

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



**Inzidenz und Outcome von Patienten mit kardiogenem Schock und
Nachweis von Herpes Simplex Virus in den unteren Atemwegen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Phan Chung Hieu

aus Varnsdorf

Jahr 2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Martin Orban

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Sven Peterß

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Philipp Lange

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. Clemens Scherer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2025

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 8 |
| 1.1 | Kardiogener Schock | 8 |
| 1.1.1 | Definition | 8 |
| 1.1.2 | Ätiologie | 10 |
| 1.1.3 | Pathophysiologie..... | 11 |
| 1.1.4 | Inzidenz und Behandlungsergebnisse..... | 12 |
| 1.1.5 | Stadieneinteilung..... | 13 |
| 1.1.6 | Therapie | 14 |
| 1.1.7 | Mechanische Unterstützungssysteme..... | 16 |
| 1.1.8 | Nosokomiale Infektionen auf der Intensivstation | 18 |
| 1.2 | Herpes-simplex-Virus..... | 20 |
| 1.2.1 | Einleitung | 20 |
| 1.2.2 | Pathophysiologie..... | 21 |
| 1.2.3 | Epidemiologie..... | 22 |
| 1.2.4 | Klinische Manifestation..... | 22 |
| 1.2.5 | Therapie | 23 |
| 1.2.6 | Aktueller Forschungsstand zur HSV-Pneumonie | 24 |
| 1.2.7 | Ziel der Arbeit..... | 25 |
| 2 | Material und Methoden..... | 26 |
| 2.1 | Studiendurchführung..... | 26 |
| 2.1.1 | LMUshock-Register..... | 27 |
| 2.2 | Patientenkollektiv | 28 |
| 2.3 | Statistische Auswertung..... | 28 |
| 3 | Ergebnisse..... | 30 |
| 3.1 | Studiendesign..... | 30 |
| 3.2 | Basischarakteristika..... | 31 |
| 3.2.1 | Vergleich der Kohorten hinsichtlich der Basischarakteristika | 31 |
| 3.3 | Charakteristika des intensivmedizinischen Aufenthalts..... | 35 |
| 3.4 | 30-Tages-Mortalität..... | 42 |
| 3.5 | Charakteristika der HSV-Reaktivierung und antiviraler Therapie | 43 |
| 3.6 | Einfluss der HSV-Reaktivierung auf klinische Parameter..... | 45 |
| 3.6.1 | Einfluss auf Entzündungsparameter..... | 45 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.6.2 | Einfluss auf Beatmungsparameter | 47 |
| 3.6.3 | Begleitende Infektionen..... | 48 |
| 3.6.4 | Einfluss auf Kreatinin..... | 49 |
| 3.7 | Analyse der Risikofaktoren für HSV-Vorkommen | 50 |
| 4 | Diskussion..... | 52 |
| 5 | Zusammenfassung | 61 |
| 6 | Abstract (English) | 63 |
| 7 | Danksagung | 65 |
| 8 | Publikationsverzeichnis | 66 |
| 9 | Affidavit | 80 |
| 10 | Publikationen | 81 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Struktur von HSV-1 | 20 |
| Abbildung 2: Datensätze des LMUshock Registers..... | 27 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie | 30 |
| Abbildung 4: CPC Scores bei Entlassung von Intensivstation (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis) | 41 |
| Abbildung 5: Mortalität nach 30 Tagen bei Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten Ohne HSV-Nachweis..... | 42 |
| Abbildung 6: BL-Raten und HSV-Vorkommen seit der Intubation | 43 |
| Abbildung 7: Verteilung maximaler HSV-Kopienzahlen während des intensivmedizinischen Aufenthalts | 44 |
| Abbildung 8: CRP-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis) | 46 |
| Abbildung 9: FiO2-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis) | 47 |
| Abbildung 10: Kreatinin-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis)..... | 50 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Basischarakteristika..... | 34 |
| Tabelle 2: Intensivmedizinische Charakteristika | 40 |
| Tabelle 3: Begleitende Erreger..... | 49 |
| Tabelle 4A: Univariate Analyse von Risikofaktoren für das Vorkommen von HSV im respiratorischen Trakt bei Patienten mit mindestens siebentägiger mechanischer Beatmung..... | 51 |
| Tabelle 4B: Multivariate Analyse für das Vorkommen von HSV im respiratorischen Trakt bei Patienten mit mindestens siebentägiger mechanischer Beatmung..... | 52 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| AIC | <i>Akaike-Information-Criterion</i> , Akaike-Informationskriterium |
| ALS | <i>Advanced Life Support</i> , erweiterte Reanimationsmaßnahmen |
| AMI | akuter Myokardinfarkt |
| ARDS | <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> |
| BAL | bronchialveolare Lavage |
| BL | Bronchiallavage |
| BMI | <i>Body-Mass-Index</i> |
| CABG | <i>Coronary artery bypass surgery</i> , Koronararterien-Bypass |
| CPC | <i>Cerebral Performance Category</i> |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| ECMO | extrakorporale Membranoxygenierung |
| ESC | Europäische Gesellschaft für Kardiologie |
| FiO ₂ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| HI | Herz-Index |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| HRS | Herzrhythmusstörung |
| HSV-1 | Herpes-simplex-Virus 1 |
| HSV-2 | Herpes-simplex-Virus 2 |
| IABP | intraaortale Ballonpumpe |
| ICU | Intensivmedizinische Einrichtung |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> , Interquartilabstand |
| LVEF | linksventrikuläre Auswurffraktion |
| MAP | mittlerer arterieller Druck |
| NSTEMI | Nicht-ST-Hebungsinfarkt |
| paO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| pAVK | periphere arterielle Verschulskrankheit |
| PCI | perkutane koronare Intervention |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PCWP | Lungenkapillaren-Verschlussdruck |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| SAPS | <i>Simplified Acute Physiology Score</i> |
| SAVE | <i>Survival after Veno-Atrial ECMO</i> |
| SD | Durchschnitt |
| SOFA | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| STEMI | ST-Hebungsinfarkt |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SVO ₂ | gemischtvenöse Sauerstoffsättigung |
| VA-ECMO | venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung |
| X- ECMO | venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1 Einleitung

1.1 Kardiogener Schock

1.1.1 Definition

Der kardiogene Schock ist eine durch ein Herzversagen verursachte Minderdurchblutung der Endorgane. (Reynolds and Hochman 2008; van Diepen et al. 2017)

Grundsätzlich handelt es sich hierbei um eine Konstellation bestehend aus verschiedenen laborchemischen und klinischen Parametern, wobei das Hauptkriterium eine Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) trotz eines adäquaten Füllungsstatus und Zeichen einer Endorganminderperfusion ist. (Thiele et al. 2019a; Ponikowski et al. 2016) Jedoch variiert die Definition zwischen der europäischen Leitlinie und mehreren großen randomisierten Studien. In der folgenden Tabelle ist eine Auswahl an Studien mit deren Definitionen/Einschlusskriterien aufgeführt:

| Studie/Leitlinie | Definition/Einschlusskriterien |
|--|---|
| Shock Studie | Einschlusskriterien waren hier ein erniedriger Blutdruck (Hypotension), ein systolischer Blutdruck von < 90 mmHg für mindestens 30 Minuten oder unterstützende Maßnahmen um diesen ≥ 90 mmHg aufrechtzuerhalten, eine Minderdurchblutung der Endorgane (kalte Extremitäten oder Urinausscheidung < 30 ml pro Stunde, eine Herzfrequenz ≥ 60 pro Minute), ein Herzindex < 2,2 L/m/m ² und ein Lungenkapillaren-Verschlussdruck (<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> , PCWP) ≥ 15 mmHg. (Hochman et al. 1999) |
| TRIUMPH-Studie | Ein bestätigter symptomatischer Myokardinfarkt, der ≥ 30 Minuten andauert, eine Verengung (> 70% Stenose) der Infarktarterie, ein refraktärer kardiogener Schock > 1 Stunde nach einer perkutanen koronaren Intervention (PCI), bestätigt durch periphere Anzeichen von Minderdurchblutung des Gewebes. Des Weiteren ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg trotz einer blutdrucksteigenden Therapie (Dopamin ≥ 7 µg/kg/Minute oder Noradrenalin oder Epinephrin ≥ 0,15 µg/kg/Minute), klinische oder hämodynamische Anzeichen für einen erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck und eine linksventrikuläre Auswurfffraktion (LVEF) < 40%. (Alexander et al. 2007) |
| IABP-SHOCK Studie | Eins der Kriterien war ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 30 Minuten oder die Gabe von Katecholaminen um diesen > 90 mmHg aufrechtzuerhalten. Von Bedeutung waren ebenfalls klinische Zeichen einer pulmonalen Stauung, eine beeinträchtigte Durchblutung der Endorgane, welche mit mindestens einem der folgenden Kriterien einherging: ein veränderter mentaler Status, feuchtkalte Extremitäten und Haut, eine verminderte Urinausscheidung < 30 ml/h (Oligurie), ein Serumlaktat > 2.0 mmol/l. (Thiele et al. 2012) |
| European Society of Cardiology (ESC-Leitlinien) | Eine Hypotonie trotz eines adäquaten Füllungszustands und Zeichen einer Minderperfusion. Zu den Zeichen einer Minderperfusion gehören feuchtkalte |

| | |
|--|--|
| | Extremitäten, Oligurie, Verwirrung, eine niedrige Blutdruckamplitude und Laborparameter wie eine metabolische Azidose, ein erhöhtes Serum-Laktat oder ein erhöhtes Serum-Kreatinin. (Ponikowski et al. 2016) |
|--|--|

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des kardiogenen Schocks ist sowohl auf koronare als auch auf nicht-koronare Ursachen zurückzuführen. Ein Myokardinfarkt (AMI) ist die führende Ursache eines kardiogenen Schocks (70-81%), wobei es sich der CardShock Studie zufolge bei 68% um einen akuten Myokardinfarkt mit einer ST-Hebung (STEMI) handelt. (Harjola et al. 2015; Wilcox 2019)

Laut Harjola et al. lässt sich in circa 20% der Fälle eine nicht-koronare Ursache beobachten; eine chronische Herzinsuffizienz (11 %), Herzklappenfehler und andere mechanische Ursachen (6%), eine stressinduzierte Kardiomyopathie (Tako-Tsubo; 2%) und eine Myokarditis (2%). (Harjola et al. 2015)

Mechanische Komplikationen eines akuten Myokardinfarkts (AMI) wie eine Mitralsuffizienz (7%), eine Ventrikelseptumruptur (4%) und eine Herztamponade (1%) stellen seltene Ursachen des kardiogenen Schocks dar. (Hochman et al. 2000)

Ein Überblick der Ursachen eines kardiogenen Schocks sind im folgenden Abschnitt aufgeführt:

- **Akuter Myokardinfarkt und dessen Folgen**
 - Herzwandruptur und Papillarmuskelruptur
 - Herzbeuteltamponade
- **Mechanische Ursachen**
 - Herzklappenfehler (Mitralsuffizienz, Aortenstenose)
 - Ventrikulärer Septumdefekt
- **Andere nicht-koronare Ursachen**

-
- Kardiomyopathien
 - Myxome
 - Myokarditis
 - Myokardkontusion
 - Septischer Schock
 - Akute Obstruktion der Lungenstrombahn (Lungenembolie)
 - Medikamentenüberdosierung (Betablocker, Calciumantagonisten)
 - Phäochromozytom
 - Herzrhythmusstörungen

(Topalian et al. 2008; Hochman et al. 2000; Pop et al. 1986)

1.1.3 Pathophysiologie

Die Hauptursache eines kardiogenen Schocks ist eine beeinträchtigte Pumpfunktion des linken Ventrikels durch die in Kapitel 1.1.2 beschriebenen Ursachen.

Ein überwiegend rechtsventrikulärer kardiogener Schock wurde in der Studie von Jacobs et al. bei ca. 5% der Patienten beschrieben. (Jacobs et al. 2003)

Es können allerdings auch andere Pathologien zur Entstehung einer verminderten Auswurflistung beitragen. (Thiele et al. 2010; Reynolds and Hochman 2008)

Wie oben beschrieben, können auch Herzklappenfehler im terminalen Stadium einen kardiogenen Schock verursachen. Hierbei sind die Kompensationsmechanismen beeinträchtigt. Bei tachykarden Herzrhythmusstörungen kommt es zu einer Verkürzung der Diastole, wobei die Herzpumpleistung abnimmt. (Pop et al. 1986)

Im Wesentlichen ist der kardiogene Schock durch eine systolische und diastolische Dysfunktion des Herzens und eine daraus resultierende Hypotonie gekennzeichnet. Um die Vorlast zu steigern, wird eine Vasokonstriktion der Gefäße bewirkt, welche die Mobilisierung des Blutes aus dem Splanchnikusgebiet hervorruft. Diese Mechanismen verursachen unter anderem eine verminderte Nieren-durchblutung, welche zu einer Aktivierung des Renin–Angiotensin–Aldosteron-Systems (RAAS) führt. Reflektorisch kommt es ebenfalls zu einer endogenen

Katecholaminausschüttung. Diese Mechanismen tragen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks bei. Jedoch kommt es hierbei zu einer erhöhten Nachlast, wodurch das Herzzeitvolumen (HZV) beeinträchtigt wird. Im Zuge dessen werden zahlreiche inflammatorische Kaskaden aktiviert. (Buerke et al. 2011; Zilberszac and Heinz 2020)

1.1.4 Inzidenz und Behandlungsergebnisse

Die Inzidenz des kardiogenen Schocks bei Patienten mit Myokardinfarkt beträgt ungefähr 5-10%. (Goldberg et al. 2001; Goldberg et al. 1999; Jeger et al. 2008; Rathod et al. 2018) Zudem scheint laut Fang et al. das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung eines kardiogenen Schocks zu sein. (Fang et al. 2006)

Der kardiogene Schock geht mit einer hohen Mortalität einher. Die 1-Jahresmortalität liegt je nach Publikation bei 40-70% (Goldberg et al. 2009; Kolte et al. 2014; Rathod et al. 2018; Scherer et al. 2020), während die 30-Tages-Mortalität 40-50% beträgt (Thiele et al. 2012; Thiele et al. 2017a).

In den letzten Jahrzehnten lässt sich allerdings ein deutlicher Rückgang des kardiogenen Schocks beobachten, welcher am ehesten mit der Einführung der flächendeckenden perkutanen Koronarintervention (PCI) des Infarktgefäßes zusammenhängt. (Jeger et al. 2008)

1.1.5 Stadieneinteilung

Laut Baran et al. (Baran et al. 2019) erfolgt die Einteilung des kardiogenen Schocks in fünf verschiedene Schweregrade (A-E):

Stufe A (Risiko für Entstehung eines kardiogenen Schocks): Das Stadium A äußerst sich durch keinerlei Symptome eines kardiogenen Schocks. Zugleich liegen oft auch keine laborchemischen Auffälligkeiten vor. Patienten haben hierbei allerdings ein erhöhtes Risiko einen kardiogenen Schock zu entwickeln. Ursächlich hierfür ist oft ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), sowie Patienten mit dekompensierter systolischer oder diastolischer Herzinsuffizienz. Der Herzindex (HI) beträgt noch $\geq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ und die pulmonalarterielle Sättigung (PA) ist noch $\geq 65\%$. (Baran et al. 2019; Naidu et al. 2022)

Stufe B (beginnender kardiogener Schock): Es liegt eine Hypotension oder Tachykardie ohne Minderperfusion vor. Hypotonie ist hierbei definiert als systolischer Blutdruck von $< 90 \text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck von $< 60 \text{ mmHg}$ oder $> 30 \text{ mmHg}$ Abfall vom Ausgangswert. Unter Hypoperfusion versteht man Symptome wie Kälte, verkrampte Extremitäten, schlechte Urinausscheidung oder geistige Verwirrung. (Baran et al. 2019; Naidu et al. 2022)

Stufe C (klassischer kardiogener Schock): Dieses Stadium zeichnet sich durch behandlungspflichtige Minderdurchblutung aus (Hypoperfusion). Hierbei bedarf es einer medikamentösen Therapie (z.B. Inotropika) oder einer Therapie mit mechanischen Unterstützungssystem wie beispielsweise ECMO. Gleichzeitig liegt meist auch eine relative Hypotonie vor. In diesem Stadium kommt es zu einem Laktatanstieg von $\geq 2 \text{ mmol/l}$. Zudem liegt der Herzindex (HI) bei $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$ und der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PCWP) beträgt $> 15 \text{ mmHg}$. (Baran et al. 2019; Naidu et al. 2022)

Stufe D (Verschlechterung): Dieses Stadium beschreibt Patienten bei welchen die initialen Therapieversuche frustran verlaufen. Grundsätzlich handelt es sich hierbei um Patienten im Stadium C mit Verschlechterungstendenz und steigenden persistierenden Laktatwerten > 2 mmol/l. (Baran et al. 2019; Naidu et al. 2022)

Stufe E (Maximalform des kardiogenen Schocks): Im letzten Stadium kommt es in der Regel zu einem Kreislaufzusammenbruch und Herzstillstand mit kardiovaskulärer Reanimation. Es besteht eine schwergradige Hypotension trotz maximaler hämodynamischer Unterstützung. Bei den Patienten erfolgen hierbei oft mehrere Interventionen. Das Laktat liegt bei > 8mmol/l und der pH-Wert beträgt < 7,2. (Baran et al. 2019; Naidu et al. 2022)

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Intensivmedizinische Maßnahmen

Vor der Etablierung der frühen Revaskularisation stellten die intensivmedizinischen Maßnahmen die einzige Therapiemöglichkeit dar. Zu den allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen bei der Behandlung eines kardiogenen Schocks gehören eine initiale hämodynamische Stabilisierung mittels Volumensubstitution, Vassopressoren und positiv inotroper Substanzen. (Thiele et al. 2019a).

Die Kombination von Noradrenalin und Dobutamin wird in der Regel als Erstlinientherapie empfohlen. (Levy et al. 2018) Laut der randomisierten Studie von Backer et al. gilt hierbei Noradrenalin als Vasopressor der Wahl. Dobutamin wird allgemein als Inotropikum der Wahl eingesetzt. Bei kardiogenem Schock erhöht Dobutamin nachweislich signifikant die Herzfrequenz, den Herzindex, die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SVO₂) und erniedrigt den Lungenkapillarenverschlussdruck (PCWP) und das Laktat. (Backer et al. 2010; Levy et al. 2018)

Im Falle einer invasiven Lungenbeatmung sollte eine lungenprotektive Beatmungsparameter mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg Körpergewicht eingesetzt

werden. Hierdurch können Lungenverletzungen vermieden werden. (Thiele et al. 2019a)

Im Hinblick auf ein mögliches begleitendes akutes Nierenversagen sollten zudem regelmäßige Messungen des Serum-Kreatinins erfolgen. Bei einem akuten Nierenversagen mit einer Oligurie oder einer Anurie, klinischen Zeichen einer Urämie, einer Überwässerung und einer metabolischen Azidose ($\text{pH} < 7.2 \text{ mmol/l}$) sollte ein Nierenersatzverfahren initiiert werden. (Thiele et al. 2019a)

Ein gezieltes Temperaturmanagement (therapeutische Hypothermie) wird generell auch bei Patienten mit einem kardiogenen Schock nach einer kardiopulmonalen Reanimation empfohlen. (Monsieurs et al. 2015) Eine starke Empfehlung für ein gezieltes Temperaturmanagement besteht insbesondere bei erwachsenen Patienten mit einem initial defibrillierbaren Rhythmus, die trotz einer kardiopulmonalen Reanimation bewusstlos bleiben. Dieses wird über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bei Temperaturen von 32°C bis 36°C durchgeführt. Die randomisierte TTM2 Studie von Dankiewicz et al. zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen einer therapeutischen Hypothermie mit 33°C und einer Fiebervermeidungsstrategie mit Zielwerten von $36,5$ bis $37,7^{\circ}\text{C}$. (Callaway et al. 2015; Dankiewicz et al. 2019)

1.1.6.2 Frühe Revaskularisation

Laut Hochman et al. kann eine frühe interventionelle Revaskularisation bei Patienten mit einem kardiogenen Schock und Myokardinfarkt die Mortalität nach 6 Monaten signifikant senken. (Hochman et al. 1999) Bei der frühen Revaskularisation können entweder die perkutane Koronarintervention (PCI) oder die Koronararterien-Bypassoperation (CABG) eingesetzt werden. In der täglichen Praxis dominiert die perkutane Koronarintervention (PCI). CABG wird laut der Studie von Kolte et al. heutzutage nur in äußerst seltenen Fällen genutzt (5-6%). (Kolte et al. 2014)

Einem Bericht von Mehta et al. zufolge hat hierbei die Wahl des Revaskularisationsverfahrens keinerlei Einfluss auf das Outcome des Patienten. (Mehta et al. 2010)

1.1.7 Mechanische Unterstützungssysteme

Die mechanischen Unterstützungssysteme wirken sich positiv auf die Hämodynamik des Patienten aus. Darüber hinaus kann hierdurch ein adäquater Perfusionsdruck aufrechterhalten werden und die Katecholaminpflichtigkeit reduziert werden. (Thiele et al. 2019a)

1.1.7.1 Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Die IABP besteht aus einer Polyurethanmembran, die auf einem vaskulären Katheter angebracht ist. Das Gerät wird in dem absteigenden Ast der thorakalen Aorta (distal der linken Arteria subclavia) eingebracht, wobei sich diese in der Diastole aufbläst und in der Systole entleert. Hierdurch wird der diastolische Blutdruck erhöht und der systolische Blutdruck und dadurch die Nachlast des Herzens gesenkt. (van Diepen et al. 2017)

Jahrzehntelang war die intraaortale Ballonpumpe (IABP) die Therapie der Wahl beim kardiogenen Schock. Die randomisierte IABP-SHOCK II Studie hat allerdings nahegelegt, dass die IABP keinerlei Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit infarktinduziertem kardiogenen Schock hat. Die Therapie mit IABP sollte daher laut aktuellen Leitlinien nicht mehr routinemäßig erfolgen. (Thiele et al. 2019a; Thiele et al. 2019b; Neumann et al. 2019)

1.1.7.2 Ventrikuläre Unterstützungssysteme

Ventrikuläre Unterstützungssysteme können bei Patienten eingesetzt werden, die auf herkömmliche Therapiemaßnahmen (unter anderem Flüssigkeitssubstitution und Einsatz von Inotropika) nicht reagieren. (Thiele et al. 2010)

Je nach Wirkungsort lassen sich diese in rechts-ventrikuläre und links-ventrikuläre Unterstützungssysteme unterteilen, wobei linksventrikuläre Unterstützungs-systeme am häufigsten genutzt werden. Zu diesen gehört auch die perkutane Koaxialpumpe (Impella®), die über der Aortenklappe platziert wird und Blut aus der linken Herzkammer durch eine Kanüle in die aufsteigende Aorta leitet. Bei Patienten mit einem kardiogenem Schock besteht das Ziel der Impella-Behandlung darin, das Herz und den versagenden Kreislauf zu unterstützen. Durch die Entlastung des linken Ventrikels wird die myokardiale Perfusion verbessert. Darüber hinaus werden der mittlere arterielle Druck (MAP) und das Herzzeitvolumen erhöht. (Ouweneel et al. 2019)

Einer Metaanalyse von Thiele et al. zufolge, gibt es bei perkutanen ventrikulären Unterstützungssystemen keinen wesentlichen Vorteil in Bezug auf Hämodynamik. Andererseits zeigte sich hier ein positiver Effekt auf den systemischen Blutdruck und den arteriellen Laktatspiegel. (Thiele et al. 2017b) Nichtsdestotrotz ist hierbei die Datenlage nicht ausreichend, sodass sich der Einfluss auf das Outcome der Patienten mit einem kardiogenen Schock nicht eindeutig feststellen lässt. (Thiele et al. 2019a; Thiele et al. 2017b)

1.1.7.3 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) findet bei der Therapie von Patienten mit einem kardiogenen Schock Anwendung. Bei der ECMO handelt es sich um ein Unterstützungssystem, welches Blut direkt mit Sauerstoff anreichert und Kohlendioxid aus dem Blut entfernt, wobei ein Oxygenator zum Einsatz kommt. Dieser macht sich eine halbdurchlässige Membran zu Nutze, um das Blut von dem Gaskompartiment zu trennen. (Abrams et al. 2014)

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen einer venovenösen (VV-ECMO) und venoarteriellen ECMO (VA-ECMO), wobei die VA-ECMO im kardiogenen Schock Anwendung findet. Bei der VA-ECMO wird Blut aus dem venösen System abgesaugt und in eine Arterie zurückgeleitet. (Abrams et al. 2014)

Die VA-ECMO stellt keine Dauertherapie dar, sondern wird vor allem zur Überbrückung bis zur Erholung des Herzmuskels oder bis zur Herztransplantation oder Versorgung mittels eines linksventrikulären dauerhaften Unterstützungssystems eingesetzt.

Die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) wird meist bei Patienten mit isolierter Lungenerkrankungen genutzt. (Keebler et al. 2018; Abrams et al. 2014)

Der Hauptvorteil einer ECMO liegt in erster Linie in den im Vergleich zu anderen linksventrikulären Unterstützungssystemen niedrigeren Kosten, der Einsatzmöglichkeit bei kardiopulmonaler Reanimation und der kombinierten Unterstützung des linken und rechten Ventrikels. (Thiele et al. 2019a)

Obwohl einige Studien auf einen positiven Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit durch die ECMO-Therapie hindeuten, ist diese mit potentiell tödlichen Komplikationen assoziiert. (Ouweneel et al. 2016; Sheu et al. 2010) Zu diesen gehören eine Ischämie der unteren Extremität, ein Kompartmentsyndrom, eine Amputation, ein Schlaganfall, eine akute Nierenschädigung, Entzündungen und Blutungen. (Cheng et al. 2014) Die randomisierte ARREST Studie zeigte eine signifikant höhere 6-Monats-Überlebensrate bei Patienten mit refraktärem Kammerflimmer und einer ECMO-Therapie gegenüber Patienten mit erweiterten Reanimationsmaßnahmen (*Advanced Life Support*, ALS). (Yannopoulos et al. 2020)

1.1.8 Nosokomiale Infektionen auf der Intensivstation

Auf der Intensivstation erworbene nosokomiale Infektionen sind weit verbreitet und gehen häufig mit einer Antibiotikaresistenz und einer erhöhten Mortalität einher. (Sligl et al. 2006; Vincent 1995)

Einem Bericht des Robert Koch Instituts aus dem Jahre 2012 zufolge waren die häufigsten nosokomialen Infektionen in den deutschen Krankenhäusern Harnwegsinfektionen (22,4%), Wundinfektionen (24,7%), Infektionen der unteren Atemwege (21,5%), Clostridium-difficile-Infektionen (6,6%) und eine primäre Sepsis (6,0%). (Robert Koch Institut 2012)

Die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) ist eine der häufigsten Infektionen bei Patienten, die invasiv mechanisch beatmet werden. Unter einer VAP versteht man eine Infektion des Lungenparenchyms bei Patienten, die mindestens 48 Stunden lang invasiv mechanisch beatmet werden. Schätzungsweise 90% der VAP-Erreger entstammen der Mundflora. (Häfner et al. 2015; Papazian et al. 2020)

Zu den häufigsten Erregern einer VAP gehören unter anderem *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Enterobacteriaceae*. (Kalanuria et al. 2014)

Das geschwächte Immunsystem der intensivpflichtigen Patienten kann auch Pilzerkrankungen begünstigen, die jedoch vergleichsweise seltener auftreten. Die invasive Aspergillose und die disseminierte Candidose sind die wichtigsten Arten der opportunistischen invasiven Mykosen. (Bassetti and Bouza 2017; Kullberg and Oude Lashof 2002). Die invasive Aspergillose ist eine seltene Pilzerkrankung, die auch bei intensivpflichtigen Patienten auftritt. Aspergillus kann in Belüftungs- und Wassersystemen der Intensivstationen sowie in verschiedenen Geräten vorkommen. (Bassetti and Bouza 2017)

Darüber hinaus können bei intensivpflichtigen Patienten auch latente Viren reaktiviert werden. Der Nachweis von Cytomegaloviren, Herpes-simplex-Viren und Epstein-Barr-Viren bei intensivpflichtigen Patienten ist oft mit einer erhöhten Mortalität und einem schlechteren Behandlungsergebnis verbunden (Limaye et al. 2008; Luyt et al. 2007; Libert et al. 2015; Simonnet et al. 2021)

1.2 Herpes-simplex-Virus

1.2.1 Einleitung

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) gehört zu der Gruppe der Alpha-Herpesviridae. Es handelt sich um ein Virus mit doppelsträngiger DNA, welches die Wirtszellen permanent infiziert. (Nadelman and Newcomer 2000; Lautenschlager 2003)

Das HSV verursacht zahlreiche Erkrankungen. Häufig sind rezidivierende Haut und Schleimhautinfektionen, weniger häufig Befall des Ösophagus und des Gehirns (Herpes-simplex-Enzephalitis). (Nadelman and Newcomer 2000; Whitley et al. 1998)

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen HSV-Arten – HSV-1 und HSV-2. Während HSV-1 vermehrt mit nicht-genitalen Infektionen assoziiert wird, wird HSV-2 vor allem mit Geschlechtserkrankungen in Verbindung gebracht. (Whitley et al. 1998; Nadelman and Newcomer 2000)

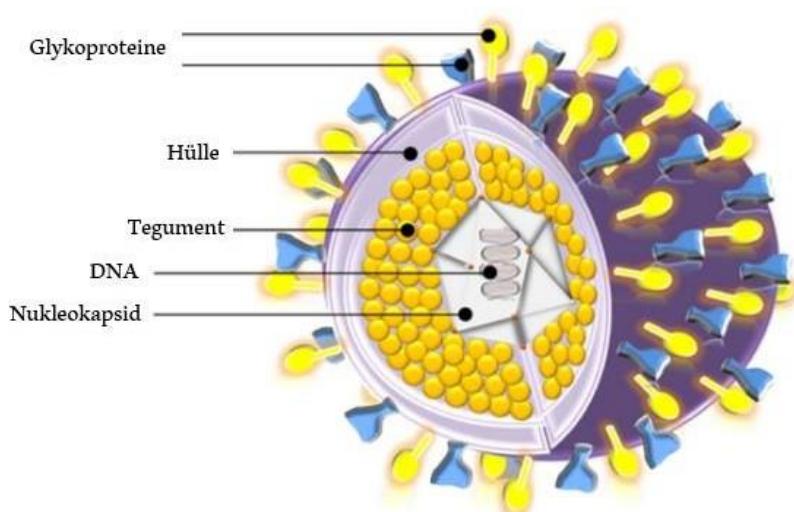


Abbildung 1: Struktur von HSV-1; adaptiert nach (Elbadawy et al. 2012)

1.2.2 Pathophysiologie

Das HSV wandert nach der Erstinfektion über die lokalen Nervenendigungen in die Hinterwurzelganglien ein. Hieraus resultiert eine lebenslange Latenz. Folgende Trigger können das HSV reaktivieren:

- Sonnenlicht
- Fieber
- Stress
- Trauma
- Dentale Eingriffe/Orofaziale Eingriffe
- Menstruation
- Lokale Hautläsionen etc.

(Nadelman and Newcomer 2000; Lautenschlager 2003; Esmann 2001)

Im Laufe der Reaktivierung kommt es zu einer lytischen Replikation des Virus. Dies geschieht in den Neuronen der trigeminalen oder sakralen Ganglien mit anterogradem axonalen Transport in die Zellen des Epithels, wobei sich HSV entweder asymptomatisch oder symptomatisch vermehrt. Im Falle eines symptomatischen Verlaufes sind häufig Läsionen sichtbar. (Johnston and Wald)

Die HSV-Infektion tritt im Wesentlichen in zwei verschiedenen Phasen auf – die initiale primäre Infektion und die darauffolgende sekundäre Infektion (Reaktivierung). In der ersten Phase wird das Virus durch einen engen Personenkontakt mit der Läsion oder durch Körperflüssigkeiten wie Speichel und Sekret übertragen.

Die primäre Infektion verläuft generell schwerwiegender, oft einhergehend mit einer Lymphadenopathie. Im Gegensatz dazu ist der Verlauf einer sekundären HSV-Infektion oft milder und kürzer. Das Virus lässt sich auch in asymptomatischen Phasen übertragen – das Ansteckungsrisiko ist hierbei allerdings wesentlich geringer. (Nadelman and Newcomer 2000)

1.2.3 Epidemiologie

HSV-Infektionen sind auf der ganzen Welt weit verbreitet und treten sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrieländern auf. (Rechenchoski et al. 2017). Jedoch wird das Aufkommen einer HSV-Infektion durch geographische und sozioökonomische Faktoren geprägt. (Whitley et al. 1998)

Vielen Studien zufolge liegt die HSV-1 Seroprävalenz bei Erwachsenen bei 80-90%, wohingegen diese im Falle von HSV-2 bei 10-25% liegt. (Reil et al. 2008; Wutzler et al. 2000; Xu et al. 2006) Schätzungsweise sind der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge (Stand 2015) weltweit mehr als 3,7 Milliarden Menschen unter 50 Jahren (ca. 67%) mit HSV-1 infiziert und 417 Millionen Menschen zwischen dem 17. und 49. Lebensjahr mit HSV-2 infiziert. (World Health Organization 2015)

1.2.4 Klinische Manifestation

Grundsätzlich verursacht HSV-1 überwiegend oropharyngeale Infektionen. Allerdings sind auch genitale HSV-1 Infektionen möglich. (Johnston and Wald) Das Symptomspektrum ist hierbei breit und reicht von asymptomatischen bis hin zu symptomatischen Verläufen (Fieber, Schmerz, ulzerative/vesikuläre Läsionen, Ödeme etc.). (Rechenchoski et al. 2017)

Die Primärinfektion mit HSV-1 hat in der Regel einen asymptomatischen Verlauf. In seltenen Fällen kommt es zu einer schwangersymptomatischen, behandlungsbedürftigen Gingivomastitis, die sich typischerweise auf der Zunge, den Lippen, dem Zahnfleisch, der Wangenschleimhaut oder dem harten und weichen Gaumen äußert. (Lautenschlager 2003; Arduino and Porter 2008)

Aus einer Reaktivierung resultieren meist Läsionen der Haut und der Schleimhaut im Gesichtsbereich – typischerweise labial. (Esmann 2001; Johnston and Wald)

HSV-1 kann unter Umständen, insbesondere bei immungeschwächten Patienten, schwerwiegende Krankheitsbilder hervorrufen. Zu diesen gehören:

- HSV Enzephalitis und Meningitis
- Hepatitis
- Respiratorische Infektionen (HSV Pneumonitis), (siehe Kapitel [1.2.6](#))
(Johnston and Wald)

Ähnlich wie bei einer HSV-1-Infektion äußert sich HSV-2 initial durch ein Prodromalstadium, welches Stunden bis Tage dauern kann. Dieses wird gekennzeichnet durch regionalen Schmerz, Kribbeln, Brennen und Juckreiz.

Ein sichtbarer Ausbruch präsentiert sich als singuläre oder gruppierte Vesikel auf den Genitalien. Eine sekundäre Reaktivierung ist sowohl bei HSV-1 als auch bei HSV-2 meist mild verlaufend. (Groves 2016; Johnston and Wald)

Rezidive werden häufiger bei HSV-1 beobachtet, wobei die Häufigkeit mit zunehmendem Alter abnimmt. (Groves 2016)

1.2.5 Therapie

Die Behandlung einer HSV-Erkrankung ist unter anderem vom Schweregrad und vom Ort des Auftretens abhängig. Lokale Infektionen klingen meist innerhalb kürzester Zeit von selbst ab, sodass hierbei keine zwingende Therapieindikation besteht. (Wald and Johnston; Nadelman and Newcomer 2000) Topische antivirale Mittel sind aufgrund einer geringeren Penetrationsfähigkeit nicht von großer Bedeutung. Ein schwerer Befall sollte grundsätzlich mit systemisch wirkenden antiviralen Medikamenten wie Acyclovir, Valacyclovir-hydrochlorid oder Famciclovir behandelt werden. (Cernik et al. 2008)

1.2.6 Aktueller Forschungsstand zur HSV-Pneumonie

Die HSV-Pneumonie ist eine seltene Erkrankung, die bekanntermaßen vor allem bei immunsupprimierten Patienten auftritt. (Johnston and Wald; Simoons-Smit et al. 2006)

Die Diagnosestellung einer HSV Pneumonie gestaltet sich äußerst schwierig, da es bei den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren oft an Spezifität mangelt. (Simoons-Smit et al. 2006)

Zu den häufigsten Symptomen gehören:

- Fieber und Muskelschmerz (Myalgie)
- Produktiver Husten
- Atemnot (Dyspnoe)
- Bronchospasmus
- Brustschmerzen

(Simoons-Smit et al. 2006; Jellinge et al. 2021)

Durch den Einsatz der Bronchiallavage (BL), der bronchoalveolärer Lavage (BAL) und Bronchoskopie ist die HSV-Nachweisrate in den letzten Jahren steil gestiegen, insbesondere bei terminal kranken Patienten. (Simoons-Smit et al. 2006)

Das Vorkommen von HSV bei beatmeten Patienten im unteren respiratorischen Trakt variiert von Studie zu Studie und wird in 13-64% der Fälle beschrieben. (Jellinge et al. 2021; Linssen et al. 2008; Mills et al. 2014; Lepiller et al. 2015)

Bisher wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Aufkommen einer HSV-Pneumonie und dem kardiogenen Schock beschrieben. Da der kardiogene Schock einen maßgeblichen Einfluss auf das Immunsystem hat und eine inflammatorische Reaktion verursacht, könnte dies eine HSV-Reaktivierung begünstigen. (Cuinet et al. 2020)

Es ist jedoch weiterhin unklar, ob das Vorhandensein des HSV-1 in den unteren Atemwegen ein klinisch relevanter Befund oder nur ein nicht signifikantes Epiphänomen einer schweren Erkrankung ist. (Simoons-Smit et al. 2006)

Bezüglich der Effektivität einer antiviralen Therapie ist laut der Metaanalyse von Hagel et al. eine antivirale Therapie bei intensivpflichtigen mechanisch beatmeten Patienten mit einer geringeren 30-Tage-Mortalität assoziiert (Hagel et al. 2020). Im Vergleich haben andere Studien keinen Überlebensvorteil bei Patienten mit einer antiviralen Therapie gezeigt (Cook et al. 1998). Der Nutzen einer antiviralen Therapie bei intensivstationspflichtigen Patienten mit einer respiratorischen HSV-Reaktivierung bleibt also weiterhin umstritten. Zudem gibt es diesbezüglich gegenwärtig keinerlei Therapieleitlinien (Simoons-Smit et al. 2006).

1.2.7 Ziel der Arbeit

Wie bereits in 1.1.3 beschrieben, hat der kardiogene Schock einen maßgeblichen Einfluss auf das Immunsystem, der möglicherweise eine HSV-Reaktivierung triggern könnte. Das Hauptziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Auftretenshäufigkeit einer HSV-Reaktivierung und deren Assoziation mit der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes sowie des Behandlungsergebnisses bei beatmeten Patienten mit einem kardiogenen Schock.

Zusätzlich wird ein Vergleich mit Patienten ohne einen HSV-Nachweis gezogen. Zusätzlich sollen Risikofaktoren für die HSV-Reaktivierung und der Einfluss einer HSV-Reaktivierung auf diverse Entzündungs-, Labor- und Vitalparameter untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendurchführung

Diese Arbeit stützt sich auf Daten von Patienten aus dem LMUshock-Register. Das Registers beinhaltet Daten aller Patienten, die seit 2010 einen kardiogenen Schock erlitten haben und auf der kardiologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität in Behandlung waren. Bisher wurden 1234 Patienten in das Register aufgenommen (Stand 15.11.2021). Das Register wurde durch die Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt (IRB Nummer: 18-001) und folgt der Deklaration von Helsinki und den deutschen Datenschutzgesetzen. Darüber hinaus ist das LMUshock-Register bei der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (DRKS00015860) registriert. (Scherer et al. 2022)

Die Definition des kardiogenen Schocks stützt sich hierbei auf die Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC-Leitlinien), die IABP-SHOCK-II-Studie (siehe **Tabelle 1**) und die CULPRIT-SHOCK-Studie (Scherer et al. 2022):

- Hypotonie trotz eines adäquaten Füllungszustands (ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg für 30 Minuten oder eine Katecholamingabe um diesen bei > 90 mmHg aufrechtzuerhalten)
- Klinische pulmonale Stauung
- Beeinträchtigte Organperfusion mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
 - Veränderter neurologischer Status
 - Feuchtkalte Extremitäten
 - Oligurie (<30 ml/h) oder niedriger Pulsdruck
- Serumlaktat von > 2 mmol/l einhergehend mit einer metabolischen Azidose
- Erhöhtes Kreatinin, aufgrund einer primären Herzfunktionsstörung.

(Samsky et al. 2021; Thiele et al. 2012; Thiele et al. 2018)

In die vorliegende Studie wurden Patienten aus dem LMUshock-Register eingeschlossen, die im Zeitraum von 01/2010 bis einschließlich 08/2021 künstlich beatmet wurden (n=837).

2.1.1 LMUshock-Register

Im LMUshock-Register werden Daten erfasst, die in verschiedene Datensätze unterteilt werden können (**Abbildung 2**). Diese sind nahezu ausschließlich auf den Aufenthalt auf der kardiologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern bezogen. (Scherer et al. 2022)

Die Grundvoraussetzung für den Einschluss ist das Einverständnis des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers. Im Rahmen eines Telefonats wird ebenfalls ein Nachsorgegespräch durchgeführt. Dieses umfasst unter anderem Fragen zum Allgemeinzustand des Patienten und zur Auswirkung des Aufenthaltes bzw. der Erkrankung auf den Alltag und die Psyche des Patienten. Anschließend wird dieses in Form eines Telefonprotokolls festgehalten.

| | | | | |
|--------------|-------------|-------------|------------------|------------|
| Access sites | Balances | Blood Tests | Cerebral rSO2 | Diagnoses |
| Dialysis | ECLS | EP | Echocardiography | Endpoints |
| History | ID tests | Impella | Inclusion | Laboratory |
| Medication | Neurology | OPS | Procedures | Radiology |
| Transfusions | Ventilation | Vitals | | |

Abbildung 2: Datensätze des LMUshock Registers; übernommen von CORKUM/LMUshock (03.02.2022)

2.2 Patientenkollektiv

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im kontrollierten biphasischen positiven Atemwegsdruckmodus beatmet. Das Zieltidalvolumen betrug hierbei 6-8 ml/kg wobei die Einstellungen des Beatmungsgeräts an die arteriellen Blutgasanalysen angepasst wurden. (Scherer et al. 2022)

Zur Identifikation von Erregern in der Lunge kann eine Bronchiallavage (BL) durchgeführt werden. Die BL wird im Rahmen der flexiblen Bronchoskopie durchgeführt und hat sich mittlerweile aufgrund ihrer geringen Invasivität etabliert. Sie liefert wichtige Informationen über infektiöse und immunologische Mechanismen, welche auf alveolärer Ebene stattfinden. (King E; Scherer et al. 2022)

In unserer Analyse wurde die BL in folgenden Fällen durchgeführt:

- Neuaufgetretenes Fieber unklarer Genese
- Vorhandensein eines eitrigen Lungensekrets, neuer Lungeninfiltrate oder Fortschreiten bestehender Infiltrate
- Ungeklärter Abfall von $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ oder ungeklärter Anstieg der Entzündungsparameter und Einsatz von Katecholaminen

(Scherer et al. 2022)

Anschließend wurden die BL-Proben in die örtliche virologische Abteilung eingeschickt und mittels der quantitativen HSV1-PCR analysiert. (Scherer et al. 2022) Die HSV-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) hat sich hierbei als die Methode der Wahl erwiesen, da diese beim Nachweis einer HSV-Infektion sensitiver ist als ein Kulturnachweis. (Johnston and Wald)

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Datenauswertung wurde *R* (*Version 4.0.1 the R Foundation*) eingesetzt. Die Auswertung wurde im Einklang mit *STROBE* (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement*) durchgeführt. (Scherer et al. 2022)

Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und nicht-normalverteilte Variablen als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Um zwei Gruppen zu vergleichen, wurden T-Test und Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zum Vergleich von ≥ 3 Gruppen wurden die einseitige Varianzanalyse und der Kruskal-Wallis-Rangsummentest herangezogen. Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. (Scherer et al. 2022) Zum Vergleich dieser Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test von Fisher verwendet. Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant eingestuft. (Scherer et al. 2022)

Mit Hilfe von univariaten und multivariaten binären logistischen Regressionsmodellen wurde der Zusammenhang von klinischen und laborchemische Parametern mit der HSV-Infektion untersucht. Es wurden folgende Kovariaten analysiert: Alter, männliches Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Body-Mass-Index, erstes gemessenes Laktat, Kreatinin und Bilirubin auf der Intensivstation, Herzstillstand, präklinischer Herzstillstand, Myokardinfarkt, Horowitz-Quotient ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$), Behandlung mit venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO), Behandlung mit einem koaxialen linksventrikulären Unterstützungssystem (Impella), Nierenersatztherapie, Tracheotomie, durchschnittlicher systolischer Blutdruck und die Dauer der künstlichen Beatmung. (Scherer et al. 2022)

Anhand des Akaike-Informationskriteriums (AIC) wurden schrittweise Parameter mit rückwärts stepwise Regression und 1000 Bootstrap-Iterationen unter Einsatz der stepAIC-Funktion des R-Pakets MASS (Version 7.3-51.6) ausgewählt. (Scherer et al. 2022)

3 Ergebnisse

3.1 Studiendesign

Wie bereits in 2.1 beschrieben, sind in die Analyse Patienten eingeschlossen worden, welche im Zeitraum von 01/2010 bis 08/2021 eine künstliche Beatmung erhalten und zusätzlich einen kardiogenen Schock erlitten haben.

Insgesamt wurden Daten von 1200 Patienten analysiert. Davon wurden 363 Patienten, welche die oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllt haben, von der Studie ausgeschlossen. (Scherer et al. 2022)

Somit wurden insgesamt 837 Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Von diesen wurde jedoch nur bei 181 Patienten (21,6%) eine BL durchgeführt, wobei das HSV bei 44 Patienten (5,3%) nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurde bei dem Großteil der HSV-positiven Patienten (42/44) eine antivirale Therapie durchgeführt (siehe **Abbildung 3**). (Scherer et al. 2022)

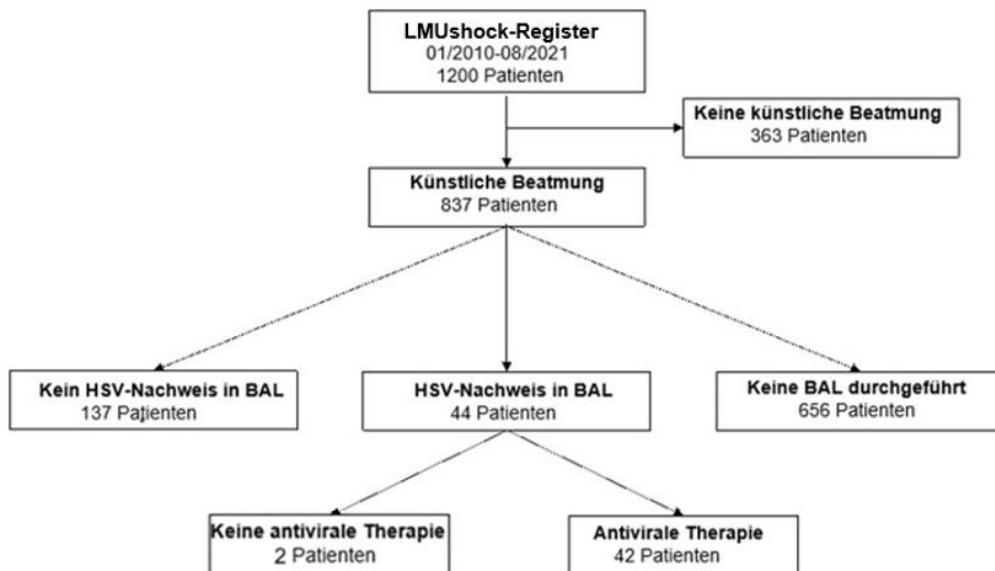


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie; BL, Bronchiallavage; HSV, Herpes-Simplex-Virus; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.2 Basischarakteristika

Das Durchschnittsalter von den in die Studie eingeschlossenen Patienten war 64,8 Jahre, wobei davon 73,7% männlichen Geschlechts waren. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag bei 27 kg/m².

Des Weiteren trat bei 71,7% der Patienten ein Herzstillstand auf, wobei sich dieser bei 36,1% der Patienten präklinisch ereignet hatte. Die durchschnittliche Reanimationsdauer betrug hierbei 20 Minuten. Die häufigsten Ursachen eines kardiogenen Schocks waren unter anderem ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI, 33,5%) und ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI, 24,5%).

Hinsichtlich der Risikofaktoren waren bei der Mehrheit der Patienten ein arterieller Bluthochdruck (74,2%) und eine positive Familienanamnese (60,7%) vorbekannt. Die Raucheranamnese war insgesamt nur bei 42,5% der Patienten positiv (inklusive ehemaliger Raucher). Bei mehr als der Hälfte der Patienten (59,1%) wurde während des Aufenthaltes eine koronare Intervention (PCI) durchgeführt. Anamnestisch sind nur bei einem Bruchteil der Patienten früher Herzeingriffe durchgeführt worden (30,1% PCI, 10,8% Koronararterien-Bypass).

3.2.1 Vergleich der Kohorten hinsichtlich der Basischarakteristika

Die Kohorte mit einem HSV-positiven Nachweis war durchschnittlich 61,1 Jahre alt – die Vergleichskohorte (Patienten ohne einen HSV-Nachweis) durchschnittlich 59,8 Jahre alt ($p=0,58$). 81,8% der Patienten ohne einen HSV-Befund waren männlich, bei HSV-positiven Patienten waren dies 68,2% ($p=0,09$).

Im Hinblick auf die BMI-Werte gab es einen nicht signifikanten Unterschied ($p=0,11$). Die Vergleichskohorte wies dabei im Schnitt einen etwas höheren BMI auf als die HSV-Kohorte (25,4 vs. 27,5).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen waren beide Gruppe vergleichbar. Bei 6,6% der Vergleichskohorte und 9,1% der HSV-Kohorte war eine periphere arterielle

Verschlusskrankheit (pAVK) anamnestisch zu eruieren ($p=0,82$). Ebenfalls hatten von der HSV-Kohorte 70,5% eine Hypertonie, 45,3% eine Dyslipidämie, 34,1% einen Diabetes Mellitus, wohingegen in der Vergleichsgruppe 68,6% einen Bluthochdruck ($p=0,97$), 45,3% eine Dyslipidämie ($p=1,00$) und 32,8% einen Diabetes Mellitus ($p=1,00$) aufwiesen.

Die Mehrheit der Patienten erhielt während des Aufenthalts eine perkutane koronare Intervention (PCI, 59,1%), hierunter 65% der Vergleichsgruppe und 50% der HSV-Kohorte ($p=0,17$).

Bezüglich der anamnestisch vorbekannten Eingriffe gab es nur minimale Unterschiede. In der HSV-Kohorte erhielten vor dem aktuellen Aufenthalt 45,5% der Patienten eine PCI und lediglich 6,8% der Patienten einen Koronararterien-Bypass (CABG). In der Vergleichsgruppe bekamen 29,9% eine PCI ($p=0,09$) und 10,2% der Patienten einen CABG.

Es gab minimale Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, die sich allerdings nicht als signifikant einstufen lassen. Prozentual betrachtet sind Schlaganfälle in der HSV-Kohorte in der Vorgeschichte häufiger aufgetreten als in der Vergleichskohorte (11,4% vs. 9,5%, $p=0,94$). Eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Vorerkrankungen wiesen 70% der HSV-Kohorte und 59,1% der Vergleichskohorte ($p=0,24$) auf.

Die HSV-Kohorte hatte prozentual weniger aktive Raucher als die Vergleichsgruppe (27,3% vs. 32,8%, $p=0,69$).

65,9% der HSV-Kohorte und 76,6% ($p=0,22$) der Vergleichskohorte erlitten einen Herzstillstand. Bei beiden Gruppen war die Häufigkeit der präklinischen Herzstillstände durchaus vergleichbar (29,5% vs. 29,2%, $p=1,00$). Die Reanimationsdauer betrug bei der Vergleichskohorte durchschnittlich 20 Minuten und bei der HSV-Kohorte im Schnitt 15 Minuten ($p=0,38$).

Die mit Abstand häufigste Ursache des kardiogenen Schocks war in beiden Gruppen ein Herzinfarkt. In der HSV-Kohorte ist dieser bei 50,0% (darunter

34,1% STEMI und 15,9% NSTEMI) der Patienten als Ursache angegeben worden und in der Vergleichskohorte bei 64,9% der Patienten (darunter 39,4% STEMI und 25,5% NSTEMI, $p=0,66$).

Es wurden auch Patienten, die keine BL erhielten, analysiert. Hierbei gab es gegenüber Patienten, die eine BL erhalten haben, keine erheblichen Unterschiede. Jedoch war der Anteil an Patienten mit einem arteriellen Bluthochdruck (75,6% vs. 68,6% vs. 70,5%) und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK, 13% vs. 6,6% vs. 9,1%) etwas größer. Des Weiteren war auch der Nichtraucheranteil bei Patienten ohne eine BL geringfügig höher (58,7% vs. 53,3% vs. 54,5%). Zudem lag das Durchschnittsalter bei Patienten ohne eine BL, verglichen mit anderen Gruppen, höher (66,1 vs. 59,8 vs. 61,1).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei keinem der Basischarakteristika ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten vorlag (siehe **Tabelle 1**).

| Variablen | Alle Patien-ten n = 837 | Keine BL n = 656 | Kein HSV in BL n = 137 | BL mit HSV n = 44 | p-Wert (kein HSV vs. HSV in BL) |
|--|---|---|--|---|---|
| Alter in Jahren (SD) | 64,8 (14,9) | 66,1 (14,9) | 59,8 (14,3) | 61,1 (11,5) | 0,58 |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 617 (73,7) | 475 (72,4) | 112 (81,8) | 30 (68,2) | 0,09 |
| Body mass index, kg/m² (IQR) | 26,5 [24,2; 29,7] | 26,3 [24,2; 29,4] | 27,5 [24,8; 30,4] | 25,4 [23,4; 29,7] | 0,11 |
| Frühere PCI, n (%) | 252 (30,1) | 191 (29,1) | 41 (29,9) | 20 (45,5) | 0,09 |
| Früherer CABG, n (%) | 90 (10,8) | 73 (11,1) | 14 (10,2) | 3 (6,8) | 0,71 |
| Früherer Schlaganfall, n (%) | 86 (10,3) | 68 (10,4) | 13 (9,5) | 5 (11,4) | 0,94 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%) | 98 (11,7) | 85 (13,0) | 9 (6,6) | 4 (9,1) | 0,82 |
| Raucher, n (%) Aktiver Raucher Ehemaliger Raucher Nie geraucht | 203 (24,3) 152 (18,2) 482 (57,6) | 146 (22,3) 125 (19,1) 385 (58,7) | 45 (32,8) 19 (13,9) 73 (53,3) | 12 (27,3) 8 (18,2) 24 (54,5) | 0,69 |
| Bluthochdruck, n (%) | 621 (74,2) | 496 (75,6) | 94 (68,6) | 31 (70,5) | 0,97 |
| Dyslipidämie, n (%) | 369 (44,1) | 287 (43,8) | 62 (45,3) | 20 (45,5) | 1,00 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 277 (33,1) | 217 (33,1) | 45 (32,8) | 15 (34,1) | 1,00 |
| Positive kardiovaskuläre Familienanamnese, n (%) | 508 (60,7) | 396 (60,4) | 81 (59,1) | 31 (70,5) | 0,24 |
| Herzstillstand, n (%) | 600 (71,7) | 466 (71,0) | 105 (76,6) | 29 (65,9) | 0,22 |
| Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses, n (%) | 302 (36,1) | 249 (38,0) | 40 (29,2) | 13 (29,5) | 1,00 |
| Dauer der kardiopulmonalen Reanimation, wenn applizierbar, in Minuten [IQR] | 20,0 [12,0, 33,0] | 20,0 [12,0; 35,0] | 20,0 [14,0; 30,0] | 15,0 [10,0; 25,5] | 0,38 |

| | | | | | |
|--|------------|------------|-----------|-----------|------|
| Ursache für kardiogenen Schock, n (%) | | | | | 0,66 |
| Primäre HRS | 83 (9,9) | 73 (11,1) | 7 (5,1) | 3 (6,8) | |
| Dekompensierte CMP | 95 (11,4) | 75 (11,4) | 13 (9,5) | 7 (15,9) | |
| Myokarditis | 23 (2,7) | 15 (2,3) | 5 (3,6) | 3 (6,8) | |
| NSTEMI | 205 (24,5) | 163 (24,8) | 35 (25,5) | 7 (15,9) | |
| Anderes | 83 (9,9) | 64 (9,8) | 14 (10,2) | 5 (11,4) | |
| STEMI | 280 (33,5) | 211 (32,2) | 54 (39,4) | 15 (34,1) | |
| Valvulär | 68 (8,1) | 55 (8,4) | 9 (6,6) | 4 (9,1) | |
| Perkutane Koronarintervention, n (%) | 495 (59,1) | 384 (58,5) | 89 (65,0) | 22 (50,0) | 0,17 |

Tabelle 1: Basischarakteristika. n, Patientenzahl; SD, Durchschnitt; IQR, Median; BL, Bronchiallavage; PCI, perkutane Koronarintervention; CABG, Koronarerterienbypass; NSTEMI, Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non-ST-elevation myocardial infarction); STEMI, ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction); HRS, Herzrhythmusstörung; CMP, Kardiomyopathie; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.3 Charakteristika des intensivmedizinischen Aufenthalts

Bei der Analyse der Charakteristika des intensivmedizinischen Aufenthalts wurden ähnlich wie in 3.2 die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

- Alle Patienten
- Patienten ohne eine BL
- Patienten mit einer BL
- Patienten mit einer BL ohne einen Nachweis von HSV
- Patienten mit einer BL und einem HSV-Nachweis.

(Scherer et al. 2022)

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer aller Patienten auf der Intensivstation betrug 7,6 Tage. Die durchschnittliche Dauer der mechanischen Beatmung lag bei 90 Stunden und die ECMO-Therapie dauerte im Schnitt 312 Stunden. (Scherer et al. 2022)

Darüber hinaus wurde bei 269 Patienten (32,1%) ein Nierenersatzverfahren durchgeführt, bei 270 Patienten (32,3%) eine therapeutische Hypothermie, bei 43 Patienten (5,1%) eine IABP-Therapie, bei 312 Patienten (37,3%) eine VA-

ECMO Therapie, bei 129 Patienten (15,4%) eine Tracheotomie und 111 Patienten (13,3%) erhielten ein koaxiales linksventrikuläres Unterstützungssystem. (Scherer et al. 2022)

Ebenfalls wurden die Laborparameter bei Aufnahme auf die Intensivstation analysiert. Hierbei lag das Laktat im Schnitt bei 6,1 mmol/l, der pH-Wert bei 7,3, das Kreatinin bei 1,4 mg/dl, die GFR bei 46 ml/min, das Albumin bei 2,9 g/dl, das Hämoglobin bei 11,6 g/dl, das Bilirubin bei 0,9 mg/dl und die Thrombozytenzahl bei 206 G/l. Ebenfalls wurden Vitalparameter untersucht, wobei der systolische Blutdruck im Schnitt 108,6 mmHg, der diastolische Blutdruck 57,8 mmHg und die Herzfrequenz 84,4 bpm betrug. (Scherer et al. 2022)

Des Weiteren wurden auch medizinische Scores und Indices erhoben. Das *Sepsis-related organ failure assessment score* (SOFA-Score) bei Aufnahme betrug durchschnittlich 12, der Horowitz-Quotient ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) 157,6 und der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) 76. Es wurde das *Cerebral Performance category* (CPC) erhoben, wobei die meisten Patienten (44,3%) der Kategorie 5 zuzuordnen waren. (Scherer et al. 2022)

Das Bilirubin war bei der HSV-Kohorte signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe (1,3 vs. 0,8 mg/dl, $p<0,01$). Die Analyse anderer Laborparameter ergab keine beträchtlichen Unterschiede zwischen Patienten mit HSV und Patienten ohne HSV. Der Unterschied zwischen beiden Kohorten bezüglich des SAPS2-Scores (75,5 vs. 74, $p=0,35$), des Laktats bei Aufnahme auf der Intensivstation (6,3 vs. 7,1 mmol/l, $p=0,37$), des Hämoglobins (11,2 vs. 11,8 g/dl, $p=0,60$), des Albumins (2,8 vs. 2,8 g/dl, $p=0,77$), der glomerulären Filtrationsrate (37,8 vs. 44,9 ml/min, $p=0,10$), des pH-Werts bei Aufnahme (7,3 vs. 7,3, $p=0,70$), des Kreatinins bei Aufnahme (1,7 vs. 1,6 mg/dl, $p=0,22$) und der Thrombozytenzahl (209 vs. 204 G/l, $p=0,70$) ist als statistisch nicht signifikant einzustufen. (Scherer et al. 2022)

Hinsichtlich der Vitalparameter ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen. Im Schnitt waren der systolische Blutdruck (109,8 vs. 106,7, $p=0,09$), der

diastolische Blutdruck (57,2 vs. 58,4, p=0,51) und die Herzfrequenz (84,8 vs. 86,7, p=0,93) also nahezu vergleichbar. (Scherer et al. 2022)

Das am häufigsten eingesetzte mechanische Unterstützungssystem war in beiden Kohorten eine veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO; 56,8% vs. 58,4%; p=0,99). Darüber hinaus kam bei einigen Patienten auch eine Impella (20,5% vs. 16,8%, p=0,74) zum Einsatz; in der HSV-Kohorte bei 3,5% der Patienten und in der Vergleichskohorte bei 2,9% der Patienten (p=0,58). (Scherer et al. 2022)

Die Dauer der ECMO-Therapie war in beiden Fällen nahezu identisch (3,5 vs. 2,9 Tage, p=0,23). Diesbezüglich wurde auch der *Survival after Veno-Atrial ECMO* (SAVE-Score) erhoben. Dieser war im Schnitt bei der HSV-Gruppe niedriger als bei der Vergleichsgruppe (-10,6 vs. -9,0, p=0,13). Im Gegensatz dazu kam die intraaortale Ballonpumpe (IABP) bei keinem der Patienten aus der HSV- Kohorte zum Einsatz, in der Vergleichskohorte bei 2,9% der Patienten (p=0,58). (Scherer et al. 2022)

Eine Nierenersatztherapie bekamen prozentual mehr Patienten in der HSV Kohorte als in der Vergleichskohorte (68,2% vs. 51,1%, p=0,07), eine therapeutische Hypothermie und Tracheotomie verhältnismäßig mehr Patienten in der Vergleichsgruppe (31,8% vs. 40,1%, p=0,42). Eine Tracheotomie wurde prozentual bei signifikant mehr Patienten in der HSV-Kohorte durchgeführt (56,8% vs. 35,0%, p=0,02) (Scherer et al. 2022)

Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich sowohl bei der Analyse der Dauer der künstlichen Beatmung, als auch bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. In der HSV-Kohorte war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit 23 Tagen [IQR 19-29] signifikant länger als bei der Vergleichskohorte mit 13 Tagen [IQR 8-21] (p<0,01). Durchschnittlich wies diese auch eine fast doppelt so lange Beatmungsdauer auf (453,8 Stunden vs. 255,3 Stunden, p<0,01). (Scherer et al. 2022)

Darüber hinaus wurden auch der CPC-Score bei Entlassung beider Kohorten analysiert (siehe **Abbildung 4**). Dieser liefert Informationen über das neurologische Outcome des Patienten nach einem Herzstillstand. (Ajam et al. 2011) In der HSV-Kohorte lag dieser in den meisten Fällen bei 3 (50%), in der Vergleichsgruppe bei 5 (40,9%). Es ergab sich hierbei insgesamt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten ($p=0,04$).

Sowohl bei SOFA-Score als auch beim Horowitz-Index gab es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede (13 vs. 13, $p=0,72$; 131,2 vs. 129,2, $p=0,93$). (Scherer et al. 2022)

Im Hinblick auf die Kohorte ohne BL ergaben sich im Vergleich nur minimale Unterschiede. Vergleichsweise erhielten deutlich weniger Patienten eine Niereneratztherapie (25,8% vs. 51,1% vs. 68,2%), eine mechanische Unterstützungs-therapie wie ECMO (31,6% vs. 58,4% vs. 56,8%) und eine Impella (12% vs. 16,8% vs. 20,5%). Ebenfalls war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer dieser Patienten kürzer (5,4 vs. 13,3 vs. 22,8 Tage). (Scherer et al. 2022)

| Variablen | Alle Patienten n = 837 | Keine BL n = 656 | Kein HSV in BL n = 137 | HSV in BL n = 44 | p-Wert (kein HSV vs. HSV in BL) |
|---|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [IQR] | 7,6 [2,2; 13,7] | 5,4 [1,6, 10,3] | 13,3 [8,4; 20,8] | 22,8 [19,0; 28,9] | < 0,01 |
| SAPS II score [IQR] | 76,0 [68,0; 84,0] | 76,0 [68,0; 85,0] | 74,0 [66,0; 82,0] | 75,5 [70,0; 83,0] | 0,35 |
| SOFA score bei Aufnahme [IQR] | 12,0 [10,0; 14,0] | 12,0 [10,0; 14,0] | 13,0 [11,0; 15,0] | 13,0 (11,0; 15,0) | 0,72 |
| Laktat bei Aufnahme, mmol/l [IQR] | 6,1 [2,6; 9,5] | 5,9 [2,5; 9,5] | 7,1 [2,9; 9,6] | 6,3 [2,6; 9,4] | 0,37 |
| pH bei Aufnahme auf der Intensivstation [IQR] | 7,3 [7,2; 7,3] | 7,3 [7,2; 7,3] | 7,3 [7,2; 7,3] | 7,3 [7,2; 7,3] | 0,70 |
| Kreatinin bei Aufnahme auf der Intensivstation, mg/dl [IQR] | 1,4 [1,1; 2,0] | 1,4 [1,1; 1,9] | 1,6 [1,3; 1,9] | 1,7 [1,3; 2,4] | 0,22 |
| GFR bei Aufnahme auf der Intensivstation, ml/min [IQR] | 46,0 [32,5; 60,6] | 47,5 [32,1; 61,8] | 44,9 [34,8; 56,1] | 37,8 [23,8; 55,0] | 0,10 |
| Thrombozytenzahl bei Aufnahme auf der Intensivstation, G/L [IQR] | 206,0 [148,0; 259,0] | 206,0 [148,0; 257,0] | 204,0 [145,0; 268,0] | 209,0 [155,5; 268,2] | 0,70 |
| Hämoglobin bei Aufnahme, g/dl [IQR] | 11,6 [9,7; 13,7] | 11,7 [9,8; 13,7] | 11,8 [9,7; 13,9] | 11,2 [9,3; 12,9] | 0,60 |
| Albumin bei Aufnahme, g/dl [IQR] | 2,9 [2,5; 3,3] | 3,0 [2,5; 3,4] | 2,8 [2,4; 3,1] | 2,8 [2,5; 3,2] | 0,77 |
| Bilirubin bei Aufnahme, mg/dl [IQR] | 0,9 [0,5; 1,5] | 0,9 [0,6; 1,4] | 0,8 [0,5; 1,4] | 1,3 (0,9; 2,5) | < 0,01 |
| Horowitz index (paO ₂ /FiO ₂) bei Aufnahme [IQR] | 157,6 [107,0; 238,8] | 170,7 [114,3; 245] | 131,2 [86,8; 197,0] | 129,2 [89,6; 202,8] | 0,93 |
| Durchschnittlicher systolischer Blutdruck, mmHg [IQR] | 108,6 [98,0; 119,9] | 108,7 [96,5; 120,5] | 106,7 [99,6; 114,8] | 109,8 [102,2; 118,0] | 0,09 |
| Durchschnittlicher diastolischer Blutdruck, mmHg [IQR] | 57,8 [52,3; 62,5] | 57,7 [51,6; 62,5] | 58,4 [54,2; 63,1] | 57,2 [54,4; 61,0] | 0,51 |
| Durchschnittliche Herzfrequenz, bpm [IQR] | 84,4 [76,1; 92,9] | 84,0 [75,4; 92,7] | 86,7 [78,4; 93,8] | 84,8 [79,0; 95,1] | 0,93 |
| Nierenersatzverfahren, n (%) | 269 (32,1) | 169 (25,8) | 70 (51,1) | 30 (68,2) | 0,07 |
| Dauer der künstlichen Beatmung, n (%) | 90,0 [19,2; 223,5] | 57,1 [12,0; 159,1] | 255,3 [161,0; 457,5] | 453,8 [326,4; 604,1] | < 0,01 |

| | | | | | |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Therapeutische Hypothermie, n (%) | 270 (32,3) | 201 (30,6) | 55 (40,1) | 14 (31,8) | 0,42 |
| Tracheotomie, n (%) | 129 (15,4) | 56 (8,5) | 48 (35,0) | 25 (56,8) | 0,02 |
| VA-ECMO Therapie, n (%) | 312 (37,3) | 207 (31,6) | 80 (58,4) | 25 (56,8) | 0,99 |
| Dauer der Therapie mit VA-ECMO in Tagen, n (%) | 4,1 (3,0) | 3,3 (2,7) | 5,3 (2,9) | 6,1 (3,5) | 0,23 |
| SAVE score (SD) | -9,0 (5,1) | -9,0 (5,1) | -8,5 (5,1) | -10,6 (4,2) | 0,13 |
| Coaxiales linksventrikuläres Unterstützungsysteem (Impella) treatment, n (%) | 111 (13,3) | 79 (12,0) | 23 (16,8) | 9 (20,5) | 0,74 |
| IABP Therapie, n (%) | 43 (5,1) | 39 (5,9) | 4 (2,9) | 0 (0,0) | 0,58 |
| CPC score bei Entlassung, n (%) | | | | | 0,04 |
| CPC 1 | 50 (6,0) | 42 (6,4) | 4 (2,9) | 4 (9,1) | |
| CPC 2 | 121 (14,5) | 109 (16,6) | 9 (6,6) | 3 (6,8) | |
| CPC 3 | 210 (25,1) | 143 (21,8) | 45 (32,8) | 22 (50,0) | |
| CPC 4 | 85 (10,2) | 60 (9,1) | 23 (16,8) | 2 (4,5) | |
| CPC 5 | 371 (44,3) | 302 (46,0) | 56 (40,9) | 13 (29,5) | |

Tabelle 2: Intensivmedizinische Charakteristika; n, Anzahl der Patienten; Mittelwert (SD), median [IQR]; BL, Bronchiallavage; ICU, Intensivmedizinische Einrichtung; SAPS, simplified acute physiology score; SOFA-Score, Sepsis-related organ failure assessment score; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; VA-ECMO, veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung; SAVE (Survival after Veno-Arterial), ECMO Überleben nach veno-arterieller ECMO; IABP, intra-aortale Ballonpumpe; CPC, Cerebral Performance Category; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

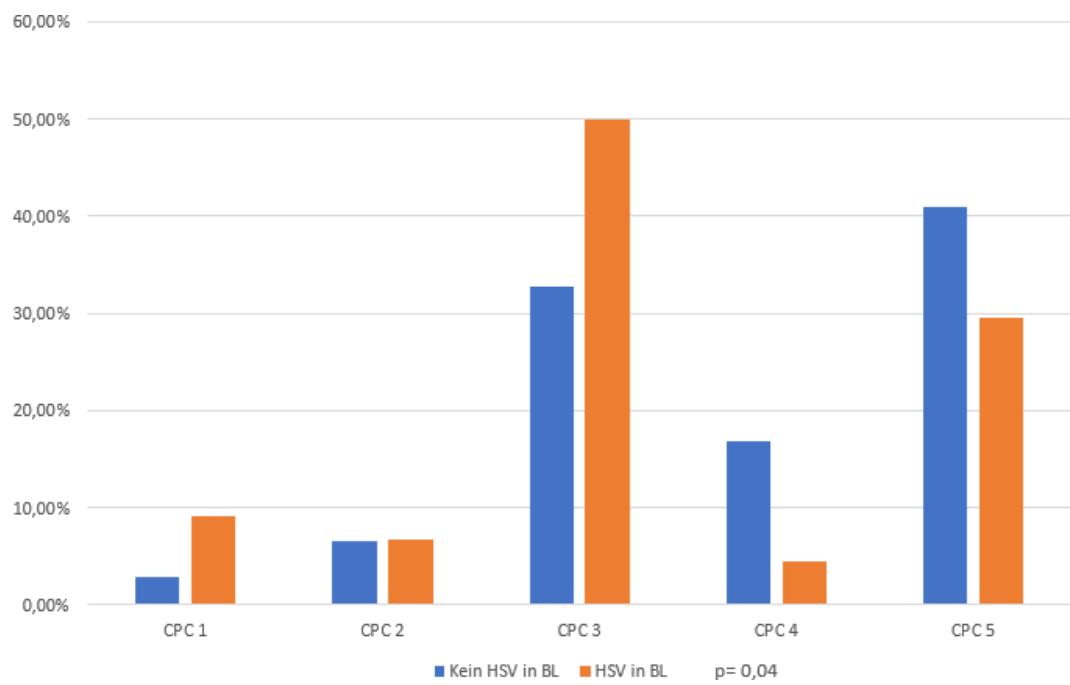


Abbildung 4: CPC Score bei Entlassung von Intensivstation (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis); CPC = cerebral performance category; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.4 30-Tages-Mortalität

Es wurde auch die 30-Tages Mortalität beider Kohorten (HSV-positiv vs. HSV-negativ) verglichen. Diese wurde in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, wobei die Mortalität (y-Achse) gegen die Zeit nach der Intubation aufgetragen wurde (x-Achse, **Abbildung 5**). Nach 30 Tagen lag die Mortalität bei in der HSV-Kohorte bei 22,7%. Bei Patienten ohne einen HSV-Nachweis sind nach 30 Tagen vergleichsweise mehr Patienten verstorben (43,8%). (Scherer et al. 2022)

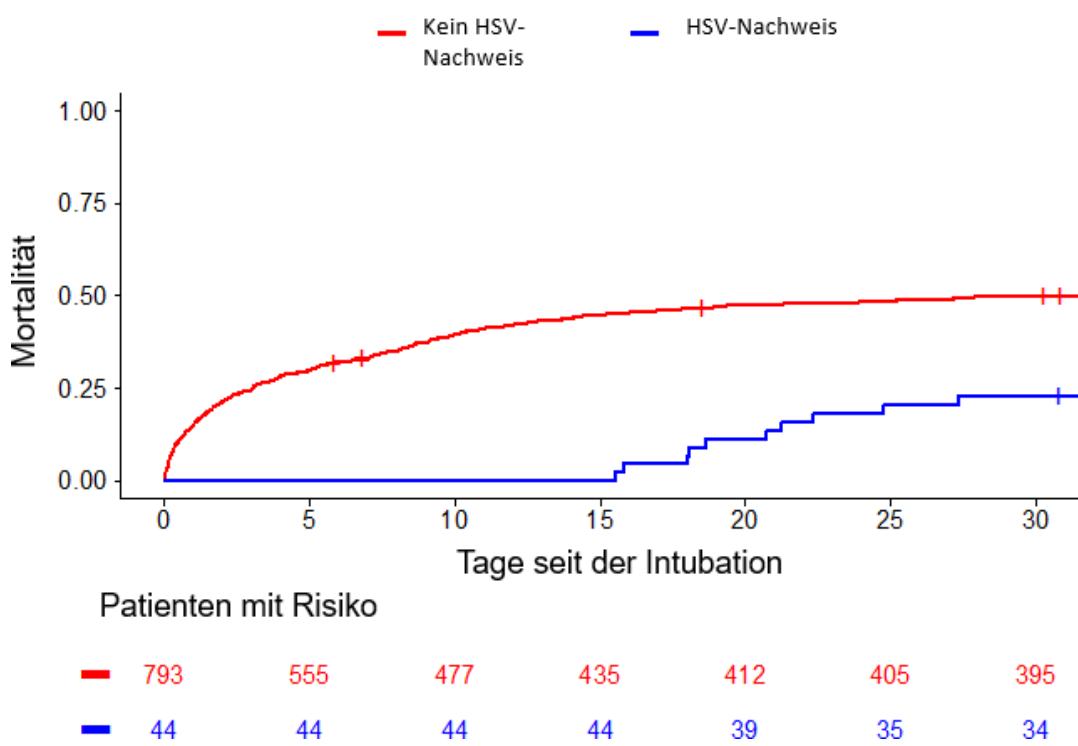


Abbildung 5: Mortalität nach 30 Tagen (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis); Patienten mit HSV-Nachweis in blau; Patienten ohne HSV-Nachweis rot; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.5 Charakteristika der HSV-Reaktivierung und antiviraler Therapie

Wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben, wurde die BL bei 21,6% aller beatmeten Patienten durchgeführt. Der Zeitraum zwischen der Intubation und dem ersten HSV-Nachweis betrug im Schnitt 11 Tage [IQR 9-12.8] (**Abbildung 6**). (Scherer et al. 2022)

Die maximal gemessene HSV-Kopienzahl pro Patient betrug im Schnitt 32,5 Millionen/ml. Allerdings variierte diese von Patient zu Patient stark (**Abbildung 7**). Insgesamt haben 42 von 44 Patienten, bei denen HSV nachgewiesen wurde, eine intravenöse antivirale Therapie mit Aciclovir erhalten. Diese dauerte im Durchschnitt 7,3 Tage. (Scherer et al. 2022)

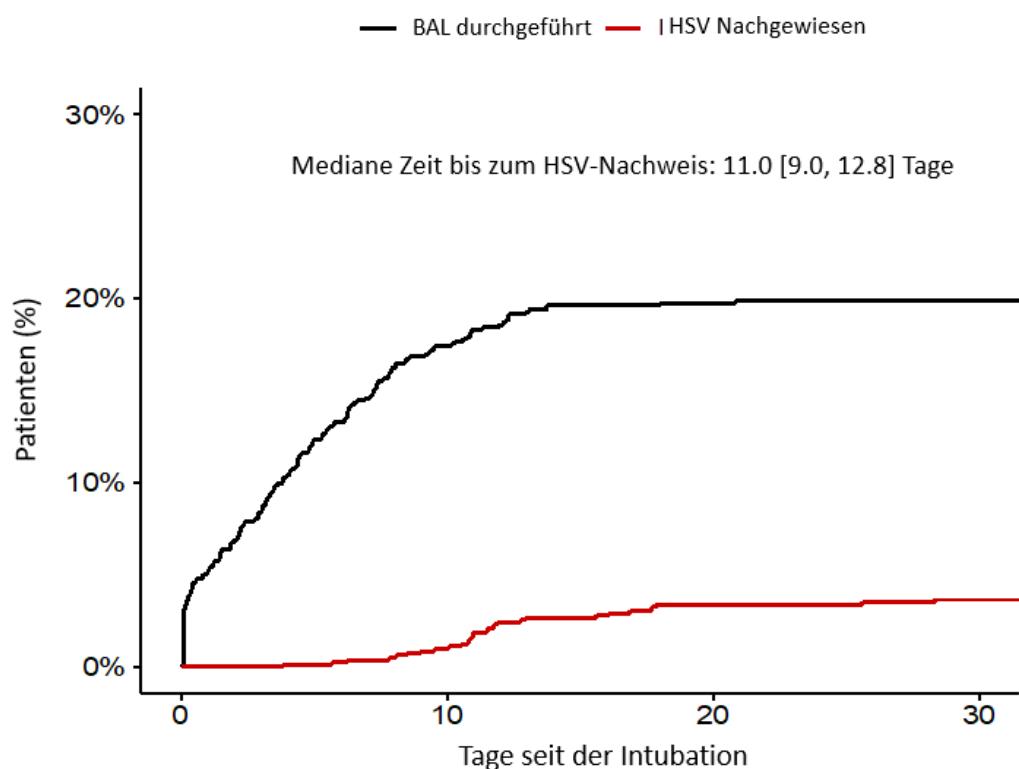


Abbildung 6 BL-Raten und HSV-Vorkommen seit der Intubation; BL-Raten in schwarz und HSV-Vorkommen in rot; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

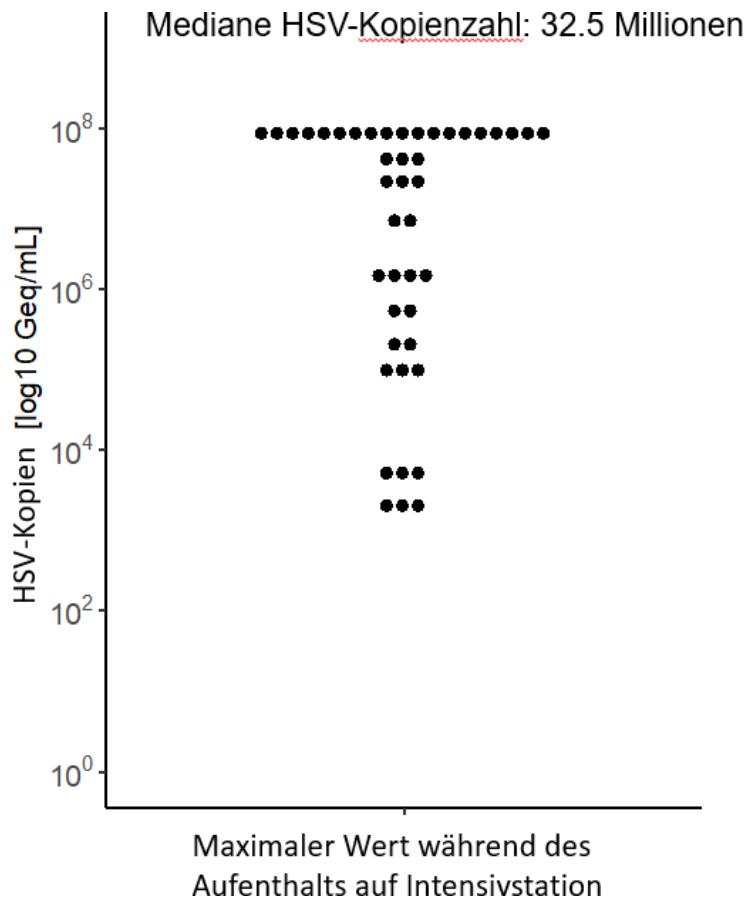


Abbildung 7: Verteilung maximaler HSV-Kopienzahlen während des intensivmedizinischen Aufenthalts; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.6 Einfluss der HSV-Reaktivierung auf klinische Parameter

3.6.1 Einfluss auf Entzündungsparameter

Um den Einfluss der HSV-Reaktivierung auf die Entzündungswerte zu untersuchen, wurde das C-reaktive Protein (CRP) herangezogen. Initial stieg dieses in beiden Kohorten nahezu gleichermaßen steil an, wobei im Schnitt das CRP bei Patienten mit einem HSV-Nachweis im gesamten Zeitraum höher war. Es fällt auf, dass die CRP-Werte innerhalb des zweiten und dritten Quartils des HSV-Nachweiszeitraumes bei Patienten mit HSV im Vergleich zu Patienten ohne HSV signifikant höher waren ($p=0,043$, **Abbildung 8**). Des Weiteren ließ sich, verglichen mit den Werten im zweiten und dritten Quartil des medianen HSV-Nachweiszeitraumes, bis zum Tag 20 ein signifikantes Absinken der CRP-Werte bei der HSV-Kohorte beobachten ($p=0,022$, **Abbildung 8**). (Scherer et al. 2022)

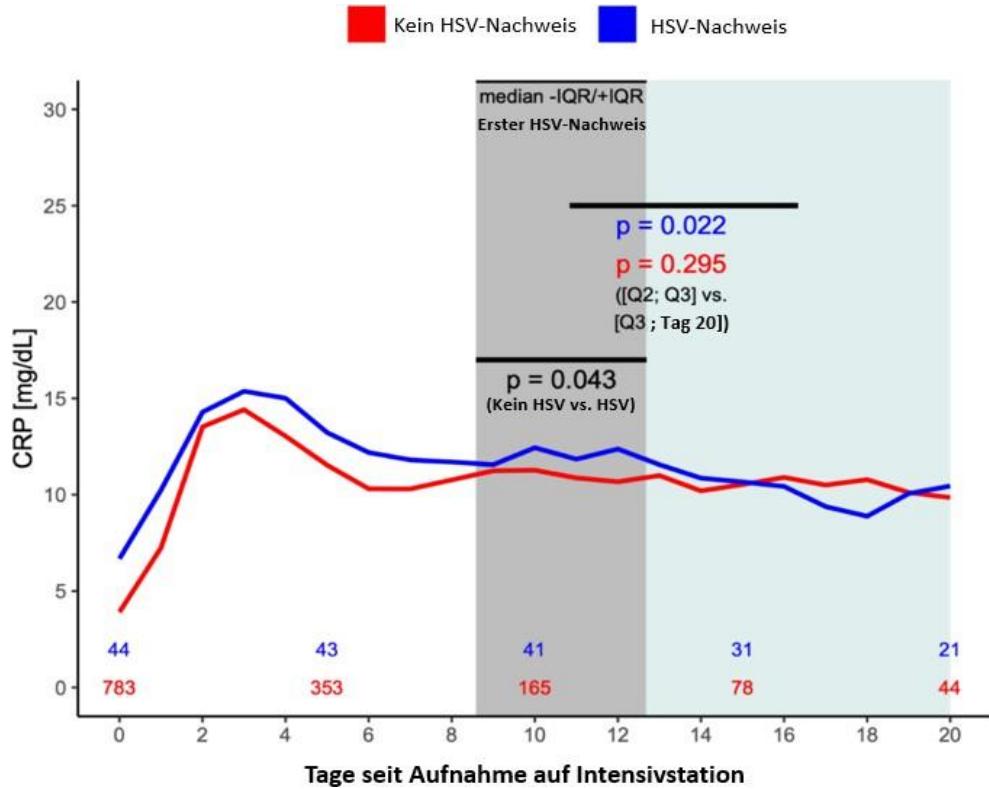


Abbildung 8: CRP-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis); Patienten mit HSV-Nachweis in blau; Patienten ohne HSV-Nachweis in rot; p-Wert in Schwarz zeigt den statistischen Unterschied für CRP-Werte von Patienten mit und ohne HSV während des zweiten und dritten Quartils der HSV-Nachweiszeitpunkte (grauer Bereich) an; p-Werte in blau und rot zeigen den statistischen Unterschied für CRP-Werte von Patienten ohne HSV-Nachweis (blau) und mit HSV (rot) während des zweiten und dritten Quartils des medianen HSV-Nachweisraumes gegenüber der Zeit danach bis zum Tag 20; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.6.2 Einfluss auf Beatmungsparameter

Für die Beurteilung des Einflusses auf die Beatmungsparameter wurde die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) herangezogen.

Hierbei ist ersichtlich, dass die Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs während des zweiten und dritten Quartils des HSV-Nachweiszeitraums bei Patienten mit HSV im Vergleich zu Patienten ohne einen HSV-Nachweis signifikant anstieg ($p<0,01$, **Abbildung 9**). (Scherer et al. 2022)

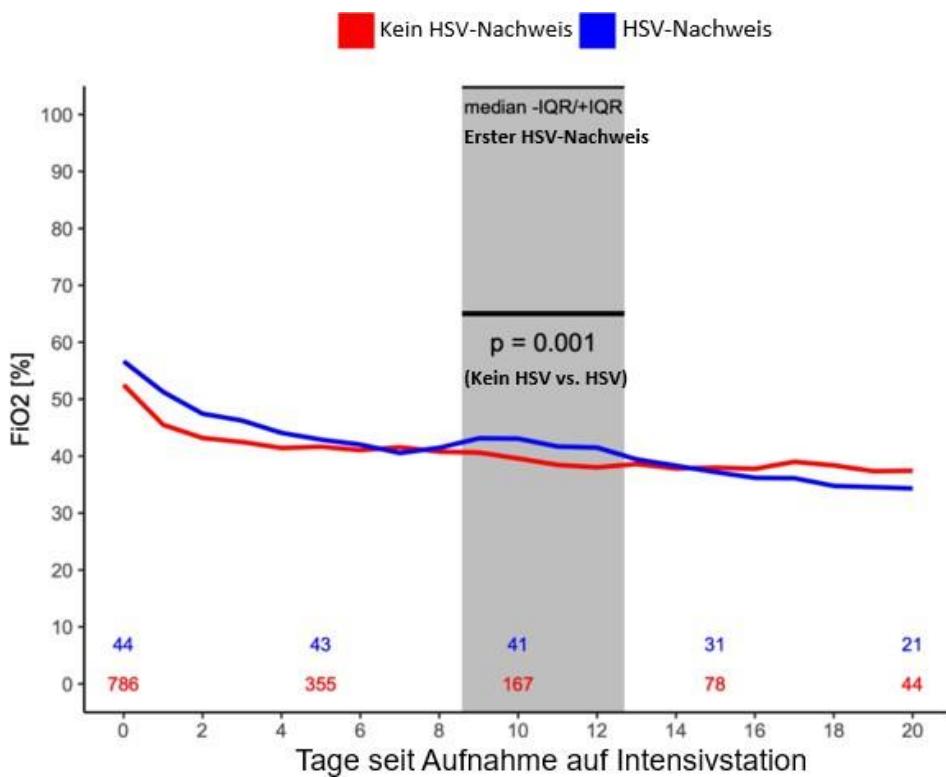


Abbildung 9: *FiO₂-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis); Patienten mit HSV-Nachweis in blau; Patienten ohne HSV-Nachweis in rot; p-Wert in Schwarz zeigt den statistischen Unterschied für FiO₂ -Werte von Patienten mit und ohne HSV während des zweiten und dritten Quartils des HSV-Nachweiszeitraums; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)*

3.6.3 Begleitende Infektionen

Um andere mögliche Ursachen für die steigenden Entzündungsparameter näher zu untersuchen, wurden bei Patienten mit einem HSV-Nachweis andere Erreger 7 Tage vor bis 7 Tage nach dem ersten HSV-Nachweis erfasst. (Scherer et al. 2022)

Bei 15 von 44 Patienten (31,8%) mit einem HSV-Nachweis konnten Bakterien nachgewiesen werden. Bei 5 Patienten (11,4%) wurden Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen, bei 4 Patienten (9,1%) Enterococcus faecium und bei 2 Patienten Klebsiella pneumoniae (4,5%). (Scherer et al. 2022) Darüber hinaus wurden jeweils bei einem der Patienten (2,3%) folgende Erreger gefunden: Staphylococcus hominis, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca und *Hafnia alvei*. (Scherer et al. 2022)

Ebenfalls wurden bei 34 von 44 Patienten (77,3%) mit einem HSV-Nachweis Candida-Hefen gefunden. Das Cytomegalovirus wurde bei lediglich einem Patienten nachgewiesen (2,3%). (Scherer et al. 2022)

| Name des Erregers | Anzahl der Patienten (%) |
|--|--------------------------|
| Candida Albicans | 30 (68,2%) |
| Koagulase-negative Staphylokokken | 5 (11,4%) |
| Entrococcus faecium | 4 (9,1%) |
| Candida glabrata | 3 (6,8%) |
| Klebsiella pneumoniae | 2 (4,5%) |
| Cytomegalievirus | 1 (2,3%) |
| Staphylococcus hominis | 1 (2,3%) |
| Enterobacter cloacae | 1 (2,3%) |
| Klebsiella oxytoca | 1 (2,3%) |
| Candida tropicalis | 1 (2,3%) |
| Hafnia alvei | 1 (2,3%) |

Tabelle 3: Begleitende Erreger; Nachweiszeitraum 7 Tage vor bis 7 Tage nach dem ersten HSV-Nachweis; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.6.4 Einfluss auf Kreatinin

Ebenfalls wurde der Einfluss von HSV auf das Kreatinin beurteilt. Hierbei ergaben sich im zweiten und im dritten Quartil des medianen HSV-Nachweiszeitraumes numerisch höhere Kreatininwerte bei Patienten mit HSV, allerdings ist der Unterschied zwischen beiden Kohorten, ähnlich wie bei der Beurteilung des Kreatinins bei Aufnahme auf der Intensivstation (siehe 3.3), nicht als signifikant einzustufen. (p=0,254, **Abbildung 10**). (Scherer et al. 2022)

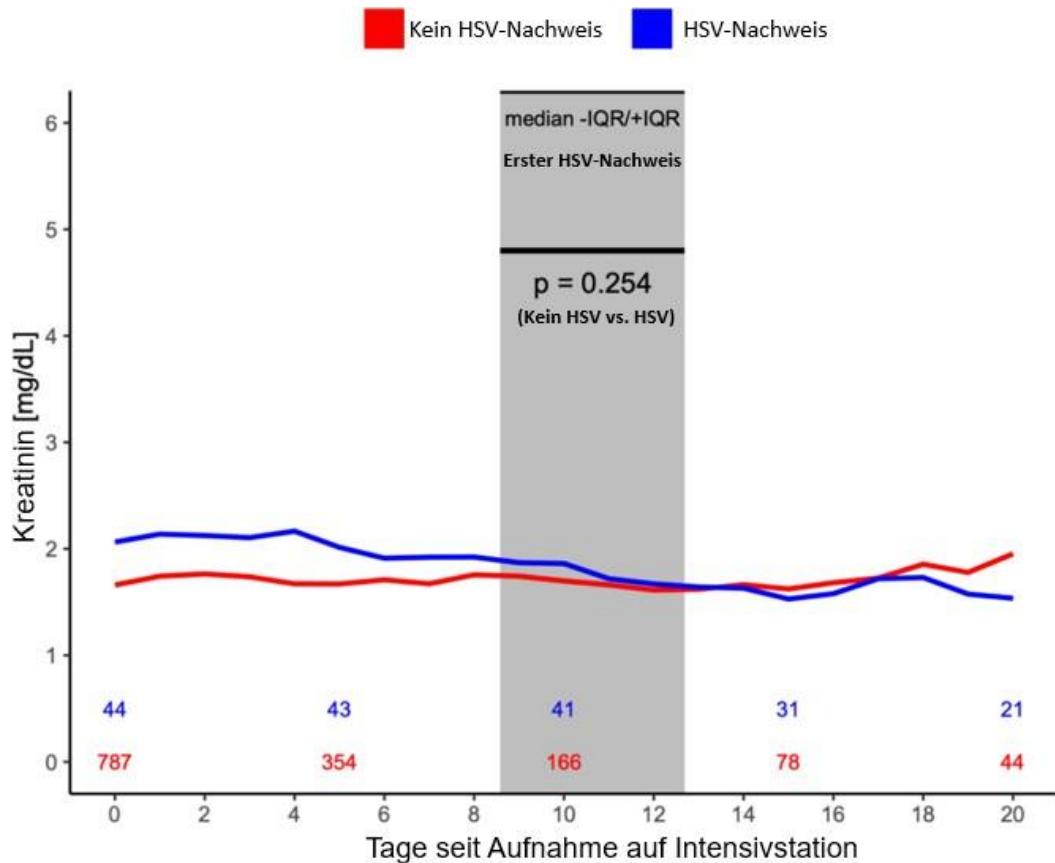


Abbildung 10: Kreatinin-Dynamik während des intensivmedizinischen Aufenthalts (Patienten mit HSV-Nachweis vs. Patienten ohne HSV-Nachweis); Kreatininwerte der Patienten mit HSV-Nachweis in blau, Kreatininwerte der Patienten ohne HSV-Nachweis in rot. Der p-Wert gibt den statistischen Unterschied für die Kreatininwerte von Patienten mit und ohne HSV während des zweiten und dritten Quartils der HSV-Nachweiszeitpunkte an (grauer Bereich); adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

3.7 Analyse der Risikofaktoren für HSV-Vorkommen

Zur Analyse der Risikofaktoren für das Auftreten von HSV im respiratorischen Trakt bei Patienten mit mindestens siebentägiger mechanischer Beatmung wurden verschiedene Variablen in ein binäres Regressionsmodell eingeschlossen. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in **Tabelle 4A** präsentiert. (Scherer et al. 2022)

| Risikofaktoren | Univariate Analyse | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------|
| | Hazard Ratio | 95% KI | p-Wert |
| Alter [Jahre] | 0,998 | 0,969–1,027 | 0,868 |
| Männliches Geschlecht | 0,337 | 0,142–0,796 | 0,013 |
| Bluthochdruck | 1,289 | 0,594–2,916 | 0,529 |
| Diabetes mellitus | 1,232 | 0,557–2,662 | 0,599 |
| Body mass index [per kg/m ²] | 0,936 | 0,865–1,002 | 0,080 |
| Erstes Laktat auf Intensivstation [per mmol/L] | 0,958 | 0,884–1,028 | 0,260 |
| Kreatinin bei Aufnahme [per mL/min] | 1,248 | 0,904–1,734 | 0,173 |
| Nierenersatzverfahren | 1,830 | 0,853–4,111 | 0,129 |
| Bilirubin bei Aufnahme (pro mg/dL) | 1,558 | 1,178–2,192 | 0,005 |
| Dauer der künstlichen Beatmung (pro Tag) | 1,063 | 1,015–1,116 | 0,011 |
| Horowitz-Quotient (paO ₂ /FiO ₂) bei Aufnahme (pro mmHg/%) | 1,001 | 0,997–1,006 | 0,590 |
| Durchschnittlicher systolische Blutdruck (pro mmHg) | 1,026 | 0,996–1,058 | 0,094 |
| Herzstillstand | 0,654 | 0,293–1,493 | 0,304 |
| Präklinischer Herzstillstand | 1,442 | 0,634–3,202 | 0,372 |
| Myokardinfarkt | 0,564 | 0,291 – 1,094 | 0,089 |
| Therapie mit VA-ECMO | 1,208 | 0,626 – 2,367 | 0,575 |
| Therapie mit linksventrikulärer Koaxialpumpe | 1,350 | 0,571 – 2,936 | 0,467 |
| Tracheotomie | 1,630 | 0,787–3,438 | 0,192 |

Tabelle 4A: univariate Analyse von Risikofaktoren für das Vorkommen von HSV im respiratorischen Trakt bei Patienten mit mindestens siebtägiger mechanischer Beatmung; VA-ECMO, veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

In der multivariaten Analyse wurden folgende Parameter als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von HSV identifiziert:

- Arterieller Bluthochdruck (HR 3,240, p=0,034),
- Bilirubin bei Aufnahme auf der Intensivstation (HR 2,125 pro mg/dl, p<0,001),
- Dauer der künstlichen Beatmung (HR 1,106 pro Tag, p=0,001)
- Präklinischer Herzstillstand (HR 3,429, p=0,030).

(Scherer et al. 2022)

Das männliche Geschlecht (HR 0,377, p=0,070), der Body-Mass-Index (BMI, HR=0,934, p=0,105), der systolischer Blutdruck (HR=1,034, p=0,104), der Herzstillstand (HR=0,336, p=0,059) und die Therapie mit linksventrikulär Koaxialpumpe (HR=2,596, p=0,113) wurden hingegen als statistisch nicht signifikante Faktoren eingestuft. (Scherer et al. 2022)

| | Hazard Ratio | 95% KI | p-Wert |
|---|--------------|---------------------|------------------|
| Männliches Geschlecht | 0,377 | 0,129–1,086 | 0,070 |
| Bluthochdruck | 3,240 | 1,146–10,305 | 0,034 |
| Body mass index [per kg/m²] | 0,934 | 0,852–1,006 | 0,105 |
| Bilirubin bei Aufnahme (pro mg/dL) | 2,125 | 1,495–3,216 | <0,001 |
| Dauer der künstlichen Beatmung (pro Tag) | 1,106 | 1,047–1,176 | 0,001 |
| Durchschnittlicher systolischer Blutdruck (pro mmHg) | 1,034 | 0,994–1,079 | 0,104 |
| Herzstillstand | 0,336 | 0,105–1,031 | 0,059 |
| Präklinischer Herzstillstand | 3,429 | 1,152–10,859 | 0,030 |
| Therapie mit linksventrikulärer Koaxialpumpe | 2,596 | 0,789–8,624 | 0,113 |

Tabelle 4B: Multivariate Analyse für das Vorkommen von HSV im respiratorischen Trakt bei Patienten mit mindestens siebentägiger mechanischer Beatmung; adaptiert nach (Scherer et al. 2022)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Inzidenz und die Folgen des HSV-Nachweises bei Patienten mit einem kardiogenem Schock und mechanischer Beatmung erforscht. Die Kernaussagen basierend auf den Ergebnissen unserer Studie sind im folgenden Abschnitt zusammengefasst (Scherer et al. 2022):

- 1) Bei 181 Patienten mit kardiogenem Schock, künstlicher Beatmung und durchgeföhrter BL wurde das HSV bei 44 Patienten (24,3%) im Median nach 11 Tagen invasiver Beatmung nachgewiesen.

-
- 2)** Die Reaktivierung von HSV ging mit einem signifikanten Anstieg von CRP und FiO₂ zum Zeitpunkt des Nachweises (im Vergleich zu Patienten ohne einen HSV-Nachweis) einher.
 - 3)** Patienten mit einem HSV-Nachweis wiesen eine insgesamt längere Beatmungsdauer (18,9 Tage vs. 10,6 Tage, p<0,01) und eine signifikant längere Aufenthaltsdauer (23 vs. 13 Tage, p<0,01) als Patienten ohne HSV auf.
 - 4)** Die 30-Tage-Mortalität von Patienten mit HSV betrug 22,7% und war niedriger als bei Patienten ohne HSV.
 - 5)** Eine vorbestehende arterielle Hypertonie, das Bilirubin bei Aufnahme auf der Intensivstation, die Dauer der künstlichen Beatmung und ein präklinischer Herzstillstand wurden als Risikofaktoren für die Reaktivierung von HSV identifiziert.

(Scherer et al. 2022)

Die vorliegende Studie ist nach unserem Wissensstand die erste Studie, welche die Reaktivierung von HSV bei Patienten mit kardiogenem Schock und invasiver Beatmung erforscht. (Scherer et al. 2022)

Laut Cuinet et al. löst der kardiogene Schock eine akute entzündungsfördernde Reaktion aus, gefolgt von einem verzögerten Anstieg der eosinophilen Granulozyten im Blut, was zu Sekundärinfektionen führen kann. (Cuinet et al. 2020) Diesbezüglich hat sich in der vorliegenden Studie herausgestellt, dass bei 24,3% (44 von 181) aller invasiv beatmeten Patienten mit BL das HSV nachgewiesen wurde. (Scherer et al. 2022)

Ähnliche retrospektive Studien, welche immungeschwächte Patienten analysiert haben, zeigten einen deutlich höheren Anteil an HSV-positiven Patienten (je nach Studie 30-60%). Diese Studien umfassten allerdings im Gegensatz zu unserer Arbeit ein breites Spektrum von Patienten mit schweren Verbrennungen bis hin

zu Patienten mit akutem respiratorischem Syndrom. (Dépret et al. 2021; Sundar et al. 2008; Tuxen et al. 1982)

Prospektive Studien, welche sich mit dieser Thematik befassen sind äußerst rar. (Simoons-Smit et al. 2006) Eine großangelegte Studie von Bruynseels zeigte, dass die Prävalenz von HSV-1 in den oberen Atemwegen bei kritisch kranken Patienten bis zu 22% beträgt. (Bruynseels et al. 2003).

In der vorliegenden Studie betrug das mediane Intervall von Intubation bis zum positiven HSV-Nachweis 11 Tage. (Scherer et al. 2022) Eine ähnliche Studie von De Vos et al. untersuchte das Vorkommen von HSV bei intensivstationspflichtigen Patienten. Hierbei ergab sich ein etwas kürzeres medianes Intervall von 7 Tagen. (Vos et al. 2009)

Ein großer Selektionsfehler in Richtung längerer Beatmungs- und Aufenthaltsdauer könnte bei beiden Beobachtungen allerdings eine Rolle spielen, da Patienten die früh versterben, keine HSV Reaktivierung mehr erleben können. (Scherer et al. 2022)

Entzündungs- und Beatmungsparameter

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit HSV und Patienten ohne HSV ließ sich bei der Messung des C-reaktiven Proteins feststellen (CRP). Dieses kann auch bei viralen Erkrankungen erhöht sein. In der vorliegenden Arbeit waren die CRP-Werte im zweiten und dritten Quartil des HSV-Nachweiszeitraumes bei Patienten mit HSV im Vergleich zu Patienten ohne HSV signifikant höher ($p=0,043$). (Scherer et al. 2022; Durán et al. 2016)

Man kann demnach davon ausgehen, dass ein HSV-Nachweis bei Patienten mit kardiogenem Schock mit systemischer Entzündung einhergeht, was sich in erhöhten CRP-Werten widerspiegelt. (Scherer et al. 2022)

Die Arbeit von Roivainen et al. deutet auf ein schlechteres Outcome bei Patienten mit HSV-1 und gleichzeitig erhöhtem CRP hin. Diese haben ein erhöhtes Risiko für chronische Herzerkrankungen, sodass auch hier eine Assoziation mit einem schlechteren Behandlungsergebnis in Frage kommt. (Roivainen et al. 2000)

Des Weiteren konnte ein signifikanter Einfluss auf die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) zwischen beiden Kohorten festgestellt werden. Hierbei war die Sauerstoffzufuhr (FiO_2) während des zweiten und dritten Quartils des HSV-Nachweiszeitraums bei Patienten mit HSV im Vergleich zu Patienten ohne einen HSV-Nachweis signifikant höher ($p=0,001$). (Scherer et al. 2022) Dies könnte auf einen direkten relevanten Einfluss der HSV-Infektion in den Alveolen und einer dadurch verursachten erhöhten Diffusionsstrecke hinweisen.

In der klinisch-prospektiven Arbeit von Marx et al. wurden mechanisch beatmete Patienten analysiert, wobei sich unter anderem eine erhöhte FiO_2 als Prädiktor für respiratorische Verschlechterung herausgestellt hat. (Marx et al. 1998)

Eine hohe FiO_2 bei Patienten mit invasiver Beatmung ist zudem mit Atelektasen und hypoxischen Bronchitiden assoziiert. (Rachmale et al. 2012; Nash et al. 1967).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der in unserer Studie beobachtete Anstieg des CRP und der FiO_2 ab Tag 9 bereits Hinweise auf eine sich entwickelnde HSV-Reaktivierung darstellen könnte. (Scherer et al. 2022)

Beatmungszeit und Aufenthaltsdauer

In unserer Studie wurde eine signifikant längere Beatmungszeit bei Patienten mit HSV festgestellt, verglichen mit Patienten ohne HSV (18,9 vs. 10,6 Tage, $p=<0,01$). (Scherer et al. 2022)

Ebenfalls konnten sowohl die retrospektive Arbeit von Scheithauer et al. (13 vs. 16 Tage, $p=0,002$), als auch die prospektive Analyse von Luyt et al. (36,7 vs. 30

Tage, $p=0,03$) eine signifikant längere Beatmungszeit bei Patienten mit HSV feststellen. Allerdings umfassten beide Studien ein breites Spektrum anderer intensivmedizinischer Erkrankungen. (Scheithauer et al. 2010; Luyt et al. 2007)

Das Vorhandensein von HSV scheint jedoch bei Patienten mit kardiogenem Schock und allgemein bei Patienten in intensivmedizinischer Behandlung mit einer längeren Beatmungsdauer vergesellschaftet zu sein. (Scherer et al. 2022)

Bei Patienten mit nachgewiesener HSV-Reaktivierung war die Aufenthaltsdauer signifikant länger (22,8 Tage vs. 13,3 Tage, $p=<0,01$). (Scherer et al. 2022)

Auch de Vos et al. haben einen längeren intensivmedizinischen Aufenthalt bei Patienten mit einem HSV-Nachweis im trachealen oder bronchialen Sekret nachgewiesen ($p<0,01$). (Vos et al. 2009) Darüber hinaus liefert die Studie von Bruynseels et al. ähnliche Ergebnisse mit einer statistisch signifikant längeren intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer bei Patienten mit einem positiven HSV-Nachweis im unteren respiratorischen Trakt (24 vs. 13 Tage, $p<0,001$). Eine längere Aufenthaltsdauer lässt sich auch bei der Studie von Scheithauer et al. und Luyt et al. beobachten. (Bruynseels et al. 2003; Luyt et al. 2007; Scheithauer et al. 2010)

Womöglich lässt sich der längere Aufenthalt auf eine höhere Komplikationsrate zurückführen, welche intensiverer Therapie bedarf, da zeitgleich Koinfektionen auftreten können. (Prellner et al. 1992)

Mortalität

Die 30-Tages-Mortalität bei Patienten mit HSV betrug in der vorliegenden Studie 22,7%. Überraschenderweise war die Mortalität von Patienten ohne HSV nahezu doppelt so hoch (43,8%). Dies kann auf eine Selektionsverzerrung zurückzuführen sein, da die HSV-Patienten eine längere mediane Beatmungszeit von 18,9 Tagen aufwiesen. Letztendlich führte dies dazu, dass Patienten ausgeschlossen wurden, bevor bei diesen eine HSV-Reaktivierung auftraten konnte. (Scherer et al. 2022)

Eine retrospektive Studie von Linssen et al. berichtet über eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einem HSV-Nachweis, wobei kritisch-kranke, intensivpflichtige Patienten mit HSV und Patienten ohne HSV verglichen wurden (41% vs. 20%). Allerdings wurde hier, anders als bei unserer Studie, die 14-Tages-Mortalität ermittelt. (Linssen et al. 2008)

Die Studie von Bruynseels et al. berichtete ebenfalls über eine signifikant erhöhte Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten mit HSV (34% vs. 25%) (Bruynseels et al. 2003). Eine deutlich höhere Mortalitätsrate wurde auch bei kritisch kranken chirurgischen Patienten festgestellt (65% vs. 35%). (Cook et al. 1998)

Vos und Kollegen konnten keinen Mortalitätsunterschied feststellen. (Vos et al. 2009)

In einem Großteil der Studien war eine HSV-Infektion mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Allerdings wurde hierbei nicht abschließend geklärt, ob diese direkt durch HSV verursacht wird oder ob das Vorhandensein von HSV im respiratorischen Trakt lediglich ein Epiphänomen bei ohnehin kritisch kranken Patienten ist (Simoons-Smit et al. 2006). Im Gegensatz zu den letzten Studien ließ sich in unserer Studie keine erhöhte Mortalität bei Patienten mit HSV-Reaktivierung mit kardiogenem Schock nachweisen. Hinzu kommt, dass die Mortalitätsrate niedriger ist als bei den obengenannten Studien. (Scherer et al. 2022)

Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass Bilirubin bei Aufnahme auf Intensivstation ein signifikanter Risikofaktor für die HSV-Reaktivierung bei Patienten mit kardiogenem Schock und künstlicher Beatmung für ≥ 7 Tage ist. (Scherer et al. 2022)

Das Leberversagen geht definitionsgemäß mit erhöhten Bilirubin-Werten einher. (Arroyo and Jalan 2016) Eines der Hauptmerkmale des akuten Leberversagens ist die Anfälligkeit für systemische Infektionen. (Chen et al. 2019) Der Studie von

Zhai et al. zufolge ist ein initial höherer Serumbilirubinspiegel bei Sepsis mit der späteren Entwicklung von *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) und erhöhter Sterblichkeit assoziiert. (Zhai et al. 2009)

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie der präklinische Herzstillstand und ein arterieller Bluthochdruck als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. (Scherer et al. 2022) Patienten mit Herzstillstand sind durch eine Beeinträchtigung des Immunsystems anfälliger für diverse Infektionen. (Beurskens et al. 2014) Diesbezüglich wurde auch der Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und HSV-1 in der Studie von Siscovick et al. erforscht, wobei das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen HSV-1 mit einer deutlich erhöhten Mortalität durch ein Myokardinfarkt und eine koronare Herzkrankheit einhergeht. (Siscovick et al. 2000)

Zudem spielt auch die Beatmungsdauer eine maßgebliche Rolle bei der HSV-Reaktivierung ($p=0,001$). In der Studie von Engelmann et al. wurde die Beatmungsdauer ebenfalls als ein Risikofaktor für die Entstehung einer HSV-Pneumonie identifiziert. Es wird hierbei angenommen, dass Schleimhautschäden, die durch Intubation und mechanische Beatmung entstehen, eine HSV-Reaktivierung begünstigen könnten. (Engelmann et al. 2007; Luyt et al. 2007; Bruynseels et al. 2003; Hanley et al. 1993)

Basierend auf den Ergebnissen unseres Regressionsmodels lässt sich vermuten, dass bestimmte Risikofaktoren wie Leberversagen und Herzstillstand im Rahmen eines kardiogenen Schocks das Immunsystem beeinträchtigen können und somit die HSV-Reaktivierung fördern können. (Scherer et al. 2022)

Antivirale Therapie

Der Einfluss der antiviralen Therapie von HSV konnte in unserer Studie leider nicht erforscht werden, da die meisten Patienten mit HSV-Reaktivierung (95,5%, 42 von 44) eine antivirale Therapie mit Aciclovir erhalten haben. (Scherer et al. 2022)

Die Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien zur Erforschung der Behandlungswirksamkeit einer antiviralen Therapie bei Patienten mit kardiogenem Schock und einer HSV-Reaktivierung würde sich nur sehr schwer gestalten lassen und ist daher äußerst unrealistisch – ein Fakt, der die Bedeutung der vorliegenden Arbeit erhöht.

Außerdem wurde die HSV-Inzidenz nicht bei allen Patienten mit kardiogenem Schock untersucht, da eine BL nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde und möglicherweise bei einigen Patienten eine HSV-Reaktivierung unentdeckt blieb. (Scherer et al. 2022)

Eine multizentrische Studie könnte die Daten, die in dieser Arbeit erhoben wurden, erhärten. Hierbei sollten Zusammenhänge zwischen dem Vorhandensein des kardiogenen Schocks, künstlicher Beatmung und der HSV-Reaktivierung näher untersucht werden, wie etwa die Inzidenz und Auswirkung auf andere Organe. (Scherer et al. 2022)

Die Metaanalyse von Hagel et al. postuliert, dass bei intensivpflichtigen Patienten mit künstlicher Beatmung eine antivirale Therapie einen Überlebensvorteil bezüglich der 30-Tage-Gesamtmortalität mit sich bringt. (Hagel et al. 2020). Dennoch ist die Effektivität der antiviralen Therapie fraglich.

Limitationen der Studie

In erster Linie sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht verallgemeinerbar, da diese nur aus einem einzigen klinischen Zentrum entstammen (*Single-Center-Design*). (Scherer et al. 2022)

Darüber hinaus wurden initial Patienten, bei denen keine BL durchgeführt wurde, ausgeschlossen. Diese wurde nur dann durchgeführt, wenn dies der behandelnde Arzt für nötig hielt. (Scherer et al. 2022)

Eine weitere Einschränkung bestand darin, dass nahezu alle Patienten eine antivirale Therapie mit Aciclovir bekamen, so dass sich diesbezüglich die Effektivität nicht eindeutig ermittelt ließ. (Scherer et al. 2022)

Des Weiteren handelt es sich hierbei um eine retrospektive Arbeit. Laut Karn et al. besteht bei retrospektiven Arbeiten ein höheres Selektions-, Beobachtungs- und Informations-Bias. Hierbei können wichtige Informationen entgehen. (Karn et al. 2010)

Schlussfolgerung

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnte eine HSV-Reaktivierung bei Patienten mit kardiogenem Schock bei 5,3% der Patienten nachgewiesen werden. Eine HSV-Reaktivierung sollte bei längerfristig beatmeten Patienten mit kardiogenem Schock, einem Anstieg der Entzündungsparameter sowie der FiO₂ ab der 2. Behandlungswoche in Betracht gezogen werden. (Scherer et al. 2022)

Es konnte allerdings, anders als bei anderen Studien, keine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit der HSV-negativen Patienten festgestellt werden. Außerdem scheint hierbei die HSV-Reaktivierung Einfluss auf diverse laborchemische und klinische Parameter zu haben. (Scherer et al. 2022)

Da nahezu alle Patienten mit HSV-Reaktivierung auch antiviral therapiert wurden, kann diese Arbeit keine Schlussfolgerung zur Therapienotwendigkeit liefern. Nichtsdestotrotz war die Sterblichkeit der Patienten mit HSV Reaktivierung erfreulich gering, sodass ein Nachteil durch die Therapie eher unwahrscheinlich ist. Diesbezüglich wären randomisierte Studien erforderlich, die jedoch in der klinischen Praxis kaum zu realisieren wären. (Scherer et al. 2022)

5 Zusammenfassung

Der kardiogene Schock ist ein durch Herzversagen verursachter Zustand der Minderdurchblutung der Endorgane mit einer hohen intrahospitalen Sterblichkeit von ungefähr 50%. Dieser hat bekanntermaßen einen ungünstigen Einfluss auf das Immunsystem. Dies könnte eine HSV-Reaktivierung begünstigen. Der Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer pulmonalen HSV-Reaktivierung und einem kardiogenen Schock bei invasiv beatmeten Patienten wurde bisher nicht erforscht. Die vorliegende Arbeit widmet sich diesem Zusammenhang. Hierbei wurden insgesamt 837 Patienten mit einer künstlichen Beatmung und einem kardiogenen Schock eingeschlossen. Von diesen wurden 181 Patienten im klinischen Alltag einer Bronchiallavage bei Anstieg der Entzündungszeichen unterzogen, wobei sich bei 44 Patienten (5,3%) eine pulmonale HSV-Reaktivierung mittels PCR nachweisen ließ. Im Schnitt betrug der Durchschnittszeitraum von Intubation bis nachgewiesener Reaktivierung von HSV 11 Tage. Ebenfalls hat sich herausgestellt, dass die Durchschnittskopienzahl pro ml 32,5 Millionen betrug. Zudem konnte ein Anstieg des C-reaktiven Proteins und der Fraktion des eingearmeten Sauerstoffs (FiO_2) innerhalb des HSV-Nachweiszeitraumes beobachtet werden.

Ein arterieller Bluthochdruck, das bei der Aufnahme auf der Intensivstation gemessene Bilirubin, die Dauer der mechanischen Beatmung und der präklinische Herzstillstand wurden bei der multivariaten Analyse als unabhängige Risikofaktoren für die HSV-Reaktivierung bei Patienten mit einem kardiogenen Schock und einer künstlichen Beatmung identifiziert. Es wurde jedoch keine erhöhte Sterblichkeit innerhalb der ersten 30 Tage (30-Tages-Mortalität) bei Patienten mit pulmonaler HSV-Reaktivierung (22,7%) gegenüber Patienten ohne HSV nachgewiesen (50%). Ein großer Selektionsfehler in Richtung einer längeren Beatmungs- und Aufenthaltsdauer sowie einer erniedrigten Mortalität könnte bei diesen Beobachtungen allerdings eine Rolle spielen, da Patienten, die früh versterben, keine HSV Reaktivierung mehr erleben können.

Die Auswirkung einer antiviraler Therapie auf das Behandlungsergebnis der Patienten konnte hierbei nicht erforscht werden, da die Mehrheit der Patienten, bei denen eine pulmonale HSV-Reaktivierung zustande kam, eine Therapie mit Aciclovir erhalten haben. Hierbei könnten insbesondere prospektive multizentrische Studien wichtige Erkenntnisse liefern. Diese werden allerdings realistischerweise nicht durchgeführt, sodass eine retrospektive, multizentrische Analyse hierbei sinnvoller erscheint, um die Daten der vorliegenden Arbeit zu erhärten. Nichtsdestotrotz war die Sterblichkeit der Patienten mit HSV-Reaktivierung gering, sodass ein Nachteil durch die Therapie eher unwahrscheinlich ist.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie sollte eine HSV-Reaktivierung bei längerfristig beatmeten Patienten mit einem kardiogenen Schock, einem Anstieg der Entzündungsparameter sowie der FiO₂ ab der 2. Behandlungswoche in Betracht gezogen und therapiert werden.

6 Abstract (English)

Cardiogenic shock is a condition of reduced perfusion of the end organs caused by heart failure with a high intrahospital mortality rate of approximately 50%. This is known to have an unfavorable influence on the immune system. This could favor HSV reactivation. The link between the occurrence of pulmonary HSV reactivation and cardiogenic shock in invasively ventilated patients has not yet been investigated. This study is dedicated to this connection. A total of 837 patients with artificial ventilation and cardiogenic shock were included. Of these, 181 patients underwent bronchial lavage in everyday clinical practice when signs of inflammation increased, and pulmonary HSV reactivation was detected by PCR in 44 patients (5.3%). On average, the mean time from intubation to proven HSV reactivation was 11 days. It was also found that the average number of copies per ml was 32.5 million. In addition, an increase in the C-reactive protein and the fraction of inspired oxygen (FiO_2) was observed within the HSV detection period.

Arterial hypertension, bilirubin measured on ICU admission, duration of mechanical ventilation and prehospital cardiac arrest were identified as independent risk factors for HSV reactivation in patients with cardiogenic shock and artificial ventilation in the multivariate analysis. However, no increased mortality within the first 30 days (30-day mortality) was detected in patients with pulmonary HSV reactivation (22.7%) compared to patients without HSV (50%). However, a large selection bias towards longer ventilation and length of stay and lower mortality may play a role in these observations, as patients who die early may no longer experience HSV reactivation.

The effect of antiviral therapy on the treatment outcome of patients could not be investigated here, as the majority of patients who experienced pulmonary HSV reactivation received treatment with Aciclovir. Prospective multicenter studies in particular could provide important findings here. However, such studies are not usually carried out, so that a retrospective, multicenter analysis seems to be

more useful to corroborate the data of the present study. Nonetheless, the mortality rate of patients with HSV reactivation was low, so that a disadvantage due to the therapy is rather unlikely.

Based on the results of this study, HSV reactivation should be considered in long-term ventilated patients with cardiogenic shock, an increase in inflammatory parameters and FiO₂ from the 2nd week of treatment onwards, and therapy should be considered.

7 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Orban und Dr. med. Clemens Scherer bedanken, die meine Doktorarbeit ermöglicht haben und mich stets während meiner Promotionszeit gefördert und unterstützt haben.

Insbesondere hat mich Herr Dr. med. Clemens Scherer in der Datenauswertung unterstützt. Ich danke Ihnen von ganzem Herzen für die erstklassige Betreuung!

Mein Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg und Herrn Prof. Dr. med. Jörg Hausleiter, die mir ebenfalls mein Promotionsvorhaben in der Medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern ermöglicht haben und Mitglieder meiner Betreuungskommission, an Herrn Prof. Dr. med. Konstantin Stark und an Herrn PD Dr. med. Sven Peterß.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung bedanken.

8 Publikationsverzeichnis

- Abrams, Darryl; Combes, Alain; Brodie, Daniel (2014): Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. In *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Pt A), pp. 2769–2778. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.046.
- Ajam, Kamal; Gold, Laura S.; Beck, Stacey S.; Damon, Susan; Phelps, Randi; Rea, Thomas D. (2011): Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest: a cohort study. In *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 19, p. 38. DOI: 10.1186/1757-7241-19-38.
- Alexander, John H.; Reynolds, Harmony R.; Stebbins, Amanda L.; Dzavik, Vladimir; Harrington, Robert A.; van de Werf, Frans; Hochman, Judith S. (2007): Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. In *JAMA* 297 (15), pp. 1657–1666. DOI: 10.1001/jama.297.15.joc70035.
- Arduino, Paolo G.; Porter, Stephen R. (2008): Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. In *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 37 (2), pp. 107–121. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x.
- Arroyo, Vicente; Jalan, Rajiv (2016): Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis, and Clinical Characteristics. In *Seminars in liver disease* 36 (2), pp. 109–116. DOI: 10.1055/s-0036-1583202.
- Backer, Daniel de; Biston, Patrick; Devriendt, Jacques; Madl, Christian; Chochrad, Didier; Aldecoa, Cesar et al. (2010): Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. In *The New England journal of medicine* 362 (9), pp. 779–789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.
- Baran, David A.; Grines, Cindy L.; Bailey, Steven; Burkhoff, Daniel; Hall, Shelley A.; Henry, Timothy D. et al. (2019): 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. In *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 94 (1), pp. 29–37. DOI: 10.1002/ccd.28329.

Bassetti, Matteo; Bouza, Emilio (2017): Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. In *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 72 (suppl_1), i39-i47. DOI: 10.1093/jac/dkx032.

Beurskens, Charlotte J.; Horn, Janneke; Boer, Anita M. Tuip de; Schultz, Marcus J.; van Leeuwen, Ester Mm; Vroom, Margreeth B.; Juffermans, Nicole P. (2014): Cardiac arrest patients have an impaired immune response, which is not influenced by induced hypothermia. In *Critical care (London, England)* 18 (4), R162. DOI: 10.1186/cc14002.

Bruynseels, Peggy; Jorens, Philippe G.; Demey, Hendrik E.; Goossens, Herman; Pattyn, Stefaan R.; Elseviers, Monique M. et al. (2003): Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. In *The Lancet* 362 (9395), pp. 1536–1541. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14740-X.

Buerke, M.; Lemm, H.; Dietz, S.; Werdan, K. (2011): Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. In *Herz* 36 (2), pp. 73–83. DOI: 10.1007/s00059-011-3434-7.

Callaway, Clifton W.; Soar, Jasmeet; Aibiki, Mayuki; Böttiger, Bernd W.; Brooks, Steven C.; Deakin, Charles D. et al. (2015): Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. In *Circulation* 132 (16 Suppl 1), S84-145. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000273.

Cernik, Christina; Gallina, Kelly; Brodell, Robert T. (2008): The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. In *Arch Intern Med* 168 (11), pp. 1137–1144. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1137.

Chen, Ping; Wang, Yun-Yun; Chen, Chao; Guan, Jun; Zhu, Hai-Hong; Chen, Zhi (2019): The immunological roles in acute-on-chronic liver failure: An update. In *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 18 (5), pp. 403–411. DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.07.003.

-
- Cheng, Richard; Hachamovitch, Rory; Kittleson, Michelle; Patel, Jignesh; Arabia, Francisco; Moriguchi, Jaime et al. (2014): Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. In *The Annals of thoracic surgery* 97 (2), pp. 610–616. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.09.008.
- Cook, Charles H.; Yenchar, Jeffrey K.; Kraner, Thomas O.; Davies, Elizabeth A.; Ferguson, Ronald M. (1998): Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. In *The American Journal of Surgery* 176 (4), pp. 357–360. DOI: 10.1016/S0002-9610(98)00205-0.
- Cuinet, Justine; Garbagnati, Andrea; Rusca, Marco; Yerly, Patrick; Schneider, Antoine G.; Kirsch, Matthias; Liaudet, Lucas (2020): Cardiogenic shock elicits acute inflammation, delayed eosinophilia, and depletion of immune cells in most severe cases. In *Scientific reports* 10 (1), p. 7639. DOI: 10.1038/s41598-020-64702-0.
- Dankiewicz, Josef; Cronberg, Tobias; Lilja, Gisela; Jakobsen, Janus Christian; Bělohlávek, Jan; Callaway, Clifton et al. (2019): Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design. In *American heart journal* 217, pp. 23–31. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.06.012.
- Dépret, François; Riaud, Charline; Rouaux, Jil; Chaussard, Maïté; Fratani, Alexandre; Cupaciu, Alexandru et al. (2021): Characteristics and prognosis of Herpesviridae-related pneumonia in critically ill burn patients. In *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. DOI: 10.1016/j.burns.2021.09.009.
- Durán, Anyelo; González, Andrea; Delgado, Lineth; Mosquera, Jesús; Valero, Nereida (2016): Serum level of C-reactive protein is not a parameter to determine the difference between viral and atypical bacterial infections. In *J. Med. Virol.* 88 (2), pp. 351–355. DOI: 10.1002/jmv.24341.
- Elbadawy, Hossein Mostafa; Gailledrat, Marine; Desseaux, Carole; Ponzin, Diogo; Ferrari, Stefano (2012): Targeting herpetic keratitis by gene therapy. In *Journal of ophthalmology* 2012, p. 594869. DOI: 10.1155/2012/594869.
- Engelmann, Ilka; Gottlieb, Jens; Meier, Astrid; Sohr, Dorit; Ruhparwar, Arjang; Henke-Gendo, Cornelia et al. (2007): Clinical relevance of and risk factors for

-
- HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. In *Critical care (London, England)* 11 (6), R119. DOI: 10.1186/cc6175.
- Esmann, J. (2001): The many challenges of facial herpes simplex virus infection. In *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 47 Suppl T1, pp. 17–27. DOI: 10.1093/jac/47.suppl_1.17.
- Fang, Jing; Mensah, George A.; Alderman, Michael H.; Croft, Janet B. (2006): Trends in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, 1979–2003, United States. In *American heart journal* 152 (6), pp. 1035–1041. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.013.
- Goldberg, R. J.; Gore, J. M.; Thompson, C. A.; Gurwitz, J. H. (2001): Recent magnitude of and temporal trends (1994–1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. In *American heart journal* 141 (1), pp. 65–72. DOI: 10.1067/mhj.2001.111405.
- Goldberg, R. J.; Samad, N. A.; Yarzebski, J.; Gurwitz, J.; Bigelow, C.; Gore, J. M. (1999): Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. In *The New England journal of medicine* 340 (15), pp. 1162–1168. DOI: 10.1056/NEJM199904153401504.
- Goldberg, Robert J.; Spencer, Frederick A.; Gore, Joel M.; Lessard, Darleen; Yarzebski, Jorge (2009): 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. In *Circulation* 119 (9), pp. 1211–1219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814947.
- Groves, Mary Jo (2016): Genital Herpes: A Review. In *American family physician* 93 (11), pp. 928–934.
- Häfner, H.; Scheithauer, S.; Lemmen, S. (2015): Nosokomiale Infektionen auf der Intensivstation. In Gernot Marx, Elke Muhl, Kai Zacharowski (Eds.): *Die Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 1–38.
- Hagel, Stefan; Scherag, André; Schuierer, Lukas; Hoffmann, Reinhard; Luyt, Charles-Edouard; Pletz, Mathias W. et al. (2020): Effect of antiviral therapy on the outcomes of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus detected in the respiratory tract: a systematic review and meta-analysis. In *Critical care (London, England)* 24 (1), p. 584. DOI: 10.1186/s13054-020-03296-5.

-
- Hanley, P. J.; Conaway, M. M.; Halstead, D. C.; Rhodes, L. V.; Reed, J. (1993): Nosocomial herpes simplex virus infection associated with oral endotracheal intubation. In *American journal of infection control* 21 (6), pp. 310–316. DOI: 10.1016/0196-6553(93)90388-k.
- Harjola, Veli-Pekka; Lassus, Johan; Sionis, Alessandro; Køber, Lars; Tarvasmäki, Tuukka; Spinar, Jindrich et al. (2015): Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. In *European journal of heart failure* 17 (5), pp. 501–509. DOI: 10.1002/ejhf.260.
- Hochman, J. S.; Buller, C. E.; Sleeper, L. A.; Boland, J.; Dzavik, V.; Sanborn, T. A. et al. (2000): Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? In *Journal of the American College of Cardiology* 36 (3 Suppl A), pp. 1063–1070. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00879-2.
- Hochman, J. S.; Sleeper, L. A.; Webb, J. G.; Sanborn, T. A.; White, H. D.; Talley, J. D. et al. (1999): Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. In *The New England journal of medicine* 341 (9), pp. 625–634. DOI: 10.1056/NEJM199908263410901.
- Jacobs, Alice K.; Leopold, Jane A.; Bates, Eric; Mendes, Lisa A.; Sleeper, Lynn A.; White, Harvey et al. (2003): Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. In *Journal of the American College of Cardiology* 41 (8), pp. 1273–1279. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00120-7.
- Jeger, Raban V.; Radovanovic, Dragana; Hunziker, Patrick R.; Pfisterer, Matthias E.; Stauffer, Jean-Christophe; Erne, Paul; Urban, Philip (2008): Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. In *Annals of internal medicine* 149 (9), pp. 618–626. DOI: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005.
- Jellinge, Marlene Ersgaard; Hansen, Frank; Coia, John Eugenio; Song, Zhijun (2021): Herpes Simplex Virus Type 1 Pneumonia-A Review. In *Journal of intensive care medicine* 36 (12), pp. 1398–1402. DOI: 10.1177/0885066620965941.
- Johnston, Christine; Wald, Anna: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes simplex virus type 1 infection. In : Hirsch S, Martin, & Mitty,

-
- Jennifer (Eds.), UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021. Available online at <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection>, checked on 3/5/2022.
- Kalanuria, Atul Ashok; Ziai, Wendy; Mirski, Marek (2014): Ventilator-associated pneumonia in the ICU. In *Critical care (London, England)* 18 (2), p. 208. DOI: 10.1186/cc13775.
- Karn, T.; Holtrich, U.; Ruckhäberle, E.; Hanker, L.; Schlieter, A.; Solbach, C. et al. (2010): Methodischer Bias retrospektiver Follow-up-Untersuchungen und sein Einfluss auf die Erhebung von Qualitätssicherungsdaten. In *Geburtsh Frauenheilk* 70 (01), pp. 41–46. DOI: 10.1055/s-0029-1240728.
- Keebler, Mary E.; Haddad, Elias V.; Choi, Chun W.; McGrane, Stuart; Zalawadiya, Sandip; Schlendorf, Kelly H. et al. (2018): Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock. In *JACC. Heart failure* 6 (6), pp. 503–516. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.11.017.
- King E, Talmadge: Basic principles and technique of bronchoalveolar lavage. In : Flaherty R Kevin; Colt, Henri; Hollingsworth, Hele (Eds.), UpToDate. Waltham, Mass.: Up-ToDate, 2022. Available online at https://www.uptodate.com/contents/basic-principles-and-technique-of-bronchoalveolar-lavage?source=related_link, checked on 6/27/2022.
- Kolte, Dhaval; Khera, Sahil; Aronow, Wilbert S.; Mujib, Marjan; Palaniswamy, Chandrasekar; Sule, Sachin et al. (2014): Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. In *Journal of the American Heart Association* 3 (1), e000590. DOI: 10.1161/JAHA.113.000590.
- Kullberg, B. J.; Oude Lashof, A. M. L. (2002): Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. In *European journal of medical research* 7 (5), pp. 183–191.
- Lautenschlager, St (2003): Herpes simplex und Varizella-Zoster-Virus-Infektionen. In *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique* 60 (10), pp. 605–614. DOI: 10.1024/0040-5930.60.10.605.
- Lepiller, Q.; Sueur, C.; Solis, M.; Barth, H.; Gladys, L.; Lefebvre, F. et al. (2015): Clinical relevance of herpes simplex virus viremia in Intensive Care Unit patients. In *The Journal of infection* 71 (1), pp. 93–100. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.02.013.

-
- Levy, Bruno; Clere-Jehl, Raphael; Legras, Annick; Morichau-Beauchant, Tristan; Leone, Marc; Frederique, Ganster et al. (2018): Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. In *Journal of the American College of Cardiology* 72 (2), pp. 173–182. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
- Libert, Nicolas; Bigaillon, Christine; Chargari, Cyrus; Bensalah, Mourad; Muller, Violaine; Merat, Stéphane; Rudnicki, Stéphane de (2015): Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. In *Biomedical journal* 38 (1), pp. 70–76. DOI: 10.4103/2319-4170.132905.
- Limaye, Ajit P.; Kirby, Katharine A.; Rubenfeld, Gordon D.; Leisenring, Wendy M.; Bulger, Eileen M.; Neff, Margaret J. et al. (2008): Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. In *JAMA* 300 (4), pp. 413–422. DOI: 10.1001/jama.300.4.413.
- Linssen, Catharina F. M.; Jacobs, Jan A.; Stelma, Foekje F.; van Mook, Walther N. K. A.; Terporten, Peter; Vink, Cornelis et al. (2008): Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. In *Intensive care medicine* 34 (12), pp. 2202–2209. DOI: 10.1007/s00134-008-1231-4.
- Luyt, Charles-Edouard; Combes, Alain; Deback, Claire; Aubriot-Lorton, Marie-Hélène; Nieszkowska, Ania; Trouillet, Jean-Louis et al. (2007): Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. In *American journal of respiratory and critical care medicine* 175 (9), pp. 935–942. DOI: 10.1164/rccm.200609-1322OC.
- Marx, G.; Vangerow, B.; Hecker, H.; Leuwer, M.; Jankowski, M.; Piepenbrock, S.; Rueckoldt, H. (1998): Predictors of respiratory function deterioration after transfer of critically ill patients. In *Intensive care medicine* 24 (11), pp. 1157–1162. DOI: 10.1007/s001340050739.
- Mehta, Rajendra H.; Lopes, Renato D.; Ballotta, Andrea; Frigiola, Alessandro; Sketch, Michael H.; Bossone, Eduardo; Bates, Eric R. (2010): Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? In *American heart journal* 159 (1), pp. 141–147. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.035.

-
- Mills, Brooke; Ratra, Atul; El-Bakush, Amal; Kambali, Shrinivas; Nugent, Kenneth (2014): Herpes Simplex Pneumonia in an Immunocompetent Patient With Progression to Organizing Pneumonia. In *Journal of investigative medicine high impact case reports* 2 (2), 2324709614530560. DOI: 10.1177/2324709614530560.
- Monsieurs, Koenraad G.; Nolan, Jerry P.; Bossaert, Leo L.; Greif, Robert; Macconochie, Ian K.; Nikolaou, Nikolaos I. et al. (2015): European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. In *Resuscitation* 95, pp. 1–80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.038.
- Nadelman, C. M.; Newcomer, V. D. (2000): Herpes simplex virus infections. New treatment approaches make early diagnosis even more important. In *Postgraduate medicine* 107 (3), 189-95, 199-200. DOI: 10.3810/pgm.2000.03.948.
- Naidu, Srihari S.; Baran, David A.; Jentzer, Jacob C.; Hollenberg, Steven M.; van Diepen, Sean; Basir, Mir B. et al. (2022): SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. In *Journal of the American College of Cardiology* 79 (9), pp. 933–946. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.018.
- Nash, G.; Blennerhassett, J. B.; Pontoppidan, H. (1967): Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. In *The New England journal of medicine* 276 (7), pp. 368–374. DOI: 10.1056/NEJM196702162760702.
- Neumann, Franz-Josef; Sousa-Uva, Miguel; Ahlsson, Anders; Alfonso, Fernando; Banning, Adrian P.; Benedetto, Umberto et al. (2019): 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. In *European heart journal* 40 (2), pp. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Ouweneel, Dagmar M.; Brabander, Justin de; Karami, Mina; Sjauw, Krischan D.; Engström, Annemarie E.; Vis, M. Marije et al. (2019): Real-life use of left ventricular circulatory support with Impella in cardiogenic shock after acute myocardial infarction: 12 years AMC experience. In *European heart journal. Acute cardiovascular care* 8 (4), pp. 338–349. DOI: 10.1177/2048872618805486.

-
- Ouweneel, Dagmar M.; Schotborgh, Jasper V.; Limpens, Jacqueline; Sjauw, Krischan D.; Engström, A. E.; Lagrand, Wim K. et al. (2016): Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. In *Intensive care medicine* 42 (12), pp. 1922–1934. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8.
- Papazian, Laurent; Klompas, Michael; Luyt, Charles-Edouard (2020): Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. In *Intensive care medicine* 46 (5), pp. 888–906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- Ponikowski, Piotr; Voors, Adriaan A.; Anker, Stefan D.; Bueno, Héctor; Cleland, John G. F.; Coats, Andrew J. S. et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In *European heart journal* 37 (27), pp. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Pop, T.; Erbel, R.; Henrichs, K. J.; Esser, M. J.; Meyer, J. (1986): Kardiogener Schock. Atiologie und Diagnose. In *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 111 (28-29), pp. 1115–1117. DOI: 10.1055/s-2008-1068594.
- Prellner, T.; Flamholc, L.; Haidl, S.; Lindholm, K.; Widell, A. (1992): Herpes simplex virus--the most frequently isolated pathogen in the lungs of patients with severe respiratory distress. In *Scandinavian journal of infectious diseases* 24 (3), pp. 283–292. DOI: 10.3109/00365549209061333.
- Rachmale, Sonal; Li, Guangxi; Wilson, Gregory; Malinchoc, Michael; Gajic, Ognjen (2012): Practice of excessive F(IO(2)) and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. In *Respiratory care* 57 (11), pp. 1887–1893. DOI: 10.4187/respcare.01696.
- Rathod, Krishnaraj S.; Koganti, Sudheer; Iqbal, M. Bilal; Jain, Ajay K.; Kalra, Sundeep S.; Astroulakis, Zoe et al. (2018): Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. In *European heart journal. Acute cardiovascular care* 7 (1), pp. 16–27. DOI: 10.1177/2048872617741735.

-
- Rechenchoski, Daniele Zendrini; Faccin-Galhardi, Ligia Carla; Linhares, Rosa Elisa Carvalho; Nozawa, Carlos (2017): Herpesvirus: an underestimated virus. In *Folia microbiologica* 62 (2), pp. 151–156. DOI: 10.1007/s12223-016-0482-7.
- Reil, Heide; Bartlime, Ariane; Drerup, Jana; Grewing, Thomas; Korn, Klaus (2008): Clinical validation of a new triplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection and discrimination of Herpes simplex virus types 1 and 2. In *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 10 (4), pp. 361–367. DOI: 10.2353/jmoldx.2008.070104.
- Reynolds, Harmony R.; Hochman, Judith S. (2008): Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. In *Circulation* 117 (5), pp. 686–697. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596.
- Robert Koch Institut (2012): Epidemiologisches Bulletin. Available online at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/26_12.pdf?__blob=publicationFile.
- Rovainen, M.; Viik-Kajander, M.; Palosuo, T.; Toivanen, P.; Leinonen, M.; Saikku, P. et al. (2000): Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. In *Circulation* 101 (3), pp. 252–257. DOI: 10.1161/01.cir.101.3.252.
- Samsky, Marc D.; Morrow, David A.; Proudfoot, Alastair G.; Hochman, Judith S.; Thiele, Holger; Rao, Sunil V. (2021): Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. In *JAMA* 326 (18), pp. 1840–1850. DOI: 10.1001/jama.2021.18323.
- Scheithauer, S.; Manemann, A. K.; Krüger, S.; Häusler, M.; Krüttgen, A.; Lemmen, S. W. et al. (2010): Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. In *Infection* 38 (5), pp. 401–405. DOI: 10.1007/s15010-010-0036-x.
- Scherer, Clemens; Kupka, Danny; Stocker, Thomas J.; Joskowiak, Dominik; Scheuplein, Hanna; Schönegger, Carmen Maria et al. (2020): Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study. In *Critical care explorations* 2 (3), e0086. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000086.

-
- Scherer, Clemens; Lüsebrink, Enzo; Binzenhöfer, Leonhard; Stocker, Thomas J.; Kupka, Danny; Chung, Hieu Phan et al. (2022): Incidence and Outcome of Patients with Cardiogenic Shock and Detection of Herpes Simplex Virus in the Lower Respiratory Tract. In *JCM* 11 (9), p. 2351. DOI: 10.3390/jcm11092351.
- Sheu, Jiunn-Jye; Tsai, Tzu-Hsien; Lee, Fan-Yen; Fang, Hsiu-Yu; Sun, Cheuk-Kwan; Leu, Steve et al. (2010): Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. In *Critical care medicine* 38 (9), pp. 1810–1817. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e8acf7.
- Simonnet, A.; Engelmann, I.; Moreau, A-S; Garcia, B.; Six, S.; El Kalioubie, A. et al. (2021): High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. In *Infectious diseases now* 51 (3), pp. 296–299. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.005.
- Simoons-Smit, A. M.; Kraan, E. M.; Beishuizen, A.; van Strack Schijndel, R. J.; Vandenbroucke-Grauls, C. M. (2006): Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: Real pathogen or innocent bystander? In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 12 (11), pp. 1050–1059. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01475.x.
- Siscovick, D. S.; Schwartz, S. M.; Corey, L.; Grayston, J. T.; Ashley, R.; Wang, S. P. et al. (2000): Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults : the Cardiovascular Health Study. In *Circulation* 102 (19), pp. 2335–2340. DOI: 10.1161/01.cir.102.19.2335.
- Sligl, Wendy; Taylor, Geoffrey; Brindley, Peter G. (2006): Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. In *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 10 (4), pp. 320–325. DOI: 10.1016/j.ijid.2005.07.003.
- Sundar, Krishna M.; Ludwig, Karl A.; Alward, William T.; Pearce, Michael J.; Bishop, Clark T.; Hammond, Roy C. et al. (2008): Clinical course and spectrum of intensive care unit patients reactivating herpes simplex-1 virus: a retrospective

analysis. In *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 12 (4), pp. 145–152. DOI: 10.4103/0972-5229.45073.

Thiele, Holger; Akin, Ibrahim; Sandri, Marcus; Fuernau, Georg; Waha, Suzanne de; Meyer-Saraei, Roza et al. (2017a): PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. In *The New England journal of medicine* 377 (25), pp. 2419–2432. DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.

Thiele, Holger; Akin, Ibrahim; Sandri, Marcus; Waha-Thiele, Suzanne de; Meyer-Saraei, Roza; Fuernau, Georg et al. (2018): One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. In *The New England journal of medicine* 379 (18), pp. 1699–1710. DOI: 10.1056/NEJMoa1808788.

Thiele, Holger; Allam, Bachir; Chatellier, Gilles; Schuler, Gerhard; Lafont, Antoine (2010): Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? In *European heart journal* 31 (15), pp. 1828–1835. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq220.

Thiele, Holger; Jobs, Alexander; Ouweneel, Dagmar M.; Henriques, Jose P. S.; Seyfarth, Melchior; Desch, Steffen et al. (2017b): Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. In *European heart journal* 38 (47), pp. 3523–3531. DOI: 10.1093/eurheartj/exh363.

Thiele, Holger; Ohman, E. Magnus; Waha-Thiele, Suzanne de; Zeymer, Uwe; Desch, Steffen (2019a): Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. In *European heart journal* 40 (32), pp. 2671–2683. DOI: 10.1093/eurheartj/exz363.

Thiele, Holger; Zeymer, Uwe; Neumann, Franz-Josef; Ferenc, Miroslaw; Olbrich, Hans-Georg; Hausleiter, Jörg et al. (2012): Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. In *The New England journal of medicine* 367 (14), pp. 1287–1296. DOI: 10.1056/NEJMoa1208410.

Thiele, Holger; Zeymer, Uwe; Thelemann, Nathalie; Neumann, Franz-Josef; Hausleiter, Jörg; Abdel-Wahab, Mohamed et al. (2019b): Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. In *Circulation* 139 (3), pp. 395–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201.

-
- Topalian, Simon; Ginsberg, Fredric; Parrillo, Joseph E. (2008): Cardiogenic shock. In *Critical care medicine* 36 (1 Suppl), S66-74. DOI: 10.1097/01.CCM.0000296268.57993.90.
- Tuxen, D. V.; Cade, J. F.; McDonald, M. I.; Buchanan, M. R.; Clark, R. J.; Pain, M. C. (1982): Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. In *The American review of respiratory disease* 126 (3), pp. 416–419. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.3.416.
- van Diepen, Sean; Katz, Jason N.; Albert, Nancy M.; Henry, Timothy D.; Jacobs, Alice K.; Kapur, Navin K. et al. (2017): Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. In *Circulation* 136 (16), e232-e268. DOI: 10.1161/CIR.000000000000525.
- Vincent, Jean-Louis (1995): The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe. In *JAMA* 274 (8), p. 639. DOI: 10.1001/jama.1995.03530080055041.
- Vos, N. de; van Hoovels, L.; Vankeerberghen, A.; van Vaerenbergh, K.; Boel, A.; Demeyer, I. et al. (2009): Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. In *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15 (4), pp. 358–363. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02704.x.
- Wald, Anna; Johnston, Christine: Treatment and prevention of herpes simplex virus type 1 in immunocompetent adolescents and adults. In : Hirsch S, Martin, & Mitty, Jennifer (Eds.), UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017. Available online at <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-herpes-simplex-virus-type-1-in-immunocompetent-adolescents-and-adults>, checked on 4/25/2022.
- Whitley, R. J.; Kimberlin, D. W.; Roizman, B. (1998): Herpes simplex viruses. In *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 26 (3), 541-53; quiz 554-5. DOI: 10.1086/514600.
- Wilcox, Susan R. (2019): Nonischemic Causes of Cardiogenic Shock. In *Emergency medicine clinics of North America* 37 (3), pp. 493–509. DOI: 10.1016/j.emc.2019.03.007.

World Health Organization (2015): Globally, an estimated two-thirds of the population under 50 are infected with herpes simplex virus type 1. Available online at <https://www.who.int/news/item/28-10-2015-globally-an-estimated-two-thirds-of-the-population-under-50-are-infected-with-herpes-simplex-virus-type-1>, updated on 3/4/2022, checked on 3/5/2022.

Wutzler, Peter; Doerr, Hans W.; Frber, Inge; Eichhorn, Ulrich; Helbig, Bjrn; Sauерbrei, Andreas et al. (2000): Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in selected German populations?relevance for the incidence of genital herpes. In *J. Med. Virol.* 61 (2), pp. 201–207. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9071(200006)61:2<201::AID-JMV5>3.0.CO;2-P.

Xu, Fujie; Sternberg, Maya R.; Kottiri, Benny J.; McQuillan, Geraldine M.; Lee, Francis K.; Nahmias, Andre J. et al. (2006): Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. In *JAMA* 296 (8), pp. 964–973. DOI: 10.1001/jama.296.8.964.

Yannopoulos, Demetris; Bartos, Jason; Raveendran, Ganesh; Walser, Emily; Connell, John; Murray, Thomas A. et al. (2020): Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. In *Lancet (London, England)* 396 (10265), pp. 1807–1816. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32338-2.

Zhai, R.; Sheu, C. C.; Su, L.; Gong, M. N.; Tejera, P.; Chen, F. et al. (2009): Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. In *Thorax* 64 (9), pp. 784–790. DOI: 10.1136/thx.2009.113464.

Zilberszac, Robert; Heinz, Gottfried (2020): Kardiogener Schock. In *Wien Klin Wochenschr* 132 (11-12), pp. 333–348. DOI: 10.1007/s00508-020-01612-

9 Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Hieu Phan Chung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
Inzidenz und Outcome von Patienten mit kardiogenem Schock und
Nachweis von Herpes Simplex Virus in den unteren Atemwegen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Köln, 22.09.2024

Ort, Datum

Hieu Phan Chung

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

10 Publikationen

Scherer, C.; Lüsebrink, E.; Binzenhöfer, L.; Stocker, T.J.; Kupka, D.; Chung, H.P.; Stambollxhiu, E.; Alemic, A.; Kellnar, A.; Deseive, S.; et al. Incidence and Outcome of Patients with Cardiogenic Shock and Detection of Herpes Simplex Virus in the Lower Respiratory Tract. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2351. <https://doi.org/10.3390/jcm11092351>