

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

**Prognostischer Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf Patienten mit
kardiogenem Schock**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Marinela Ruka

aus

Albanien 1990

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Der kardiogene Schock	3
1.1.1 Epidemiologie	3
1.1.2 Definition	3
1.1.3 Ätiologie des kardiogenen Schocks	5
1.1.4 Pathophysiologie	6
1.2 Diagnostik des kardiogenen Schocks	8
1.2.1 Herzkatheterdiagnostik	9
1.2.2 Labordiagnostik	9
1.2.3 Echokardiographie	9
1.3 Therapie	10
1.3.1 Revaskularisation	10
1.3.2 Medikamentöse Therapie	10
1.3.3 Mechanische Unterstützung	11
1.3.4 Therapie einer bestehenden Organdysfunktion	12
1.4 Risikostratifizierung	13
1.4.1 Risikoscores	13
1.4.2 Stellenwert der Echokardiographie	14
1.4.3 Stellenwert der nachgewiesenen Trikuspidalklappeninsuffizienz	14
1.5 Fragestellung der Dissertation	16
2 MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Einschlusskriterien	18
2.3 Ausschlusskriterien	19
2.4 Erhobene Daten	20
2.5 Subgruppendefinition	21
2.6 Primärer Endpunkt	22
2.7 Sekundäre Endpunkte	23
2.8 Statistische Methoden	23

3	ERGEBNISSE	25
3.1	Studienpopulation	25
3.2	Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation	26
3.3	Primärer Endpunkt	30
3.4	Sekundäre Endpunkte	32
3.5	Subgruppenanalyse	32
4	DISKUSSION	37
4.1	Diskussion der Fragestellung	37
4.2	Diskussion des Studiendesigns	38
4.3	Diskussion der statistischen Methoden	40
4.4	Diskussion der Ergebnisse	41
4.5	Studienlimitierungen	48
4.6	Schlussfolgerung	50
5	ZUSAMMENFASSUNG	51
6	LITERATURVERZEICHNIS	52
7	DANKSAGUNG	67
8	CURRICULUM VITAE	68
9	EIGENE PUBLIKATIONEN	69
9.1	Im Rahmen der Arbeit erfolgten nachstehende Veröffentlichungen	69
9.2	Weitere Publikationen	69

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: Klinische und hämodynamische Kriterien des kardiogenen Schocks	5
Tabelle 2: Ätiologie des kardiogenen Schocks	6
Tabelle 3: Klassifikation der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	19
Tabelle 4: Echokardiographische Kriterien für die Einstufung des Schweregrads der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	19
Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten; metrische Daten als Mittelwert mit Standardabweichung; kategoriale Daten als Anzahl der Patienten	27
Tabelle 6: Schockbezogene Daten, Follow-up-Daten und Endpunkte.....	29
Tabelle 7: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für die Gesamtkohorte	31
Tabelle 8: Multivariate Cox-Regression für mittelgradige/hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.	31
Tabelle 9: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für Patienten mit und ohne Myokardinfarkt.....	34
Tabelle 10: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für beatmete und nicht beatmete Patienten	35

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Klinisches Bild des kardiogenen Schocks	4
Abbildung 2: Die Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Nach dem initialen Auslöser tritt eine systemische inflammatorische Reaktion auf, gefolgt von der Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Vasodilatation	8
Abbildung 3: Ätiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz, unterteilt in drei Gruppen, in primäre, sekundäre und isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz	15
Abbildung 4: Flussdiagramm des Einschlussprozesses von Patienten mit kardiogenem Schock und Trikuspidalklappeninsuffizienz	25
Abbildung 5: Verteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Prozent, unterteilt in leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°), mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°), hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI III°)	26
Abbildung 6: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, geschichtet nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°), mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°) und hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI III°) auf die 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock.....	32
Abbildung 7: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, eingeteilt nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°) und mittelgradiger bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°/TI III°) bei Patienten mit kardiogenem Schock und akutem Myokardinfarkt (AMI) (rechte Seite) im Vergleich zu Patienten ohne AMI (linke Seite).	33

Abbildung 8: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, eingeteilt nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°) und mittelgradiger bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°/TI III°), auf die 30-Tage-Gesamtmortalität beatmeter Patienten (rechte Seite) im Vergleich zu nicht beatmeten (linke Seite) Patienten mit kardiogenem Schock.36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ADHF	Akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHA	American Heart Association
AKIN	Acute Kidney Injury Network Stadium
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body-Mass-Index
CHE	Cholinesterase
CK-MB	Kreatinkinase-Muscle/Brain
CS	Kardiogener Schock
ECLS	Extrakorporale Lebenserhaltung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
GCS	Glasgow Coma Scale
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IHCA	In Hospital Cardiac Arrest
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LV	Linksventrikuläre
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid

OHCA	Out of Hospital Cardiac Arrest
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PH	Pulmonale Hypertonie
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
RAAS-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROSC	Return Of Spontaneous Circulation
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TAPSE	Tricuspid Anulare Plane Systolic Excursion
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VA-ECMO	Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung
VCI	Vena Cava Inferior
VTI	Velocity Time Integral

1 EINLEITUNG

1.1 Der kardiogene Schock

1.1.1 Epidemiologie

Der kardiogene Schock (CS) ist die extremste Form der akuten Herzinsuffizienz und bleibt trotz Fortschritten in der medizinischen Versorgung eine klinische Herausforderung. Zunächst zeigte sich die Krankenhausmortalität rückläufig und sank von 60–90 % im Jahr 1997 auf 40–50 % im Jahr 2004 ¹⁻³, was primär auf die verbesserte Verfügbarkeit der Herzkatheterdiagnostik zurückzuführen ist. Seitdem verbleibt die durchschnittliche Mortalität auf einem konstant hohen Niveau. ⁴

Die Inzidenz des kardiogenen Schocks ist aufgrund der demographischen Entwicklung zunehmend. So liegt die jährliche Inzidenz in Deutschland bei 51,7 Fällen pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz bei 14–16 %. ⁵ Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt ca. 70 Jahre, und zwei Drittel der Patienten sind männlich. ^{6, 7}

1.1.2 Definition

Das Syndrom des kardiogenen Schocks basiert auf einer Beeinträchtigung der kardialen Auswurfleistung und/oder einer diastolischen Dysfunktion mit Beeinträchtigung der ventrikulären Füllung. ⁸ Dies führt sowohl zu einer systemischen Hypotension (Vorwärtsversagen) als auch zu einem Rückwärtsversagen mit pulmonalvenöser Stauung und Lungenödem. ⁹ Die Folge hieraus ist eine verminderte Perfusion und Mikroziirkulationsstörung mit folgender Hypoxie des Gewebes. Hierdurch wird der Sauerstoffbedarf des Organismus im Ruhezustand nicht mehr gedeckt und es kommt zu einer ischämischen Stoffwechsellage mit konsekutivem Multiorganversagen. ^{10, 11}

Dieser Status der Hypoperfusion kann in der frühen Phase des kardiogenen Schocks, aber auch erst mehrere Stunden nach Einsetzen einer Hypotension auftreten. Dies ist von der Schwere des kardiogenen Schocks sowie den zugrundeliegenden körperlichen Voraussetzungen abhängig. Historisch gesehen basierte die Definition des kardiogenen Schocks auf der Messung des Herzindex, der weniger als 2,2 l/min/m² betragen musste, sowie auf dem Vorliegen einer fortschreitenden Laktatazidose mit Laktatwerten von etwa 4,0 mmol/l. ¹²

Aufgrund methodischer Probleme in der klinischen Routine mit eingeschränkter Praktikabilität wurde die Definition um klinische Parameter erweitert. ¹² So lässt sich der

Zustand des kardiogenen Schocks indirekt über den klinischen Zustand des Patienten herleiten. Wegen der verminderten Herzauswurfleistung kommt es zum einen zu einer peripheren Hypotension mit kalten, schlecht perfundierten Extremitäten, zum anderen zu einem Rückstau des Blutes in den pulmonalvenösen Kreislauf mit konsekutiver Erhöhung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) und einer pulmonalvenösen Stauung. In **Abbildung 1** wird veranschaulicht, wie anhand der Aufzeichnung des klinischen Zustands des betroffenen Patienten Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Herzindex und den PCWP gezogen werden können.

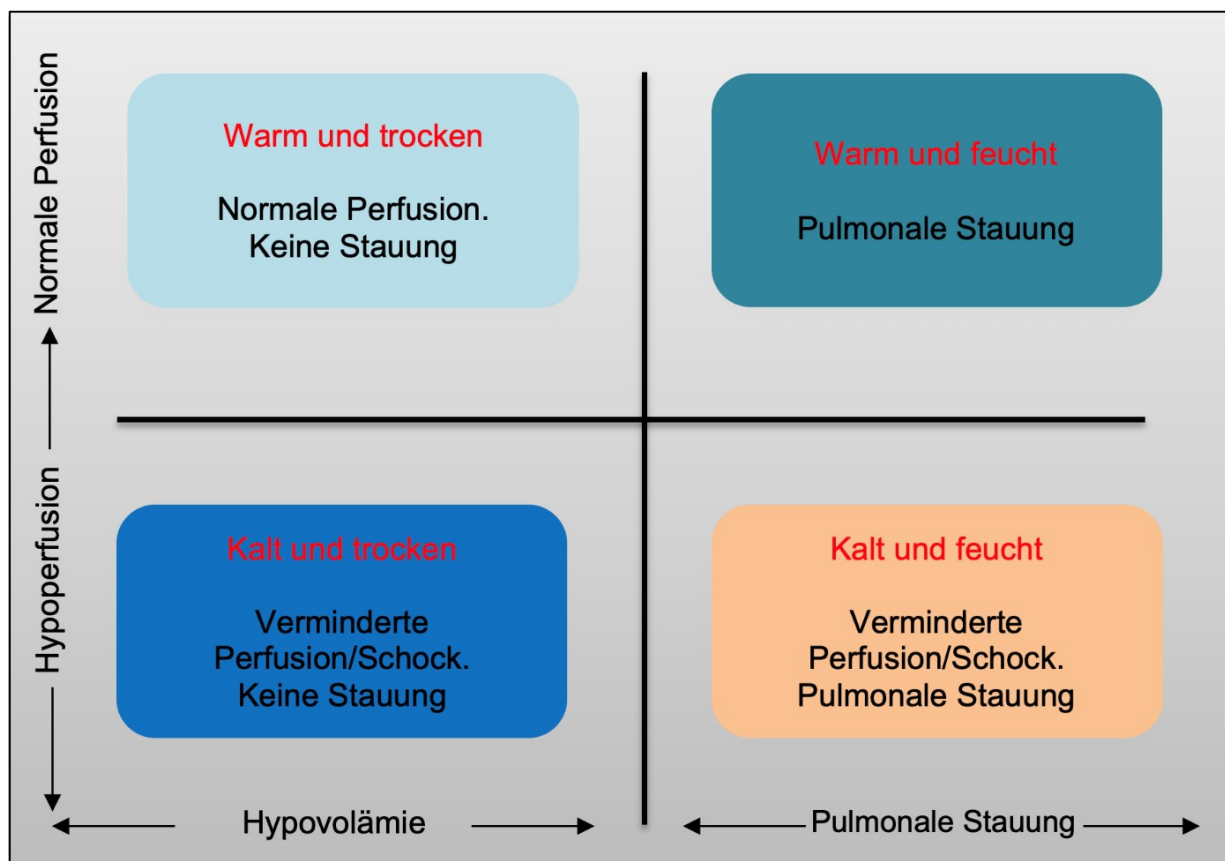


Abbildung 1: Klinisches Bild des kardiogenen Schocks. ¹³

Die aktuelle Definition des kardiogenen Schocks der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) beinhaltet somit neben hämodynamischen auch klinische und laborchemische Kriterien. Diese sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Tabelle 1: Klinische und hämodynamische Kriterien des kardiogenen Schocks.¹³

Hypotension > 30 min	Evidenz und klinische Symptome für:		Kardiogene Ursachen
A	B Gewebehypoperfusion mit mind. einem der folgenden Kriterien	C Erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck	D
Systolischer arterieller Druck <90 mmHg für > 30 min oder Bedarf an Vasopressoren zur Aufrechterhaltung des systolischen Blutdrucks > 90 mmHg	Zyanose, kaltschweißige Extremitäten Oligurie, Anurie mit Urinausscheidung < 30 ml/h Arterieller Laktat > 2mmol/l Veränderter mentaler Status	Lungenstauung bestätigt durch - Klinische Untersuchung oder - Röntgenaufnahme des Thorax PCWP abgeleitet von - Pulmonalarterie Katheterisierung oder - Doppler Echokardiographie (Verzögerungszeit der mitralen E-Welle < 130 ms) LVEDP > 20 mmHg	LVEF < 40 % in - Linksventrikulographie oder - Echokardiographie Mechanische Ursache - Akute schwere Mitralsuffizienz - Ruptur des Mitrallapparats - Hochgradiges Vitium - Ventrikelseptumruptur Schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion Tachyarrhythmie Bradyarrhythmie

LVEDP, Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PCWP, Lungenkapillärer Verschlussdruck

1.1.3 Ätiologie des kardiogenen Schocks

Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist mit ca. 44 % die akute Myokardischämie im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts (AMI).⁶ Durch die flächendeckende Verfügbarkeit von Herzkatheterlaboren konnte der Anteil der Patienten mit kardiogenem Schock nach AMI zwar reduziert werden, dennoch entwickeln immer noch 10 % der Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und ca. 2,5 % der Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) einen kardiogenen Schock.^{1, 14} Bei einem Großteil dieser Patienten tritt der Schockzustand innerhalb der ersten 24 Stunden auf; bei 46,6 % der Patienten mit einer Latenz von sechs Stunden nach Symptombeginn.¹⁵

Ein späteres Auftreten kann auf einen Reinfarkt, eine ausgeprägte Infarktausdehnung oder eine mechanische Komplikation zurückzuführen sein.¹⁶

Während der Anteil der Fälle von kardiogenen Schocks angesichts eines AMI im Laufe der Zeit auf etwa 30 % gesunken ist, hat der Anteil der Fälle aufgrund anderer Ursachen stetig zugenommen.¹⁴ Neben der akuten Myokardischämie kommen differenti-aldiagnostisch ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien, ausgeprägte Klappen-

erkrankungen, eine akute Rechtsherzinsuffizienz, Perikarderkrankungen sowie toxische und metabolische Ursachen in Frage. Mögliche zugrundeliegende Ursachen, die zur Entstehung eines kardiogenen Schocks beitragen können, sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Tabelle 2: Ätiologie des kardiogenen Schocks. ¹⁷

Linksventrikuläres Pumpversagen	Arrhythmien	Klappen- oder mechanische Dysfunktion	Rechtsherzinsuffizienz	Perikarderkrankung und chemotherapeutische, toxische, metabolische Ursachen
Akuter Myokardinfarkt	Vorhofflimmern oder Flattern	Aorteninsuffizienz- akute bakterielle Endokarditis	Rechtsherzinsuffizienz	Herzbeuteltamponade
Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie		Mechanische Herzklappendysfunktion oder Thrombose	Akuter Myokardinfarkt	Pericarditis constrictiva
Myokarditis			Myokarditis	
Myokardkontusion			Postkardiotomie	
Peripartale Kardiomyopathie			Progressive Kardiomyopathie	
Septische Kardiomyopathie	Ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation	Mitralinsuffizienz - Myokardischämie oder -infarkt	Lungenembolie	Calciumantagonisten
Stresskardiomyopathie (Takotsubo)		Progressive Mitralstenose	Septische Kardiomyopathie	Adrenerge Rezeptorantagonisten
Ventrikuläre Ausflussobstruktion		Progressive Aortenstenose		
	Bradykardie oder Herzblock	Ventrikelseptumdefekt oder freie Wandruptur	Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie	Schilddrüsenerkrankungen

1.1.4 Pathophysiologie

Das Verständnis der komplexen Pathophysiologie des kardiogenen Schocks hat sich in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt. Die zentrale pathophysiologische Störung im Rahmen eines kardiogenen Schocks ist ein vermindertes Herzzeitvolumen. ⁸ Ursächlich ist zumeist eine linksventrikuläre (LV) Funktionsstörung. Zudem kann auch eine rechtsventrikuläre Beeinträchtigung vorliegen, was jedoch seltener vorkommt. ¹³

Das verminderte Herzzeitvolumen führt zu einer systemischen Hypoperfusion mit einem konsekutiven Missverhältnis zwischen der bereitgestellten Blutversorgung und dem Perfusions- und Oxygenierungsbedarf der Endorgane. Die Folge ist eine systemische ischämische Stoffwechsellage.

Durch das reduzierte Herzzeitvolumen und die progressive diastolische Dysfunktion kommt es zu einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Die Folge dessen ist ein erhöhter PCWP mit Entwicklung eines Lungenödems. Dies führt

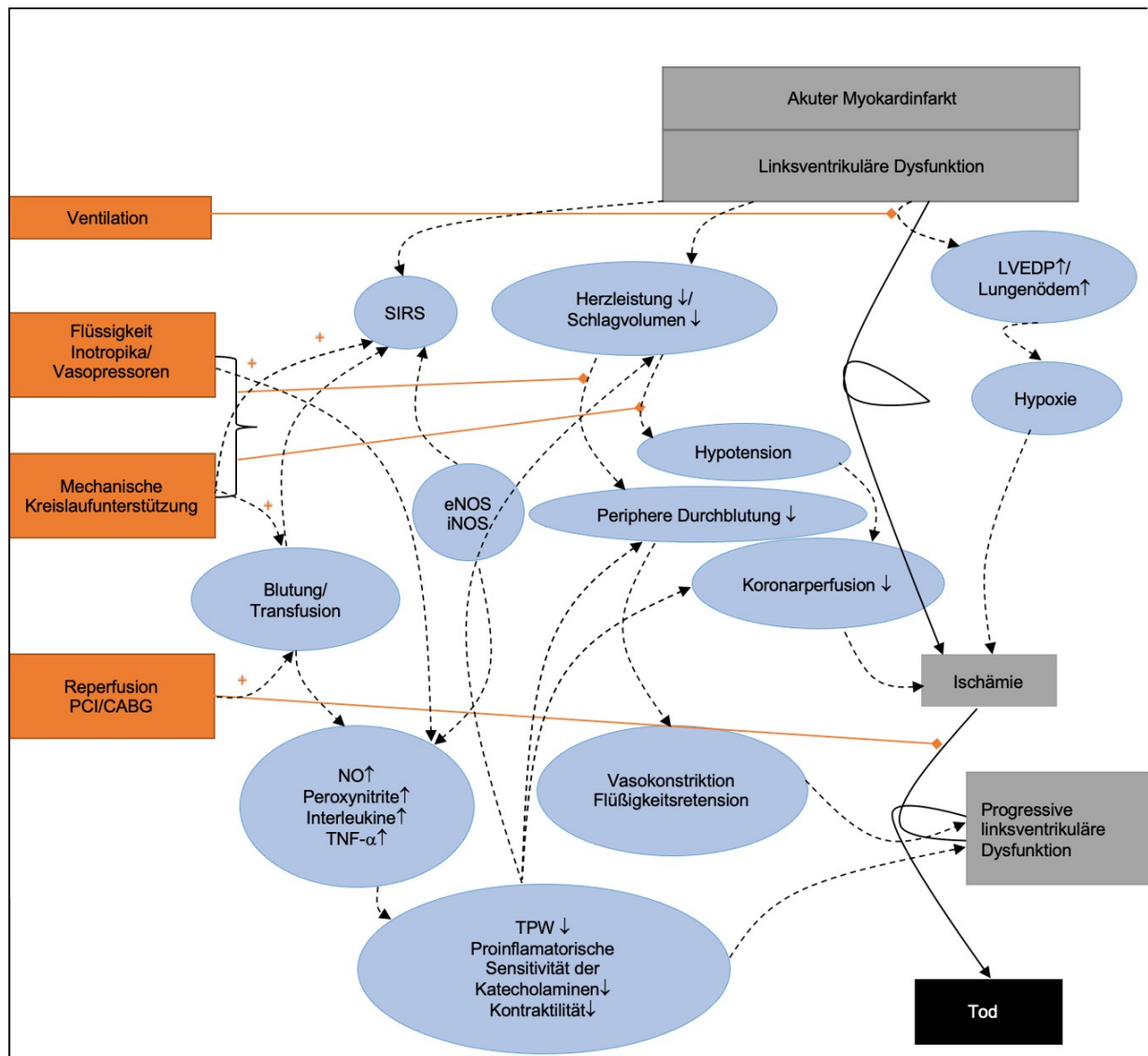
zu einer schlechteren Oxygenierung und verschlechtert somit die ohnehin schon vorhandene systemische und insbesondere myokardiale ischämische Stoffwechsellage.

Durch eine renale Hypoperfusion wird zudem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und die tubuläre Natriumreabsorption erhöht. Infolgedessen wird Flüssigkeit im tubulären System rückresorbiert und eine Vasokonstriktion gefördert. Somit steigt das intravasale Blutvolumen und die Vor- und Nachlast des Herzens erhöht.

Neben der Aktivierung des RAAS führt die Hypotension auch zu einer Aktivierung des Sympathikus mit Ausschüttung von Katecholaminen. Hierdurch wird kompensatorisch die Herzfrequenz erhöht, um so das Herzzeitvolumen zu steigern. Mittelfristig führt dies allerdings zu einer verkürzten Diastole und damit zu einer verminderten Perfusion der Koronararterien, die in dieser Phase des Herzzyklus perfundiert werden.^{18, 19} Insofern wird die Kontraktilität des Myokards weiter beeinträchtigt. Durch die erhöhten endogenen Katecholamine entwickelt sich zudem ein proarrhythmogenes Milieu und die Nachlast wird kurzfristig durch eine periphere Vasokonstriktion weiter gesteigert.²⁰

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kontraktilität abnimmt, die Nachlast und die Volumenbelastung zunehmen und der LVEDP weiter ansteigt.¹⁸

Im weiteren Verlauf entsteht aufgrund der zunehmenden systemischen ischämischen Stoffwechsellage eine Mikrozirkulationsstörung. Hierdurch werden Entzündungsmediatoren wie Zytokine und das Komplementsystem aktiviert, die eine Produktion von Stickoxid induzieren. Folglich entsteht ein systemisches inflammatorisches Syndrom, das durch eine Vasodilatation zu einer verstärkten Hypotension führt. Außerdem haben Stickoxide neben einer direkten kardiotoxischen Wirkung auch eine negative Wirkung auf die Inotropie des Herzens.^{16, 17} Das Ergebnis der Hypotonie und Hypoperfusion sind eine Laktatazidose und eine Hypoxämie, die den nun entstandenen Teufelskreis fördern, da eine schwere Azidose die Wirksamkeit endogener und exogener Katecholamine verringert. Falls dieser Kreis weder medikamentös noch mechanisch unterbrochen wird, führt dies unausweichlich zum Tod.^{16, 17}



CABG, Koronararterielle Bypass Operation; eNOS, Endotheliale Stickstoffmonoxid Synthese; iNOS, Induzierbare NO-Synthese; LVEDP, Linksventrikulärer enddiastolischer Druck; NO, Stickstoffmonoxid; PCI, Perkutane Koronarintervention; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; TPW, Totaler peripherer Widerstand; TNF- α , Tumornekrosefaktor.

Abbildung 2: Die Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Nach dem initialen Auslöser tritt eine systemische inflammatorische Reaktion auf, gefolgt von der Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Vasodilatation.¹⁶

1.2 Diagnostik des kardiogenen Schocks

In der Diagnostik des kardiogenen Schocks spielen Anamnese, klinische Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG) und vor allem die Echokardiographie sowie die Herzkatheteruntersuchung eine entscheidende Rolle.

Im günstigsten Fall wird die Verdachtsdiagnose kardiogener Schock im Falle eines initialen Schockgeschehens bereits vom Rettungsdienst in der Prähospitalphase gestellt. Die erste Untersuchung, die im Rettungswagen durchgeführt werden sollte, ist das Schreiben eines EKGs. Hiermit kann ein STEMI als Ursache eines Schockgeschehens diagnostiziert werden.²¹

1.2.1 Herzkatheterdiagnostik

Die Koronarangiographie stellt den Goldstandard in der Diagnose der koronaren Herzkrankung dar. Beim kardiogenen Schock infolge eines akuten Myokardinfarktes mit Linksherzversagen, der häufigsten Ursache des kardiogenen Schocks, besteht die Indikation zur umgehenden Akut-Koronarangiographie in Interventionsbereitschaft als lebensrettende Maßnahme.²² Steht keine Möglichkeit zur initialen Durchführung einer Akut-Koronarangiographie zur Verfügung, sollte im Falle eines STEMI möglichst rasch eine Fibrinolyse initiiert und der Patient in ein Zentrum mit Möglichkeit zur Durchführung einer Koronarangiographie transportiert werden.¹⁰

1.2.2 Labordiagnostik

Im Rahmen eines kardiogenen Schocks kann die Labordiagnostik wertvolle Informationen über Sauerstoffversorgung, Elektrolytstatus und Endorganschäden liefern. Bei einem kardiogenen Schock infolge eines akuten Myokardinfarktes ist die Bestimmung myokardialer Enzyme und Proteine (Troponin T oder Troponin I, Kreatinkinase-Muscle/Brain [CK-MB], CK, Laktat-Dehydrogenase [LDH]) sehr wichtig.

Um das Ausmaß des Schockgeschehens zu erfassen sind folgende Laborparameter hilfreich: Leberwerte und Gerinnungsfaktoren (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT], Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], Cholinesterase [CHE], Albumin, Quick, Antithrombin III), arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse sowie Laktat und Nierenretentionswerte.¹⁰

Blutgaswerte und Laktat sollten im Trend gemessen werden (z. B. anfangs alle ein bis sechs Stunden), um das Therapieansprechen beurteilen zu können. Höhere Laktatspiegel können mit einer erhöhten Mortalität einhergehen.^{23, 24}

Eine reduzierte Sauerstoffversorgung des peripheren Gewebes im Rahmen des kardiogenen Schocks führt zu einem niedrigeren Sauerstoff-Partialdruck (pO_2) und einem erhöhten Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2) im arteriellen Blut.

1.2.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist zur Klärung der Diagnose und Ursache des kardiogenen Schocks eine der effektivsten Methoden. Sie ist obligat für die Primärdiagnostik und dient der Therapiesteuerung und der Beurteilung des Krankheitsverlaufes.²⁵

Als schnelles, nicht-invasives und bettseitig einsetzbares Verfahren erlaubt die Echokardiographie Aussagen zur links- und rechtsventrikulären Funktion, zur Lokalisation

von Wandbewegungsstörungen sowie zu Infarktkomplikationen wie einer akuten Mitralklappeninsuffizienz (MI) oder eines Ventrikelseptumdefektes. Können echokardiographisch eine normale links- und rechtsventrikuläre Funktion, normale Herzkammerabmessungen, das Fehlen einer signifikanten Klappenpathologie und das Fehlen eines Perikardergusses dargestellt werden, kann praktisch eine kardiale Ursache des Schocks ausgeschlossen werden.^{26, 27}

Eine Herzkatheterdiagnostik sollte immer in Kombination mit einer Echokardiographie durchgeführt werden, da diese bei Vorliegen mechanischer Komplikationen das weitere Vorgehen (operativ vs. interventionell) entscheidend beeinflusst. Sie sollte die Herzkatheterdiagnostik jedoch nicht verzögern. Bei Verdacht auf eine mechanische Infarktkomplikation sollte eine Echokardiographie bestenfalls direkt im Herzkatheterlabor durchgeführt werden.²⁸

1.3 Therapie

Trotz des besseren Verständnisses der Pathophysiologie und entsprechender Anpassung der Therapie des kardiogenen Schocks verbleibt die Mortalität über die letzten Jahre auf einem hohen Niveau.²⁹ Die primären Ziele der Behandlung des kardiogenen Schocks sind die Beseitigung der Ursachen und die Durchbrechung der Schockspirale.

1.3.1 Revaskularisation

Beim infarktbedingten kardiogenen Schock sollte eine möglichst frühzeitige Revaskularisation des verschlossenen bzw. stenosierten Koronargefäßes – in der Regel mittels primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) – erfolgen, unabhängig vom Zeitpunkt des auslösenden Infarktes.^{30, 31} Die Mehrheit der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock leiden an einer Mehrgefäßerkrankung. Die randomisiert-kontrollierte, multizentrische CULPRIT-SHOCK-Studie zeigte eine signifikante Reduzierung der 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock, die nur eine Revaskularisation der Infarkt-verursachenden Läsion erhielten.⁹ Basierend auf dieser Studie ist eine routinemäßige Mehrgefäß-PCI nach den aktuellen Leitlinien der ESC nicht empfehlenswert.³²

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Neben der PCI zielt die Ersttherapie darauf ab, eine angemessene systemische und koronare Perfusion aufrechtzuerhalten. Im Allgemeinen ist eine ausreichende Perfusion der Endorgane bei einem mittleren arteriellen Blutdruck von 60 bis 65 mmHg

sichergestellt. Um dies zu erreichen, wird primär der Volumenstatus so eingestellt, dass ein optimaler LVEDP gewährleistet ist.¹⁰ Ist das nicht ausreichend, sollte eine Therapie mit Katecholaminen begonnen werden. Hierfür steht primär Noradrenalin zur Verfügung, das den peripheren Widerstand der Gefäße erhöht und somit zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Zur Verbesserung der Inotropie des Herzens kommen sowohl Dobutamin als auch Levosimendan in Frage. Dobutamin ist das Inotropikum der ersten Wahl und hat zudem eine positive chronotrope Wirkung, die durch Steigerung der Herzfrequenz zusätzlich das Herzzeitvolumen erhöht.

Eine Therapie mit dem Calcium-Sensitizer Levosimendan wird insbesondere bei einem akuten Linksherzversagen eingesetzt und zeigte einen Überlebensvorteil im Hinblick auf die 30-Tage- und 6-Monate-Mortalität bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.³³

Adrenalin kann zum Einsatz kommen, wenn mit Hilfe von Dobutamin und Noradrenalin keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung zu erreichen ist¹⁰, insbesondere bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen.

1.3.3 Mechanische Unterstützung

Ist durch eine suffiziente und differenzierte Therapie mit Vasopressoren und Inotropika keine Stabilisierung des klinischen Zustandes des Patienten mit kardiogenem Schock zu erreichen, können kardiopulmonale Unterstützungssysteme eingesetzt werden.

Durch die Implantation eines venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierungssystems (VA-ECMO) – auch als extrakorporale Lebenserhaltung (ECLS) bezeichnet – kann eine vorübergehende mechanische Kreislaufunterstützung erfolgen. Zudem wird über die eingesetzte Membran ein extrakorporaler Gasaustausch ermöglicht.³⁴

Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird die Anwendung eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems bei Patienten mit kardiogenem Schock in Betracht gezogen (Empfehlungsklasse IIa, Evidenzgrad C). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass jüngste Studien keine signifikante Verringerung der Mortalitätsrate durch den Einsatz eines solchen Systems gezeigt haben. Weder die ECMO-CS-Studie noch die ECLS-Schock-Studie ergaben eine Verbesserung der 30-Tage-Überlebensrate bei Patienten, die ECMO erhielten, im Vergleich zu solchen, die nur medikamentös behandelt worden sind. Dies gilt insbesondere für Patienten mit kardiogenem Schock nach einem akuten Herzinfarkt und geplanter Revaskularisation.^{35, 36} Zusammenfassend ist zu sagen, dass die routinemäßige Anwendung der VA-ECMO bei der Behandlung von Patienten mit

kardiogenem Schock nicht empfehlenswert ist. Die Identifizierung derjenigen Patienten, die potenziell von dieser Therapie profitieren könnten, erfordert eine gründliche Differenzierung, wobei die genauen Kriterien derzeit noch unklar sind.

Als weitere Therapieoption ist der Einsatz einer Microaxialpumpe (Impella-System) möglich. Hierdurch wird der linksventrikuläre enddiastolische Druck gesenkt und der linke Ventrikel entlastet. In der durchgeführten DanGer-Shock Studie zeigte sich unter Einsatz der Microaxialpumpe eine reduzierte Mortalität nach sechs Monaten bei Patienten mit infarkt-bedingtem kardiogenem Schock.³⁷ Jedoch lässt sich ein routinemäßiger Einsatz durch die strengen Einschlusskriterien nicht ableiten.

Der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) wird von den Leitlinien aktuell nicht mehr empfohlen.¹⁰

1.3.4 Therapie einer bestehenden Organdysfunktion

Ein kardiogener Schock wird häufig durch eine respiratorische Insuffizienz kompliziert. So benötigen mehr als 85 % der Patienten mit kardiogenem Schock eine Atmungsunterstützung.³⁸ Die häufigste Ursache hierbei ist ein Ventilations-Perfusions-Mismatch infolge eines Lungenödems, das durch eine pulmonalvenöse Stauung mit alveolärer Transsudation entstanden ist.¹⁰

Mechanische Beatmungsformen können sowohl nicht-invasiv als auch invasiv appliziert werden. Beim Auftreten eines kardialen Lungenödems sollte eine nicht-invasive Beatmung frühzeitig appliziert werden, da dies die Oxygenierung sowie die Atemarbeit verringert und somit das Überleben im Vergleich zur alleinigen Sauerstoffgabe verbessern und ggfs. eine invasive Beatmung verhindern kann.^{10, 39-41} Jedoch ist eine nicht-invasive Beatmung oft aufgrund eines reduzierten Herzzeitvolumens mit Vigilanzminderung und metabolischer Entgleisung nicht möglich.⁴² Insgesamt zeigt eine mechanische Beatmung, ob invasiv oder nicht-invasiv, beim Linksherzversagen einen positiven Effekt auf den Gasaustausch und die kardiovaskuläre Hämodynamik über eine druckbedingte Senkung der Vor- und Nachlast.⁴³

Bei einem rechtsventrikulären Versagen kann eine mechanische Beatmung durch die positive Druckbeatmung möglicherweise die Vorlast verringern und die Nachlast erhöhen, was zu einer hämodynamischen Verschlechterung führen kann.⁴³ Hier ist ein differenzierteres Vorgehen notwendig. Ist eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) vorhanden, kann sich unter einer mechanischen Beatmung der Schweregrad erhöhen.⁴⁴

Neben der respiratorischen Insuffizienz wird bei einem kardiogenen Schock auch häufig eine akute Nierenschädigung mit ggfs. Beginn eines Nierenersatzverfahrens beobachtet, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist.^{45, 46} Ursächlich sind meist ein kardiorenales Syndrom sowie eine renale Hypoperfusion. Zudem spielen auch Entzündung, systemische und venöse Stauung, mechanische Kreislaufunterstützung, Thromboembolien und eine Kontrastmittelnephropathie eine entscheidende Rolle.⁴⁷ Ein akutes Nierenversagen führt zu einer raschen Verschlechterung der Filter- und Ausscheidungsfunktion der Nieren, was zu einer Störung des Wasser-, Mineralstoff- und Säure-Basen-Haushalts führt. So kommt es zu erniedrigten Bicarbonatspiegeln im Blut, was bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock mit einer erhöhten Mortalität zusammenhängt.^{48, 49} Die frühzeitige Einleitung einer Nierenersatztherapie verbessert die Behandlungsergebnisse bei diesen Patienten.⁵⁰

1.4 Risikostratifizierung

Im Rahmen der klinischen Versorgung ist eine adäquate Risikostratifizierung essenziell, um Patienten mit einem erhöhten Letalitätsrisiko zu identifizieren und bei dieser Risikogruppe erweiterte diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. In diesem Zusammenhang wird definiert, anhand welcher Kriterien über die Therapie des Patienten entschieden werden sollte und ob ein langfristiges Unterstützungssystem notwendig ist.

1.4.1 Risikoscores

Im klinischen Alltag stehen einige Scoringssysteme zur Verfügung. Der Card-Shock-Score beinhaltet klinische, echokardiographische und laborchemische Variablen⁵¹. Er gilt als geeignet für die Beurteilung der Krankenhausmortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock und akutem Koronarsyndrom (ACS)⁵¹, kann aber die Krankenhausmortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock ohne ACS nur eingeschränkt vorhersagen.

Der IABP-Score ist ein weiteres Hilfsmittel zur Risikoeinschätzung der 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock.⁵² Zur Erhebung dieses Scores wird jedoch eine invasive Messung des Koronarflusses benötigt.⁵³

Der CLIP-Score prognostiziert ebenfalls die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock, hier jedoch basierend auf Biomarkern. Bezüglich der Beurteilung von Patienten mit kardiogenem Schock ohne akutes ACS gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Analysen. Nachteilig erscheint zudem, dass im

Rahmen der Erhebung des Scores Laborwerte wie Cystatin C benötigt werden, die in der klinischen Routine in Deutschland nicht zur Standarddiagnostik zählen.

Diese Scores sind aktuell noch die beste Wahl, um die Mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock vorherzusagen, sind aber wegen der oben genannten Nachteile nicht ausreichend.

1.4.2 Stellenwert der Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine nicht-invasive diagnostische Modalität, die bei einem kardiogenen Schock schnell durchgeführt und interpretiert werden kann und zeitnah einen Eindruck von der Ätiologie des Schocks und der möglichen Behandlungsstrategie vermittelt. Dies macht die Echokardiographie zu einem bevorzugten Instrument bei der Diagnose des kardiogenen Schocks.^{26, 27} Sie erlaubt die Bestimmung verschiedener hämodynamischer Indizes, die helfen können, die Art des Schocks zu charakterisieren und über das anschließende Management zu entscheiden.^{26, 54} Hierfür kann schnell und bettseitig die systolische LV-Dysfunktion erkannt und durch die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) eingeschätzt werden.^{26, 55}

Außerdem können regionale Wandbewegungsstörungen dargestellt werden, die auf den Gefäßverschluss einer Koronararterie hinweisen können. Ebenso können die häufigsten mechanischen Komplikationen eines Myokardinfarktes, beispielsweise eine Mitralklappeninsuffizienz bei Papillarmuskelabriss, eine Ventrikelseptumruptur oder eine Ruptur der freien Wand oder eine mögliche Ausbildung eines linksventrikulären Aneurysmas dargestellt werden.^{28, 56} Auch seltenere differenzialdiagnostische Ursachen eines kardiogenen Schocks wie eine akute Lungenembolie, zugrundeliegende Kardiomyopathien, Takotsubo-Kardiomyopathie oder eine Perikardtamponade lassen sich mittels Echokardiographien ausschließen.⁵⁷⁻⁶¹

Neben der Beurteilung der links- und rechtsventrikulären Funktion und ihrer Drücke können auch die Herzklappen morphologisch und funktionell beurteilt werden. Die Aortenklappenstenose ist die häufigste linksseitige Valvulopathie bei Patienten mit kardiogenem Schock; gefolgt von Mitralklappeninsuffizienz, Aortenklappeninsuffizienz und Mitralklappenstenose.⁶²

1.4.3 Stellenwert der nachgewiesenen Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz ist selten die primäre Ursache eines kardiogenen Schocks, spielt in der Hämodynamik jedoch eine tragende Rolle. Zudem ist die

Trikuspidalklappeninsuffizienz ein häufiges Klappenvitium, das echokardiographisch sowohl in der Routine-Diagnostik als auch auf der Intensivstation dargestellt werden kann.

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz kann weiter in eine primäre und eine sekundäre Form eingeteilt werden ⁶³, siehe **Abbildung 3**.

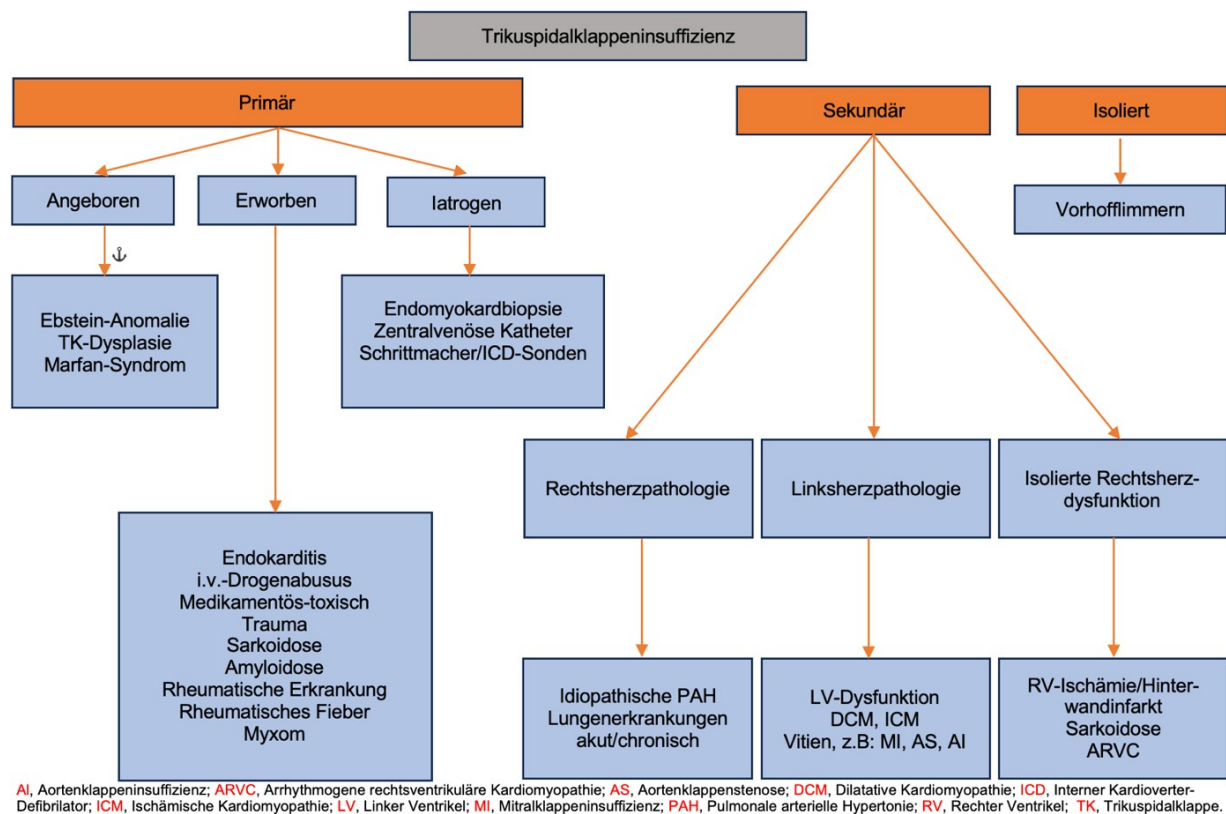


Abbildung 3: Ätiologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz, unterteilt in drei Gruppen, in primäre, sekundäre und isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz. ⁶⁴

Bei der häufigen vorkommenden sekundären Form ist die Trikuspidalklappeninsuffizienz das Ergebnis einer anderen kardialen Erkrankung z. B. einer Mitralklappeninsuffizienz oder Kardiomyopathie wie der dilatativen Kardiomyopathie ^{65, 66}, während bei der selten vorkommenden primären Form (8 bis 10 % der Fälle) die Pathologie in der Struktur der Trikuspidalklappe selbst liegt. Die Ursachen sind aufgrund des komplexen Klappenapparats vielfältig. ⁶⁷ Eine primäre Trikuspidalklappeninsuffizienz wird langfristig meist gut toleriert, da die hämodynamischen Auswirkungen der Insuffizienz bei normalem rechtsventrikulärem Druck eher gering sind. In der Regel kommt es zu keiner Veränderung der Druckverhältnisse im pulmonalen Kreislauf und die Patienten sind klinisch lange asymptomatisch. Im Rahmen einer Dekompensation kommt es zu Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz mit oberer und unterer Einflusstauung. ^{68, 69}

Eine sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz (> 90 % der Fälle) ist häufig die Folge einer kompromittierten linksventrikulären Funktion mit reduziertem LV-Schlagvolumen und erhöhtem linksarterialem und linksventrikulärem Druck mit konsekutiver pulmonaler Hypertonie (PH). Die Trikuspidalklappe selbst und der Klappenapparat sind meist funktional.^{67, 70} Die hierdurch steigende Volumenbelastung des rechten Ventrikels führt zu einer zunehmenden rechtsventrikulären Nachlast mit progredienter rechtsventrikulärer Dysfunktion, -Remodeling und -Hypertrophie sowie Dilatation des rechten Atriums und Ventrikels. Hierdurch kommt es über eine zunehmende Dilatation des Anulus der Trikuspidalklappe zu Tethering, Tenting und Maladaptation der Trikuspidalklappensegel und folglich zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Das Regurgitationsvolumen der Trikuspidalklappeninsuffizienz verstärkt die bestehende Rechtsherzbelastung weiter, was zu einem Circulus vitiosus führt. Zudem sinkt durch das infolge der Trikuspidalklappeninsuffizienz reduzierte rechtsventrikuläre Schlagvolumen die linksventrikuläre Vorlast, was die linksventrikuläre Dysfunktion weiter verstärkt.

Die Echokardiographie ist die Diagnostik der Wahl zur Sicherung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Dadurch kann die Genese und mittels Farbdopplerechokardiographie auch der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz evaluiert sowie der rechtsventrikuläre systolische Druck bestimmt werden.

Aktuell gibt es keine Daten bezüglich des prognostischen Einflusses einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit kardiogenem Schock. Mehrere retrospektive und prospektive Analysen haben gezeigt, dass eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) oder reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) verbunden ist.^{71, 72} Außerdem war eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit STEMI und akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHF) mit einer erhöhten 30-Tage-Gesamtmortalität assoziiert.^{73, 74}

Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit akuten Herzerkrankungen bei Vorliegen einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz eine schlechtere Prognose haben im Vergleich zu Patienten ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz.

1.5 Fragestellung der Dissertation

Aufgrund der vorhandenen Studienlage wird somit angenommen, dass eine bestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz die Prognose von Patienten mit kardiogenem Schock beeinflussen könnte. Durch eine differenzierte Betrachtung von definierten

prognostischen Endpunkten wie etwa der Gesamtmortalität, der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes und der Mortalität auf der Intensivstation sowie der Notwendigkeit einer Beatmung in Bezug auf das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz könnte deren tatsächlicher prognostischer Einfluss verifiziert werden.

Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden alle Patienten, die am Universitätsklinikum Mannheim mit kardiogenem Schock aufgenommen wurden, untersucht und der prognostische Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz schrittweise vom Juni 2019 bis zum Mai 2021 überprüft.

Die folgenden Fragestellungen werden im Zuge dieser Dissertation systematisch untersucht:

- Beeinflusst eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz das Gesamtüberleben von Patienten mit kardiogenem Schock?
- Gibt es Unterschiede im Einfluss einer vorbestehenden mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-infarktbedingtem im Vergleich zu Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock?
- Wie wirkt sich eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das Gesamtüberleben von beatmeten und nicht beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock aus?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Dissertation untersucht den prognostischen Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit kardiogenem Schock. Die Studie basiert auf dem Mannheimer Register für kardiogenen Schock (CARESMA-Register). Das CARESMA-Register ist ein prospektives monozentrisches Register, das alle konsekutiven Patienten, die mit einem kardiogenen Schock auf die internistische Intensivstation des Universitätsklinikums Mannheim aufgenommen worden sind, eingeschlossen hat (clinicaltrials.gov-Kennung: NCT02982473). Der Zeitraum des Einschlusses erstreckte sich vom Juni 2019 bis zum Mai 2021. Die Studie wurde entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, genehmigt (2019-695N).

2.2 Einschlusskriterien

Für die vorliegende Studie wurden konsekutiv alle Patienten mit kardiogenem Schock und echokardiographisch vordiagnostizierter Trikuspidalklappeninsuffizienz einbezogen. Hierfür wurden alle Patienten, die auf die internistische Intensivstation aufgenommen wurden, zunächst hinsichtlich des Vorliegens eines kardiogenen Schocks überprüft. Die Diagnose des kardiogenen Schocks wurde gemäß der aktuell geltenden Leitlinie gestellt.⁷⁵ Demnach wird der kardiogene Schock definiert als anhaltender systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder die Notwendigkeit des Einsatzes eines Vasopressors, um den systolischen Druck über 90 mmHg aufrechtzuerhalten. Zusätzlich müssen klinische Zeichen einer Organ-Hypoperfusion wie Oligurie mit einer Urinausscheidung von weniger als 30 ml pro Stunde, kalte Extremitäten oder ein veränderter mentaler Status vorliegen.

Anschließend wurden diese Patienten bezüglich des Vorhandenseins einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz gescreent. Hierzu wurden die Vorbefunde der Patienten nach dem Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz geprüft. Zudem wurden vorhandene transthorakale und transösophageale echokardiographische Bilder im Hinblick auf das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz entsprechend der Empfehlung der European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease analysiert.⁷⁶

Wie in **Tabelle 3** aufgelistet, erfolgte die Einteilung in drei Schweregrade: leichtgradige, mittelgradige und hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Tabelle 3: Klassifikation der Trikuspidalklappeninsuffizienz. ⁷⁷

Parameter	Leichtgradige	Mittelgradige	Hochgradige
VC-Weite	< 0,3 cm	0,3-0,69 cm	≥ 0,7 cm
PISA-Radius	≤ 0,5 cm	0,6-0,9 cm	≥ 0,9 cm
EROA	< 0,2 cm ²	0,2-0,39 cm ²	≥ 0,4 cm ²
RegVol	< 30 ml/beat	30-44 ml/beat	≥ 45 ml/beat
Vena cava inferior	< 2 cm	2,1-2,5 cm	≥ 2,5 cm

EROA, Effective regurgitant orifice area; PISA, Proximal is velocity surface area; RegVol, Regurgitationsvolumen; RA, Rechtes Atrium; RV, Rechter Ventrikel; TK, Trikuspidalklappe; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; VC, Vena Contracta.

Für die echokardiographische Bewertung des Schweregrads der Trikuspidalklappeninsuffizienz wurden qualitative und quantitative Parameter berücksichtigt, die in **Tabelle 4** dargestellt sind. Das finale Patientenkollektiv umfasste somit ausschließlich Patienten mit einem kardiogenen Schock sowie einer bereits vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Aufnahme auf die Intensivstation. Jeder Patient wurde nur einmal in die Studie aufgenommen. Sollten im Einschlusszeitraum mehrere Ereignisse eines kardiogenen Schocks aufgetreten sein, wurde nur der erste Intensivaufenthalt bewertet.

Tabelle 4: Echokardiographische Kriterien für die Einstufung des Schweregrads der Trikuspidalklappeninsuffizienz. ⁷⁰

Qualitative	
Trikuspidalklappen-Morphologie	Abnormal/flail
Farb-Doppler Insuffizienz-Jet	Sehr großer zentraler Jet oder exzentrischer wandberührender Jet
CW-Signal des Insuffizienz-Jets	Echodicht/ dreieckig mit frühem Kurvengipfel
Semiquantitative	
Breite der VC (mm)	7a, b
PISA-Radius (mm)	> 9c
Hepatischer Venenrückfluss	Systolische Flussumkehr
Trikuspidaler Einstrom	dominante E-Welle ≥ 1 m/sd
Quantitative	
EROA (mm ²)	≥ 40
RegVol (ml/Schlag)	≥ 45
Vergrößerung der Herzkammern/ Gefäße	RV, RA, Vena cava inferior

Bei einer Nyquist-Grenze von 50–60 cm/s. b Vorzugsweise biplan. c Änderung der Nyquist-Geschwindigkeit auf 28 cm/s. d Bei Fehlen anderer Ursachen für erhöhten RA-Druck
EROA, Effective regurgitant orifice area; RA, Rechtes Atrium; RegVol, Regurgitationsvolumen; RV, Rechter Ventrikel; PISA, Proximal isovelocity surface area; VC, Vena Contracta.

2.3 Ausschlusskriterien

Patienten ohne vorherige Dokumentation einer Trikuspidalklappeninsuffizienz oder Patienten mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses (Out-of-Hospital Cardiac Arrest [OHCA]), die vor der Aufnahme auf die Intensivstation kein Wiederauftreten des

spontanen Kreislaufs (Return Of Spontaneous Circulation [ROSC]) hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Es wurden keine weiteren Ausschlusskriterien angewendet.

2.4 Erhobene Daten

Alle relevanten klinischen Daten wurden mit Hilfe des elektronischen Krankenhausinformationssystems sowie des auf der Intensivstation implementierten IntelliSpace Critical Care und Anästhesieinformationssystems (ICCA, Philips, Philips GmbH Markt DACH, Hamburg, Deutschland) dokumentiert. Am Tag des Einschlusses wurden anamnestische, laborchemische und hämodynamische Daten erfasst. Zudem erfolgte die Dokumentation der Daten am zweiten, dritten, vierten und achten Tag. Das Vorliegen eines kardiogenen Schocks sowie die intensivmedizinischen Scores, hämodynamischen Messungen und Beatmungsparameter wurden ebenfalls am Aufnahmetag sowie am zweiten, dritten, vierten und achten Tag bewertet. Dabei wurden folgende Informationen erhoben:

Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI).

Aufnahmestatus: ROSC-Status, No-Flow-Time in Minuten, Temperatur, Target Temperature Management, Hautstatus, Rekapillarierungszeit, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck, Schockindex, Analgesie, Sedierung, Altered mental status, Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS).

Ursache des kardiogenen Schocks: Akuter Myokardinfarkt, Arrhythmien, ADHF, Lungenembolie, Vitien, Kardiomyopathien, Perikardtamponade, Aortendissektion.

Koronarangiographie: Zeitpunkt der Koronarangiographie, Anzahl der verengten Herzkranzgefäße, Anzahl der implantierten Stents und der aortokoronaren Venenbypass (ACVB).

Vorerkrankungen: Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Niereninsuffizienz, chronische Dialysepflichtigkeit, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Malignomkrankung, Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, vorangegangener Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, HFrEF/HFpEF.

Medikamentöse Therapie: Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer, Antidiabetika, Immunsuppressoren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus.

Begleitdiagnosen: Akutes Leberversagen, Leberzellschaden, akute hepatische Dysfunktion, Stroke, Darmischämie, Extremitätenischämie, Ileus, Subileus, gastrointestinale Blutung, Innerklinischer Herzkreislaufstillstand (IHCA), Infektion, Pneumothorax, Hämatothorax, akutes Nierenversagen, Dialysepflichtigkeit.

Laborwerte: Natrium, Kalium, Calcium, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Glomeruläre Filtrationsrate, Troponin, CK, CK-MB, N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), LDH, GOT, GPT, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Leukozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit, Thrombozyten, Quick, International Normalized Ratio (INR), D-Dimere, Myoglobin, Magnesium, Phosphat, C-reaktives Protein, Procalcitonin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Freies Trijodthyronin, Freies Thyroxin, Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein, High-Density-Lipoprotein, Triglyceride, Glykosyliertes Hämoglobin, Laktat, pH-Wert.

Echokardiographische Parameter: LVEF, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Perikarderguss, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz, linksventrikulärer Ausflusstrakt (LVOT), Velocity Time Integral (VTI), Kollaps der Vena cava inferior (VCI).

Hämodynamische Parameter: Katecholaminpflichtigkeit (Adrenalin, Arterenol, Dopamin oder Dobutamin als Perfusor), Levosimendan, Pulse Contour Cardiac Output (PICCO), Blutgasanalyse, EKG, Beatmungsstatus.

Scoring: Der APACHE II-, SOFA-, Cardshock- und CHA2DS2-VASc-Score wurden jeweils auf Grundlage der erhobenen Daten bestimmt.

Die Dokumentation der Daten wurde sowohl von ärztlichem als auch pflegerischem Personal auf der Intensivstation während der routinemäßigen klinischen Versorgung durchgeführt.

2.5 Subgruppendefinition

Die Endpunkte der Studie wurden zudem in prädefinierten Subgruppen analysiert. Zum einen wurden Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins eines akuten Myokardinfarktes als Ursache für den kardiogenen Schock mit Patienten verglichen, die andere Entitäten als Ursache hatten.

Zur Sicherung der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts wurden die Definitionen der ESC und die Kriterien der American Heart Association (AHA) berücksichtigt. Die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts erfolgte anhand infarkttypischer EKG-Zeichen und

klinischer Leitsymptome der myokardialen Ischämie wie beispielsweise retrosternalem Brustschmerz, mit ggfs. Ausstrahlung in Nacken, Kiefer, Hals, Arme oder Oberbauch sowie oft akuter Luftnot. Entsprechend der aktuell gültigen Definition wurden ST-Streckenhebungen $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder $\geq 0,2$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen (> 20 Minuten) oder neu aufgetretene pathologische Q-Zacken oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock als STEMI-Kriterien angewandt.^{28, 78} Ein NSTEMI wurde jeweils diagnostiziert, falls ein hochempfindliches kardiales Troponin I oberhalb der 99. Perzentile des Normbereichs nachweisbar war und im Verlauf eine entsprechende positive oder negative Dynamik des Troponins vorhanden war.⁷⁹ Die Diagnose des Myokardinfarkts wurde in den entsprechenden Fällen mittels Koronarangiographie ausgeschlossen oder bestätigt. Somit musste anhand der Koronarangiographie ein eindeutiger Anhalt für einen Myokardinfarkt vorliegen.⁷⁸

Als weitere Subgruppe wurden Patienten mit mechanischer Beatmung zum Zeitpunkt der Aufnahme betrachtet, um den Einfluss einer bestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das Outcome im Vergleich zu Patienten ohne Beatmung zu untersuchen. Hierfür wurde ermittelt, ob Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme beatmet wurden oder nicht. Dementsprechend wurden sie anschließend in die Gruppen aufgeteilt. Die Definition einer mechanischen Beatmung beinhaltete sowohl eine invasive als auch eine nicht-invasive Beatmung. Die invasive Beatmung inkludierte Patienten mit Beatmung über einen Endotrachealtubus oder ein Tracheostoma. Die nicht-invasive Beatmung wurde ausschließlich über engliegende Masken, die sowohl den Nasen- als auch Mundbereich bedeckten, durchgeführt. Eine nicht-invasive Beatmung über Full-Face-Masken oder Beatmungshelme erfolgte nicht. In der Gruppe der nicht beatmeten Patienten befanden diejenigen, die entweder keine Sauerstofftherapie benötigten oder eine Sauerstoffgabe über eine Nasenbrille, Gesichtsmaske oder Reservoirmaske erhielten.

2.6 Primärer Endpunkt

Als primärer Studienendpunkt diente die 30-Tage-Mortalität. Definiert wurde diese als das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen ab der Aufnahme auf die Intensivstation (Tag 1 entspricht dem Aufnahmetag auf die Intensivstation).

Das Überleben im definierten Zeitraum von 30 Tagen konnte mit Hilfe des elektronischen Krankenhausinformationssystems erfasst werden, wenn ein Todeszeitpunkt im SAP-System dokumentiert wurde. Weiterhin konnte die Gesamtmortalität durch

Kontaktierung der jeweiligen Einwohnermeldeämter und Bürgerbüros in ganz Deutschland erfasst werden. Hierbei wurden die Patienten anhand ihres Namens, Vornamens, Geburtsdatums und der am Universitätsklinikum Mannheim hinterlegten Meldeadresse eindeutig identifiziert.

Für Patienten, deren Daten auf diese Weise nicht ermittelt werden konnten, wurden weitere überwiesene Einrichtungen telefonisch kontaktiert, um Informationen bezüglich des Überlebens während der ersten 30 Tage in Erfahrung bringen zu können.

2.7 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte dienten u. a. Indikatoren, die die Schwere des Schocks und den weiteren klinischen Verlauf darstellen. Hierzu zählte die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie die Mortalität auf der Intensivstation. In einzelnen Fällen konnte die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation länger sein als 30 Tage. Dementsprechend war es möglich, dass Patienten den primären Endpunkt nicht erreicht haben, aber dennoch auf der Intensivstation verstorben sind.

2.8 Statistische Methoden

Deskriptive Statistik

Metrische Variablen wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf ihre Konformität mit der Normalverteilung geprüft. Falls sich eine Normalverteilung zeigte, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben ermittelt. Sofern die metrischen Variablen keine Normalverteilung aufwiesen, erfolgte die Analyse unter Einsatz des Mann-Whitney-U-Tests. Dieser berücksichtigt den Median sowie die 25. und 75. Perzentile, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Für nominale Daten wurde der exakte Fisher-Test für kleine Ereignisse (Ereignisse ($n < 10$)) und der Chi-Quadrat-Test für große Ereignisse (Ereignisse ($n \geq 10$)) angewendet. Nach der Analyse wurden die absoluten Häufigkeiten (n) sowie die prozentualen Häufigkeiten (%) dargestellt.

Überlebenszeitanalysen

Folgende statistische Analysen wurden schrittweise durchgeführt, um den prognostischen Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf den primären Endpunkt (i. e. Gesamtmortalität): (1) univariate Kaplan-Meier-Methode, (2) univariate Cox-Regressionsanalyse, (3) multivariate Cox-Regressionsanalyse.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet, um das Auftreten eines spezifischen Ereignisses (primärer Endpunkt) in Bezug auf die Schwere der Trikuspidalklappeninsuffizienz (leichtgradige im Vergleich zu mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz) zu bewerten. Diese Analyse wurde in der Gesamtkohorte sowie in vordefinierten Patientengruppen mit und ohne akuten Myokardinfarkt sowie mit und ohne Beatmung über einen festgelegten Zeitraum (30 Tage Follow-up) untersucht. Hierbei wurde der statistische Unterschied zwischen den beiden Gruppen über die Zeit mittels log-rank Test untersucht.

Anschließend wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurden die Hazard Ratio (HR) sowie das 95-prozentige Konfidenzintervall (KI) und der zugehörige p-Wert ermittelt. Hierfür wurden neben dem Vorhandensein einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz auch weitere klinisch oder laborchemisch relevante Parameter bei Aufnahme untersucht. Zu diesen zählten das Alter, das Geschlecht, die LVEF, eine mechanische Beatmung, der pH-Wert, der Laktat-Wert und die Herzfrequenz. Um weitere Einflussfaktoren für primäre und sekundäre Endpunkte zu berücksichtigen, wurden anschließend multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Für die Durchführung der multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurde die „Forward selection“ Option verwendet. Es wurden lediglich Parameter berücksichtigt, die in der univariaten Cox-Regression einen p-Wert $< 0,10$ aufwiesen.

Sekundäre Endpunkte

Die Ergebnisse aller statistischen Tests wurden als signifikant betrachtet, falls der p-Wert $< 0,05$ war. Für die Statistik wurden SPSS (Version 29, IBM, Armonk, New York) und GraphPad Prism (Version 9, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien) verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Von Juni 2019 bis Mai 2021 wurden insgesamt 273 Patienten mit der Diagnose eines kardiogenen Schocks auf die internistische Intensivstation der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen. Diese Patienten wurden entsprechend in das CARESMA-Register aufgenommen. 168 dieser Patienten wurden aus der endgültigen Analyse ausgeschlossen, weil sie keine vorherige Dokumentation einer Trikuspidalklappeninsuffizienz aufwiesen.

Wie in **Abbildung 4** illustriert, umfasste die endgültige Kohorte somit 105 Patienten mit kardiogenem Schock und zuvor diagnostizierter Trikuspidalklappeninsuffizienz.

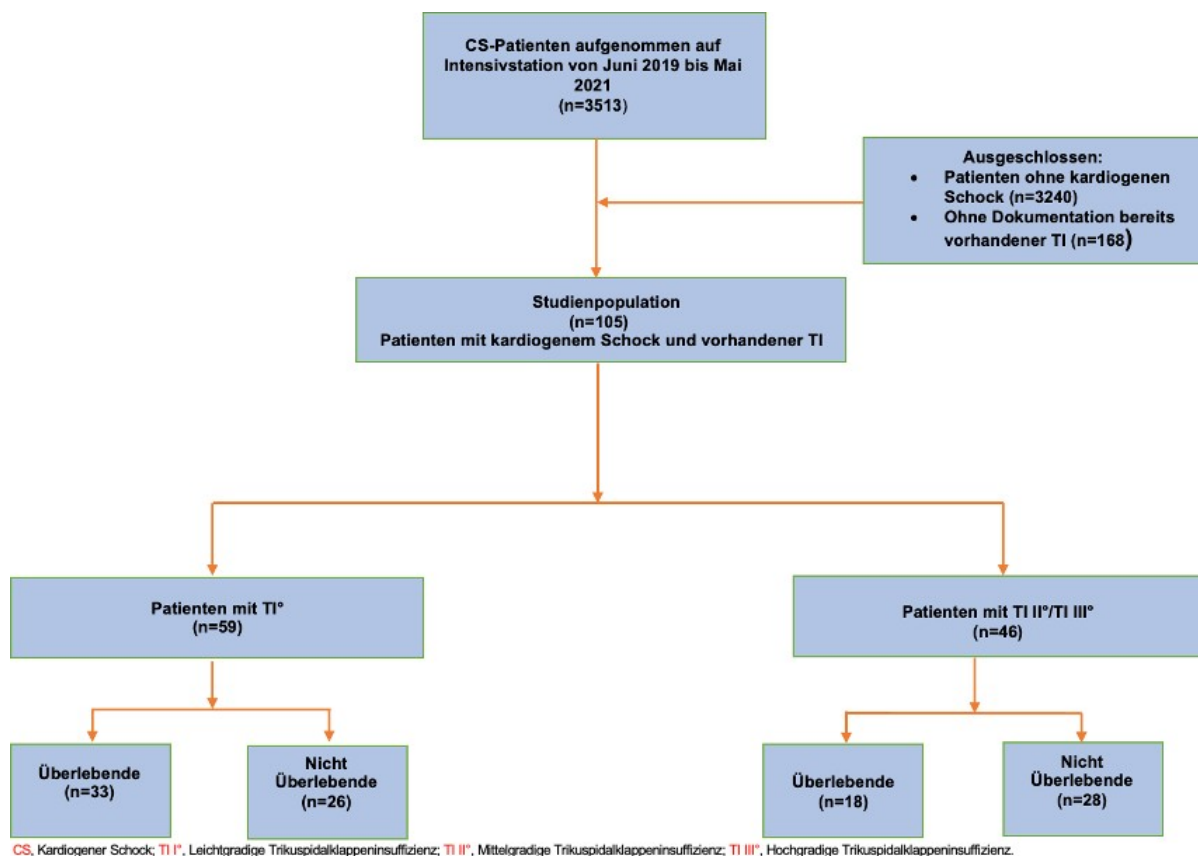


Abbildung 4: Flussdiagramm des Einschlussprozesses von Patienten mit kardiogenem Schock und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Quelle: Eigene Darstellung

Die Verteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Prozent in der gesamten Kohorte ist in **Abbildung 5** dargestellt.

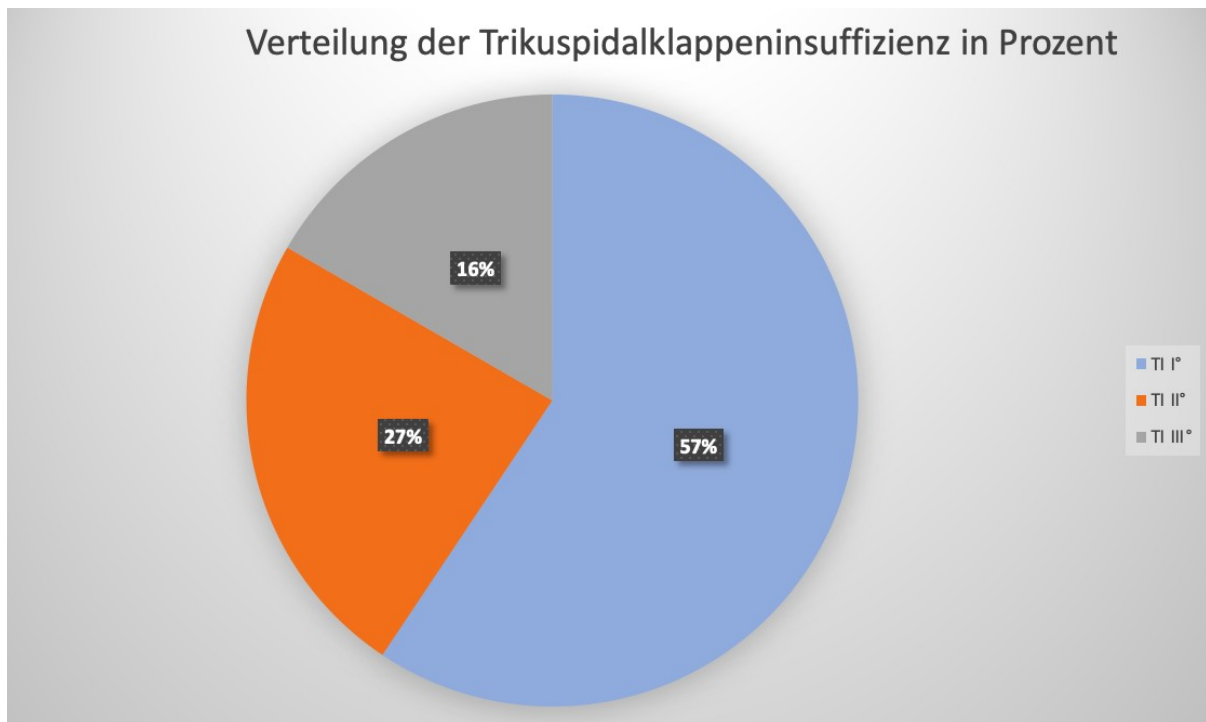


Abbildung 5: Verteilung des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Prozent, unterteilt in leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°), mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°), hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI III°). Quelle: Eigene Darstellung

3.2 Demographische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Demographische und klinische Ausgangsparameter, stratifiziert nach Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz, sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Insgesamt zeigte sich eine recht homogene Verteilung zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der demographischen und klinischen Parameter.

Tabelle 5: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten; metrische Daten als Mittelwert mit Standardabweichung; kategoriale Daten als Anzahl der Patienten.

	TI I° (n=59)		TI II° (n=29)		TI III° (n=17)		p-Wert*	p-Wert ±	p-Wert +
Alter, median; (IQR)	77	(66-81)	79	(67-85)	79	(67-87)	0.213	0.224	0.820
Männliches Geschlecht, n (%)	37	(62.7)	15	(51.7)	7	(41.2)	0.324	0.113	0.489
Body-mass-index, kg/m² (Median, IQR)	27.70	(24.50-31.20)	26.20	(24.35-29.95)	25.48	(23.13-29.88)	0.497	0.212	0.429
Klinische Parameter (Median, [IQR])									
Körpertemperatur (°C)	36.3	(35.6-36.8)	36.2	(35.7-36.6)	36.0	(35.0-36.6)	0.836	0.047	0.180
Herzfrequenz (/min)	83	(69-108)	78	(65-110)	74	(68-100)	0.648	0.529	0.790
Systolischer Blutdruck (mmHg)	103	(86-122)	103	(83-131)	92	(86-105)	0.739	0.190	0.260
Atemfrequenz (/min)	20	(15-26)	24	(18-30)	21	(18-25)	0.055	0.671	0.201
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)									
Arterielle Hypertonie	52	(88.1)	23	(79.3)	16	(94.1)	0.273	0.479	0.177
Diabetes mellitus	33	(55.9)	14	(48.3)	11	(64.7)	0.499	0.519	0.280
Hyperlipidämie	38	(64.4)	13	(46.4)	12	(70.6)	0.112	0.636	0.114
Rauchen	23	(39.0)	8	(27.6)	8	(47.1)	0.293	0.551	0.181
Art der TI									
Primäre TI	20	(33.9)	3	(10.3)	2	(11.8)	0.018	0.076	1.000
Sekundäre TI	35	(59.3)	24	(82.8)	13	(76.5)	0.028	0.197	0.604
Nicht klassifiziert	4	(6.8)	2	(6.9)	2	(11.8)	0.984	0.502	0.619
Vorerkrankungen, n (%)									
Koronare Herzkrankheit	35	(59.3)	12	(41.4)	12	(70.6)	0.243	0.366	0.116
Chronische Herzinsuffizienz	38	(64.4)	21	(72.4)	16	(94.1)	0.453	0.017	0.073
Vorhofflimmern	18	(30.5)	20	(69.0)	14	(82.4)	0.001	0.001	0.318
Chronische Niereninsuffizienz	33	(55.9)	20	(69.0)	14	(82.4)	0.240	0.048	0.318
Schlaganfall	12	(20.3)	4	(13.8)	4	(23.5)	0.454	0.776	0.400
COPD	15	(25.4)	6	(20.7)	4	(23.5)	0.624	0.874	0.822
Leberzirrhose	5	(8.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.106	0.214	-
Vormedikation, n (%)									
ACE-inhibitor	27	(45.8)	10	(34.5)	8	(47.1)	0.314	0.925	0.399
ARB	15	(25.4)	8	(27.6)	3	(17.4)	0.828	0.506	0.446
Betablocker	36	(61.0)	24	(82.8)	14	(82.4)	0.040	0.102	0.972
ARNI	4	(6.8)	1	(3.4)	1	(5.9)	0.526	0.895	0.696
Aldosterone antagonist	16	(27.1)	8	(27.6)	7	(41.2)	0.963	0.266	0.343
Diuretics	35	(59.3)	22	(75.9)	13	(76.5)	0.127	0.197	0.963
ASA	27	(45.8)	8	(27.6)	3	(17.6)	0.102	0.037	0.446
P2Y12-inhibitor	10	(16.9)	2	(6.9)	1	(5.9)	0.196	0.253	0.893
Statin	41	(69.5)	16	(55.2)	10	(58.8)	0.186	0.409	0.809

ARB, Angiotensin II Rezeptorblocker; ARNI, Angiotensin- Rezeptor- Nephrylsin- Inhibitoren; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IQR, Interquartilsabstand; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TI I°, Leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI II°, Mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI III°, Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz. Signifikanzniveau p<0,05; * TI I° versus TI II° ± TI I° versus TI III°, + TI II° versus TI III°

Entsprechend gab es zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Body-Mass-Indexes und des Geschlechts. Hinsichtlich der klinischen Parameter bei Aufnahme war lediglich die Körpertemperatur bei Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz niedriger als bei Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (36,3°C vs. 36,0°C; p = 0,047). Darüber hinaus war die Prävalenz von Vorhofflimmern im Vergleich zu den Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Gruppe mit mittel- und hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz höher (30,5 % vs. 69,0 % vs. 82,4 %; p = 0,001). Im Vergleich zu Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz höhere Raten an chronischer Herzinsuffizienz (64,4 % vs. 94,1 %; p = 0,017) und chronischer Nierenerkrankung (55,9 % vs. 82,4 %; p = 0,048). Die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikation bei Aufnahme waren nahezu gleichmäßig auf die drei Gruppen verteilt. Ausschließlich die Therapie mit Betablockern war bei Patienten mit

mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz häufiger als bei Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (61,0 % vs. 82,8 %; $p = 0,040$).

Bezüglich der Ursache der Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit leichtgradiger und mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz. Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz hatten häufiger eine primäre Ätiologie (33,9 % vs. 10,3 %; $p = 0,018$) im Vergleich zu jenen mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz. Im Gegensatz dazu trat bei Patienten mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz signifikant häufiger eine sekundäre Ursache auf (82,8 % vs. 59,3 %; $p = 0,028$) als bei Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Wie in **Tabelle 6** dargestellt, waren die Verteilung der Ursachen des kardiogenen Schocks, die Klassifikation des kardiogenen Schocks sowie die echokardiographischen Parameter bei Aufnahme auf die Intensivstation in den drei Gruppen vergleichbar.

Die Patienten in den drei Gruppen wiesen ähnlich hohe Raten an innerklinischem und außerklinischem Herzkreislaufstillstand auf. Sie hatten im Falle einer Reanimation einen vergleichbaren Anteil schockbarer und nicht-schockbarer Rhythmen und wurden vergleichbar lang reanimiert.

Hinsichtlich des respiratorischen Status zeigte die Gruppe mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz ein signifikant höheres medianes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis im Vergleich zu der Gruppe mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (183 mmHg vs. 297 mmHg; $p = 0,025$). Darüber hinaus benötigten Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz bei der Aufnahme höhere Raten von Noradrenalin als Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ vs. 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$; $p = 0,026$).

Tabelle 6: Schockbezogene Daten, Follow-up-Daten und Endpunkte.

	TI I* (n=59)		TI II* (n=29)		TI III* (n=17)		p- Wert*	p- Wert ±	p- Wert +
Ursachen von CS, n (%)									
Akuter Myokardinfarkt	20	(33.9)	7	(24.1)	3	(17.6)	0.552	0.094	0.159
Arrhythmien	11	(18.6)	3	(10.3)	0	(0.0)			
Akute dekompensierte HI	19	(32.2)	11	(37.9)	13	(76.5)			
Lungenembolie	3	(5.1)	1	(3.4)	1	(5.9)			
Vitium	3	(5.1)	4	(13.8)	0	(0.0)			
Kardiomyopathie	1	(1.7)	1	(3.4)	0	(0.0)			
Perikard-Tamponade	1	(1.7)	2	(6.9)	0	(0.0)			
Aortendissektion	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)			
Klassifikation des CS, n (%)									
Stadium B	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.861	0.689	0.583
Stadium C	32	(54.2)	17	(58.6)	8	(47.1)			
Stadium D	5	(8.5)	3	(10.3)	3	(17.6)			
Stadium E	21	(35.6)	9	(31.0)	6	(35.3)			
Transthorakale Echocardiographie									
LVEF >55%, n (%)	11	(18.6)	3	(10.3)	1	(5.9)	0.280	0.117	0.657
LVEF 54-41%, n (%)	10	(16.9)	1	(3.4)	1	(5.9)			
LVEF 40-30%, n (%)	11	(18.6)	7	(24.1)	2	(11.8)			
LVEF <30%, n (%)	26	(44.1)	17	(58.6)	11	(64.4)			
LVEF nicht dokumentiert, n (%)	1	(1.7)	1	(3.4)	2	(11.8)			
VCI, cm (Median, [IQR])	1.8	(1.5-2.4)	1.9	(1.7-2.3)	2.3	(1.7-2.6)	0.923	0.133	0.217
TAPSE, mm (Median, [IQR])	15	(11-21)	14	(9-15)	12	(9-15)	0.213	0.161	0.932
Reanimation									
OHCA, n (%)	12	(20.3)	4	(13.8)	3	(17.6)	0.753	0.953	0.935
IHCA, n (%)	9	(15.3)	5	(17.2)	3	(17.6)			
Schockbarer Rhythmus, n (%)	49	(83.1)	25	(89.3)	15	(88.2)	0.446	0.605	0.913
Nicht-schockbarer Rhythmus, n (%)	10	(16.9)	3	(10.7)	2	(11.8)			
ROSC, min (Median, [IQR])	12	(8-30)	13	(8-30)	15	(7-40)	0.856	0.836	0.942
Respiration									
Mechanische Beatmung (%)	24	(41.4)	12	(41.4)	6	(35.3)	1.000	0.652	0.683
Dauer der masch. Beatmung, Tage, (Mittelwert, [IQR])	1	(0-4)	2	(0-4)	2	(0-3)	0.863	0.969	0.861
PaO ₂ /FiO ₂ ratio, (Median, [IQR])	183	(123-334)	256	(145-436)	297	(214-442)	0.136	0.025	0.514
PaO ₂ , mmHg (Median, [IQR])	95	(76-128)	107	(74-164)	113	(89-201)	0.472	0.097	0.362
Organunterstützung auf ITS									
Noradrenalin bei Aufnahme, µg/kg/min (median, [IQR])	0.1	(0.0-0.2)	0.1	(0.0-0.2)	0.2	(0.1-1.0)	0.475	0.026	0.203
Mechanische Kreislaufunterstützung, n (%)	2	(3.4)	1	(3.4)	1	(5.9)	0.989	0.642	0.696
Laborwerte, (Median, [IQR])									
pH	7.28	(7.18-7.35)	7.36	(7.24-7.40)	7.35	(7.17-7.45)	0.032	0.145	0.991
Laktat (mmol/l)	3.0	(1.7-8.4)	3.4	(1.8-6.8)	3.6	(2.5-8.6)	0.914	0.516	0.585
Kreatinin (mg/dl)	1.73	(1.31-2.64)	2.25	(1.40-4.24)	4.40	(1.48-5.00)	0.217	0.069	0.332
Hämoglobin (g/dl)	11.2	(9.4-13.1)	11.7	(9.1-13.5)	11.6	(9.1-13.4)	0.954	0.728	0.734
Leukozyten (10 ⁹ /ml)	14.71	(9.46-19.90)	12.82	(9.99-17.81)	15.67	(12.01-19.69)	0.370	0.668	0.276
Thrombozyten (10 ⁹ /ml)	212	(154-289)	202	(142-247)	226	(199-260)	0.528	0.665	0.356
INR	1.18	(1.07-1.47)	1.33	(1.10-1.90)	1.38	(1.20-1.63)	0.216	0.042	0.462
Bilirubin (mg/dl)	0.60	(0.40-0.89)	0.79	(0.44-1.29)	1.02	(0.64-1.62)	0.331	0.043	0.432
Troponin I (µg/l)	0.312	(0.070-2.494)	0.764	(0.349-4.074)	0.717	(0.146-2.117)	0.123	0.762	0.340
NT-pro BNP (pg/ml)	7207	(2533-14844)	9458	(3353-12633)	14262	(11480-30488)	0.829	0.058	0.079
Procalcitonin (ng/ml)	0.26	(0.16-0.77)	0.53	(0.20-1.38)	0.36	(0.23-0.69)	0.353	0.512	0.566
CRP (mg/l)	28	(4-57)	40	(10-71)	26	(6-67)	0.275	0.512	0.740
Primärer Endpunkt									
Gesamt mortalität nach 30 Tagen, n (%)	26	(44.1)	15	(51.7)	13	(76.5)	0.499	0.019	0.097
Sekundäre Endpunkte, n (%)									
Intensivstationszeit, Tag (Median, [IQR])	3	(2-6)	4	(2-7)	5	(2-8)	0.200	0.360	0.882
Mortalität auf Intensivstation, n (%)	26	(44.1)	16	(55.2)	14	(82.4)	0.327	0.005	0.062
Todesursache									
CS	18	(30.5)	10	(34.5)	11	(64.7)	0.707	0.011	0.047
Hypoxische ischämische Enzephalopathie	4	(6.8)	3	(10.4)	0	(0.0)	0.680	0.570	0.286
Begrenzung der Versorgung	2	(3.4)	2	(6.9)	0	(0.0)	0.596	1.000	0.524
Sepsis	3	(5.1)	0	(0.0)	2	(11.8)	0.548	0.310	0.131
Andere Ursachen	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(5.9)	1.000	0.400	0.370
Veränderungen von TI									
Keine Veränderungen	15	(25.4)	8	(27.6)	2	(11.8)	0.828	0.330	0.282
Verbesserung	3	(5.1)	1	(3.4)	1	(5.9)	1.000	1.000	1.000
Verschlechterung	6	(10.2)	1	(3.4)	-	-	0.418	-	-

ALT, Alanine Aminotransferase; AST, Aspartate Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein; IHCA, In-Hospital Cardiac Arrest; INR, International normalized ratio; IQR, Interquartilsabstand; NT-pro BNP, N-terminales natriuretisches Peptid vom Pro-B; OHCA, Out-of-Hospital Cardiac Arrest; ROSC, Return of Spontaneous Circulation; TI I*, Leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI II*, Mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI III*, Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; VCI, Vena Cava Inferior.

Signifikanzniveau p<0,05; * TI I* versus TI II* ± TI I* versus TI III*, + TI II* versus TI III*

Hinsichtlich der Laborparameter waren Bilirubin (0,60 mg/dl vs. 1,02 mg/dl; p = 0,043) und der INR-Wert (1,18 vs. 1,38; p = 0,042) in der Gruppe mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz höher als bei Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz. Patienten mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten ein ähnliches Laborprofil wie die Gruppe mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, lediglich die pH-Werte waren signifikant höher (7,28 vs. 7,36; p = 0,032).

In Bezug auf die Todesursache waren signifikante Differenzen festzustellen. Ein kardiogener Schock war häufiger die unmittelbare Todesursache bei Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, verglichen mit Patienten mit leichtgradiger

(64,7 % vs. 30,5 %; $p = 0,011$) und mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (64,7 % vs. 34,5 %; $p = 0,047$).

3.3 Primärer Endpunkt

Im Rahmen der statistischen Auswertung zwischen den einzelnen Schweregraden der vorbekannten Trikuspidalklappeninsuffizienz konnte in Bezug auf den primären Endpunkt insgesamt eine höhere 30-Tage-Mortalität mit steigendem Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz gezeigt werden (**Tabelle 6**). Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch nur teils statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Dementsprechend zeigten Patienten mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz im direkten Vergleich zu Patienten mit einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität (44 % vs. 76 %; $p = 0,019$). Im direkten Vergleich der Patienten mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz zu der Gruppe mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz konnte ein numerischer Unterschied festgestellt werden (52 % vs. 76 %; Log-rank $p = 0,097$). Zudem zeigten Patienten mit mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz eine numerisch höhere 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu den Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (52 % vs. 44 %; $p = 0,499$). Diese beiden Vergleiche waren jedoch zwischen den einzelnen Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Zur Analyse des prognostischen Einflusses einer vorbekannten Trikuspidalklappeninsuffizienz auf den primären Endpunkt wurde zunächst eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt (**Tabelle 7**). In dieser zeigte sich, dass der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Gesamtmortalität hat (HR = 1,442; 95 % KI 1,028–2,023; $p = 0,034$). In der anschließenden multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte jedoch keine statistische Signifikanz festgestellt werden (HR = 1,255; 95 % KI 0,823–1,914; $p = 0,292$) (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für die Gesamtkohorte.

	Univariat			Multivariat*		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter	0,992	0,971- 1,013	0,431	1,002	0,979- 1,024	0,885
SCAI-CS-Stadium	1,657	1,248- 2,200	0,001	1,531	1,047- 2,239	0,028
Vorbekannte HI	1,073	0,584- 1,973	0,820	0,771	0,385- 1,543	0,463
Mechanische Beatmung	1,708	1,001- 2,914	0,050	1,226	0,588- 2,554	0,587
PAPs	1,012	0,995- 1,029	0,185	1,006	0,985- 1,027	0,584
Vorbekannte TI	1,442	1,028- 2,023	0,034	1,255	0,823- 1,914	0,292

CS, Kardiogener Schock; HI, Herzinsuffizienz; PAPs, Pulmonalarterieller systolischer Druck; SCAI, Gesellschaft für Kardiovaskuläre Angiographie und Interventionen;

TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Signifikanzniveau $p < 0,05$.

* Multivariate Modelle wurden nach Alter, SCAI- CS-Stadium, Vorbekannte HI, mechanische Beatmung, PAPs und vorbekannte TI adjustiert.

Darüber hinaus war ein zunehmendes Stadium des kardiogenen Schocks in der Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)-Klassifikation sowohl in der univariaten Analyse. (HR = 1,657; 95 % KI 1,248–2,200; $p = 0,001$) als auch in der multivariaten Analyse (HR = 1,531; 95 % KI 1,047–2,239; $p = 0,028$) mit dem primären Endpunkt assoziiert.

Nach Differenzierung zwischen leichtgradiger und mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, wie in **Tabelle 8** dargestellt, zeigte sich gleichfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der 30-Tage-Gesamtmortalität in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (HR = 1,249; 95 % KI 0,623–2,500; $p = 0,531$). Ein zunehmendes SCAI-CS-Stadium blieb jedoch nach dieser Differenzierung signifikant mit der 30-Tage-Mortalität assoziiert (HR = 1,562; 95 % KI 1,069–2,280; $p = 0,021$).

Tabelle 8: Multivariate Cox-Regression für mittelgradige/hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.

	Multivariat*		
	HR	95% CI	p-Wert
Alter	1,002	0,979- 1,025	0,873
SCAI-CS-Stadium	1,562	1,069- 2,280	0,021
Vorbekannte HI	0,804	0,402- 1,608	0,537
Mechanische Beatmung	1,216	0,581- 2,545	0,603
PAPs	1,007	0,985- 1,029	0,530
TI II°/TI III°	1,249	0,623- 2,500	0,531

CS, Kardiogener Schock; HI, Herzinsuffizienz; PAPs, Pulmonalarterieller systolischer Druck; SCAI, Gesellschaft für kardiovaskuläre Angiographie und Interventionen; TI II° Mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI III° Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Signifikanzniveau $p < 0,05$.

* Multivariate Modelle wurden nach Alter, SCAI-CS-Stadium, vorbekannte HI, mechanische Beatmung, PAPs und TI mittelgradig/hochgradig adjustiert.

Diese Ergebnisse konnten im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse bestätigt werden (**Abbildung 6**). In dieser war hinsichtlich des primären Endpunktes ein Trend zu einer höheren 30-Tage-Mortalität mit steigendem Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz nachweisbar (Log-rank $p = 0,054$). Jedoch erreichte dieses Ergebnis nicht das

Signifikanzniveau. Wurden die einzelnen Gruppen untereinander verglichen, so konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz und der Gruppe mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz festgestellt werden (Log-rank p-Wert = 0,015).

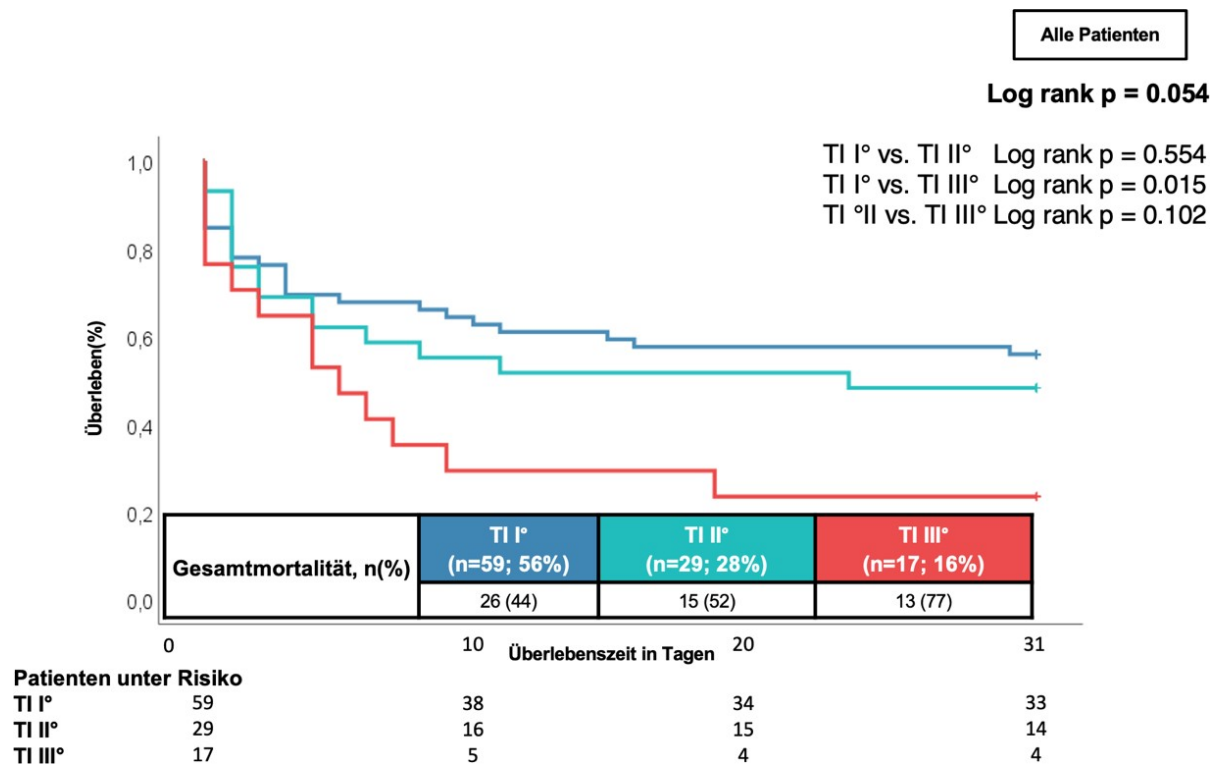


Abbildung 6: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, geschichtet nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°), mittelgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°) und hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI III°) auf die 30-Tage-Gesamt mortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock.

3.4 Sekundäre Endpunkte

Im Kontext der sekundären Endpunkte zeigte die Patientengruppe mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu den Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz eine signifikant erhöhte Mortalität auf der Intensivstation (44 % vs. 82 %; p = 0,005). In Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

3.5 Subgruppenanalyse

Zur weiteren genaueren Differenzierung des Einflusses des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf bestimmte Patientenpopulationen erfolgte eine Analyse in prädefinierten Subgruppen. Hierfür wurde untersucht, ob es einen Unterschied

hinsichtlich der Mortalität zwischen Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt als Ursache des kardiogenen Schocks hatten, im Vergleich zu Patienten ohne Myokardinfarkt gab.

Hierbei zeigte sich, dass Patienten ohne Myokardinfarkt mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant höhere 30-Tage-Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten mit leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz aufwiesen (64 % vs. 39 %; Log-rank $p = 0,027$), wie in **Abbildung 7** dargestellt.

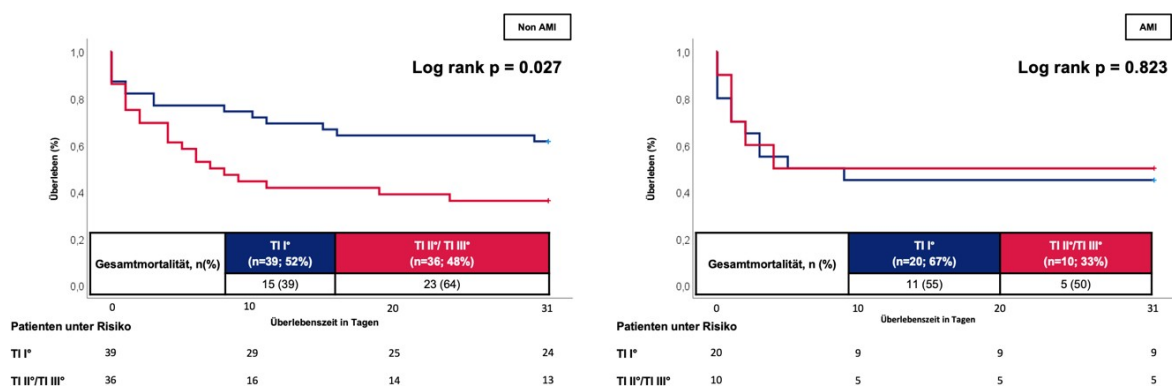


Abbildung 7: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, eingeteilt nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°) und mittelgradiger bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°/TI III°) bei Patienten mit kardiogenem Schock und akutem Myokardinfarkt (AMI) (rechte Seite) im Vergleich zu Patienten ohne AMI (linke Seite).

Dies konnte in der univariaten Analyse (HR = 2,023; 95 % KI 1,052–3,889; $p = 0,035$) bestätigt werden (**Tabelle 9**). Neben dieser war ein zunehmendes CS-Stadium in der SCAI-Klassifikation (HR = 1,932; 95 % CI 1,370–2,725; $p = 0,001$), eine invasive Beatmung (HR = 2,247; 95 % CI 1,186–4,258; $p = 0,013$), und das Acute Kidney Injury Network Stadium (AKIN) (HR = 1,819; 95 % CI 1,283–2,579; $p = 0,001$) mit dem primären Endpunkt in dieser Subgruppe assoziiert.

Um Confounding-Faktoren zu berücksichtigen, wurden multivariate Cox-Regression-Modelle erstellt. Hier zeigte das Vorhandensein einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz eine signifikante Assoziation mit der 30-Tage-Gesamtmortalität in der Gruppe ohne Myokardinfarkt (HR = 2,193; 95 % CI 1,007–4,774; $p = 0,048$).

In der Gruppe der Patienten mit myokardinfarkt-bedingtem kardiogenem Schock konnte hingegen sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse (55 % vs. 50 %; Log-rank $p =$

0,823) (**Abbildung 7**) als auch in der univariaten Analyse (HR = 0,891; 95 % KI 0,309–2,566; p = 0,831) (**Tabelle 9**) kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit leichtgradiger und mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz festgestellt werden. In der Gruppe der Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten sich eine Einschränkung der linksventikulären Funktion (HR = 1,991; 95 % CI 1,037–3,822; p = 0,038) und ein zunehmendes AKIN-Stadium mit (HR = 1,854; 95 % CI 1,106–3,107; p = 0,019) mit der Gesamtmortalität nach 30 Tagen in der univariaten Regressionsanalyse assoziiert. Nach multivariater Adjustierung zeigte lediglich ein zunehmendes AKIN-Stadium eine signifikante Assoziation (HR = 1,679; 95 % CI 1,018–2,771; p = 0,043).

Tabelle 9: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für Patienten mit und ohne Myokardinfarkt.

	Ohne AMI						AMI					
	Univariat			Multivariat ^a			Univariat			Multivariat ^b		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert	HR	95% CI	p-Wert
Alter	0.979	0.955-1.004	0.098	0.996	0.968-1.025	0.792	1.016	0.976-1.057	0.440	-	-	-
Geschlecht (männlich)	1.132	0.599-2.141	0.702	-	-	-	0.976	0.354-2.689	0.962	-	-	-
Valvulopathie (vorbekannt)	0.877	0.453-1.697	0.696	-	-	-	2.307	0.795-6.692	0.124	-	-	-
Chronische HI	1.350	0.619-2.946	0.451	-	-	-	0.698	0.253-1.926	0.487	-	-	-
HFpEF	2.004	0.991-4.050	0.053	0.479	0.254-1.904	0.479	0.989	0.225-4.356	0.989	-	-	-
HFmrEF/HFrEF	0.767	0.406-1.450	0.414	-	-	-	0.728	0.272-1.945	0.527	-	-	-
LV-Funktion (bei Aufnahme)	1.232	0.892-1.702	0.206	-	-	-	1.991	1.037-3.822	0.038	1.729	0.913-3.275	0.093
Chronische Niereninsuffizienz	1.441	0.727-2.857	0.295	-	-	-	1.272	0.410-3.946	0.677	-	-	-
AKIN-Stadium	1.819	1.283-2.579	0.001	1.781	1.235-2.568	0.002	1.854	1.106-3.107	0.019	1.679	1.018-2.771	0.043
Vorhofflimmern	0.826	0.437-1.560	0.555	-	-	-	0.880	0.320-2.422	0.805	-	-	-
Chronisches Koronarsyndrom	1.464	0.769-2.789	0.246	-	-	-	0.735	0.254-2.125	0.570	-	-	-
SCAI CS-Stadium	1.932	1.370-2.725	0.001	1.809	1.099-2.977	0.020	1.290	0.738-2.252	0.371	-	-	-
Invasive Beatmung	2.247	1.186-4.258	0.013	1.397	0.508-3.839	0.517	1.772	0.643-4.889	0.269	-	-	-
TI II°/III°	2.023	1.052-3.889	0.035	2.193	1.007-4.774	0.048	0.891	0.309-2.566	0.831	-	-	-

AKIN, akutes Nierenversagen; AMI, Akuter Myokardinfarkt; CS, kardiogener Schock; HI, Herzinsuffizienz; HFpEF, Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; SCAI, Gesellschaft für kardiovaskuläre Angiographie und Interventionen; TI II°, Mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz; TI III°, Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.
Signifikanzniveau p < 0,05.
a Multivariate Modelle wurden nach Alter, HFpEF, AKIN-Stadium, SCAI-CS-Stadium, invasive Beatmung, TI mittelgradig/hochgradig adjustiert.
b Multivariate Modelle wurden nach LV-Funktion (bei Aufnahme), AKIN-Stadium adjustiert.

Da eine Beatmung, sei es invasiv oder nicht-invasiv, den Schweregrad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz beeinflussen kann, wurde eine weiterführende Analyse hinsichtlich des primären Endpunktes in Abhängigkeit von der Beatmungstherapie bei Aufnahme auf die Intensivstation durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass der Anteil der Patienten, die eine mechanische Beatmung benötigten, höher war als der Anteil der Patienten ohne diese Notwendigkeit (70 % vs. 30 %).

Wie in **Tabelle 10** beschrieben, zeigte die univariate Cox-Regressionsanalyse, dass bei nicht beatmeten Patienten das Vorhandensein einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer signifikant erhöhten 30-Tage-Gesamtmortalität assoziiert war (HR = 10,939; 95 % KI 1,341–89,254; p = 0,036). Nach multivariabler Adjustierung konnte in dieser Subgruppe jedoch keine signifikante Assoziation festgestellt werden (HR = 3,742; 95 % CI 0,296–47,236; p = 0,308).

Bei Patienten mit kardiogenem Schock, die bei Aufnahme eine Beatmung benötigten, war eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (HR = 1,340; 95 % KI 0,730–2,461; $p = 0,345$) nicht mit einer erhöhten 30-Tage-Gesamtmortalität verbunden (**Tabelle 10**). Währenddessen waren das AKIN-Stadium (HR = 1,766; 95 % CI 1,301–2,398; $p = 0,001$) und ein zunehmendes CS-Stadium in der SCAI-Klassifikation (HR = 1,577; 95 % CI 1,114–2,231; $p = 0,010$) mit dem primären Endpunkt in dieser Subgruppe assoziiert.

Tabelle 10: Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen für beatmete und nicht beatmete Patienten.

	Keine Beatmung						Beatmung					
	Univariat			Multivariat ^a			Univariat			Multivariat ^b		
	HR	95% CI	p-Wert	HR	HR	95% CI	p-Wert	HR	HR	95% CI	p-Wert	HR
Alter	1.028	0.941-1.124	0.542	-	-	-	0.999	0.976-1.022	0.923	-	-	-
Geschlecht (männlich)	2.209	0.527-9.260	0.278	-	-	-	0.934	0.519-1.679	0.818	-	-	-
Valvulopathie (vorbekannt)	3.941	0.484-32.067	0.200	-	-	-	1.054	0.583-1.907	0.862	-	-	-
Chronische HI	1.349	0.272-6.683	0.714	-	-	-	0.945	0.489-1.826	0.867	-	-	-
HFpEF	4.021	0.803-20.131	0.090	3.042	0.428-21.643	0.266	1.187	0.603-2.338	0.620	-	-	-
HFmrEF/HFrEF	0.632	0.158-2.530	0.517	-	-	-	0.850	0.476-1.516	0.581	-	-	-
LV-Funktion (bei Aufnahme)	2.108	0.888-5.005	0.091	2.417	0.831-7.028	0.105	1.198	0.886-1.621	0.241	-	-	-
Chronische Niereninsuffizienz	1.582	0.319-7.842	0.574	-	-	-	1.464	0.781-2.744	0.235	-	-	-
AKIN stadium	2.040	0.970-4.292	0.060	1.757	0.807-3.826	0.156	1.693	1.246-2.301	0.001	1.766	1.301-2.398	0.001
Vorhofflimmern	6.444	0.792-52.449	0.082	2.853	0.242-33.602	0.405	0.620	0.343-1.123	0.115	-	-	-
Chronisches Koronarsyndrom	2.841	0.573-14.085	0.201	-	-	-	1.041	0.579-1.872	0.894	-	-	-
SCAI-CS-Stadium	0.565	0.095-3.359	0.530	-	-	-	1.474	1.068-2.034	0.018	1.577	1.114-2.231	0.010
TI II*/III*	10.939	1.341-89.254	0.036	3.742	0.296-47.236	0.308	1.340	0.730-2.461	0.345	-	-	-

AKIN, akutes Nierenversagen; CS, kardiogener Schock; HFpEF, Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; SCAI, Gesellschaft für kardiovaskuläre Angiographie und Interventionen; Signifikanzniveau $p < 0,05$.
^a Multivariate Modelle wurden nach HFpEF, LV-Funktion (bei Aufnahme), AKIN-Stadium, Vorhofflimmern, TI mittelgradig/hochgradig adjustiert.
^b Multivariate Modelle wurden nach AKIN-Stadium, SCAI-CS-Stadium, adjustiert.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass in der Subgruppe der nicht beatmeten Patienten eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer höheren 30-Tage-Gesamtmortalität (6 % vs. 50 %, Log-rank $p = 0,015$) assoziiert war (**Abbildung 8**). Im Gegensatz dazu ergab sich in der Subgruppe der beatmeten Patienten kein Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt zwischen Patienten mit leichtgradiger und Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (61 % vs. 66 %, Log-rank $p = 0,677$).

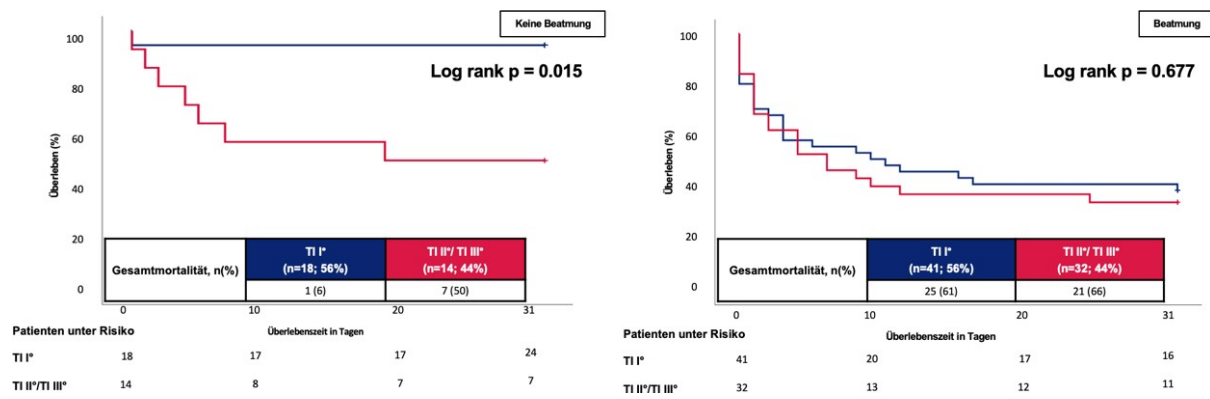


Abbildung 8: Prognostischer Einfluss einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz, eingeteilt nach leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI I°) und mittelgradiger bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI II°/TI III°), auf die 30-Tage-Gesamt mortalität beatmeter Patienten (rechte Seite) im Vergleich zu nicht beatmeten (linke Seite) Patienten mit kardiogenem Schock.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Fragestellung

Die vorliegende Studie untersucht die prognostischen Auswirkungen einer vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz in einem Kollektiv von Patienten mit kardiogenem Schock. Der prognostische Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde bisher insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz, systolischer Dysfunktion oder pulmonaler Hypertonie untersucht, wobei die Ergebnisse auf einen starken Einfluss der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf die Gesamtmortalität dieser Patienten hinweisen.^{71, 80, 81}

Obwohl Patienten mit kardiogenem Schock und schwerer Herzklappenerkrankung eine Hochrisiko-Kohorte mit begrenzten Therapiemöglichkeiten und hoher Mortalität darstellen, ist die Studienlage in diesem Bereich insuffizient. Die Datenlage ist größtenteils auf kleine retrospektive Beobachtungsstudien sowie Sekundäranalysen beschränkt, und Patienten mit signifikanter Herzklappenerkrankung wurden häufig von randomisiert kontrollierten Studien ausgeschlossen.^{9, 82} Lediglich in einer Subgruppenanalyse der randomisierten, doppelblinden CAPITAL-DOREMI-Studie konnte eine erhöhte Gesamtmortalität bei Patienten mit kardiogenem Schock und begleitender Herzklappenerkrankung beobachtet werden.⁸³ Hierbei zeigte sich insbesondere eine während des Krankenhausaufenthaltes diagnostizierte mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz sowie Aortenklappenstenose als prognostisch relevant. Eine vorhandene mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität. Diese Subanalyse bestätigt, dass Patienten mit kardiogenem Schock und einer begleitenden mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu einem Kollektiv ohne relevante Klappenvitien keine erhöhte 30-Tage-Mortalität aufweisen. Im Rahmen der Studie wurden keine weiteren Differenzierungen hinsichtlich des Einflusses der unterschiedlichen Schweregrade der Trikuspidalklappeninsuffizienz vorgenommen.

Patienten mit kardiogenem Schock gehören zu einem Kollektiv, das eine hohe Mortalität, insbesondere in den ersten Stunden, aufweist.^{15, 84} Hierdurch besteht bei der Aufnahme häufig keine Zeit für eine ausführliche Echokardiographie zur Bestimmung des Schweregrades der Klappenvitien, da viele Patienten unter Reanimation ins Krankenhaus aufgenommen werden. Zudem ist die Koronarangiographie das entscheidende Diagnostikum, das initial den zeitlichen Vorrang innehat. Dementsprechend

sind Risikoprädiktoren, die bereits bei der Aufnahme bekannt sind, ein entscheidender Vorteil, um bereits beim Eintreffen im Krankenhaus oder auf der Intensivstation das Risiko für einen schweren, komplizierten Verlauf schnell vorhersagen zu können. Hierfür sind Vorerkrankungen und vorhandene Parameter wegweisend. Somit könnte auch eine bereits vorhandene Trikuspidalklappeninsuffizienz einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nehmen. Dies wurde bisher in keiner anderen Studie untersucht.

Infolgedessen war das Ziel der vorliegenden Studie, den Einfluss einer vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität von Patienten mit kardiogenem Schock zu evaluieren. Hierbei lag das Augenmerk auf der Bedeutung des Schweregrades der vorbestehenden Trikuspidalklappeninsuffizienz im Rahmen der Risikostratifizierung. Zudem sollten in den prädefinierten Subgruppen (Patienten mit vs. ohne akuten Myokardinfarkt sowie mit maschineller Beatmung vs. ohne maschinelle Beatmung) mögliche Unterschiede in der Risikoprädiktion untersucht werden.

Den primären Endpunkt der Studie stellt die 30-Tage-Gesamtmortalität dar. Dieser Endpunkt wurde gewählt, da der kardiogene Schock ein akutes Ereignis mit einer hohen Mortalität in den ersten Tagen und auch Wochen nach Beginn der Erkrankung ist. Der Zeitraum von 30 Tagen wurde dementsprechend auch in den großen randomisiert kontrollierten Studien als primäre Follow-Up Zeit zur Bestimmung der Mortalität verwendet.^{36, 85} Eine zusätzliche Evaluation der Gesamtmortalität nach einem Jahr wäre eine weitere Möglichkeit gewesen. Jedoch wird dieser Endpunkt nur in einem geringeren Ausmaß durch das Akutereignis des kardiogenen Schocks beeinflusst, sondern vielmehr durch andere chronische Erkrankungen.^{86, 87}

4.2 Diskussion des Studiendesigns

Der kardiogene Schock ist eine komplexe Erkrankung und ein häufiger Grund für die Aufnahme auf eine Intensivstation. Zwar ist die Mortalität auf der Intensivstation im Laufe der Zeit zurückgegangen, die Prävalenz des kardiogenen Schocks hat sich jedoch beinahe verdoppelt. So haben fast 8 % der Patienten auf den Intensivstationen die Diagnose eines kardiogenen Schocks erhalten, was zudem zu einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 11 Tagen führt.^{3, 14, 46} Eine suffiziente Risikostratifizierung ist somit im klinischen Alltag wichtig, um Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten und schweren Verlauf zu identifizieren. Hierbei ist es Aufgabe der Forschung, Risikofaktoren zu ermitteln, die einen negativen oder positiven prognostischen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben. Auf dem Gebiet der klinischen Forschung gibt

es verschiedene Studienmodelle, die jeweils Vor- und Nachteile aufweisen. Der Goldstandard in der klinischen Forschung ist die randomisiert kontrollierte Studie, die im Idealfall zusätzlich verblindet durchgeführt und ausgewertet wird. Dadurch können vorbeugend verschiedene Einflussfaktoren, die im Rahmen der Durchführung klinischer Studien entstehen (z. B. Beobachterbias, Patientenbias, Arzt-Patienten-Interaktion, Messfehler, Selektionsbias), abgeschwächt oder vermieden werden.

Ein großer Nachteil dieser Studien ist jedoch der hohe Aufwand. Um alle entscheidenden Risikofaktoren umfassend ermitteln zu können, wäre eine Unzahl an großen randomisierten Studien notwendig. Dies ist bei der Vielzahl an möglichen Risikofaktoren realistisch nicht durchführbar. Aus diesem Grund sind retrospektive und prospektive Registerstudien wertvolle Studiendesigns. Im Rahmen dieser Modelle kann bereits eine große Anzahl möglicher Risikofaktoren erfasst und diese entsprechend hinsichtlich ihrer Risikoprädiktion evaluiert werden.⁸⁸ Aufgrund dessen wird in aktuellen Leitlinien explizit empfohlen, Registerstudien mit dem Ziel der Ermittlung neuerer Risikofaktoren für eine verbesserte Risikostratifizierung des kardiogenen Schocks zu evaluieren.⁸⁹

Zudem können im Rahmen des Randomisierungsprozesses ethische Konflikte auftreten. Eine Zuweisung von Studienteilnehmern zu einer Therapie oder Diagnostik, die einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf hat und nicht den Kriterien von Helsinki entspricht, ist unzulässig und kann die Randomisierung in manchen Fällen unethisch machen. Darüber hinaus ist eine Verblindung in vielen Fällen nicht möglich. Im Falle der vorliegenden Studie wäre eine Verblindung nicht möglich gewesen, da es in der Therapie von Intensivpatienten von entscheidender Bedeutung ist, über die Kenntnis der bereits vorhandenen Vorerkrankungen der Patienten zu verfügen.

Daten aus Registerstudien sind somit eine wertvolle Ressource in der medizinischen Forschung zur Bestimmung von Risikofaktoren. Idealerweise wird im Rahmen der statistischen Auswertung ein Propensity-Score-Matching durchgeführt, wobei zwei homogene Kohorten entstehen. Hierdurch kann ein pseudo-randomisiertes Kollektiv entstehen, das einer randomisiert kontrollierten Studie gleichen soll.⁹⁰ Für ein Propensity-Score-Matching muss das Kollektiv jedoch groß genug sein, um passende Paare in den beiden Gruppen finden zu können. Ist die Gesamtkohorte zu klein, so entstehen nach dem Matching sehr kleine Gruppengrößen, da Patienten aus dem Kollektiv fallen, für die kein passender Partner gefunden werden konnte. Aus diesem Grund wurde bei der vorliegenden Studie auf ein Propensity-Score-Matching verzichtet, um keine

weiteren Patienten für die Analyse zu verlieren. Nach Betrachtung der Basischarakteristika kann dennoch von zwei relativ ausgeglichenen Gruppen ausgegangen werden.

4.3 Diskussion der statistischen Methoden

Die Evaluation des primären Endpunktes wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Diese beiden Methoden gelten als zuverlässige statistische Instrumente zur Beurteilung des Überlebens einer Studienkohorte.⁹¹

Im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse erfolgt die Überlebenszeitanalyse im Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen, die letztlich grafisch dargestellt werden kann.^{92, 93} Der Vorteil der Kaplan-Meier-Analyse ist die Berücksichtigung der Nachbeobachtungszeit und der Zeit bis zum Auftreten des Versterbens der Studienteilnehmer.⁹¹ Insofern wird nicht nur die Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses, sondern auch die Zeit bis zum Eintreten in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Nachteilig ist, dass keine weiteren Co-Faktoren in die einfache Kaplan-Meier-Analyse mitaufgenommen werden können, so dass eine Einflussnahme anderer Variablen nicht ausgeschlossen werden kann.

Als weitere statistische Methode wurde eine Cox-Regressionsanalyse in der Gesamtkohorte und schlussendlich in den verschiedenen Subgruppen durchgeführt. Zunächst erfolgte eine univariable Regressionsanalyse. Diese ist ein solides Tool in der Statistik zur Überlebensbeurteilung in der medizinischen Forschung.⁹⁴ Sie hat im Vergleich zu anderen Regressionsanalysen den Vorteil, dass nicht nur der Status (Überleben/Tod) evaluiert wird, sondern auch die Überlebenszeit jedes einzelnen Studienteilnehmers.⁹¹ Entsprechend hat die Zeit bis zum Versterben ebenfalls einen Einfluss auf das Endergebnis und somit auf die statistische Signifikanz der untersuchten Variablen.

Zum Ausschluss des Einflusses verschiedener Variablen und Faktoren auf den Endpunkt der 30-Tage-Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse eine multivariable Adjustierung durchgeführt. Dementsprechend werden Faktoren in die Regressionsanalyse aufgenommen, die einen potenziell relevanten Einfluss auf die Gesamtmortalität haben können oder entscheidende Auswirkungen auf die untersuchte Variable zeigen können.⁹¹ Hierbei orientiert sich die Anzahl der Co-Faktoren an der Größe der Studienkohorte. Entsprechend sollten pro eingeschlossene Variablen mindestens zehn Ereignisse (im Fall der vorliegenden Studie Todesfälle) auftreten.⁹⁵ Aus diesem Grund ist die Anzahl der unabhängigen Variablen im Cox-Regressionsmodell in der vorliegenden Studie begrenzt, da das Gesamtkollektiv nur 105 Patienten umfasst.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einer höheren 30-Tage-Gesamtmortalität verbunden ist. Zudem konnte in der Subgruppenanalyse von Patienten ohne akuten Myokardinfarkt nachgewiesen werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und einer erhöhten 30-Tage-Gesamtmortalität besteht. Im Gegensatz dazu konnte dies in der Subgruppe von Patienten mit akutem Myokardinfarkt als Ursache des kardiogenen Schocks nicht nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich, dass eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei nicht beatmeten Patienten einen negativen Einfluss auf die 30-Tage-Gesamtmortalität hat, wohingegen dies bei beatmeten Patienten nicht der Fall war.

Die Ergebnisse geben somit Hinweise darauf, dass in gewissen Subgruppen des kardiogenen Schocks eine bereits vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen Einfluss auf die Prognose hat. Dies kann eine Relevanz in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit kardiogenem Schock haben, da diese Erkrankung weiterhin mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Auch in der vorliegenden Studie war eine hohe Mortalitätsrate nachweisbar, die im Vergleich zu anderen aktuellen prospektiven Studien höher ausfiel.⁹⁶ Dies ist darauf zurückzuführen, dass alle konsekutiv aufgenommenen Patienten mit kardiogenem Schock in die Studie eingeschlossen wurden und keine Vorselektion erfolgte. Entsprechend kann von einer realitätsnahen Mortalität ausgegangen werden. Randomisiert kontrollierte Studien hingegen haben meist viele Ausschlusskriterien, die nur einem bestimmten Patientenkollektiv ohne relevante Vorerkrankungen eine Teilnahme an der Studie ermöglichen. Für die vorliegende Studie wurden keine Ausschlusskriterien hinsichtlich jeglicher Vorerkrankungen aufgeführt. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die einbezogenen Patienten insgesamt ein Patientenkollektiv darstellt, das eine hohe Last an Komorbiditäten aufweist und sich zum Miteinbezug in die Studie daher in einem eingeschränkten klinischen Allgemeinzustand befand. Dies wird insbesondere anhand der hohen Anzahl an Patienten mit SCAI Schockstufe E sowie der fehlenden Schockstufe A und B deutlich.

Zudem bestand im Vergleich zu anderen prospektiven Studien auf dem Gebiet des kardiogenen Schocks kein Alterslimit. Somit könnte die erhöhte Mortalität im Vergleich zu anderen Studien mit einer ähnlichen Studienkohorte unter anderem dadurch

bedingt sein, dass ältere Patienten häufig auch mehr kardiovaskuläre Erkrankungen und damit einhergehend eine schlechtere Prognose haben.⁹⁷

Trotz der hohen Mortalitätsrate nach 30 Tagen konnte gezeigt werden, dass eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen negativen Einfluss auf die Prognose hat, insbesondere bei Patienten ohne akuten Myokardinfarkt als Ursache des kardiogenen Schocks. Dieses Ergebnis liefert neue Einblicke und Informationen auf die Risikoprädiktion bei Patienten mit kardiogenem Schock. Auf diesem Gebiet gibt es insgesamt nur wenige Erkenntnisse. Der Einfluss einer bereits vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz und des Schweregrades auf die Mortalität wurde bisher noch nicht untersucht.

Bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz wird der Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz kontrovers diskutiert und ist vermutlich abhängig von der Schwere der Herzinsuffizienz sowie des Vorhandenseins einer pulmonalen Hypertonie.^{73, 98} So konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie, die 576 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eingeschlossen hatte, gezeigt werden, dass eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen negativen Einfluss auf einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Herztransplantation und Implantation eines Linksherzunterstützungssystems hat.⁹⁸ In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass diese Ergebnisse nach multivariater Adjustierung lediglich bei Patienten mit leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion standhielten. Entsprechend konnte bei Patienten mit hochgradig reduzierter Ejektionsfraktion kein weiterer prognostischer Einfluss einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Eine weitere Studie zeigte auf, dass die Schwere einer Trikuspidalklappeninsuffizienz insbesondere bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und begleitender pulmonaler Hypertonie einen prognostischen Einfluss hat.⁷³ In der Analyse von Mutlak et al. wiesen Patienten mit mittel- oder hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Kaplan-Meier-Analyse nach zwei Jahren die höchste Mortalitätsrate auf. Dies steht im Einklang mit der vorliegenden Studie, die ebenfalls eine erhöhte Mortalität von Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz aufzeigen konnte. Trotz der unterschiedlichen Patientenkollektive konnte in beiden Studien gezeigt werden, dass nach multivariater Adjustierung der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz für die jeweilige Gesamtkohorte keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Überleben hatte. Lediglich in spezifischen Subgruppen konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Mutlak et al. konnten zeigen,

dass Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz ein schlechteres Langzeitüberleben haben—unter der Annahme, dass gleichzeitig eine pulmonale Hypertonie vorlag.⁷³

In früheren Analysen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit kardiogenen Schock regelhaft einen erhöhten PCWP aufweisen, der erwiesenermaßen mit einer postkapillären pulmonalen Hypertonie einhergeht.^{87, 99} Somit kann auch in der vorliegenden Studie davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der Fälle eines kardiogenen Schocks von einer pulmonalen Hypertonie begleitet wurden. Dies könnte Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben und dadurch, nach Kenntnis der Studie von Mutlak et al., auch einen prognostischen Effekt einer vorbestehenden mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das 30-Tage-Überleben in spezifischen Subgruppen begünstigt haben. Aufgrund des Studiendesigns waren bei der Analyse der vorliegenden Studie zu wenig echokardiographische oder angiographische Daten hinsichtlich des direkten Nachweises einer pulmonalen Hypertonie vorhanden. Dementsprechend konnte eine spezifische Subgruppenanalyse bei Patienten mit kardiogenem Schock und begleitender pulmonaler Hypertonie aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht suffizient durchgeführt werden.

Die Studie von Mutlak et al. untersuchte Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und nicht spezifisch Patienten mit kardiogenem Schock. In Bezug auf Patienten mit der schwersten Form der akuten Herzinsuffizienz, dem kardiogenen Schock, gibt es aktuell nur wenige Erkenntnisse bezüglich des prognostischen Einflusses einer vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz. In einer Analyse der CAPITAL-DOREMI-Studie, in der ursprünglich die beiden Inotropika Milrinon und Dobutamin bei Patienten mit kardiogenem Schock getestet wurden, konnte gezeigt werden, dass mittel- bis hochgradige Klappenervitien einen Einfluss auf die Krankenhausmortalität nehmen.⁸³ In diese Analyse von Parlow et al. wurden post-hoc 189 Patienten inkludiert, und es konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose einen negativen Einfluss auf die Krankenhausmortalität haben. Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten hingegen keine erhöhte Krankenhausmortalität im Vergleich zu Patienten mit keiner oder leichtgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit der vorliegenden Studie, in der gezeigt werden konnte, dass nach multivariater Adjustierung eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Gesamtkollektiv keinen negativen Einfluss auf die 30-Tage-Gesamt mortalität hatte. Jedoch konnte

nachgewiesen werden, dass spezifische Subgruppen wie Patienten mit kardiogenem Schock ohne zugrundeliegenden Myokardinfarkt ein schlechteres Outcome haben, wenn eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegt. Eine Subgruppenanalyse bei Patienten ohne Myokardinfarkt ist in der Studie von Parlow et al. nicht angegeben.

Zwischen den beiden Studien gibt es weitere Unterschiede. Zunächst wurde in beiden Studien die Gesamtmortalität verglichen, jedoch wurde in der Studie von Parlow et al. die Krankenhausmortalität über ein Follow-Up von 30 Tagen untersucht. Hierdurch wurden Todesfälle, die innerhalb des Follow-Up Zeitraumes und nach Entlassung aus dem Krankenhaus auftraten, nicht mehr berücksichtigt. Die Krankenhausmortalität gilt als umstritten und der Endpunkt einer 30-Tage-Mortalität als akkurater.¹⁰⁰ Zudem handelt es sich bei der Analyse von Parlow et al. um eine post-hoc Analyse einer randomisiert-kontrollierten Studie, die Patienten mit außerklinischem HerzKreislaufstillstand ausschließt.¹⁰¹ In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit einem kardiogenen Schock eingeschlossen und somit auch Patienten mit kardiogenem Schock und HerzKreislaufstillstand. Dementsprechend war die Mortalität im Follow-Up Zeitraum in der Analyse von Parlow et al. deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie (38,6 % vs. 51,4 %). Demnach könnte eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz insbesondere in einem Kollektiv von Patienten mit kardiogenem Schock und hohem Risiko, entsprechend der Kohorte der aktuellen Studie, in spezifischen Subgruppen relevanten Einfluss auf die Gesamtmortalität haben.

Ein weiterer entscheidender Unterschied der beiden Studien ist der Zeitraum der Evaluation der Trikuspidalklappeninsuffizienz. In der Studie von Parlow et al. wurde diese während des stationären Aufenthaltes mittels echokardiographischer Untersuchung festgelegt, wohingegen in der vorliegenden Studie eine bereits vorbekannte Trikuspidalklappeninsuffizienz evaluiert worden ist. Da eine akut aufgetretene Trikuspidalklappeninsuffizienz potentiell reversibel in ihrem Schweregrad ist, könnte dies die unterschiedlichen Ergebnisse zur vorliegenden Studie erklären. Zudem umfasste die Vergleichsgruppe in der post-hoc Analyse der CAPITAL-DOREMI-Studie Patienten mit sowohl leichtgradiger als auch fehlender Trikuspidalklappeninsuffizienz. In der vorliegenden Studie konnten aufgrund des Studiendesigns Patienten mit fehlender Trikuspidalklappeninsuffizienz nicht berücksichtigt werden.

Aus der Zusammenschau der beiden Studien kann somit geschlossen werden, dass eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich

zu einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz nur in spezifischen Subgruppen wie bei Patienten mit nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität hat, während eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes diagnostiziert wird, keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben scheint. Ob eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu einer fehlenden Trikuspidalklappeninsuffizienz Nachteile hinsichtlich des Outcomes der Patienten mit einem kardiogenen Schock hat, lässt sich anhand der vorliegenden Studie nicht beantworten.

Nach Differenzierung zwischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt als Ursache für den kardiogenen Schock und Patienten mit anderen Ursachen, die zu einem kardiogenen Schock führen, konnte demonstriert werden, dass der Einfluss des Schweregrades der Trikuspidalklappeninsuffizienz nur in der Subgruppe des nicht-infarktbedingten kardiogenen Schocks einen Einfluss auf das Überleben nimmt. Dementsprechend haben Patienten mit einer vorbekannten mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz eine höhere 30-Tage-Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten mit einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Dieser Nachweis konnte in der Subgruppe der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock nicht nachgewiesen werden.

Die Datenlage hinsichtlich des Einflusses des Schweregrades einer Trikuspidalklappeninsuffizienz im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes mit oder ohne begleitenden kardiogenen Schock ist unzureichend. In einer monozentrischen retrospektiven Analyse, die 1.071 Patienten mit einem STEMI eingeschlossen hatte, zeigte sich ein Überlebensnachteil bei Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz.⁷⁴ Die Studie von Sadeh et al. schloss Patienten mit und ohne kardiogenen Schock ein, ohne eine genauere Differenzierung. Entsprechend könnten die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Studie interpretiert werden. Zudem analysierten Sadeh et al. den Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die echokardiographisch während des stationären Aufenthaltes nachgewiesen worden war, im Hinblick auf die Prognose der Patienten. In der vorliegenden Studie wurde eine bereits vorbestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz für die Analysen verwendet. Des Weiteren wurden nur Patienten mit einem kardiogenen Schock eingeschlossen. Entsprechend scheint eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Rahmen eines kardiogenen Schocks auf dem Boden eines akuten

Myokardinfarktes weniger Einfluss auf das 30-Tage-Überleben zu haben. Bei Patienten mit nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock konnte eine negative Assoziation nachgewiesen werden. Möglicherweise wurde der theoretisch negative Einfluss einer mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz auf die Hämodynamik bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock durch andere Patienten- und behandlungsspezifische Parameter, wie etwa eine erfolgreiche Revaskularisation verdeckt. Beispielsweise könnte sich ein Patient mit einem akuten Myokardinfarkt, in der akuten Phase des kardiogenen Schocks, aufgrund einer schnellen und erfolgreichen Revaskularisation schnell erholen und somit eine bessere Prognose erzielen als ein Patient ohne akuten Myokardinfarkt. Diesen Patienten stehen durch ein fortbestehendes Problem, wie beispielsweise eine akut dekompensierte vorbekannte Kardiomyopathie oder Rhythmusinstabilität, keine ursächlichen Therapieoptionen zur Verfügung. Demnach könnte eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zeitlich einen längeren negativen Einfluss auf die Prognose haben.

Zudem konnte eine retrospektive Analyse von 520 Patienten mit kardiogenem Schock nachweisen, dass Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen niedrigeren PCWP hatten als Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz.⁸⁷ Wie bereits zuvor angemerkt, ist beim kardiogenen Schock ein erhöhter PCWP mit einer postkapillären pulmonalen Hypertonie behaftet.^{87, 99} Dies könnte den Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit infarkt- bzw. nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock beeinflusst haben. Demnach könnten die Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt als Ursache für den kardiogenen Schock eine geringe ausgeprägte pulmonale Hypertonie haben. In der Präsenz einer pulmonalen Hypertonie scheint eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen erweiterten negativen prognostischen Einfluss zu haben.⁷³ Die Subgruppe der Patienten ohne akuten Myokardinfarkt zeigte als Ursache einen hohen Anteil an akut dekompensierter Herzinsuffizienz. Bei einer fortgeschrittenen, chronischen Herzinsuffizienz ist die Trikuspidalklappeninsuffizienz meist funktioneller Natur, wobei der erhöhte LVEDP zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Drucks führt, was zu einer rechtsventrikulären Dilatation und somit zu einer Verschlechterung der Trikuspidalklappeninsuffizienz führt.¹⁰² Diese Trikuspidalklappeninsuffizienz ist durch eine minimal-invasive Intervention oder Operation prognostisch nicht beeinflussbar. Hingegen kann der Schweregrad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die durch einen akuten Myokardinfarkt aggraviert ist, durch eine Revaskularisierung und eine konsekutive ursächliche Therapie des kardiogenen Schocks möglicherweise reduziert werden. Eine neu aufgetretene mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz

könnte ein Ausdruck und Surrogatparameter einer schwereren Myokardschädigung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt sein.¹⁰³

Zusammenfassend konnte demnach ein negativer prognostischer Einfluss einer vorbekannten mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit nicht-infarktbedingtem kardiogenen Schock nachgewiesen werden, wohingegen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt kein Einfluss nachweisbar war.

In der Subgruppe der Patienten ohne maschinelle Beatmung konnte sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse ein unabhängiger negativer Einfluss einer vorbekannten mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Die Prävalenz einer Trikuspidalklappe bei Patienten auf der Intensivstation ist hoch, insbesondere bei Patienten mit maschineller Beatmung.^{44, 104, 105}

Patienten mit einem kardiogenen Schock haben häufig begleitend eine respiratorische Insuffizienz, die eine maschinelle Beatmung erforderlich macht.⁴³ Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich ein hoher Anteil an beatmeten Patienten, die sich mit großen multizentrischen Studien deckt.^{106, 107} Dennoch ist die Datenlage bezüglich eines prognostischen Einflusses einer Trikuspidalklappeninsuffizienz auf das Kurz- oder Langzeitüberleben dieser schwerkranken Patienten, insbesondere derjenigen mit einem kardiogenen Schock und unter maschineller Beatmung, schwach. Eine Beobachtungsstudie konnte bei sieben Patienten mit akuter Lungenschädigung und Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) zeigen, dass die Anwendung oder Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) während der mechanischen Beatmung die Funktion der Trikuspidalklappe beeinträchtigt.¹⁰⁵ Sechs der sieben Patienten entwickelten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz oder zeigten eine Verschlechterung des Schweregrads bei Erhöhung des PEEPs.¹⁰⁵ Zudem konnte eine weitere Studie bei 40 ventilierten Patienten zeigen, dass eine Trikuspidalklappeninsuffizienz bei allen Patienten nachweisbar war.⁴⁴ Nach Initiierung einer Beatmung aggravierte eine bereits vorhandene Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu den Spontanatemphasen.

44

Bezüglich eines prognostischen Einflusses wurden in den Studien jedoch keine Angaben gemacht. Die vorliegende Studie konnte erstmals zeigen, dass eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei beatmeten Patienten keinen prognostischen Nachteil mit sich bringt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die mit einer mechanischen Beatmung regelhaft einhergehende Erhöhung des thorakalen Drucks,

welche einen komplexen Einfluss auf das rechte und linke Herz mit ungünstigen Auswirkungen auf die Prognose der Patienten haben könnte.⁴⁴ Daher könnte sich in unserer Studie auch die zuvor als leichtgradig eingestufte Trikuspidalklappeninsuffizienz unter Beatmung dann verschlechtert haben, wodurch der Unterschied zu Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz möglicherweise abgeschwächt wurde. Weiterhin war die 30-Tage-Mortalität in der vorliegenden Studie bei beatmeten Patienten höher, was durch mögliche Komplikationen unter einer maschinellen Beatmung wie beispielsweise nosokomiale Infektionen oder eine ventilatorassoziierte Pneumonie erklärt werden kann. Diese wirken sich direkt auf die Mortalität aus und könnten den prognostischen Einfluss einer vorbekannten mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Beatmung überdecken.

Mechanisch beatmete Patienten haben insgesamt eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Beatmung.¹⁰⁶ Gründe hierfür sind, neben der höheren Schwere der Erkrankung, eine hämodynamische Beeinflussung, eine ventilatorassoziierte Pneumonie und eine akzidentielle arterielle Hyperoxie unter Beatmung, die eine Vasokonstriktion induziert und das Herzzeitvolumen reduziert, was letztlich den Blutfluss beeinflussen kann und zu erheblichen Organschäden führt.¹⁰⁶ Diese Effekte könnten insbesondere bei schwerkranken Patienten, also solchen mit einem kardiogenen Schock, als besonders schädlich angesehen werden und dadurch die Mortalität maßgeblich steigern.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Subgruppenanalyse der nicht-beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock konnte somit ein signifikanter prognostischer Einfluss einer vorbekannten mittel- bis hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. In der Gruppe der beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock konnte dieser Effekt hingegen nicht nachgewiesen werden.

4.5 Studienlimitierungen

Diese Studie hat mehrere Einschränkungen. Aufgrund des monozentrischen und beobachtenden Studiendesigns können die Ergebnisse durch gemessene und nicht gemessene Variablen beeinflusst werden, auch wenn der potenzielle Einfluss bestimmter Variablen in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse berücksichtigt wurde. Wegen der geringen Anzahl der Studienteilnehmer konnte nur eine begrenzte Anzahl an Co-Variablen in die Analyse aufgenommen werden, um so die statistische Güte zu wahren.

Außerdem ist aufgrund des monozentrischen Studiendesigns die Anzahl der Patienten begrenzt, wodurch gerade bei der Betrachtung von Subgruppen die Unterschiede

zwischen den einzelnen Gruppen weniger deutlich zu erkennen sind, als es bei größeren Patientenkollektiven der Fall ist. In einem größeren Kollektiv wäre beispielsweise die Betrachtung der Subgruppen (jüngere vs. ältere Patienten) oder Patienten mit Vorderwand- oder Hinterwandinfarkt bedeutsam. Hinzu kommt, dass bei einer geringeren Gruppenstärke mögliche Verzerrungen durch einzelne Patienten mit Extremwerten stärker zur Geltung kommen. Die verminderte Patientenanzahl in der Kohorte könnte auf die COVID-19-Pandemie zurückzuführen sein. Die Aufnahme von Patienten mit kardiogenem Schock war geringer als erwartet bzw. kalkuliert und die Stichprobengröße war kleiner als berechnet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Durch die besonders in der Akutphase hohe Letalität des kardiogenen Schocks nach akutem Myokardinfarkt verstarben einige Patienten bereits beim Transport in die Klinik und konnten somit nicht in die Analyse mitaufgenommen werden. Zudem waren echokardiographische Messungen, bei Aufnahme und 24 Stunden nach Aufnahme, inkonsistent oder widersprüchlich und konnten nicht in die Analyse miteinbezogen werden. Darüber hinaus waren echokardiographische Messungen sowie Daten aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen zur Messung des PCWPs oder des Lungendrucks bei der Aufnahme und 24 Stunden nach Aufnahme nur bei einem geringen Teil der Patienten vorhanden und konnten entsprechend ebenfalls nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

Der Zeitraum zwischen der echokardiographischen Messung und der Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund eines kardiogenen Schocks wurde nicht eingegrenzt, es wurden somit die letzten bekannten echokardiographischen Messungen für diese Studie verwendet. Dementsprechend kann zwischen der letzten echokardiographischen Evaluation der Trikuspidalklappeninsuffizienz und dem Auftreten des kardiogenen Schocks ein langer Zeitraum liegen. Somit könnte auch eine zwischenzeitliche Besserung oder Verschlechterung des Schweregrades unbemerkt geblieben sein und das Ergebnis beeinflusst haben. Darüber hinaus gibt es regionale Unterschiede in der Behandlung und Versorgung von Patienten mit kardiogenem Schock, einschließlich unterschiedlicher Teamzusammensetzungen und Fachkenntnissen. Demnach können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht uneingeschränkt und unkritisch auf andere Regionen oder medizinische Zentren übertragen werden, da Versorgungsstrukturen und örtliche Gegebenheiten angepasst werden müssen. Zudem umfasste die vorliegende Studie ausschließlich Patienten mit kardiogenem Schock und

vorbekannter Trikuspidalklappeninsuffizienz. Daher können die Ergebnisse nicht auf Patienten mit kardiogenem Schock und neu nachgewiesener Trikuspidalklappeninsuffizienz übertragen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse sollten somit im Rahmen einer größeren, multizentrischen Studie oder sogar einer randomisiert-kontrollierte Studie neu bewertet werden. In diesem Rahmen ist auch eine Evaluation eines möglichen Einflusses auf das Langzeitüberleben möglich. Die vorliegende Studie war nicht darauf ausgelegt, das Langzeitüberleben der Patienten zu beurteilen und ist somit nicht Gegenstand der Analysen. Eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz kann ein nützlicher Risikoprädiktor im Rahmen eines kardiogenen Schocks sein. Sie sollte jedoch immer als ergänzender Parameter im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren und Scores und niemals isoliert zur Risikovorhersage verwendet werden.

4.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Dissertation untersuchte im Rahmen einer repräsentativen Registerstudie den prognostischen Einfluss einer Trikuspidalklappeninsuffizienz in Bezug auf 105 Patienten mit kardiogenem Schock im Zeitraum von 2019 bis 2022.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass eine vorbestehende mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten mit kardiogenem Schock nur in bestimmten Subgruppen als Prognosemarker dienen kann. Es konnte gezeigt werden, dass eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz einen negativen Einfluss auf die 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten mit einem nicht-infarktbedingten kardiogenen Schock hatte, während in der Gruppe mit akutem Myokardinfarkt kein signifikanter Unterschied erkennbar war.

Darüber hinaus war eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz in der Untergruppe der beatmeten Patienten nicht mit einer erhöhten 30-Tage-Gesamtmortalität assoziiert, wohingegen in der nicht beatmeten Subgruppe ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Folglich könnte eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz in Verbindung mit anderen bestehenden Risikofaktoren und Bewertungssystemen die Risikovorhersage bei kardiogenem Schock in diesen speziellen Patientenkollektiven verbessern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der kardiogene Schock bleibt trotz Fortschritten in der medizinischen Versorgung eine klinische Herausforderung und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Aus diesem Grund sind weiterhin Parameter und Faktoren notwendig, die eine schnelle und verlässliche Risikostratifizierung zum frühestmöglichen Zeitpunkt ermöglichen. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz nur in bestimmten Subgruppen einen negativen prognostischen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität hat. In der Gesamtkohorte konnte hingegen kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock sowie Patienten ohne Beatmung eine erhöhte 30-Tage-Gesamtmortalität aufwiesen, wenn eine mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz vorbekannt war. Diese Ergebnisse konnten zunächst durch Kaplan-Meier-Analysen und univariate Cox-Regressionsanalysen in der jeweiligen Subgruppe nachgewiesen werden. Nach multivariater Adjustierung zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einem nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz weiterhin als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität im Vergleich zu einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Das gleiche Ergebnis konnte auch in der Subgruppe der Patienten ohne maschinelle Beatmung nachgewiesen werden. In den Subgruppen der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock oder maschineller Beatmung konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Ursächlich für diese differenten Ergebnisse in den verschiedenen Subgruppen könnte zum einen der negative Einfluss einer maschinellen Beatmung auf die Funktion der Trikuspidalklappe sein und zum anderen die kausale Therapie des kardiogenen Schocks, die bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock angewendet werden kann. In beiden Fällen könnte somit eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz weniger Einfluss auf die Prognose nehmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse konnte die vorliegende Studie folglich nachweisen, dass eine vorbekannte mittel- bis hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz im Vergleich zu einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz einen negativen Einfluss auf die 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten mit nicht-infarktbedingtem kardiogenem Schock und bei nicht beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock haben kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Babaev, A.; Frederick, P. D.; Pasta, D. J.; Every, N.; Sichrovsky, T.; Hochman, J. S. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Jama* **2005**, 294 (4), 448-454. DOI: 10.1001/jama.294.4.448 From NLM.
- (2) Goldberg, R. J.; Samad, N. A.; Yarzebski, J.; Gurwitz, J.; Bigelow, C.; Gore, J. M. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **1999**, 340 (15), 1162–1168. DOI: 10.1056/nejm199904153401504 From NLM.
- (3) Jeger, R. V.; Radovanovic, D.; Hunziker, P. R.; Pfisterer, M. E.; Stauffer, J. C.; Erne, P.; Urban, P. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* **2008**, 149 (9), 618-626. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005 From NLM.
- (4) Thiele, H.; Ohman, E. M.; Desch, S.; Eitel, I.; de Waha, S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* **2015**, 36 (20), 1223–1230. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv051.
- (5) Chioncel, O.; Parissis, J.; Mebazaa, A.; Thiele, H.; Desch, S.; Bauersachs, J.; Harjola, V. P.; Antohi, E. L.; Arrigo, M.; Gal, T. B.; et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* **2020**, 22 (8), 1315–1341. DOI: 10.1002/ejhf.1922 From NLM.
- (6) Schrage, B.; Becher, P. M.; Goßling, A.; Savarese, G.; Dabboura, S.; Yan, I.; Beer, B.; Söffker, G.; Seiffert, M.; Kluge, S.; et al. Temporal trends in incidence, causes, use of mechanical circulatory support and mortality in cardiogenic shock. *ESC Heart Fail* **2021**, 8 (2), 1295–1303. DOI: 10.1002/ehf2.13202 From NLM.
- (7) Berg, D. D.; Bohula, E. A.; Morrow, D. A. Epidemiology and causes of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* **2021**, 27 (4), 401-408. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000845 From NLM.

- (8) Standl, T.; Annecke, T.; Cascorbi, I.; Heller, A. R.; Sabashnikov, A.; Teske, W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int* **2018**, *115* (45), 757-768. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0757 From NLM.
- (9) Thiele, H.; Akin, I.; Sandri, M.; Fuernau, G.; de Waha, S.; Meyer-Saraei, R.; Nordbeck, P.; Geisler, T.; Landmesser, U.; Skurk, C.; et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* **2017**, *377* (25), 2419–2432. DOI: 10.1056/NEJMoa1710261 From NLM.
- (10) Werdan, K.; Boeken, U.; Briegel, M. J.; Buerke, M.; Geppert, A.; Janssens, U.; Kelm, M.; Michels, G.; Pilarczyk, K.; Schlitt, A.; et al. [Short version of the 2nd edition of the German-Austrian S3 guidelines "Cardiogenic shock complicating myocardial infarction-Diagnosis, monitoring and treatment"]. *Anaesthesist* **2021**, *70* (1), 42-70. DOI: 10.1007/s00101-020-00868-6 From NLM.
- (11) Rai, D.; Tahir, M. W.; Bandyopadhyay, D.; Chowdhury, M.; Kharsa, A.; Pendala, V. S.; Ali, H.; Naidu, S. S.; Baibhav, B. Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials for Multivessel PCI Versus Culprit Artery Only PCI in STEMI Without Cardiogenic Shock. *Curr Probl Cardiol* **2021**, *46* (3), 100646. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100646 From NLM.
- (12) Weber, H.; Zilcher, H. [Modern aspects of cardiogenic shock]. *Z Gesamte Inn Med* **1983**, *38* (5), 133-143. From NLM.
- (13) Zilberszac, R.; Heinz, G. [Cardiogenic shock]. *Wien Klin Wochenschr* **2020**, *132* (11-12), 333-348. DOI: 10.1007/s00508-020-01612-1 From NLM.
- (14) Goldberg, R. J.; Spencer, F. A.; Gore, J. M.; Lessard, D.; Yarzebski, J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* **2009**, *119* (9), 1211–1219. DOI: 10.1161/circulationaha.108.814947 From NLM.
- (15) Webb, J. G.; Sleeper, L. A.; Buller, C. E.; Boland, J.; Palazzo, A.; Buller, E.; White, H. D.; Hochman, J. S. Implications of the timing of onset of cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* **2000**, *36* (3 Suppl A), 1084–1090. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00876-7 From NLM.

- (16) Ingbar, D. H.; Thiele, H. Cardiogenic Shock and Pulmonary Edema. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e, Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. Eds.; McGraw-Hill Education, 2018.
- (17) Tehrani, B. N.; Truesdell, A. G.; Psotka, M. A.; Rosner, C.; Singh, R.; Sinha, S. S.; Damluji, A. A.; Batchelor, W. B. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail* **2020**, *8* (11), 879-891. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.005 From NLM Medline.
- (18) Störk, S.; Angermann, C.; Ertl, G. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock. *Der Internist* **2005**, *46* (3), 285-297.
- (19) Zilberszac, R.; Heinz, G. Kardiogener Schock. *Wiener klinische Wochenschrift* **2020**, *132*.
- (20) Beyersdorf, F.; Buckberg, G. D.; Acar, C.; Okamoto, F.; Sjöstrand, F.; Young, H.; Bugyi, H. I.; Allen, B. S. Cardiogenic shock after acute coronary occlusion. Pathogenesis, early diagnosis, and treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* **1989**, *37* (1), 28-36. DOI: 10.1055/s-2007-1013901 From NLM.
- (21) Schmitt, C.; Lehmann, G.; Schmieder, S.; Karch, M.; Neumann, F. J.; Schömig, A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel : limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest* **2001**, *120* (5), 1540–1546. DOI: 10.1378/chest.120.5.1540 From NLM.
- (22) Hamm, C. W. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol* **2004**, *93* (4), 324-341. DOI: 10.1007/s00392-004-0109-x From NLM.
- (23) Attanà, P.; Lazzeri, C.; Chiofalo, M.; Picariello, C.; Gensini, G. F.; Valente, S. Strong-ion gap approach in patients with cardiogenic shock following ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care* **2013**, *15* (3), 58-62. DOI: 10.3109/17482941.2013.776691 From NLM.
- (24) Valente, S.; Lazzeri, C.; Vecchio, S.; Giglioli, C.; Margheri, M.; Bernardo, P.; Comeglio, M.; Chiocchini, S.; Gensini, G. F. Predictors of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Int J Cardiol* **2007**, *114* (2), 176-182. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.01.024 From NLM.

- (25) Rasche, S.; Georgi, C. [Cardiogenic shock]. *Herz* **2013**, *38* (2), 173-186; quiz 187-178. DOI: 10.1007/s00059-013-3770-x From NLM.
- (26) McLean, A. S. Echocardiography in shock management. *Crit Care* **2016**, *20*, 275. DOI: 10.1186/s13054-016-1401-7 From NLM.
- (27) Porter, T. R.; Shillcutt, S. K.; Adams, M. S.; Desjardins, G.; Glas, K. E.; Olson, J. J.; Troughton, R. W. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **2015**, *28* (1), 40-56. DOI: 10.1016/j.echo.2014.09.009 From NLM.
- (28) Ibanez, B.; James, S.; Agewall, S.; Antunes, M. J.; Bucciarelli-Ducci, C.; Bueno, H.; Caforio, A. L. P.; Crea, F.; Goudevenos, J. A.; Halvorsen, S.; et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2018**, *39* (2), 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393 From NLM.
- (29) Bonello, L.; Delmas, C.; Schurtz, G.; Leurent, G.; Bonnefoy, E.; Aissaoui, N.; Henry, P. Mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock in intensive care units: A position paper of the "Unité de Soins Intensifs de Cardiologie" group of the French Society of Cardiology, endorsed by the "Groupe Athérome et Cardiologie Interventionnelle" of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis* **2018**, *111* (10), 601-612. DOI: 10.1016/j.acvd.2018.03.008 From NLM.
- (30) Hochman, J. S.; Sleeper, L. A.; Webb, J. G.; Dzavik, V.; Buller, C. E.; Aylward, P.; Col, J.; White, H. D. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Jama* **2006**, *295* (21), 2511–2515. DOI: 10.1001/jama.295.21.2511 From NLM.
- (31) Hochman, J. S.; Sleeper, L. A.; Webb, J. G.; Sanborn, T. A.; White, H. D.; Talley, J. D.; Buller, C. E.; Jacobs, A. K.; Slater, J. N.; Col, J.; et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* **1999**, *341* (9), 625-634. DOI: 10.1056/nejm199908263410901 From NLM.

- (32) Sousa-Uva, M.; Neumann, F. J.; Ahlsson, A.; Alfonso, F.; Banning, A. P.; Benedetto, U.; Byrne, R. A.; Collet, J. P.; Falk, V.; Head, S. J.; et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* **2019**, 55 (1), 4-90. DOI: 10.1093/ejcts/ezy289 From NLM.
- (33) Gong, B.; Li, Z.; Yat Wong, P. C. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **2015**, 29 (6), 1415–1425. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.03.023 From NLM.
- (34) Rao, P.; Khalpey, Z.; Smith, R.; Burkhoff, D.; Kociol, R. D. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail* **2018**, 11 (9), e004905. DOI: 10.1161/circheartfailure.118.004905 From NLM.
- (35) Ostadal, P.; Rokyta, R.; Karasek, J.; Kruger, A.; Vondrakova, D.; Janotka, M.; Naar, J.; Smalcova, J.; Hubatova, M.; Hromadka, M.; et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation* **2023**, 147 (6), 454-464. DOI: 10.1161/circulationaha.122.062949 From NLM.
- (36) Jung, C. [ECLS shock study-no advantage for venoarterial ECMO in cardiogenic shock]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* **2023**. DOI: 10.1007/s00063-023-01070-3 From NLM.
- (37) Møller, J. E.; Gerke, O. Danish-German cardiogenic shock trial-DanGer shock: Trial design update. *Am Heart J* **2023**, 255, 90-93. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.10.078 From NLM.
- (38) Helgestad, O. K. L.; Josiassen, J.; Hassager, C.; Jensen, L. O.; Holmvang, L.; Sørensen, A.; Frydland, M.; Lassen, A. T.; Udesen, N. L. J.; Schmidt, H.; et al. Temporal trends in incidence and patient characteristics in cardiogenic shock following acute myocardial infarction from 2010 to 2017: a Danish cohort study. *Eur J Heart Fail* **2019**, 21 (11), 1370–1378. DOI: 10.1002/ejhf.1566 From NLM.
- (39) Gray, A.; Goodacre, S.; Newby, D. E.; Masson, M.; Sampson, F.; Nicholl, J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* **2008**, 359 (2), 142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa0707992 From NLM.

- (40) Weng, C. L.; Zhao, Y. T.; Liu, Q. H.; Fu, C. J.; Sun, F.; Ma, Y. L.; Chen, Y. W.; He, Q. Y. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med* **2010**, 152 (9), 590-600. DOI: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009 From NLM.
- (41) Masip, J.; Peacock, W. F.; Price, S.; Cullen, L.; Martin-Sanchez, F. J.; Seferovic, P.; Maisel, A. S.; Miro, O.; Filippatos, G.; Vrints, C.; et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* **2018**, 39 (1), 17-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx580 From NLM.
- (42) Van de Werf, F.; Bax, J.; Betriu, A.; Blomstrom-Lundqvist, C.; Crea, F.; Falk, V.; Filippatos, G.; Fox, K.; Huber, K.; Kastrati, A.; et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2008**, 29 (23), 2909–2945. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn416 From NLM.
- (43) Alviar, C. L.; Rico-Mesa, J. S.; Morrow, D. A.; Thiele, H.; Miller, P. E.; Maselli, D. J.; van Diepen, S. Positive Pressure Ventilation in Cardiogenic Shock: Review of the Evidence and Practical Advice for Patients With Mechanical Circulatory Support. *Can J Cardiol* **2020**, 36 (2), 300-312. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.11.038.
- (44) Jullien, T.; Valtier, B.; Hongnat, J. M.; Dubourg, O.; Bourdarias, J. P.; Jardin, F. Incidence of tricuspid regurgitation and vena caval backward flow in mechanically ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest* **1995**, 107 (2), 488-493. DOI: 10.1378/chest.107.2.488 From NLM Medline.
- (45) Tarvasmäki, T.; Haapio, M.; Mebazaa, A.; Sionis, A.; Silva-Cardoso, J.; Tolppanen, H.; Lindholm, M. G.; Pulkki, K.; Parissis, J.; Harjola, V. P.; et al. Acute kidney injury in cardiogenic shock: definitions, incidence, haemodynamic alterations, and mortality. *Eur J Heart Fail* **2018**, 20 (3), 572-581. DOI: 10.1002/ejhf.958 From NLM.

- (46) Puymirat, E.; Fagon, J. Y.; Aegerter, P.; Diehl, J. L.; Monnier, A.; Hauw-Berlemont, C.; Boissier, F.; Chatellier, G.; Guidet, B.; Danchin, N.; et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997–2012. *Eur J Heart Fail* **2017**, *19* (2), 192-200. DOI: 10.1002/ejhf.646 From NLM.
- (47) Dupont, M.; Mullens, W.; Tang, W. H. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* **2011**, *8* (4), 233-241. DOI: 10.1007/s11897-011-0071-7 From NLM.
- (48) Wigger, O.; Bloechlinger, S.; Berger, D.; Häner, J.; Zanchin, T.; Windecker, S.; Räber, L.; Schefold, J. C. Baseline serum bicarbonate levels independently predict short-term mortality in critically ill patients with ischaemic cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2018**, *7* (1), 45-52. DOI: 10.1177/2048872616683526 From NLM.
- (49) Zante, B.; Reichenspurner, H.; Kubik, M.; Kluge, S.; Schefold, J. C.; Pfortmueller, C. A. Base excess is superior to lactate-levels in prediction of ICU mortality after cardiac surgery. *PLoS One* **2018**, *13* (10), e0205309. DOI: 10.1371/journal.pone.0205309 From NLM.
- (50) Vidal, S.; Richebé, P.; Barandon, L.; Calderon, J.; Tafer, N.; Pouquet, O.; Fournet, N.; Janvier, G. Evaluation of continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of cardiogenic shock in conjunction with acute renal failure after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **2009**, *36* (3), 572-579. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.04.018 From NLM.
- (51) Harjola, V. P.; Lassus, J.; Sionis, A.; Køber, L.; Tarvasmäki, T.; Spinar, J.; Parissis, J.; Banaszewski, M.; Silva-Cardoso, J.; Carubelli, V.; et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* **2015**, *17* (5), 501-509. DOI: 10.1002/ejhf.260 From NLM.
- (52) Pöss, J.; Köster, J.; Fuernau, G.; Eitel, I.; de Waha, S.; Ouarrak, T.; Lassus, J.; Harjola, V. P.; Zeymer, U.; Thiele, H.; et al. Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* **2017**, *69* (15), 1913–1920. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.027 From NLM.

- (53) Desch, S.; Freund, A.; Akin, I.; Behnes, M.; Preusch, M. R.; Zelniker, T. A.; Skurk, C.; Landmesser, U.; Graf, T.; Eitel, I.; et al. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* **2021**, *385* (27), 2544–2553. DOI: 10.1056/NEJMoa2101909 From NLM.
- (54) Baran, D. A.; Grines, C. L.; Bailey, S.; Burkhoff, D.; Hall, S. A.; Henry, T. D.; Hollenberg, S. M.; Kapur, N. K.; O'Neill, W.; Ornato, J. P.; et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* **2019**, *94* (1), 29-37. DOI: 10.1002/ccd.28329 From NLM Medline.
- (55) Tewelde, S. Z.; Liu, S. S.; Winters, M. E. Cardiogenic Shock. *Cardiol Clin* **2018**, *36* (1), 53-61. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.08.009 From NLM.
- (56) Roffi, M.; Patrono, C.; Collet, J. P.; Mueller, C.; Valgimigli, M.; Andreotti, F.; Bax, J. J.; Borger, M. A.; Brotons, C.; Chew, D. P.; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2016**, *37* (3), 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320 From NLM.
- (57) Buda, A. J. The role of echocardiography in the evaluation of mechanical complications of acute myocardial infarction. *Circulation* **1991**, *84* (3 Suppl), I109-121. From NLM.
- (58) Rammos, A.; Meladinis, V.; Vovas, G.; Patsouras, D. Restrictive Cardiomyopathies: The Importance of Noninvasive Cardiac Imaging Modalities in Diagnosis and Treatment-A Systematic Review. *Radiol Res Pract* **2017**, *2017*, 2874902. DOI: 10.1155/2017/2874902 From NLM.
- (59) Izumo, M.; Akashi, Y. J. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Cardiovasc Diagn Ther* **2018**, *8* (1), 90-100. DOI: 10.21037/cdt.2017.07.03 From NLM.

- (60) Citro, R.; Pontone, G.; Pace, L.; Zito, C.; Silverio, A.; Bossone, E.; Piscione, F. Contemporary Imaging in Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin* **2016**, *12* (4), 559-575. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.06.005 From NLM.
- (61) Konstantinides, S. V.; Meyer, G.; Becattini, C.; Bueno, H.; Geersing, G. J.; Harjola, V. P.; Huisman, M. V.; Humbert, M.; Jennings, C. S.; Jiménez, D.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* **2020**, *41* (4), 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405 From NLM.
- (62) Akodad, M.; Schurtz, G.; Adda, J.; Leclercq, F.; Roubille, F. Management of valvulopathies with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Arch Cardiovasc Dis* **2019**, *112* (12), 773-780. DOI: 10.1016/j.acvd.2019.06.009 From NLM.
- (63) Matsuyama, K.; Matsumoto, M.; Sugita, T.; Nishizawa, J.; Tokuda, Y.; Matsuo, T.; Ueda, Y. De Vega annuloplasty and Carpentier-Edwards ring annuloplasty for secondary tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis* **2001**, *10* (4), 520-524. From NLM.
- (64) Vogelhuber, J.; Zerk, C.; Weber, M.; Nickenig, G. Trikuspidalinsuffizienz: Die vernachlässigte Klappe. *Dtsch Arztebl International* **2020**, *117* (15), [18].
- (65) Shiran, A.; Sagie, A. Tricuspid regurgitation in mitral valve disease incidence, prognostic implications, mechanism, and management. *J Am Coll Cardiol* **2009**, *53* (5), 401-408. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.048 From NLM.
- (66) Navia, J. L.; Elgharably, H.; Javadikasgari, H.; Ibrahim, A.; Koprivanac, M.; Lowry, A. M.; Blackstone, E. H.; Klein, A. L.; Gillinov, A. M.; Roselli, E. E.; et al. Tricuspid Regurgitation Associated With Ischemic Mitral Regurgitation: Characterization, Evolution After Mitral Surgery, and Value of Tricuspid Repair. *Ann Thorac Surg* **2017**, *104* (2), 501-509. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.024 From NLM.
- (67) Prihadi, E. A.; van der Bijl, P.; Gursoy, E.; Abou, R.; Mara Vollema, E.; Hahn, R. T.; Stone, G. W.; Leon, M. B.; Ajmone Marsan, N.; Delgado, V.; et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J* **2018**, *39* (39), 3574–3581. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy352 From NLM.

- (68) Herold, G. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Herold, Gerd: Köln, 2016; p. 1004 S.
- (69) Arastéh, K.; Baenkler, H.-W.; Bieber, C.; Brandt, R.; Chatterjee, T.; Dill, T.; Löwe, B. Innere Medizin. In *Duale Reihe*, 4., überarbeitete Auflage ed.; Thieme: Stuttgart, 2018; p. 1532 Seiten.
- (70) Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. [2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]. *G Ital Cardiol (Rome)* **2022**, 23 (5 Suppl 1), e1-e75. DOI: 10.1714/3787.37722 From NLM.
- (71) Bar, N.; Schwartz, L. A.; Biner, S.; Aviram, G.; Ingbir, M.; Nachmany, I.; Margolis, G.; Sadeh, B.; Barashi, R.; Keren, G.; et al. Clinical Outcome of Isolated Tricuspid Regurgitation in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* **2018**, 31 (1), 34-41. DOI: 10.1016/j.echo.2017.09.010 From NLM.
- (72) Benfari, G.; Antoine, C.; Miller, W. L.; Thapa, P.; Topilsky, Y.; Rossi, A.; Michelena, H. I.; Pislaru, S.; Enriquez-Sarano, M. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* **2019**, 140 (3), 196-206. DOI: 10.1161/circulationaha.118.038946 From NLM.
- (73) Mutlak, D.; Lessick, J.; Khalil, S.; Yalonetsky, S.; Agmon, Y.; Aronson, D. Tricuspid regurgitation in acute heart failure: is there any incremental risk? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2018**, 19 (9), 993-1001. DOI: 10.1093/ehjci/jex343 From NLM.
- (74) Sadeh, B.; Itach, T.; Merdler, I.; Frydman, S.; Morgan, S.; Zahler, D.; Peri, Y.; Hochstadt, A.; Pasternak, Y.; Topilsky, Y.; et al. Prognostic Implication of Tricuspid Regurgitation in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *Isr Med Assoc J* **2021**, 23 (12), 783-787. From NLM.

- (75) Zeymer, U.; Bueno, H.; Granger, C. B.; Hochman, J.; Huber, K.; Lettino, M.; Price, S.; Schiele, F.; Tubaro, M.; Vranckx, P.; et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2020**, 9 (2), 183-197. DOI: 10.1177/2048872619894254.
- (76) Antunes, M. J.; Rodríguez-Palomares, J.; Prendergast, B.; De Bonis, M.; Rosenhek, R.; Al-Attar, N.; Barili, F.; Casselman, F.; Folliguet, T.; Iung, B.; et al. Management of tricuspid valve regurgitation: Position statement of the European Society of Cardiology Working Groups of Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur J Cardiothorac Surg* **2017**, 52 (6), 1022–1030. DOI: 10.1093/ejcts/ezx279 From NLM.
- (77) Hahn, R. T.; Thomas, J. D.; Khalique, O. K.; Cavalcante, J. L.; Praz, F.; Zoghbi, W. A. Imaging Assessment of Tricuspid Regurgitation Severity. *JACC Cardiovasc Imaging* **2019**, 12 (3), 469-490. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.033 From NLM.
- (78) Buske, M.; Feistritzer, H. J.; Jobs, A.; Thiele, H. [Management of acute coronary syndrome : ESC guidelines 2023]. *Herz* **2024**, 49 (1), 5-14. DOI: 10.1007/s00059-023-05222-1 From NLM.
- (79) Collet, J. P.; Thiele, H.; Barbato, E.; Barthélémy, O.; Bauersachs, J.; Bhatt, D. L.; Dendale, P.; Dorobantu, M.; Edvardsen, T.; Folliguet, T.; et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2021**, 74 (6), 544. DOI: 10.1016/j.rec.2021.05.002 From NLM.
- (80) Nath, J.; Foster, E.; Heidenreich, P. A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* **2004**, 43 (3), 405-409. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.036 From NLM.
- (81) Topilsky, Y.; Inojosa, J. M.; Benfari, G.; Vaturi, O.; Maltais, S.; Michelena, H.; Mankad, S.; Enriquez-Sarano, M. Clinical presentation and outcome of tricuspid regurgitation in patients with systolic dysfunction. *Eur Heart J* **2018**, 39 (39), 3584–3592. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy434 From NLM.

- (82) van Diepen, S.; Katz, J. N.; Albert, N. M.; Henry, T. D.; Jacobs, A. K.; Kapur, N. K.; Kilic, A.; Menon, V.; Ohman, E. M.; Sweitzer, N. K.; et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2017**, *136* (16), e232–e268. DOI: 10.1161/cir.0000000000000525 From NLM.
- (83) Parlow, S.; Weng, W.; Di Santo, P.; Jung, R. G.; Lepage-Ratte, M. F.; Motazedian, P.; Prosperi-Porta, G.; Abdel-Razek, O.; Simard, T.; Chan, V.; et al. Significant Valvular Dysfunction and Outcomes in Cardiogenic Shock: Insights From the Randomized DOREMI Trial. *Can J Cardiol* **2022**, *38* (8), 1211–1219. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.04.004 From NLM.
- (84) Hochman, J. S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* **2003**, *107* (24), 2998–3002. DOI: 10.1161/01.Cir.0000075927.67673.F2 From NLM.
- (85) Thiele, H.; Zeymer, U.; Neumann, F. J.; Ferenc, M.; Olbrich, H. G.; Hausleiter, J.; de Waha, A.; Richardt, G.; Hennersdorf, M.; Empen, K.; et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* **2013**, *382* (9905), 1638–1645. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61783-3 From NLM.
- (86) Jeger, R. V.; Assmann, S. F.; Yehudai, L.; Ramanathan, K.; Farkouh, M. E.; Hochman, J. S. Causes of death and re-hospitalization in cardiogenic shock. *Acute Card Care* **2007**, *9* (1), 25–33. DOI: 10.1080/17482940601178039 From NLM.
- (87) Sinha, S. S.; Rosner, C. M.; Tehrani, B. N.; Maini, A.; Truesdell, A. G.; Lee, S. B.; Bagchi, P.; Cameron, J.; Damluji, A. A.; Desai, M.; et al. Cardiogenic Shock From Heart Failure Versus Acute Myocardial Infarction: Clinical Characteristics, Hospital Course, and 1-Year Outcomes. *Circ Heart Fail* **2022**, *15* (6), e009279. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009279 From NLM Medline.
- (88) Gliklich, R. E.; Dreyer, N. A.; Leavy, M. B. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. **2014**.

- (89) Heidenreich, P. A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L. A.; Byun, J. J.; Colvin, M. M.; Deswal, A.; Drazner, M. H.; Dunlay, S. M.; Evers, L. R.; et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2022**, *145* (18), e895-e1032. DOI: 10.1161/cir.0000000000001063 From NLM.
- (90) Chen, J. W.; Maldonado, D. R.; Kowalski, B. L.; Miecznikowski, K. B.; Kyin, C.; Gornbein, J. A.; Domb, B. G. Best Practice Guidelines for Propensity Score Methods in Medical Research: Consideration on Theory, Implementation, and Reporting. A Review. *Arthroscopy* **2022**, *38* (2), 632-642. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.06.037 From NLM Medline.
- (91) Zwiener, I.; Blettner, M.; Hommel, G. <berlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl International* **2011**, *108* (10), 163-169.
- (92) Ranstam, J.; Cook, J. A. Kaplan-Meier curve. *Br J Surg* **2017**, *104* (4), 442. DOI: 10.1002/bjs.10238 From NLM Medline.
- (93) Hage, A.; Hage, F. Kaplan-Meier Survival, Actuarial Survival, Censoring, and Competing Events-What Is What? *Ann Thorac Surg* **2022**, *114* (1), 40-43. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.03.044 From NLM Medline.
- (94) Varady, N. H.; Pareek, A.; Eckhardt, C. M.; Williams, R. J., 3rd; Madjarova, S. J.; Ollivier, M.; Martin, R. K.; Karlsson, J.; Nwachukwu, B. U. Multivariable regression: understanding one of medicine's most fundamental statistical tools. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **2023**, *31* (1), 7-11. DOI: 10.1007/s00167-022-07215-9 From NLM Medline.
- (95) Peduzzi, P.; Concato, J.; Feinstein, A. R.; Holford, T. R. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* **1995**, *48* (12), 1503–1510. DOI: 10.1016/0895-4356(95)00048-8 From NLM Medline.
- (96) Samsky, M. D.; Morrow, D. A.; Proudfoot, A. G.; Hochman, J. S.; Thiele, H.; Rao, S. V. Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. *Jama* **2021**, *326* (18), 1840–1850. DOI: 10.1001/jama.2021.18323 From NLM.
- (97) Yazdanyar, A.; Newman, A. B. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med* **2009**, *25* (4), 563-577, vii. DOI: 10.1016/j.cger.2009.07.007 From NLM.

- (98) Neuhold, S.; Huelsmann, M.; Pernicka, E.; Graf, A.; Bonderman, D.; Adlbrecht, C.; Binder, T.; Maurer, G.; Pacher, R.; Mascherbauer, J. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *Eur Heart J* **2013**, *34* (11), 844-852. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs465 From NLM.
- (99) Drazner, M. H.; Hamilton, M. A.; Fonarow, G.; Creaser, J.; Flavell, C.; Stevenson, L. W. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* **1999**, *18* (11), 1126–1132. DOI: 10.1016/s1053-2498(99)00070-4 From NLM Medline.
- (100) Borzecki, A. M.; Christiansen, C. L.; Chew, P.; Loveland, S.; Rosen, A. K. Comparison of in-hospital versus 30-day mortality assessments for selected medical conditions. *Med Care* **2010**, *48* (12), 1117–1121. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3181ef9d53 From NLM Medline.
- (101) Mathew, R.; Di Santo, P.; Jung, R. G.; Marbach, J. A.; Hutson, J.; Simard, T.; Ramirez, F. D.; Harnett, D. T.; Merdad, A.; Almufleh, A.; et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* **2021**, *385* (6), 516-525. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845 From NLM Medline.
- (102) Mulla, S.; Asuka, E.; Bora, V.; Siddiqui, W. J. Tricuspid Regurgitation. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.
- (103) Silverman, B. D.; Carabajal, N. R.; Chorchos, M. A.; Taranto, A. I. Tricuspid regurgitation and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* **1982**, *142* (7), 1394–1395. From NLM.
- (104) Kompotiatis, P.; Wiley, B. M.; Jentzer, J. C.; Kashani, K. B. Echocardiographic parameters of patients in the intensive care unit undergoing continuous renal replacement therapy. *PLoS One* **2019**, *14* (1), e0209994. DOI: 10.1371/journal.pone.0209994 From NLM.
- (105) Artucio, H.; Hurtado, J.; Zimet, L.; de Paula, J.; Beron, M. PEEP-induced tricuspid regurgitation. *Intensive Care Med* **1997**, *23* (8), 836-840. DOI: 10.1007/s001340050419 From NLM.

- (106) Thiele, H.; Zeymer, U.; Neumann, F. J.; Ferenc, M.; Olbrich, H. G.; Hausleiter, J.; Richardt, G.; Hennersdorf, M.; Empen, K.; Fuernau, G.; et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* **2012**, 367 (14), 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410 From NLM.
- (107) Hongisto, M.; Lassus, J.; Tarvasmaki, T.; Sionis, A.; Tolppanen, H.; Lindholm, M. G.; Banaszewski, M.; Parissis, J.; Spinar, J.; Silva-Cardoso, J.; et al. Use of noninvasive and invasive mechanical ventilation in cardiogenic shock: A prospective multicenter study. *Int J Cardiol* **2017**, 230, 191-197. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.175 From NLM.

7 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an alle Beteiligten aussprechen, die mich während der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin meinen Dank aussprechen, der mir die Gelegenheit gab, meine Promotion an der I. Medizinischen Klinik der Fakultät für Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg durchzuführen. Seine stets herausragende Betreuung während meiner Dissertation ist besonders lobenswert.

Ein spezieller Dank gebührt Herrn Dr. med. Jonas Rusnak, der mich während des gesamten Promotionsprozesses unterstützte. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite, vermittelte mir umfassendes Fachwissen sowie statistische Methoden und inspirierte mich darüber hinaus, zukünftig aktiv an der medizinischen Forschung teilzunehmen.

Abschließend möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Ehemann meinen tiefsten Dank aussprechen. Ihre kontinuierliche Unterstützung während während der Arbeit an meiner Dissertation sowie während meines gesamten Studiums und in allen Lebenslagen ist von unschätzbarem Wert.

8 CURRICULUM VITAE

PERSONALIEN

Name:	Marinela Ruka
Geburtsdatum:	19. August 1990
Geburtsort:	Albanien
Familienstand:	Verheiratet

SCHULISCHER WERDEGANG

1996–2004	Myslym Keta Tirana
2004–2008	Gymnasium Tirana
2008	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2008/2009	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Tirana.
09/2014	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2015	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9 EIGENE PUBLIKATIONEN

9.1 Im Rahmen der Arbeit erfolgten nachstehende

Veröffentlichungen

- 1: **Ruka, M.**, Schupp, T., Weidner, K., Egner-Walter, S., Forner, J., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Akin, M., Behnes, M., Akin, I., Rusnak, J. Influence of tricuspid regurgitation on the prognosis of patients with cardiogenic shock. *Curr Med Res Opin.* **2024 May 9**:1-16. DOI: 10.1080/03007995.2024.2353908. Epub ahead of print. PMID: 38720658.
- 2: **M. Ruka**, J. Rusnak, T. Schupp, K. J. Weidner, S. Egner-Walter, J. Forner, T. Bertsch, M. Kittel, K. A. Mashayekhi, P. Tajti, M. Ayoub, M. Behnes, I. Akin (Mannheim, Nürnberg, Lahr/Schwarzwald, Bad Oeynhausen; Budapest, HU). Prognostic Impact of Tricuspid Regurgitation on the Outcome of Patients with Cardiogenic Shock (Postervortrag im Rahmen der DGK Jahrestagung Mannheim **April 2023**)

9.2 Weitere Publikationen

- 1: Rusnak, J., Schupp, T., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Forner, J., Bertsch, T., Kittel, M., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Behnes, M., Akin, I. Impact of Lactate on 30-Day All-Cause Mortality in Patients with and without Out-of-Hospital Cardiac Arrest Due to Cardiogenic Shock. *J Clin Med.* **2022 Dec 8**;11(24):7295. DOI: 10.3390/jcm11247295. PMID: 36555911; PMCID: PMC9781807.
- 2: Dudda, J., Schupp, T., Rusnak, J., Weidner, K., Abumayyaleh, M., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Forner, J., Müller, J., Bertsch, T., Kittel, M., Akin, I., Behnes, M. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count in Cardiogenic Shock. *J Clin Med.* **2023 Jan 27**;12(3):965. DOI: 10.3390/jcm12030965. PMID: 36769613; PMCID: PMC9917886.
- 3: Rusnak, J., Schupp, T., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Forner, J., Bertsch, T., Kittel, M., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Behnes, M., Akin, I. Differences in Outcome of Patients with Cardiogenic Shock Associated with In-Hospital or Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Clin Med.* **2023 Mar 6**;12(5):2064. DOI: 10.3390/jcm12052064. PMID: 36902851; PMCID: PMC10004576.

- 4: Schupp, T., Behnes, M., Rusnak, J., **Ruka, M.**, Dudda, J., Forner, J., Egner-Walter, S., Barre, M., Abumayyaleh, M., Bertsch, T., Müller, J., Akin, I. Does Albumin Predict the Risk of Mortality in Patients with Cardiogenic Shock? *Int J Mol Sci.* **2023 Apr 17**;24(8):7375. DOI: 10.3390/ijms24087375. PMID: 37108536; PMCID: PMC10138505.
- 5: Schmitt, A., Schupp, T., Rusnak, J., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Behnes, M., Akin, I., Weidner, K. Does sex affect the risk of 30-day all-cause mortality in cardiogenic shock? *Int J Cardiol.* **2023 Jun 15**; 381:105-111. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.03.061. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37004944.
- 6: Forner, J., Schupp, T., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Behnes, M., Akin, M., Ayoub, M., Mashayekhi, K., Akin, I., Rusnak, J. Effect of Cardiovascular Risk Factors on 30-Day All-Cause Mortality in Cardiogenic Shock. *J Clin Med.* **2023 Jul 24**;12(14):4870. DOI: 10.3390/jcm12144870. PMID: 37510985; PMCID: PMC10381971.
- 7: Dudda, J., Weidner, K., Behnes, M., Rusnak, J., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Forner, J., Bertsch, T., Akin, I., Schupp, T. Effect of Hemoglobin Levels in Patients with Cardiogenic Shock of Any Cause: Insights from a Single-Centre, *Prospective Registry.* *Clin Lab.* **2023 Aug 1**;69(8). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230236. PMID: 37560871.
- 8: Schupp, T., Rusnak, J., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Dudda, J., Forner, J., Bertsch, T., Mashayekhi, K., Ayoub, M., Akin, M., Kittel, M., Behnes, M., Akin, I. Prognostic Value of the AST/ALT Ratio versus Bilirubin in Patients with Cardiogenic Shock. *J Clin Med.* **2023 Aug 14**;12(16):5275. DOI: 10.3390/jcm12165275. PMID: 37629321; PMCID: PMC10455678.
- 9: Schmitt, A., Weidner, K., Rusnak, J., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Akin, I., Behnes, M., Schupp, T. Age-related outcomes in patients with cardiogenic shock stratified by etiology. *J Geriatr Cardiol.* **2023 Aug 28**;20(8):555-566. DOI: 10.26599/1671-5411.2023.08.003. PMID: 37675262; PMCID: PMC10477585.

- 10: Schupp, T., Rusnak, J., Forner, J., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Dudda, J., Bertsch, T., Kittel, M., Behnes, M., Akin, I. Cardiac Troponin I but Not N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Predicts Outcomes in Cardiogenic Shock. *J Pers Med.* **2023 Aug 31**;13(9):1348. DOI: 10.3390/jpm13091348. PMID: 37763116; PMCID: PMC10532680.
- 11: Schupp, T., Behnes, M., Rusnak, J., Dudda, J., Forner, J., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Bertsch, T., Müller, J., Akin, I. The prothrombin time/international normalized ratio predicts prognosis in cardiogenic shock. *Coron Artery Dis.* **2023 Sep 1**;34(6):395-403. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001241. Epub 2023 May 1. PMID: 37139569.
- 12: Schupp, T., Behnes, M., Rusnak, J., **Ruka, M.**, Dudda, J., Forner, J., Schmitt, A., Egner-Walter, S., Bertsch, T., Kittel, M., Akin, I. D-Dimer Levels and the Risk of 30-Day All-Cause Mortality in Cardiogenic Shock Stratified by Etiology. *Clin Lab.* **2023 Oct 1**;69(10). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230517. PMID: 37844039.
- 13: Schupp, T., Forner, J., Rusnak, J., Weidner, K., Egner-Walter, S., **Ruka, M.**, Dudda, J., Jawhar, S., Brück, L.M., Dulatahu, F., Bertsch, T., Müller, J., Behnes, M., Akin, I. Does Atrial Fibrillation Deteriorate the Prognosis in Patients with Septic or Cardiogenic Shock? *Am J Cardiol.* **2023 Oct 15**; 205:141-149. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.07.008. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37598599.
- 14: Rusnak, J., Schupp, T., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Forner, J., Bertsch, T., Kittel, M., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Akin, I., Behnes, M. Outcome of Patients with Cardiogenic Shock and Previous Right Ventricular Impairment Represented by Decreased Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion to Pulmonary Artery Systolic Pressure Ratio. *Am J Cardiol.* **2023 Nov 15**; 207:431-440. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.08.118. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37797550.
- 15: Behnes, M., Rusnak, J., Egner-Walter, S., **Ruka, M.**, Dudda, J., Schmitt, A., Forner, J., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Weiß, C., Akin, I., Schupp, T. Effect of Admission and Onset Time on the Prognosis of Patients with Cardiogenic Shock. *Chest.* **2024 Jan**;165(1):110-127. DOI: 10.1016/j.chest.2023.08.011. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37579943.

- 16:** Schupp, T., Behnes, M., Rusnak, J., Weidner, K., **Ruka, M.**, Dudda, J., Schmitt, A., Forner, J., Egner-Walter, S., Ayasse, N., Bertsch, T., Kittel, M., Akin, I. Predictors and Prognostic Impact of Early Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: Results from a Monocentric, Prospective Registry. *Cardiorenal Med.* 2024;14(1):81-93. DOI: 10.1159/000533975. Epub **2024 Feb 5**. PMID: 38316116.
- 17:** Schmitt, A., Schupp, T., Rusnak, J., Weidner, K., **Ruka, M.**, Egner-Walter, S., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Behnes, M., Akin, I. Association of body mass index with 30-day all-cause mortality in cardiogenic shock. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **2024 Feb**;34(2):426-435. DOI: 10.1016/j.numecd.2023.09.021. Epub 2023 Sep 23. PMID: 38000994.
- 18:** Schupp, T., Rusnak, J., Egner-Walter, S., **Ruka, M.**, Dudda, J., Bertsch, T., Müller, J., Mashayekhi, K., Tajti, P., Ayoub, M., Akin, I., Behnes, M. Prognosis of cardiogenic shock with and without acute myocardial infarction: results from a prospective, monocentric registry. *Clin Res Cardiol.* **2024 Apr**;113(4):626-641. DOI: 10.1007/s00392-023-02196-2. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37093246.
- 19:** Rusnak J, Schupp T, Weidner K, **Ruka M**, Egner-Walter S, Forner J, Schmitt A, Akin M, Tajti P, Mashayekhi K, Ayoub M, Akin I, Behnes M. Influence of Right and Left Bundle Branch Block in Patients with Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* **2024 Oct 29**. doi: 10.1097/CCM.00000000000006459. Epub ahead of print. PMID: 39470337.
- 20:** Rusnak J, Schupp T, Weidner K, **Ruka M**, Egner-Walter S, Schmitt A, Akin M, Tajti P, Mashayekhi K, Ayoub M, Behnes M, Akin I. Prognostic Influence of Lung Compliance in Patients with Cardiogenic Shock and Invasive Mechanical Ventilation. *Rev Cardiovasc Med.* **2024 Nov 22**;25(11):420. doi: 10.31083/j.rcm2511420. PMID: 39618866; PMCID: PMC11607489.