. European heart journal 27:2725-2736

61. O'Rourke MF, Norris RM, Campbell TJ, Chang VP, Sammel NL (1981) Randomized controlled trial of intraaortic balloon counterpulsation in early myocardial infarction with acute heart failure. The American journal of cardiology 47:815-820

62. Ohman EM, Califf RM, George BS, Quigley PJ, Kereiakes DJ, Harrelson-Woodlief L, Candela RJ, Flanagan C, Stack RS, Topol EJ (1991) The use of intraaortic balloon pumping as an adjunct to reperfusion therapy in acute myocardial infarction. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. American heart journal 121:895-901

63. Ohman EM, George BS, White CJ, Kern MJ, Gurbel PA, Freedman RJ, Lundergan C, Hartmann JR, Talley JD, Frey MJ, et al. (1994) Use of aortic counterpulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction. Results of a randomized trial. The Randomized IABP Study Group. Circulation 90:792-799

64. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS (2003) Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation 107:279-284

65. Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M (2004) [Cardiogenic shock: pathophysiology, clinics, therapeutical options and perspectives]. Der Internist 45:284-295

66. Remmelink M, Sjauw KD, Henriques JP, de Winter RJ, Koch KT, van der Schaaf RJ, Vis MM, Tijssen JG, Piek JJ, Baan J, Jr. (2007) Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics. Catheter Cardiovasc Interv 70:532-537

67. Reynolds HR, Hochman JS (2008) Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686-697

68. Rossetti E, Mariani M, Poli A, Palmerini T, Finazzi S, Lotzniker M, Sangiorgi D, De Servi S NT pro-B-type natriuretic peptide levels are related to microvascular reperfusion in patients undergoing direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md 11:359-364

69. Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T, Kantrowitz A (1973) Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. The New England journal of medicine 288:979-984

70. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. European heart journal 26:804-847

71. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J, Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP (2009) A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? European heart journal 30:459-468

72. Sjauw KD, Remmelink M, Baan J, Jr., Lam K, Engstrom AE, van der Schaaf RJ, Vis MM, Koch KT, van Straalen JP, Tijssen JG, de Mol BA, de Winter RJ, Piek JJ, Henriques JP (2008) Left ventricular unloading in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients is safe and feasible and provides acute and sustained left ventricular recovery. Journal of the American College of Cardiology 51:1044-1046

73. Talley JD, Ohman EM, Mark DB, George BS, Leimberger JD, Berdan LG, Davidson-Ray L, Rawert M, Lam LC, Phillips HR, Califf RM (1997) Economic implications of the prophylactic use of intraaortic balloon counterpulsation in the setting of acute myocardial infarction. The Randomized IABP Study Group. Intraaortic Balloon Pump. The American journal of cardiology 79:590-594

74. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G (2005) Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. European heart journal 26:1276-1283

75. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE (2008) Cardiogenic shock. Critical care medicine 36:S66-74

76. Torchiana DF, Hirsch G, Buckley MJ, Hahn C, Allyn JW, Akins CW, Drake JF, Newell JB, Austen WG (1997) Intraaortic balloon pumping for cardiac support: trends in practice and outcome, 1968 to 1995. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 113:758-764; discussion 764-759

77. Trost JC, Hillis LD (2006) Intra-aortic balloon counterpulsation. The American journal of cardiology 97:1391-1398

78. Valgimigli M, Steendijk P, Sianos G, Onderwater E, Serruys PW (2005) Left ventricular unloading and concomitant total cardiac output increase by the use of percutaneous Impella Recover LP 2.5 assist device during high-risk coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv 65:263-267

79. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. European heart journal 24:28-66

80. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive care medicine 22:707-710

81. Weiss AT, Engel S, Gotsman CJ, Shefer A, Hasin Y, Bitran D, Gotsman MS (1984) Regional and global left ventricular function during intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction shock. American heart journal 108:249-254

82. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, Wong CK, Stewart JT, Aylward PE, Wong SC, Hochman JS (2005) Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. Circulation 112:1992-2001

83. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR (1988) Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). Lancet 2:525-530

84. Williams M, Oz M, Mancini D (2001) Cardiac assist devices for end-stage heart failure. Heart disease (Hagerstown, Md 3:109-115

85. Williams SG, Cooke GA, Wright DJ, Parsons WJ, Riley RL, Marshall P, Tan LB (2001) Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. European heart journal 22:1496-1503

86. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL (2004) Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausarzte (ALKK). European heart journal 25:322-328

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des kardiogenen Schocks (modifiziert nach [18]) 10

Abbildung 2: Lage der IABP 16

Abbildung 3: IABP Katheter 16

Abbildung 4: Inflation und Deflation der IABP 17

Abbildung 5: Normale arterielle Druckkurve, arterielle Kurve bei liegender IABP 18

Abbildung 6: Größe der Impella 22

Abbildung 7: Impella LP 2.5 System-Komponenten 23

Abbildung 8: Impella-Katheter 24

Abbildung 9: Signalkurve des Ventrikels25

Abbildung 10: Signalkurve der Aorta 25

Abbildung 11: Platzierungsanzeige der Impella LP 2.5 26

Abbildung 12: Lage der Impella Pumpe 26

Abbildung 13: Impella LP 2.5 unter Durchleuchtung 27

Abbildung 14: Studiendesign 29

Abbildung 15: Änderung des Cardiac-Index und des Cardiac Output 30 Minuten nach Unterstützung mit der zugewiesenen Pumpe 44

Abbildung 16: CI vor und bis 30h nach der Implantation 45

Abbildung 17: Cardiac Power Index 46

Abbildung 18: Zeitverlauf des Serum-Laktats nach der Implantation der Impella LP 2.5 und der IABP 47

Abbildung 19: Zeitverlauf der Hämolyse bei Patienten mit der Impella LP 2.5 und der IABP 49

Abbildung 20: MODS (Multiple-Organ-Dysfunction-Score) 50

Abbildung 21: SOFA (Sepsis–related-Organ-Failure-Assessment) 51

Abbildung 22: Glasgow-Coma-Scale initial, 30 Tage und 6 Monate nach Einschluss in die Studie 52

Abbildung 23: Gesamtüberleben der Impella und IABP Gruppe nach 360 Tagen 53

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leistungsstufen Impella LP 2.5 24

Tabelle 2: Patienten Charakteristika 40

Tabelle 3: Hämodynamische Werte vor Implantation der Pumpen 41

Tabelle 4: Laborparameter vor Implantation 42

Tabelle 5: Hämodynamische Werte vor und nach der Implantation der Impella bzw. IABP; p–Wert für unabhängige Vergleiche der Werte für Impella und IABP nach Implantation 43

Tabelle 6: Delta Werte der Hämodynamik für die Impella und IABP 30 Minuten nach der Implantation; p–Wert für unabhängige Vergleiche der Werte für Impella und IABP nach Implantation 44

Tabelle 7: Delta Werte der Laborparameter 1h nach Implantation 47

Tabelle 8: freies Hämoglobin im Verlauf von 48h nach Implantation 49

9 Quellenverzeichnis

Die Abbildungen 2–13 stammen von den Internetseiten www.abiomed.com und www.datascope.com, Stand 23.02.2008

10 Anhang

10.1 Killip-Klassifikation

Die Killip-Klassifikation dient zur Risikoabschätzung bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Personen mit einer niedrigen Killip-Klasse haben ein geringeres Risiko, in den nächsten 30 Tagen zu versterben.

Killip-Klasse I - keine Zeichen der Herzinsuffizienz.

Killip-Klasse II - feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, dritter Herzton oder Jugularvenenstauung

Killip-Klasse III - Lungenödem

Killip-Klasse IV - Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose).

10.2 TIMI Klassifikation

Der TIMI-Fluss (Thrombolysis in Myocardial Infarction) wird mittels Koronarangiographie bestimmt und erlaubt eine grobe Abschätzung der Prognose nach akutem Myokardinfarkt. Die Einteilung ist wie folgt:

TIMI-Fluß 0:	keine Perfusion
TIMI-Fluß 1:	geringe Perfusion
TIMI-Fluß 2:	partielle Perfusion
TIMI-Fluß 3:	normale Perfusion

11 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Melchior Seyfarth, für seine umfassende Betreuung, Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung dieser Doktorarbeit.