Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

Vena-Cava-Inferior-Durchmesser als Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Patienten mit Akut Dekompensierter Herzinsuffizienz: eine Retrospektive Kohortenstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Sektion Medizin -

vorgelegt von Kerstin Brünjes
aus Hamburg

Lübeck 2018

1. Berichterstatterin/ Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Reppel

2. Berichterstatterin/ Berichterstatter: .....

Tag der mündlichen Prüfung: .....

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den .....

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz **1**

1.1.1 Definition, Symptome und Klinik 1

1.1.2 Ätiologie 1

1.1.3 Epidemiologie 1

1.1.4 Pathophysiologie 2

1.1.5 Therapie 3

1.2 Akute Herzinsuffizienz **4**

1.2.1 Formen der akuten Herzinsuffizienz 4

1.2.2 Volumenüberschuss bei akuter Herzinsuffizienz 4

1.2.3 Prognose der akuten Herzinsuffizienz 5

1.2.4 Klinische und hämodynamische Stauung 6

1.2.5 Diagnostik des Volumenüberschusses 7

1.2.6 IVC-Ultraschall als prognostischer Marker 9

1.2.7 Kardiorenales Syndrom 10

1.3 Fragestellungen **12**

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign **13**

2.2 Datenerhebung **13**

2.2.1 Studienpopulation 13

2.2.2 Endpunkte 14

2.2.3 Basis- und Behandlungscharakteristika 15

2.2.4 Echokardiographiebilder 15

2.3 Datenauswertung **18**

2.3.1 Anonymisierung der Daten 18

2.3.2 Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) 18

2.3.3 Definition der erweiterten IVC 18

2.3.4 Definition der verschlechterten Nierenfunktion 19

2.3.5 Statistische Auswertung 19

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation 21

3.2 Messwerte für die IVC 21

3.3 Basisdaten 21

3.4 Logistische Regressionsanalyse zur IVC-Erweiterung 26

3.5 Kaplan-Meier-Analyse 27

3.6 Cox-Regressionsmodell zur Gesamtsterblichkeit 29

3.7 Vier-Stratum-Kaplan-Meier-Analyse 31

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden 32

4.1.1 Erhebung der Echokardiographiebilder 32

4.2 Diskussion der Ergebnisse 33

4.2.1 Studienpopulation 33

4.2.2 Mortalität 33

4.2.3 Einflussvariablen für eine Erweiterung der IVC 33

4.2.4 Stauung als prognostischer Marker bei Herzinsuffizienz 35

4.2.5 Zusammenhang zwischen dem IVC-Durchmesser und der Nierenleistung 38

4.2.6 Limitationen 40

5. Zusammenfassung 42

6. Literaturverzeichnis 43

7. Abbildungen und Tabellen 53

7.1 Abbildungen 53

7.2 Tabellen 54

8. Danksagung 55

9. Lebenslauf 56

10. Publikation 57

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	*angiotensin converting enzyme*-Hemmer – Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmer
ADHF	*acute decompensated heart failure* – akut dekompensierte Herzinsuffizienz
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprylisin-Inhibitoren
BNP	*brain natriuretic peptide* – B-natriuretisches Peptid
COPD	*chronic obstructive pulmonary disease* – chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSV-Datei	*character-separated-values*-Datei
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	*estimated glomerular filtration rate* – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HFpEF	*heart failure with preserved ejection fraction* - Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	*heart failure with reduced ejection fraction* – Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	*Hazard Ratio*
ICD	*international statistical classification of diseases and related health problems* – Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQR	*interquartile range* – Interquartilsabstand
IVC	*inferior vena cava* – Vena cava inferior
IVCCI	*inverior vena cava collapsibility index* – Atemmodulationsindex der Vena cava inferior ([IVCmax – IVCmin]/IVCmax x 100)
IVCmax	Maximaler Durchmesser der Vena cava inferior
IVCmin	Minimaler Durchmesser der Vena cava inferior
KI	Konfidenzintervall
KDIGO	*Kidney Disease: Improving Global Outcome*

LVEDP	*left ventricular end diastolic pressure* – links-ventrikulärer enddiastolischer Druck
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease Study*
NT-proBNP	*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*
PCWP	*pulmonary capillary wedge pressure* – pulmonaler kapillärer Verschlussdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	*right atrial pressure* – rechts-atrialer Druck
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition, Symptome und Klinik

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom. Es besteht aus typischen Symptomen wie Luftnot in verschiedenen Ausprägungen (z.B. Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe und Ruheluftnot), verminderter Belastbarkeit, Erschöpfung (Fatigue) und Abgeschlagenheit. Des Weiteren können häufig typische Zeichen wie gestaute Jugularvenen, pulmonale Rasselgeräusche, ein dritter Herzton (sogenannter Galopp-Rhythmus) und periphere Ödeme beobachtet werden.[1] Zugrunde liegt eine strukturelle oder funktionelle Störung der kardialen Ventrikelfüllung oder Auswurfleistung. Meist resultiert diese Störung aus einer Störung des Perikards, des Myokards oder der Herzklappen.[2]

Die Symptome der Patienten sind häufig unspezifisch und es gibt keinen spezifischen diagnostischen Test für die Herzinsuffizienz. Die Diagnose wird daher klinisch anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung in Zusammenschau mit weiterführender apparativer Diagnostik und/oder laborchemischen Parametern gestellt. Von Bedeutung sind vor allem das Elektrokardiogramm, die Bestimmung der natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP) im Blut und die echokardiographische Untersuchung.[1,2]

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist vielfältig. In der westlichen Welt sind die ischämische Herzerkrankung, die hypertensive Herzerkrankung und verschiedene Kardiomyopathien mit Abstand die häufigsten Ursachen. Zusammen sind sie in 70-90 % der Fälle verantwortlich für eine Herzinsuffizienz. Seltenere Ursachen sind Arrhythmien, valvuläre Herzerkrankungen, Perikarderkrankungen und das *High Output Failure*, eine Herzerkrankung mit Symptomen der Herzinsuffizienz trotz normaler systolischer Funktion.[3]

1.1.3 Epidemiologie

Trotz aller Therapieanstrengungen ist die Herzinsuffizienz seit 2006 die häufigste Hauptdiagnose für eine Krankenhauseinweisung in Deutschland (ca. 318.000 Fälle im Jahr 2006). Seither ist ein konstanter Anstieg zu verzeichnen, im Jahr 2016 wurden laut Statistischem Bundesamt ca. 455.000 Fälle registriert.[4]

Damit verbunden sind außerordentlich hohe Kosten für das Gesundheitssystem. Im Jahr 2008 hat die Erkrankung in den westlichen Industrienationen ca. 1-2 % der direkten Gesundheitskosten ausgemacht. In Deutschland wurden zu diesem Zeitpunkt ca. 1,1 % der Gesundheitsausgaben, d.h. 3,4 Milliarden Euro für die Behandlung und Diagnose der Herzinsuffizienz aufgewendet.[5,6] In den USA werden ca. 75 % der Gesundheitsausgaben für Herzinsuffizienz durch die häufigen Rehospitalisierungen der Patienten verursacht. Eine steigende Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung aufgrund der demographischen Entwicklung sowie steigende Kosten für neue medikamentöse und apparative Therapieverfahren werden die Kosten für das Gesundheitssystem weiter in die Höhe treiben.[7,8] Auch bessere Überlebensraten ischämischer Ereignisse (allen voran des akuten Myokardinfarktes) durch medizinischen Fortschritt werden diese Entwicklung begünstigen.[5]

1.1.4 Pathophysiologie

Es existiert bisher kein allgemeingültiges, pathophysiologisches Modell, das die komplexen Entstehungsmechanismen der Herzinsuffizienz zusammenfasst. Häufig steht zu Beginn eine myokardiale Schädigung, zum Beispiel durch Ischämie oder chronisch inflammatorische Noxen. Diese Schädigung führt zu einer Verminderung der systolischen und/oder diastolischen links-ventrikulären Funktion und damit zu einer Reduzierung des Herzzeitvolumens. Um weiterhin die hämodynamische Versorgung des Körpers zu gewährleisten, werden verschiedene Gegenregulationsmechanismen aktiviert. Von besonderer Bedeutung sind hier das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das sympatho-adrenerge System und die natriuretischen Peptide.[3]

Das RAAS bewirkt vor allem über Angiotensin II und Aldosteron eine Vasokonstriktion sowie eine renale Retention von Wasser und Natrium.[9] Die Vorlast im Herzen steigt, wodurch sich über den Frank-Starling-Mechanismus das Herzzeitvolumen erhöht. Durch Erhöhung der links-ventrikulären Vorlast, genauer gesagt des links-ventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP für engl. *left ventricular end diastolic pressure*), erhöht sich ebenfalls der Druck in vorgeschalteten Gefäßabschnitten, wie z.B. der Lungenstrombahn, und in den rechten Herzhöhlen. Eine Aktivierung des RAAS führt also langfristig zu einer absoluten Volumenüberladung mit der Gefahr einer hydropischen Dekompensation.[7,10]

Die oben genannten Gegenregulationsmechanismen vermögen zwar kurzfristig das Herzminutenvolumen zu steigern, langfristig führen sie allerdings zu einer myokardialen Zellschädigung mit *Remodeling* und zu einer Progression der Herzinsuffizienz.[3]

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft wirken einzig die natriuretischen Peptide dem Progress der Erkrankung entgegen, weitere Mediatoren werden allerdings vermutet. Bei Dehnung der Vorhöfe durch Volumenbelastung wird atriales natriuretisches Peptid (ANP) sezerniert, bei Dehnung der Ventrikel BNP. ANP und BNP führen als physiologische Antagonisten von Angiotensin II und Aldosteron zu einer Natriurese und einer Vasodilatation. Das BNP wird aus seinem Vorläuferpeptid proBNP abgespalten, das zweite Spaltprodukt heißt NT-proBNP. Letzteres ist zwar biologisch inaktiv, dafür stabiler als BNP, und wird daher anstelle des BNP für die Diagnostik herangezogen.[9]

1.1.5 Therapie

Das Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist die Verbesserung der Symptomatik, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Außerdem sollen eine Krankenhauseinweisung verhindert und die Mortalität gesenkt werden.

In Abhängigkeit von der links-ventrikulären Ejektionsfraktion (EF) empfehlen die europäischen Leitlinien die medikamentöse Behandlung mit Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer für engl. *angiotensin converting enzyme*-Hemmer), Beta-Blockern und Mineralokortikoidantagonisten, da diese die Prognose bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion in randomisiert kontrollierten Studien verbesserten. Bestehen trotzdem noch Symptome und/oder eine EF von 35% oder kleiner, sollten die Patienten mit Angiotensin-Rezeptor-Neprylisin-Inhibitoren (ARNI) als Alternative für die ACE-Hemmer therapiert werden. Die den europäischen Leitlinien zugrundeliegenden Studien konnten zeigen, dass die Gabe von ARNIs das Risiko der Wiederaufnahme und des Todes bei ambulant geführten Patienten weiter reduziert. Des Weiteren kann die Gabe von Ivabradin und Herzglykosiden erwogen werden und es kann geklärt werden, ob eine kardiale Resynchronisationstherapie sinnvoll ist oder ob ein Left-Ventricular-Assist-Device oder eine Herztransplantation in Frage kommen.[1]

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF für engl. *heart failure with preserved ejection fraction*), einer Erkrankung, für die diverse ätiologische Ursachen angenommen werden, konnte bisher bei keinem Therapieansatz eine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden.

Die obenstehende Therapie kann durch Diuretika ergänzt werden, da die meisten Symptome und Zeichen stauungsbedingt sind. Bisher wurden allerdings keine randomisiert-kontrollierten Studien durchgeführt, um ihren Effekt auf die Mortalität und die Morbidität bei Herzinsuffizienzpatienten zu untersuchen. Diuretika verbessern jedoch stauungsbedingte Symptome und Zeichen.[1]

1.2 Akute Herzinsuffizienz

1.2.1 Formen der akuten Herzinsuffizienz

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich meist um eine chronische Erkrankung mit stabiler Symptomatik. Im Verlauf kann es jedoch zu Dekompensationen kommen. Diese können ohne erkennbare auslösende Faktoren beginnen oder z.B. durch Infektionen, unkontrollierte Hypertonien, Rhythmusstörungen oder *Incompliance* bei der Medikamenteneinnahme bedingt sein.[1] Man spricht dann von einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz (ADHF für engl. *acute decompensated heart failure*).

Weiterhin kann sich eine Herzinsuffizienz auch akut erstmanifestieren. Diese Form wird meist durch primäre kardiale Dysfunktionen ischämischer, entzündlicher oder toxischer Genese, akuten Klappeninsuffizienzen und/oder Perikardtamponaden ausgelöst.[1]

Durch eine ADHF kommt es zur Zunahme der Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz infolge eines Anstiegs des Füllungsdrucks im linken und im Verlauf auch im rechten Herzen.

Ein Druckanstieg bei einer ADHF kann weiterhin zu einer Schädigung des Myokards, der Niere und der Leber (z.B. in Form einer Stauungsnephropathie bzw. -hepatopathie) führen.[11]

1.2.2 Volumenüberschuss bei akuter Herzinsuffizienz

In den Registern ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure Registry*) und OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) wurde gezeigt, dass die meisten Krankenhausaufenthalte bei akuter

Herzinsuffizienz aufgrund stauungsbedingter Symptome und Zeichen, jedoch nicht eines geringen Herzminutenvolumens verursacht werden. So beklagten zwischen 89 % und 90 % der Patienten bei Aufnahme Luftnot, zwischen 65 % und 67 % der Patienten wiesen Rasselgeräusche und Ödeme auf. Hingegen befanden sich nur < 1-2 % im kardiogenen Schock.[8]

Die Herzfunktion hat auch Auswirkungen auf den Durchmesser der Vena cava inferior (IVC für engl. *inferior vena cava*). Bei den meisten gesunden Individuen sinkt der intrathorakale Druck während der Inspiration, der Fluss aus der IVC in den rechten Vorhof steigt und sie kann bei Volumenmangel oder starker Inspiration sogar vorübergehend kollabieren. Während der Exspiration dehnt sie sich wieder aus. Besteht eine systolische oder diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels, führt diese zu einer links-ventrikulären Druckerhöhung. Der erhöhte Druck wird über den Lungenkreislauf in Richtung des rechten Herzens fortgeleitet und kann zu einer postkapillären pulmonalen Hypertension führen. Letztere besteht ab einem pulmonalarteriellen Mitteldruck in Ruhe von > 25 mmHg. Hierdurch kann eine rechtskardiale Dysfunktion ausgelöst oder verschlechtert werden. Der Rückfluss über die Trikuspidalklappe steigt und somit auch der Druck im rechten Vorhof. Diese Drucksteigerung kann dann in die IVC fortgeleitet werden, sodass eine Dilatation und/oder eine verminderte atemabhängige Modulation der IVC entsteht. Verstärkt werden kann dieser Pathomechanismus durch einen absoluten Volumenüberschuss aufgrund von Salz- und Wasserretention in der Niere als Folge einer verminderten Nierendurchblutung und hierdurch aktivierter neurohormonaler Vorgänge. Die IVC ist hinsichtlich ihres Durchmessers inert, kann diesen also nicht aktiv ändern und ist, im Gegensatz zu den Venolen, nicht innerviert. Allerdings ist zu bedenken, dass die IVC beispielsweise bei Ausdauersportlern per se dilatiert ist, ohne dass dies einen Krankheitswert aufweist.[12–14]

1.2.3 Prognose der akuten Herzinsuffizienz

Eine Dekompensation der Herzinsuffizienz führt zu einem weiteren Schaden am Herzen und an anderen Organen wie den Nieren. Eine Substudie der *„Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)“*-Studie konnte zeigen, dass mit jedem Krankenhausaufenthalt im Rahmen einer Herzinsuffizienz das Risiko, nach dem Aufenthalt zu versterben, signifikant anstieg. Das Risiko zu versterben stieg weiter, je mehr

Krankenhausaufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz stattgefunden hatten und je länger diese waren.[15] Laut den unter 1.2.2 genannten Register betrug die Mortalität in den 60 bis 90 Tagen nach Entlassung 10 %, die Rehospitalisierungsrate lag bei 25 %.[8] Hinzu kommt, dass die Kosten für das Gesundheitssystem ebenso steigen und die Lebensqualität der Patienten mit jedem Aufenthalt sinkt.[8,15]

Eine persistierende Stauungssymptomatik bei Entlassung ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass Patienten mit Dyspnoe, Ödemen und dilatierten Jugularvenen oder anderen Zeichen der Stauung bei Aufnahme ein erhöhtes Risiko für Wiederaufnahme und Tod gegenüber solchen Patienten hatten, bei denen diese Zeichen nicht vorlagen.[16] Eine retrospektive Analyse von Drazner et al. aus dem Jahr 2001 kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz, die einen erhöhten Druck in den Jugularvenen oder einen dritten Herzton aufwiesen, eine höhere Rehospitalisierungsrate und ein höheres Progressionsrisiko der Herzinsuffizienz zu verzeichnen war.[17]

Durch die Herzinsuffizienzmedikation lässt sich die Symptomatik nach Aufnahme bei vielen Patienten relativ gut bessern, meist geht dies auch mit einem Gewichtsverlust einher. Doch konnte in vielen Fällen trotz subjektiver Besserung und Gewichtsverlust bei Entlassung ein weiterhin erhöhtes BNP/NT-pro BNP nachgewiesen werden.[18] Dies spricht für einen weiter bestehenden Volumenüberschuss.

1.2.4 Klinische und hämodynamische Stauung

Man unterscheidet daher zwischen klinischer und hämodynamischer Stauung. Bei der hämodynamischen Stauung liegt allein ein erhöhter LVEDP vor, wohingegen bei der klinischen Stauung zusätzlich stauungsbedinge Symptome und Zeichen vorhanden sind. Während die klinische Stauung zur Aufnahme des Patienten führt und nach Therapiebeginn häufig rasch nachlässt, besteht die hämodynamische Stauung eventuell schon Tage bis Wochen vor der Aufnahme.[18] Yu et al. implantierten bei 34 Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV einen thorakalen Impedanzmesser, der bei erhöhten Flüssigkeitsansammlungen im Brustkorb (z.B. durch pulmonale Ödeme) niedrigere Impedanzwerte maß. Die anschließende Studie konnte 2005 zeigen, dass die Patienten im Durchschnitt 3 Tage vor einer Aufnahme bei Dekompensation der Herzinsuffizienz begannen, Symptome zu beklagen, in 95 % der Fälle war es Luftnot. Die

Impedanzwerte sanken aber bereits im Mittel 18 Tage vor der Aufnahme ($p < 0{,}001$), also 15 Tage vor Beginn der Symptomatik.[19] Auch nach Therapiebeginn kann sich eine hämodynamische Stauung trotz aggressiver Diurese erst verspätet bessern oder sogar nur inkomplett zurückgehen. Dies trägt vermutlich zu einer pathophysiologischen Progression der Herzinsuffizienz bei. Dafür spricht, dass die Erhöhung der BNP/NT-pro-BNP-Werte einer der stärksten Prädiktoren für Morbidität und Mortalität sowohl bei Entlassung als auch eine Woche nach Entlassung war. Eine post-hoc-Analyse der EVEREST-Studie (*The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan*) konnte zeigen, dass sowohl das Risiko einer Rehospitalisierung als auch die Mortalität mit noch bestehender Stauung bei Entlassung stieg.[18]

Eine alleinige Therapie klinischer Stauungszeichen ist daher mutmaßlich nicht ausreichend und birgt die Gefahr, eine relevante hämodynamische Stauung zu übersehen. Am Ende einer Rekompensationstherapie sollte einer guten Einschätzung der Stauung eine große Bedeutung beigemessen werden. Allerdings ist die Abschätzung der hämodynamischen Stauung anhand klinischer Symptome und Zeichen nur bedingt möglich.[16,18,20]

1.2.5 Diagnostik des Volumenüberschusses

Die europäischen Herzinsuffizienzleitlinien empfehlen, für Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz als Behandlungsziel eine Besserung stauungsbedingter Symptome und Zeichen und einen optimalen Volumenstatus anzustreben, bevor die Patienten entlassen werden. Allerdings werden keine konkreten Therapieziele genannt, und es gibt derzeit keinen etablierten Algorithmus für die Beurteilung der herzinsuffizienzbedingten Stauung.

Die klinischen Stauungssymptome und -zeichen haben eine geringe Sensitivität und Spezifität für einen erhöhten LVEDP.[8,21] So konnten Stevenson et al. im Jahr 1989 in einer prospektiven Studie mit 50 Patienten zeigen, dass 42 % der Patienten mit erhöhtem pulmonalen kapillären Verschlussdruck (PCWP für engl. *pulmonary capillary wedge pressure*) von ≥ 22mmHg und einer chronischen Herzinsuffizienz keine Zeichen wie Rasselgeräusche, Ödeme und erhöhten Jugularvenendruck aufwiesen. Butman et al. fanden 1993 mit einer prospektiven Studie an 52 Patienten zudem heraus, dass Zeichen der Stauung und auch radiologische Hinweise auf Kardiomegalie, vaskuläre Umverteilung

und intestinale und alveoläre Ödeme nur wenig sensitiv für einen erhöhten PCWP waren.[1,16]

Erhöhte natriuretische Peptide vor der Entlassung sind ein starker, unabhängiger Prädiktor für Tod oder Wiederaufnahme nach einem Krankenhausaufenthalt wegen akuter Herzinsuffizienz. Eine Messung vor Entlassung kann daher sinnvoll sein, um Patienten mit einem hohen Risiko für unerwünschte Ereignisse zu identifizieren. Dabei könnte eine Verminderung der natriuretischen Peptide nach initial hohen Werten bei Patienten mit Stauung ein Indikator für eine Reduktion der Füllungsdrücke sein. Die Produktion und Ausschüttung der natriuretischen Peptide kann allerdings nach akuten Veränderungen der hämodynamischen Situation erst verzögert stattfinden, sodass der diagnostische Nutzen limitiert ist.[1,16]

Der Goldstandard zur Einschätzung der hämodynamischen Stauung bei Herzinsuffizienz ist die invasive Messung des LVEDPs im Rahmen einer Linksherzkatheteruntersuchung. Alternativ kann auch der PCWP im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zusammen mit dem rechts-atrialen Druck (RAP für engl. *right atrial pressure*) bestimmt werden. Wegen der Invasivität dieser Untersuchungen hat sie keine routinemäßige Bedeutung.[1,16] Genauer betrachtet wurde dies unter anderem 2005 in der ESCAPE-Studie (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*). In dieser randomisiert kontrollierten Studie wurden die Patienten in der Versuchsgruppe basierend auf klinischer Untersuchung und Messwerten eines Pulmonaliskatheters therapiert, die Patienten in der Kontrollgruppe hingegen allein basierend auf der klinischen Untersuchung. Ziel war in beiden Gruppen eine Reduktion der Stauung. Die Ergebnisse zeigten zwar keine Todesfälle, die in Zusammenhang mit dem Pulmonaliskatheter standen, wohl aber vermehrt unerwünschte Zwischenfälle (z.B. Infektion, Herzstillstand, Angina pectoris) in der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (47 (21,9 %) vs. 25 (11,5 %); $p = 0,04$). Auch konnten keine Vorteile bezüglich der Mortalität, der Sterblichkeit innerhalb der ersten 180 Tage nach Entlassung oder der Krankenhausaufenthaltsdauer in der Versuchsgruppe nachgewiesen werden.[22]

Viele Patienten werden zwar mit gebesserten Symptomen entlassen, häufig besteht bei ihnen aber immer noch ein Volumenüberschuss.[8,16,23–25] Daher werden aktuell verschiedene nicht-invasive Stauungsmarker hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung

untersucht (z.B. IVC-Diameter, B-Linien beim Lungenultraschall, Hämokonzentration, Impedanzmessungen, NT-proBNP).[26]

1.2.6 IVC-Ultraschall als prognostischer Marker

In Studien konnte eine gute Korrelation zwischen dem Kollaps der IVC bzw. ihrem Atemmodulationsindex IVCCI (für engl. *inferior vena cava collapsibility index*) und dem RAP gezeigt werden.[27,28] Der IVCCI berechnet sich dabei aus dem maximalen und minimalen Durchmesser der IVC während eines Atemzyklus: IVCCI = [IVCmax – IVCmin]/IVCmax x 100. Vor allem bei der semiquantitativen Abschätzung in normalen (0-5mmHg), mittleren (5-10 mmHg) und hohen (15 mmHg) RAP konnte die Messung des Durchmessers der IVC und des IVCCI hilfreich sein. Ein Durchmesser von < 21 mm und ein Kollaps von > 50 % korrelierten dabei mit einem normalen RAP von 0-5 mmHg, ein Durchmesser von < 21 mm und ein Kollaps von < 50 % oder ein Durchmesser von > 21 mm und ein Kollaps von > 50 % korrelierten mit einem mittleren RAP von 5-10 mmHg, ein Durchmesser von > 21 mm und ein Kollaps von < 50 % korrelierten mit einem hohen RAP von 15 mmHg.[29]

Weiterführend wurde ein Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der IVC, dem IVCCI und der Rehospitalisierungsrate nachgewiesen. Goonewardena et al. führten 2008 eine prospektive Studie mit 75 Patienten durch, bei der der maximale Durchmesser der IVC (IVCmax), der IVCCI und das NT-proBNP bei Aufnahme und Entlassung erhoben wurden, um deren prädiktiven Wert für eine Wiederaufnahme zu bestimmen. IVCmax ($p < 0{,}001$) und IVCCI ($p < 0{,}002$) wurden als statistisch signifikante Prädiktoren für eine Rehospitalisierung ausgemacht. Mithilfe des IVCmax und des IVCCI gelang es, Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu bestimmen, die ein höheres Risiko für eine Wiederaufnahme hatten.[21,30]

Für die Aufnahme der IVC und die Bestimmung dieses Risikos bedarf es keiner fachärztlichen Ausbildung oder langjährigen Echokardiographieerfahrung. Brennan et al. bestimmten bei 80 Patienten den RAP mittels Rechtsherzkatheter. Anschließend erhoben Assistenzärzte mit wenig Ultraschallerfahrung nach 4 Stunden Theorie und 20 eigens durchgeführten Untersuchungen den Durchmesser der IVC und den IVCCI mithilfe eines tragbaren Ultraschallgerätes und schätzten anhand dieser Werte den RAP ab. In 90 % der Fälle gelang den Assistenzärzten diese Darstellung und damit eine korrekte Einschätzung

des RAP. Ein Durchmesser von > 20 mm hatte dabei eine Sensitivität von 70 %, eine Spezifität von 80 % und eine Genauigkeit von 78 % bei der Bestimmung von erhöhtem RAP von > 10mmHg. Tragbare Ultraschallgeräte sind günstiger und handlicher im Vergleich zu üblichen Geräten. Da für diese Untersuchung zudem eine verhältnismäßig geringe Expertise beim IVC-Schall nötig ist, könnte diese Methode einen großen Nutzen für die Einschätzung der Prognose bei Herzinsuffizienzpatienten darstellen.[27,31,32]

1.2.7 Kardiorenales Syndrom

Allgemein ist ein akutes Nierenversagen eine häufige Komplikation während der Therapie einer akuten Herzinsuffizienz. Im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz leidet auch die Nierenperfusion, einerseits durch die verminderte Auswurfleistung des Herzens und durch vermehrte venöse Stauung, andererseits durch die Flüssigkeitsretention und Vasokonstriktion, herbeigeführt durch die neurohormonale Aktivierung. Hinzu kommt noch ein auf Dauer schädigender Einfluss des RAAS auf das glomerulotubuläre System der Niere.[33–35]

Die therapeutisch eingesetzten Diuretika und Vasodilatatoren können zu Hypovolämie bzw. Hypotonie und damit zu verminderter Vorlast führen. Zusätzlich eingesetzte Medikamente wie ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker verringern die Nierendurchblutung weiter. Insgesamt kommt es also zu einer Reduktion der Nierendurchblutung und der glomerulären Filtrationsrate, die konsekutiv ein akutes Nierenversagen bedingen können.[33]

Dies ist durch die KDIGO (für engl. *Kidney Disease Improving Global Outcome*) definiert als ein Anstieg des Serum-Kreatinins um das ≥ 1,5-fache oder um ≥ 26,5 µmol/l (bzw. um ≥ 0,3 mg/dl) innerhalb von 48 Stunden.[36,37] Liegt eine Verschlechterung der Herzleistung dem akuten Nierenversagen zugrunde, so bezeichnet man dies als kardiorenales Syndrom Typ 1. Zwischen 27 % und 40 % der Patienten, die wegen einer ADHF behandelt werden, entwickeln ein solches kardiorenales Syndrom Typ 1. Einige Studien wiesen darauf hin, dass Mortalität und Morbidität bei diesen Patienten erhöht waren und dass sie meist länger im Krankenhaus blieben.[38,39]

Die Verschlechterung der Nierenfunktion wiederum hängt eng mit dem Volumenüberschuss und der Stauung zusammen. In Studien wurde gezeigt, dass die venöse Stauung der bestimmende hämodynamische Faktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens ist. Beispielsweise publizierten Mullens et al. 2009 eine prospektive Studie mit 145 Patienten, in der untersucht wurde, ob eine venöse Stauung und nicht ein verminderter kardialer Auswurf für eine Verschlechterung der Nierenfunktion verantwortlich ist. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem zentralen Venendruck und dem Auftreten einer Verschlechterung der Nierenfunktion. So lag die Inzidenz eines akuten Nierenversagens bei einem zentralen Venendruck von 16 mmHg noch bei 59 %, bei einem zentralen Venendruck von 24 mmHg allerdings bereits bei 75 %.[34,40]

Neuere Studien zeigten zudem, dass eine verschlechterte Nierenfunktion, die kombiniert mit anhaltenden Zeichen der Stauung bei Entlassung bestand, mit einem erhöhten Risiko für Tod oder für Tod oder Rehospitalisierung einherging. Metra et al. erhoben 2011 in einer prospektiven Studie bei 599 Patienten, die mit akuter Herzinsuffizienz aufgenommen wurden, täglich das Serum-Kreatinin sowie Zeichen und Symptome der Stauung, um diesen Nachweis zu erbringen. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich vermuten, dass die prognostische Bedeutung einer Veränderung des Serum-Kreatinins bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz davon abhängt, ob eine Stauung vorliegt. Liegt diese nicht vor, haben Serum-Kreatinin-Erhöhungen mutmaßlich keine prognostische Bedeutung.[41,42]

Es stellt sich daher die Frage, ob eine Erweiterung der IVC eine prognostische Bedeutung in Bezug auf die Mortalität bei der Behandlung einer ADHF hat.

Falls dem so ist, stellt sich weiterhin die Frage, ob diese prognostische Bedeutung von der Nierenfunktion abhängt.

1.3 Fragestellungen

1. Ist der maximale Durchmesser der Vena cava inferior (IVCmax) und/oder deren Atemmodulationsindex (IVCCI) bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit der Gesamtmortalität assoziiert?
2. Besteht bezüglich der Gesamtmortalität zwischen IVCmax/IVCCI und der Nierenfunktion bei Aufnahme eine Interaktion?
3. Ist IVCmax/IVCCI mit der stationären Behandlungsdauer und/oder der Dosis prognostisch wichtiger Herzinsuffizienzmedikamente (ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, β-Blocker, Aldosteronantagonisten) oder Schleifendiuretika assoziiert?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen 13-273) wurde die Studienkohorte wie unter Abschnitt 2.2 beschrieben erfasst.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Studienpopulation

Durch die IT-Servicegesellschaft des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) wurden anhand der ICD-10-Kodierung (ICD für engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) alle Patienten des UKSH Campus Lübeck identifiziert, die zwischen dem 01.04.2008 und dem 31.12.2014 in der Medizinischen Klinik II aufgrund der Hauptdiagnose Herzinsuffizienz (I50.*) behandelt wurden. Falls bei Patienten mehr als ein Aufenthalt aufgrund obiger Diagnose gefunden wurde, wurde nur der erste der Aufenthalte für die Studie berücksichtigt. Von den identifizierten Patienten wurden außerdem all jene ausgeschlossen, die nicht in Schleswig-Holstein gemeldet waren und bei denen im Rahmen des Aufenthaltes keine echokardiographische Untersuchung durchgeführt wurde. Zuletzt wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Aufenthaltslänge weniger als 3 Tage betrug. Abbildung 1 zeigt schematisch die Identifikation der Studienpopulation.

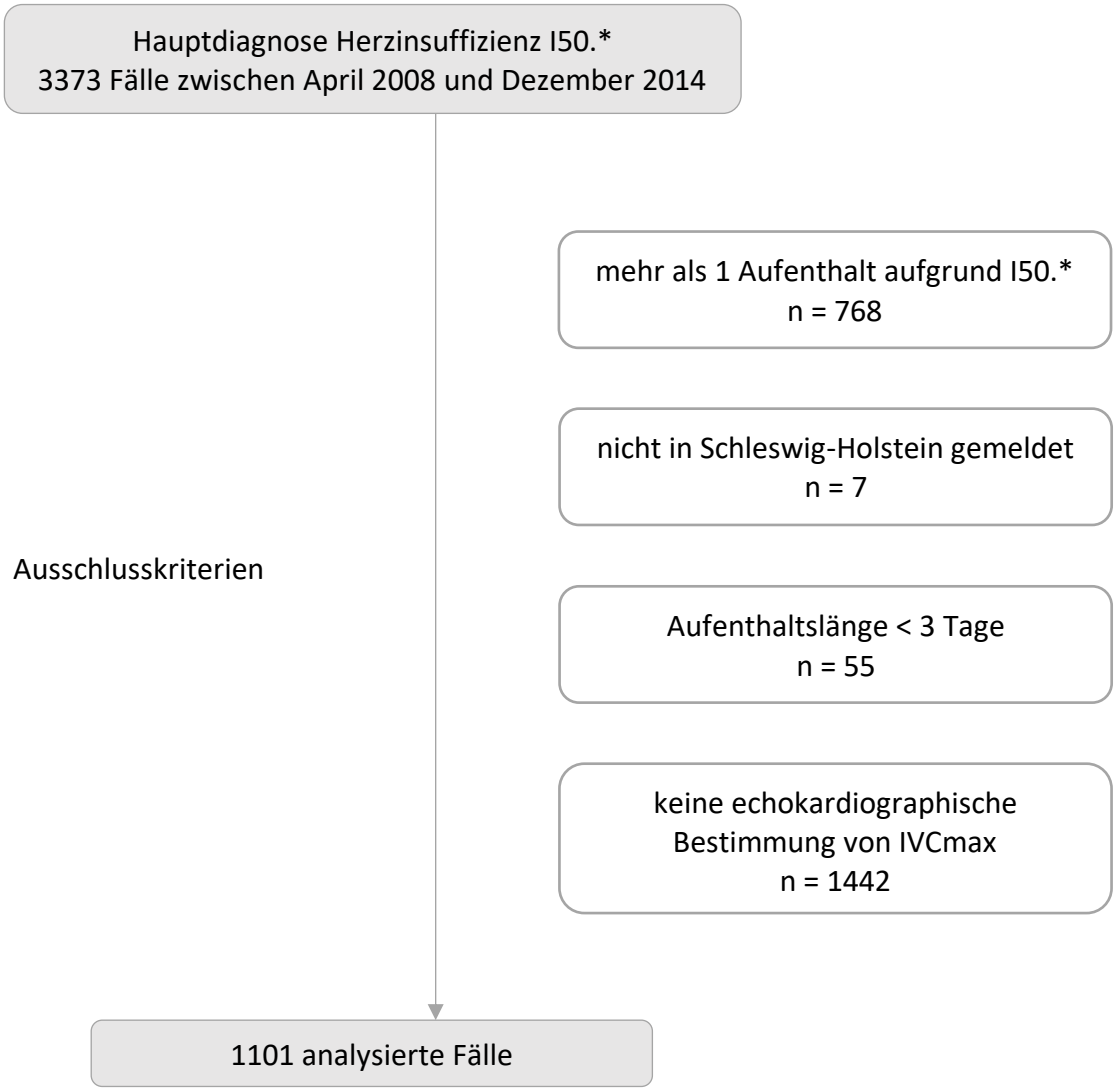


Abbildung 1: *Flussdiagramm zur Fallauswahl*

2.2.2 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist die Gesamtmortalität. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation wurden durch das Institut für Krebsepidemiologie e.V. der Universität zu Lübeck eine Datenabfrage mit dem Sterberegister des Bundeslandes Schleswig-Holstein durchgeführt und der eventuelle Todeszeitpunkt ermittelt. Die Gesamtmortalität wurde als Ereigniszeit analysiert. Bei nicht verstorbenen Patienten wurde das letzte dokumentierte Ereignis erhoben. Sie wurden am letzten bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient gelebt hat, zensiert (die Entlassung vom untersuchten Krankenhausaufenthalt, die Entlassung aus einem nachfolgenden Krankenhausaufenthalt

am UKSH Campus Lübeck oder die erfolgreiche Abfrage im Sterberegister ohne Hinweis auf den Tod des Patienten).

2.2.3 Basis- und Behandlungscharakteristika

Durch die IT-Abteilung des UKSH Campus Lübeck wurden Nebendiagnosen als ICD-10-Kodierungen und Laborwerte aus dem Krankenhausinformationssystem extrahiert. Weitere Nebendiagnosen und die Behandlungsdaten wurden bei der Durchsicht digitaler Entlassungsbriefe gesammelt. Die Daten wurden zunächst als CSV-Dateien (für engl. *character-separated-values*-Dateien) gespeichert.

2.2.4 Echokardiographiebilder

Die im Rahmen des analysierten Behandlungsfalls gemachten echokardiographischen Bilder wurden in einer Bilddatenbank gespeichert und waren zur retrospektiven Analyse über das Programm Xcelera (Version 1.2.4 bis 18.02.2013, danach Version 4.1.1; Philips, Best, The Netherlands) abruf- und auswertbar. Die folgenden Messungen wurden durchgeführt, ehe klinische Endpunkte bekannt waren.

Zunächst wurden die vorhandenen Bilder der IVC hinsichtlich ihrer Aufnahmequalität bewertet und anschließend, sofern möglich, der maximale Durchmesser IVCmax (end-exspiratorisch) und der minimale Durchmesser IVCmin (minimaler Durchmesser der IVC, gemessen während der Inspiration) bestimmt. Die folgenden Arten von Bildmaterial wurden hierfür verwendet:

- Standbild: Es lag(en) entweder ein einzelnes oder mehrere Standbilder der IVC vor. Lag ein einzelnes vor, wurde dieses als exspiratorische Aufnahme der IVC gewertet und entsprechend der gemessene Wert als maximaler Durchmesser. Lagen zwei oder mehrere Aufnahmen vor, wurden der kleinste und größte Durchmesser ermittelt und dieser jeweils als minimaler und maximaler Wert gewertet.
- Schleife: Es lagen bewegte Bilder der IVC vor, aus denen der minimale und maximale Durchmesser ermittelt werden konnten.
- M-Mode: Die IVC wurde im M-Mode aufgenommen und damit ihre Bewegung eindimensional dargestellt. Hieraus ließen sich minimaler und maximaler Durchmesser messen.

- Befund: Falls kein Bild gespeichert war, wurden, falls vorhanden, die bereits durch den Untersucher gemessenen Werte für den minimalen und maximalen Durchmesser der IVC aus dem entsprechenden Befundtext übernommen.

Messpunkt des maximalen und minimalen Durchmessers der IVC war, wie von der *American Society of Echocardiography* empfohlen, direkt proximal der Mündung der Lebervenen. Diese liegen zwischen 0,5 und 3,0 cm weit von der Mündung der IVC in den rechten Vorhof entfernt.[13] War auf den vorhandenen Bildern keine Lebervene aufgenommen, so wurde der Durchmesser 1,0 cm entfernt von der Einmündung der IVC in den rechten Vorhof erhoben. Alle Messungen wurden mit der Abstandsmessfunktion des Programms Xcelera durchgeführt.

Eine Übersicht über die verschiedenen Arten von Bildmaterial und die darin durchgeführten Messungen bieten die Abbildungen 2 bis 4.

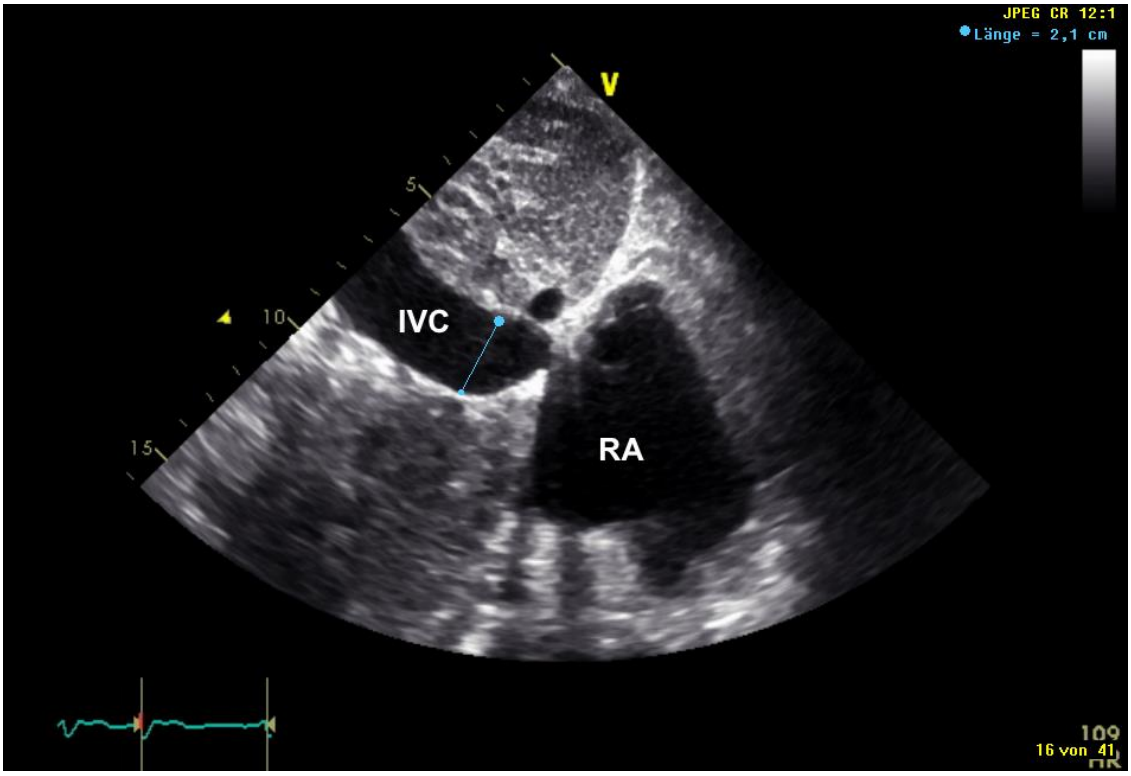


Abbildung 2: *Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers in Standbild oder Schleife bei darstellbarer Lebervene.*

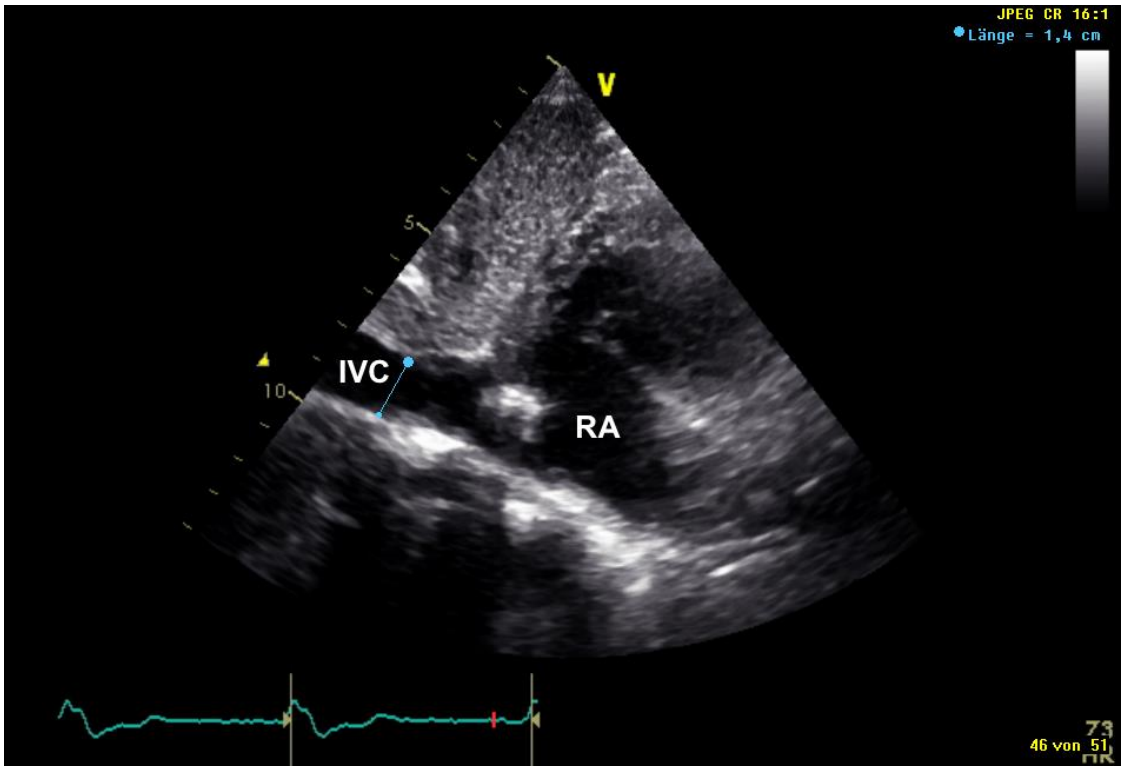


Abbildung 3: *Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers in Standbild oder Schleife bei nicht darstellbarer Lebervene.*

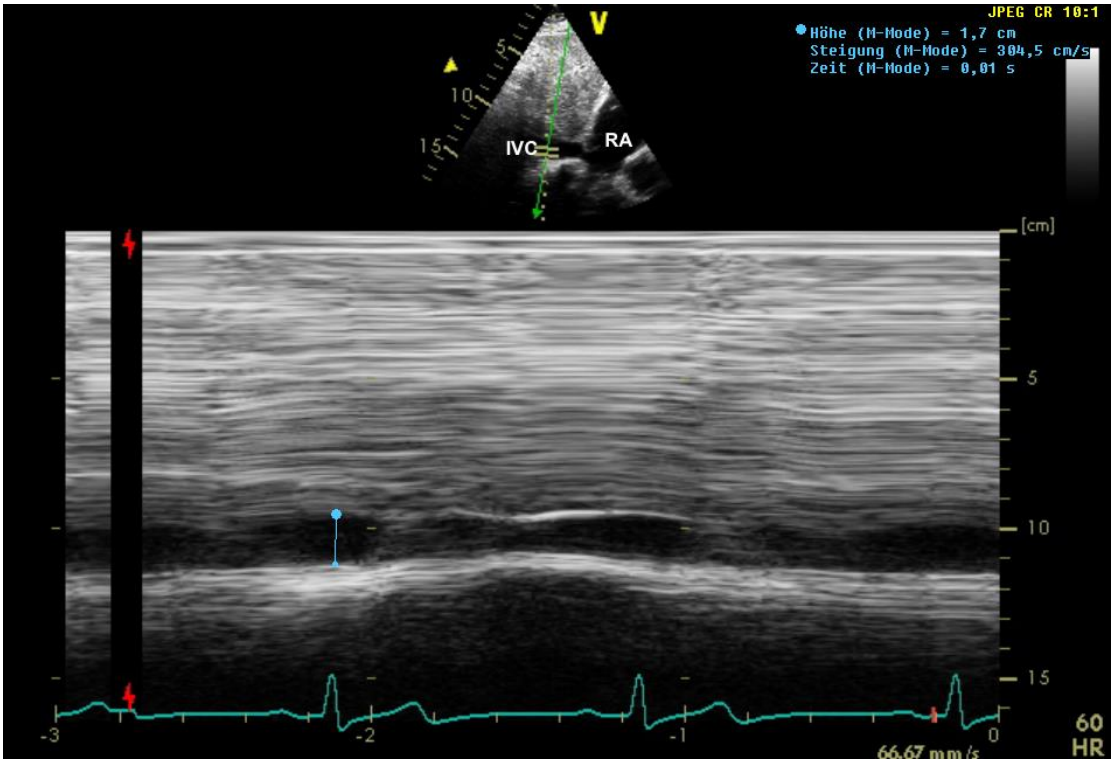


Abbildung 4: *Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers im M-Mode.*

Insgesamt wurden so 524 Messwerte aus Standbildern, 424 Messerwerte aus Schleifenaufnahmen und 43 Messwerte aus M-Mode-Aufzeichnungen zusammengetragen. Sofern ein Messwert des IVC-Durchmessers im Befund dokumentiert wurde, aber kein entsprechendes Bild gespeichert war, wurde der dokumentierte Messwert in unsere Daten aufgenommen (n = 110).

Abgesehen von den Daten bezüglich der IVC wurden Angaben zur links-ventrikulären EF und zu eventuell vorliegenden Klappenvitien und deren Schwere aus den Befundtexten der echokardiographischen Untersuchung erfasst.

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Anonymisierung der Daten

Zur Erhebung der Daten wurden diese zunächst in separaten CSV-Dateien gespeichert. Nach Abschluss der Erhebungen wurden die Patienten-Identifikationsnummer und die Personaldatentabelle aus den Dateien gelöscht. Die Behandlungsfallnummer wurde durch eine fortlaufende Studienfallnummer ersetzt. Die Daten waren so endgültig anonymisiert und wurden mithilfe der Statistiksoftware R (s.u.) für die statistische Analyse zusammengefügt.

2.3.2 Definition der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Laut den Angaben der *American Society of Echocardiography* von 2005 besteht eine HFrEF, wenn eine EF von ≤ 45 % vorliegt, die aktuellen Leitlinien definieren eine HFrEF mit einer EF von < 40 %.[2,43] Die links-ventrikuläre EF war in den Befunden nur selten numerisch vermerkt, weshalb die semiquantitative Beschreibung für die Analyse herangezogen wurde. Für diese Studie wurde davon ausgegangen, dass bei Patienten eine HFrEF vorlag, wenn die EF im Echobericht als mittelgradig/mäßig oder hochgradig eingeschränkt charakterisiert war. Dies entsprach einer EF von < 45 %.[43]

2.3.3 Definition der erweiterten IVC

Ein end-exspiratorischer IVC-Durchmesser von > 21 mm wurde als dilatiert festgelegt. Ein IVC-Durchmesser von ≤ 21 mm galt dementsprechend als nicht dilatiert.
Der inspiratorische Kollaps der IVC wurde als *IVC collapsibility index*

(IVCCI = [IVCmax – IVCmin]/IVCmax x 100) ausgedrückt. Gemäß aktuellen Leitlinien deutet eine erweiterte IVC zusammen mit einem Kollaps der IVC bei Inspiration um weniger als 50 % auf einen hohen RAP hin.[13]

2.3.4 Definition der verschlechterten Nierenfunktion

Die KDIGO definiert eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer vorliegenden Herzinsuffizienz als Serum-Kreatinin-Anstieg um das ≥ 1,5 bis 1,9-fache oder um ≥ 26,5 µmol/l (bzw. um ≥ 0,3 mg/dl) innerhalb von 48 Stunden.[36,37] Eine Niereninsuffizienz liegt laut der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) Study bei einer bestehenden geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR für engl. *estimated glomerular filtration rate*) von < 60 ml/min/1,73m² bestehend über > 3 Monate vor.[44] Diese Studie orientierte sich daher an den oben genannten Richt- und Grenzwerten. Da wir allerdings nicht sicherstellen konnten, ob die bei uns gemessene eGFR von < 60 ml/min/1,73m² über 3 Monate bestand, wurde in dieser Arbeit der Terminus „eingeschränkte Nierenfunktion“ verwendet.

2.3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R (Version 3.4.3), die R-Skripte wurden mit R-Studio (Version 1.0.143) geschrieben und ausgeführt.
Für kontinuierliche Daten wurde bei einer gegebenen Normalverteilung der Mittelwert ± Standardabweichung berechnet. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurden Median und Interquartilsabstand (IQR für engl. *interquartile range*) ermittelt.

Die Population wurde dichotomisiert in Patienten mit einem maximalen Durchmesser der IVC von > 21mm und ≤ 21mm. Zur Analyse der Basisdaten wurden für kategoriale Patientencharakteristika Häufigkeiten berechnet und diese sodann jeweils mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Für kontinuierliche Variablen wurden Median und IQR berechnet und sie wurden mithilfe des Kruskall-Wallis-Test verglichen.

Prädiktoren für eine IVC-Dilatation wurden mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse identifiziert. Zunächst wurden Kandidaten im Rahmen einer univariablen Analyse identifiziert. Berücksichtigt wurden alle Variablen, die weniger als 15 % fehlende Werte

aufwiesen. Diejenigen Kandidaten mit einem p-Wert < 0,05 wurden bei der anschließenden multivariablen Prädiktorenselektion berücksichtigt. Zur Prädiktorenselektion wurde die Methode der schrittweisen Rückwärtsselektion verwendet. Konkret wurde aus dem multivariablen Modell immer die Covariate mit dem höchsten p-Wert entfernt, sofern der nicht < 0,05 war. Analog dazu wurden mittels Cox-Regression Prädiktoren für die Gesamtmortalität identifiziert

Aus der bereits generierten Labordatentabelle wurde die eGFR zum Aufnahmezeitpunkt anhand der MDRD-Formel berechnet. Laut dem oben genannten Grenzwert für eine Niereninsuffizienz wurde die Population erneut anhand der eGFR dichotomisiert. Mithilfe der bereits bekannten Endpunktdaten wurde sodann durch eine Kaplan-Meier-Analyse die kumulative Mortalität berechnet und mit dem *Log-rank-Test* verglichen, jeweils abhängig vom Durchmesser der IVCmax (> oder ≤ 21 mm) oder der eGFR (≥ oder < 60 ml/min/1,73m^2 bei Aufnahme). Anschließend wurde eine weitere Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Die Kohorte wurde hierfür nach IVCmax und eGFR stratifiziert und die kumulative Mortalitätsrate wurde berechnet. Zum Vergleich diente wieder der *Log-rank-Test*.

In einem letzten Cox-Regressionsmodell wurde die statistische Interaktion zwischen dem IVCmax und der eGFR bei Aufnahme untersucht. Geschätzte *Hazard Ratios* (HR) wurden gegen den linear kodierten IVCmax für verschiedene Werte der eGFR zum Aufnahmezeitpunkt aufgetragen. Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen dem maximalen Durchmesser der IVC und der basalen Nierenfunktion grafisch darzustellen.

Alle angewandten statistischen Tests waren zweiseitig und wurden ab einem p-Wert von < 0,05 als signifikant erachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden 1101 Patienten identifiziert, bei denen sowohl eine Herzinsuffizienz als Diagnose vorlag (siehe Abbildung 1), als auch ein exspiratorischer Messwert für die IVC (IVCmax). Die Kohorte umfasste 556 (50,5 %) männliche und 545 (49,5 %) weibliche Personen. Im Mittel waren die Patienten 76,3 ± 11,6 Jahre alt, wobei die Frauen mit 79,0 ± 10,6 Jahren durchschnittlich etwas älter waren als die Männer mit 73,7 ± 12,0 Jahren ($p < 0,001$).

3.2 Messwerte für die IVC

Bei 474 Patienten (43,1 %) war die IVCmax auf > 21 mm dilatiert, bei 627 Patienten (56,9 %) hingegen lag ein Wert ≤ 21 mm vor. Der Median aller IVCmax-Werte lag bei 20 mm (16,0 – 24,0 mm) und in den jeweiligen Gruppen „IVCmax dilatiert“ und „IVCmax nicht dilatiert“ bei 25 mm (23,0 – 27,0 mm) bzw. 16,9 mm (13,8 – 19,0 mm). In 424 Fällen lag eine Schleife als Bildmaterial vor, was die Beurteilung vereinfachte.

Für die IVCmin wurden insgesamt 628 Werte erhoben. Der Median aller Werte lag bei 15 mm (9,6 – 20,0 mm), der Median in den Gruppen „IVCmax dilatiert“ und „IVCmax nicht dilatiert“ bei 20 mm (16,0 – 23,0 mm) beziehungsweise bei 10 mm (6,4 – 14,0 mm).

Ein IVCCI konnte bei 628 Patienten bestimmt werden. Hier lag der Median insgesamt bei 28,6 % (17,2 – 47,7 %) und in den Gruppen „IVCmax dilatiert“ und „IVCmax nicht dilatiert“ bei 21,7 % (12,9 – 36,4 %) beziehungsweise bei 34,0 % (22,0 – 56,1 %). Einen IVCCI-Wert von < 50 % wiesen 87,6 % der Patienten mit einem IVCmax-Wert > 21 mm auf, laut den aktuellen Echokardiographie-Leitlinien lag bei ihnen damit ein hoher RAP vor.[13]

3.3 Basisdaten

In Tabelle 1 sind die Basischarakteristika, unterteilt nach IVC > 21 und ≤ 21 mm, zusammengefasst. Die Gruppen ähnelten sich in Alter und ihren Komorbiditäten wie koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt in der Anamnese, Diabetes mellitus oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD für engl. *chronic obstructive pulmonary disease*). Lediglich ein Vorhofflimmern oder -flattern war in der Gruppe der erweiterten IVC häufiger (66,2 % vs. 52,4 %; $p < 0,001$). Auffällig war außerdem, dass die Patienten mit

einer erweiterten IVC in Bezug auf einige Labor- und Echokardiographieparameter kränker waren. So war die eGFR bei Aufnahme bei ihnen geringer (53,0 vs. 57,6 ml/min/1,73m²; p = 0,002), das hochsensitive Troponin-T war bei Aufnahme häufiger erhöht (36,8 vs. 26,2 ng/l; p < 0,001), die EF war häufiger schwergradig eingeschränkt (35,6 vs. 25,0 %), sie litten häufiger an einer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (49,0 vs. 40,0 %; p = 0,005) und/oder einer Mitral- (37,0 vs. 23,2 %; p < 0,001) bzw. Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad II-III (51,3 vs. 23,3 %; p < 0,001). Zudem wurden diese Patienten mit einer höheren Dosis an Schleifendiuretika entlassen (40,0 vs. 20,0 mg; p < 0,001).

Tabelle 1: *Patientencharakteristika, Echokardiographie- und Behandlungsdaten abhängig vom Durchmesser der IVC*

	Total n=1101	***IVC ≤21mm n=627***	***IVC >21mm n=474***	***Total***	***p-Wert***
Demographische Daten					
Alter	77,9 [71,0;84,6]	78,6 [71,8;84,9]	76,8 [70,1;84,2]	1101	*0,151*
Männliches Geschlecht	556 (50,5%)	283 (45,1%)	273 (57,6%)	1101	*<0,001*
Komorbiditäten					
NYHA IV bei Aufnahme	849 (77,1%)	485 (77,4%)	364 (76,8%)	1101	*0,884*
Koronare Herzkrankheit	594 (54,4%)	337 (54,0%)	257 (55,0%)	1091	*0,783*
Myokardinfarkt in Anamnese	217 (19,9%)	122 (19,6%)	95 (20,3%)	1092	*0,818*
PTCA in Anamnese	248 (22,8%)	148 (23,7%)	100 (21,5%)	1090	*0,420*
Bypass-OP in Anamnese	189 (17,3%)	93 (14,9%)	96 (20,5%)	1092	*0,019*
Diabetes mellitus	376 (34,4%)	209 (33,5%)	167 (35,7%)	1092	*0,491*
Vorhofflimmern oder -flattern	637 (58,3%)	327 (52,4%)	310 (66,2%)	1092	*<0,001*
COPD	180 (16,3%)	101 (16,1%)	79 (16,7%)	1101	*0,868*
Laborparameter bei Aufnahme					
eGFR nach MDRD (ml/min/1,73m²)	55,5 [41,1;74,9]	57,6 [43,5;76,7]	53,0 [37,6;71,7]	1099	*0,002*
eGFR nach MDRD <60ml/min/1,73m²	624 (56,8%)	332 (53,1%)	292 (61,6%)	1099	*0,006*
Hämoglobin (g/l)	123 [107;138]	124 [110;139]	121 [105;136]	1099	*0,012*
Natrium (mval/L)	139 [136;141]	139 [136;141]	139 [136;141]	1099	*0,513*
Hyponatriämie	259 (23,6%)	150 (24,0%)	109 (23,0%)	1099	*0,751*
Hochsensitives Troponin-T (ng/l)	30,8 [19,1;49,5]	26,2 [16,8;43,9]	36,8 [23,2;57,5]	722	*<0,001*

Anstieg des hochsensitiven Troponin-T um ≥20%	111 (20,6%)	67 (22,1%)	44 (18,7%)	538	*0,392*
Echokardiographieparameter					
IVC >21mm	474 (43,1%)	0 (0,00%)	474 (100%)	1101	*<0,001*
Ejektionsfraktion				1013	*0,002*
gut	431 (42,5%)	267 (46,7%)	164 (37,2%)		
leichtgradig eingeschränkt	137 (13,5%)	76 (13,3%)	61 (13,8%)		
mittelgradig eingeschränkt	145 (14,3%)	86 (15,0%)	59 (13,4%)		
schwergradig eingeschränkt	300 (29,6%)	143 (25,0%)	157 (35,6%)		
HFrEF	445 (43,9%)	229 (40,0%)	216 (49,0%)	1013	*0,005*
Mitralklappen-insuffizienz II°-III°	286 (29,2%)	128 (23,2%)	158 (37,0%)	979	*<0,001*
Trikuspidalklappen-insuffizienz II-III°	346 (35,9%)	124 (23,3%)	222 (51,3%)	965	*<0,001*
Behandlungsdaten					
Aufenthaltslänge (Tage)	9,02 [6,33;13,7]	8,28 [5,92;12,8]	9,95 [7,15;15,0]	1101	*<0,001*
Verschlechterung der Nierenfunktion	260 (23,7%)	137 (21,9%)	123 (25,9%)	1099	*0,138*
Aufenthalt auf Intensivstation	163 (14,8%)	91 (14,5%)	72 (15,2%)	1101	*0,820*
Medikation bei Entlassung					
ACE-Hemmer	705 (67,4%)	402 (66,9%)	303 (68,1%)	1046	*0,732*
AT1-Antagonist	191 (18,3%)	124 (20,7%)	67 (15,1%)	1045	*0,025*
Beta-Blocker	943 (90,2%)	540 (89,9%)	403 (90,6%)	1046	*0,782*
MR-Antagonist	355 (33,9%)	179 (29,8%)	176 (39,6%)	1046	*0,001*
Schleifendiuretikum				1046	*0,024*
kein Schleifendiuretikum	164 (15,7%)	110 (18,3%)	54 (12,1%)		
Furosemid	181 (17,3%)	103 (17,1%)	78 (17,5%)		
Torasemid/beide	701 (67,0%)	388 (64,6%)	313 (70,3%)		
Furosemidäquivalent (mg)	20,0 [20,0;40,0]	20,0 [10,0;40,0]	40,0 [20,0;60,0]	1045	*<0,001*

Die Werte sind als Median und IQR oder als Anzahl und Prozent angegeben. Die Spalte „Total" gibt die Anzahl der vorliegenden und berücksichtigten Werte an.

ACE = *angiotensin converting enzyme,* AT1 = *Angiotensin-Rezeptor,* COPD = *chronic obstructive pulmonary disease,* eGFR = *estimated glomerular filtration rate,* HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction,* IVC = *inferior vena cava,* MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease Study equation,* MR = *mineralocorticoid receptor,* NYHA = *New York Heart Association,* PTCA = *percutaneous transluminal coronary angioplasty*

Unterteilt nach der eGFR in ≥ 60 und < 60 ml/min/1,73m² zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe der verminderten eGFR, also einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion bei Aufnahme, häufiger eine koronare Herzerkrankung, einen Myokardinfarkt in der Anamnese und eine perkutane transluminale koronare Angioplastie oder eine Bypass-OP in der Anamnese aufwiesen. Bezüglich der Labor- und Echokardiographieparameter fiel bei jenen Patienten zudem ein bei Aufnahme stärker erhöhtes hochsensitives Troponin T, eine häufiger erweiterte IVC und eine häufiger vorliegende Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad II-III auf. Außerdem wurden diese Patienten ebenso mit einer höheren Dosis an Schleifendiuretika entlassen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: *Patientencharakteristika, Echokardiographie- und Behandlungsdaten abhängig von der eGFR bei Aufnahme*

	Total n=1099	***eGFR ≥60 ml/min/1,73m² n=475***	***eGFR <60 ml/min/1,73 m² n=624***	***Total***	***p-Wert***
Demographische Daten					
Alter	77,9 [70,9;84,7]	75,0 [66,3;82,1]	79,9 [73,6;86,4]	1099	*<0,001*
Männliches Geschlecht	554 (50,4%)	254 (53,5%)	300 (48,1%)	1099	*0,087*
Komorbiditäten					
NYHA IV bei Aufnahme	847 (77,1%)	359 (75,6%)	488 (78,2%)	1099	*0,340*
Koronare Herzkrankheit	592 (54,4%)	235 (49,8%)	357 (57,9%)	1089	*0,010*
Myokardinfarkt in Anamnese	217 (19,9%)	79 (16,7%)	138 (22,3%)	1090	*0,027*
PTCA in Anamnese	248 (22,8%)	93 (19,7%)	155 (25,1%)	1088	*0,043*
Bypass-OP in Anamnese	189 (17,3%)	62 (13,1%)	127 (20,6%)	1090	*0,002*
Diabetes mellitus	375 (34,4%)	135 (28,6%)	240 (38,8%)	1090	*0,001*
Vorhofflimmern oder -flattern	636 (58,3%)	254 (53,8%)	382 (61,8%)	1090	*0,010*
COPD	179 (16,3%)	80 (16,8%)	99 (15,9%)	1099	*0,725*
Laborparameter bei Aufnahme					
eGFR nach MDRD (ml/min/1,73m²)	55,5 [41,1;74,9]	78,2 [67,3;89,9]	43,1 [31,8;51,1]	1099	*<0,001*
eGFR nach MDRD <60ml/min/1,73m²	624 (56,8%)	0 (0,00%)	624 (100%)	1099	*<0,001*
Hämoglobin (g/l)	123 [107;138]	128 [115;140]	117 [104;134]	1099	*<0,001*
Natrium (mval/L)	139 [136;141]	139 [136;141]	139 [136;141]	1099	*0,677*
Hyponatriämie	259 (23,6%)	110 (23,2%)	149 (23,9%)	1099	*0,836*

Hochsensitives Troponin-T (ng/l)	30,8 [19,1;49,5]	24,0 [15,2;37,1]	37,5 [23,5;60,4]	722	*<0,001*
Anstieg des hochsensitiven Troponin-T um ≥20%	111 (20,6%)	59 (25,8%)	52 (16,8%)	538	*0,015*
Echokardiographieparameter					
IVC >21mm	474 (43,1%)	182 (38,3%)	292 (46,8%)	1099	*0,006*
Ejektionsfraktion				1011	*0,383*
gut	431 (42,6%)	198 (45,7%)	233 (40,3%)		
leichtgradig eingeschränkt	137 (13,6%)	54 (12,5%)	83 (14,4%)		
mittelgradig eingeschränkt	144 (14,2%)	59 (13,6%)	85 (14,7%)		
schwergradig eingeschränkt	299 (29,6%)	122 (28,2%)	177 (30,6%)		
HFrEF	443 (43,8%)	181 (41,8%)	262 (45,3%)	1011	*0,292*
Mitralklappen-insuffizienz II°-III°	285 (29,2%)	113 (26,9%)	172 (30,9%)	977	*0,200*
Trikuspidalklappen-insuffizienz II-III°	346 (35,9%)	107 (25,7%)	239 (43,7%)	963	*<0,001*
Behandlungsdaten					
Aufenthaltslänge (Tage)	9,02 [6,33;13,7]	8,19 [5,89;11,9]	9,80 [6,94;14,2]	1099	*<0,001*
Verschlechterung der Nierenfunktion	260 (23,7%)	87 (18,3%)	173 (27,7%)	1099	*<0,001*
Aufenthalt auf Intensivstation	163 (14,8%)	59 (12,4%)	104 (16,7%)	1099	*0,061*
ACE-Hemmer	704 (67,4%)	340 (74,6%)	364 (61,9%)	1044	*<0,001*
AT1-Antagonist	190 (18,2%)	72 (15,8%)	118 (20,1%)	1043	*0,087*
Beta-Blocker	941 (90,1%)	413 (90,6%)	528 (89,8%)	1044	*0,755*
MR-Antagonist	354 (33,9%)	177 (38,8%)	177 (30,1%)	1044	*0,004*
Schleifendiuretikum				1044	*<0,001*
kein Schleifendiuretikum	163 (15,6%)	102 (22,4%)	61 (10,4%)		
Furosemid	181 (17,3%)	71 (15,6%)	110 (18,7%)		
Torasemid/beide	700 (67,0%)	283 (62,1%)	417 (70,9%)		
Furosemidäquivalent (mg)	20,0 [20,0;40,0]	20,0 [10,0;40,0]	40,0 [20,0;60,0]	1043	*<0,001*

Die Werte sind als Median und IQR oder als Anzahl und Prozent angegeben. Die Spalte „Total" gibt die Anzahl der vorliegenden und berücksichtigten Werte an.

ACE = *angiotensin converting enzyme,* AT1 = *Angiotensin-Rezeptor,* COPD = *chronic obstructive pulmonary disease,* eGFR = *estimated glomerular filtration rate,* HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction,* IVC = *inferior vena cava,* MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease Study equation,* MR = *mineralocorticoid receptor,* NYHA = *New York Heart Association,* PTCA = *percutaneous transluminal coronary angioplasty*

3.4 Logistische Regressionsanalyse zur IVC-Erweiterung

Zur Vorbereitung einer logistischen Regressionsanalyse wurden Kandidaten in einer univariablen Analyse auf Signifikanz getestet und anschließend mithilfe einer schrittweisen Rückwärtsselektion gefiltert. Alle signifikanten Variablen aus diesem Modell wurden in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen, um Einflussvariablen für die Erweiterung der IVC ausfindig zu machen. Das logistische Regressionsmodell zeigte sodann bei 5 Variablen einen signifikanten p-Wert und damit einen Einfluss auf die Weite der IVC. Die Prädiktoren sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: *Prädiktoren für eine IVC-Dilatation in der univariablen und der multivariablen logistischen Regressionsanalyse*

	IVC >21mm			
	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
Geschlecht (weiblich oder männlich)	1,65 (1,30-2,10)	<0,001	1,96 (1,45-2,67)	<0,001
Vorhofflimmern oder -flattern (nein oder ja)	1,78 (1,39-2,29)	<0,001	1,41 (1,05-1,89)	0,022
Mitralklappeninsuffizienz II°-III° (nein oder ja)	1,95 (1,47-2,57)	<0,001		
Trikuspidalklappeninsuffizienz II°-III° (nein oder ja)	3,46 (2,63-4,57)	<0,001	3,78 (2,80-5,10)	<0,001
HFrEF (nein oder ja)	1,44 (1,12-1,85)	0,005	1,48 (1,09-2,01)	0,013
eGFR nach MDRD (ml/min/1,73m²)	0,99 (0,99-1,00)	0,009		
Hämoglobin bei Aufnahme (pro g/l)	0,99 (0,99-1,00)	0,013	0,99 (0,98-1,00)	0,006

Das logistische Regressionsmodell enthält 913 Patienten. Von diesen war bei 408 die IVC erweitert.
eGFR = *estimated glomerular filtration rate* , HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction,* IVC = *inferior vena cava,* KI = *Konfidenzintervall,* MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease Study equation,* OR = *Odd's Ratio*

3.5 Kaplan-Meier-Analyse

400 (36,3 %) der 1101 Patienten verstarben innerhalb von drei Jahren seit der analysierten Krankenhausbehandlung. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 14 (6 – 33) Monaten. In der gesamten Population lag die Mortalität bei 5,5 %, 18,1 % und 25,4 % nach 30, 180 bzw. 365 Tagen.

Die anschließende Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem IVC-Durchmesser > 21 mm gegenüber Patienten mit einem Durchmesser ≤ 21 mm ein signifikant erhöhtes Sterberisiko hatten (HR 1,45; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,21 – 1,74; p < 0,001). Ebenso verhielt es sich mit Patienten, bei denen bei Aufnahme eine eGFR < 60 ml/min/1,73m² gemessen wurde (HR 2,03; 95 % KI 1,67 – 2,48; p < 0,001), gegenüber Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m². Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt.

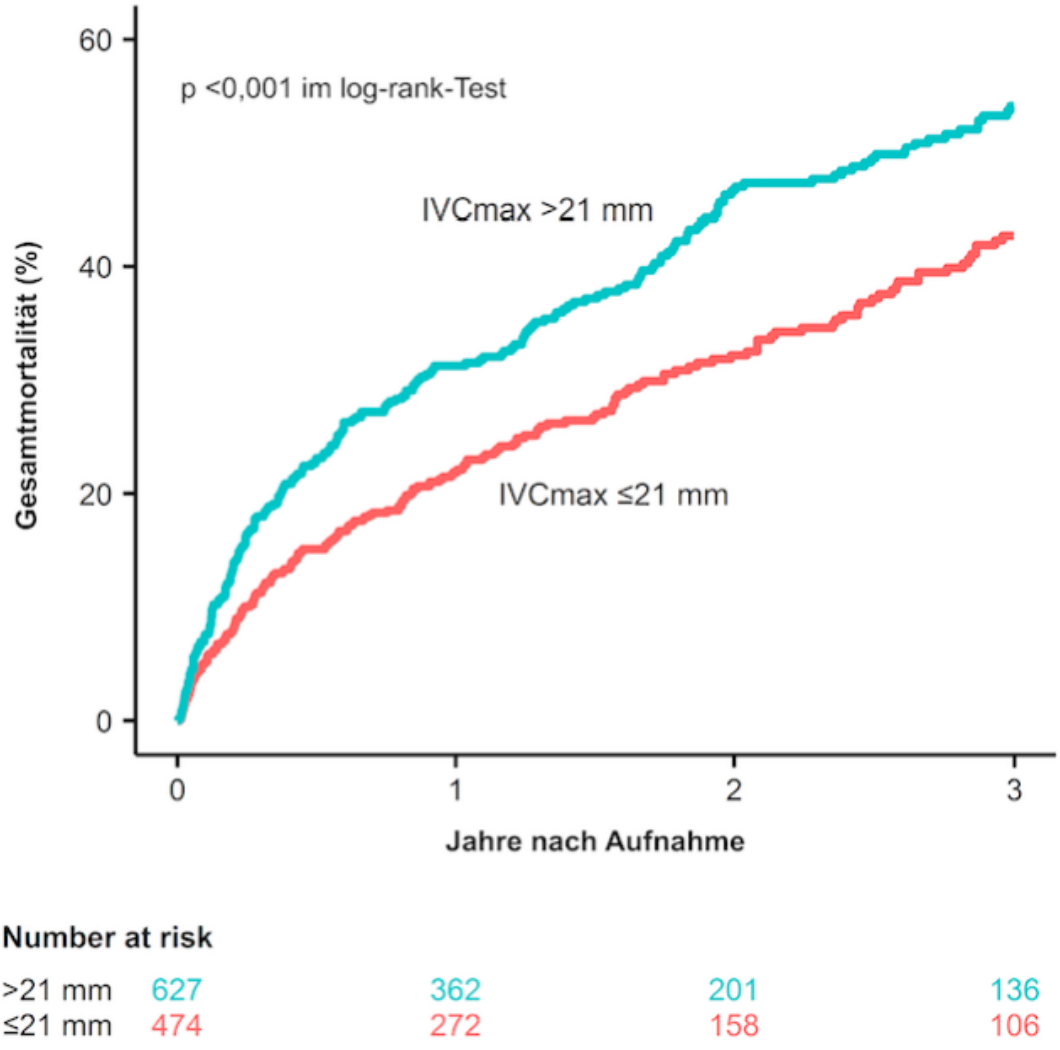


Abbildung 5: *Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität in Abhängigkeit des maximalen Durchmessers der Vena cava inferior (IVCmax)*

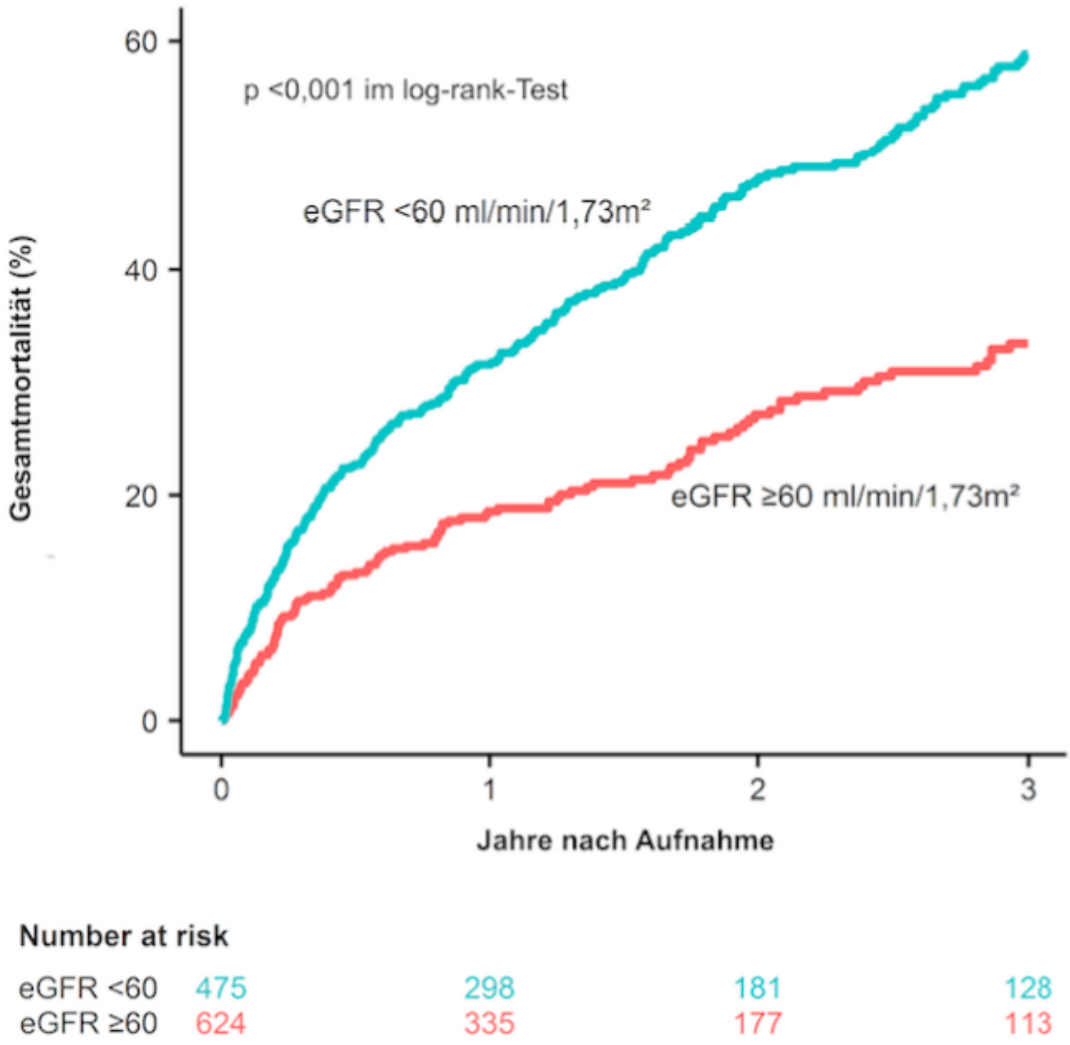


Abbildung 6: *Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität in Abhängigkeit der nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Aufnahme*

3.6 Cox-Regressionsmodell zur Gesamtsterblichkeit

In einem Cox-Regressionsmodell konnten Prädiktoren für die Gesamtsterblichkeit ausgemacht werden. Zunächst wurden die Einflussvariablen erneut in einem univariablen Modell und einer schrittweisen Rückwärtsselektion auf Signifikanz getestet und ausgewählt. Im multivariablen Cox-Regressionsmodell zeigte sich sodann, dass IVCmax weiterhin signifikant mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert war. Die *Hazard Ratio* lag bei 1,03/mm Zunahme des IVCmax (95 % KI 1,01 – 1,05; p = 0,001). Weitere Prädiktoren für die Gesamtsterblichkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: *Prädiktoren für die Gesamtmortalität in der univariablen und der multivariablen Cox-Regressionsanalyse*

	Gesamtmortalität			
	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
Alter (pro Jahr)	1,05 (1,04-1,06)	<0,001	1,06 (1,05-1,07)	<0,001
eGFR nach MDRD bei Aufnahme (ml/min/1,73m²)	0,98 (0,98-0,99)	<0,001	0,99 (0,98-0,99)	<0,001
Hämoglobin bei Aufnahme (pro g/l)	0,98 (0,98-0,99)	<0,001		
Trikuspidaklappenlinsuffizienz II°-III° (nein oder ja)	1,69 (1,37-2,09)	<0,001		
Verschlechterung der Nierenfunktion (nein oder ja)	1,68 (1,36-2,08)	<0,001	1,65 (1,31-2,09)	<0,001
Vorhofflimmern oder -flattern (nein oder ja)	1,61 (1,31-1,99)	<0,001	1,36 (1,08-1,71	0,010
IVC-Durchmesser (pro mm)	1,04 (1,02-1,05)	<0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Hyponatriämie (nein oder ja)	1,42 (1,14-1,76)	0,001	1,45 (1,14-1,83)	0,002
Mitralklappeninsuffizienz II°-III° (nein oder ja)	1,40 (1,12-1,74)	0,003	1,26 (1,01-1,59)	0,045
Diabetes mellitus (nein oder ja)	1,35 (1,10-1,65)	0,004	1,29 (1,04-1,62)	0,023
COPD (nein oder ja)	1,39 (1,09-1,78)	0,008	1,57 (1,19-2,06)	0,001

Das finale multivariable Modell enthält 969 Patienten und 344 Ereignisse. 132 Beobachtungen wurden aufgrund fehlender Werte entfernt.

COPD = *chronic obstructive pulmonary disease,* eGFR = *estimated glomerular filtration rate,* HFrEF = *heart failure with reduced ejection fraction,* HR = *Hazard Ratio,* IVC = *inferior vena cava,* KI = *Konfidenzintervall,* MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease Study equation*

Durch Einbeziehung eines Interaktionsfaktors für die linear kodierte IVCmax und die eGFR offenbarte sich eine statistische Signifikanz dieser Interaktion (p = 0,003). Die Vorhersagekraft dieses Modells wurde dadurch ebenso erhöht (p = 0,003 im *Likelihood-Ratio-Test*). Die statistische Interaktion bedingte, dass die erwartete HR mit Abnahme der eGFR anstieg. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

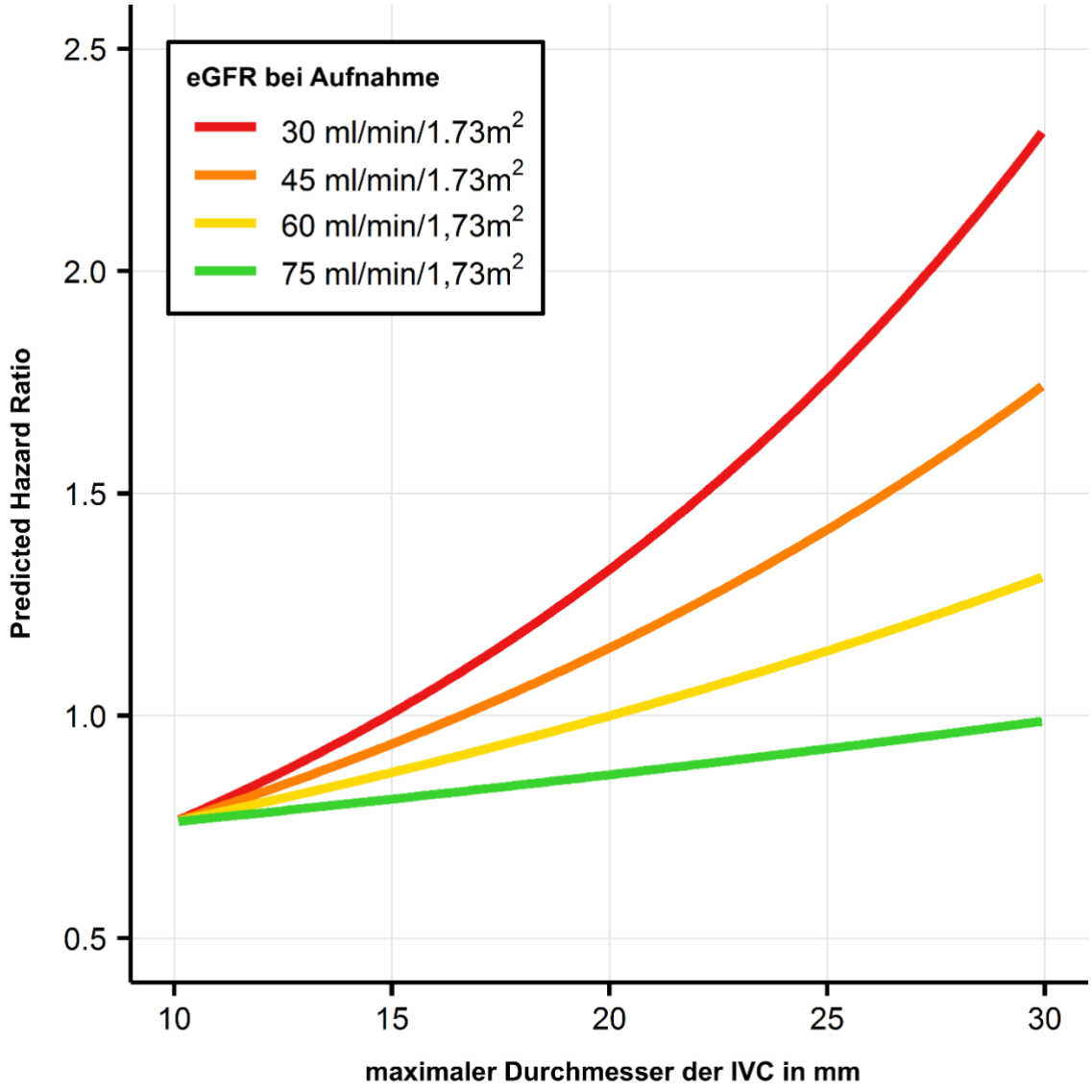
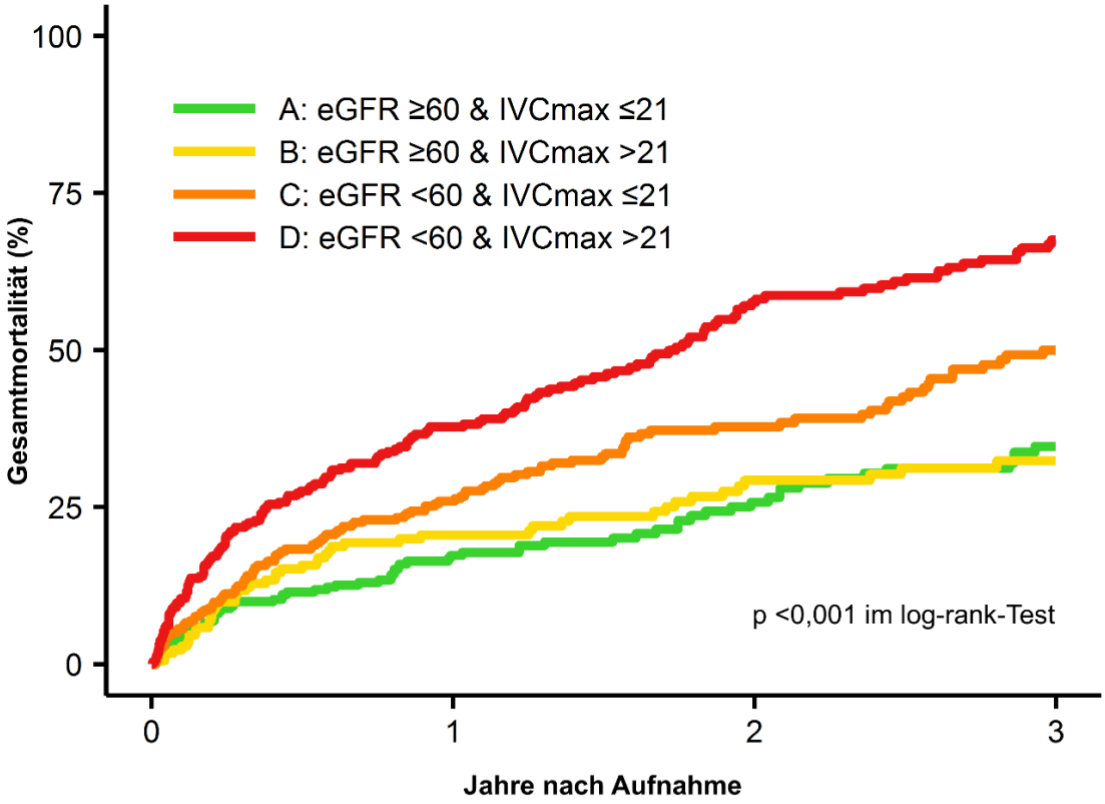


Abbildung 7: *Predicted Hazard Ratios aus einem multivariablen Modell über dem 10-90%-Interquartilsabstand des maximalen Vena-cava-inferior(IVC)-Durchmessers für verschiedene Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Aufnahme.*

Die Hazard Ratio von 1 wurde beliebig festgelegt für einen maximalen IVC-Durchmesser von 20 mm (Median der IVCmax-Werte) und eine eGFR bei Aufnahme von 60 ml/min/1,73m². Kovariablen, die im Modell berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt.

3.7 Vier-Stratum-Kaplan-Meier-Analyse

Nach Dichotomisierung der IVC in IVCmax > 21 mm und IVCmax ≤ 21 mm war eine Erweiterung der IVC nur noch signifikant mit der Gesamtmortalität assoziiert, wenn zugleich auch die Nierenfunktion bei Aufnahme bei < 60 ml/min/1,73m² lag (HR 1,60; 95 % KI 1,26 – 2,03; p < 0,001). Betrug die Nierenfunktion hingegen ≥ 60 ml/min/1,73m², bestand keine signifikante Assoziation mehr (HR 1,04; 95 % KI 0,72 – 1,50; p = 0,84; p = 0,047 für die Interaktion zwischen IVC-Erweiterung und eingeschränkter Nierenfunktion). Die stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 6 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.



Number at risk

D	292	150	77	50
C	332	185	100	63
B	182	122	81	56
A	293	176	100	72

Abbildung 8: *Vier-Stratum-Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität.*
Die Patienten wurden nach Durchmesser der Vena cava inferior (IVCmax > 21 oder ≤ 21 mm) und nach geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) bei Aufnahme (≥ 60 oder < 60ml/min/1,73m²) gruppiert.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine bei ADHF bestehende Stauung, die durch eine Messung des maximalen Durchmessers der IVC beurteilt wird, mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert ist. Diese Assoziation ist abhängig von der Nierenfunktion.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Erhebung der Echokardiographiebilder

Das Bildmaterial zur Bestimmung der IVC wurde von einer Untersucherin retrospektiv analysiert. Dabei wurden die Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* zugrunde gelegt.[13] Unterschiede durch verschiedene Untersucher bei der Bestimmung des Durchmessers können damit ausgeschlossen werden. Auch war die Untersucherin verblindet für klinische Endpunkte, sodass hier keine Verzerrung entstanden ist. Allerdings wurde das analysierte Bildmaterial von verschiedenen Untersuchern im Rahmen der Routinebehandlung ohne genaue Studienanweisungen aufgenommen. Dabei wurde vermutlich in einigen Fällen kein spezieller Wert auf eine den Echokardiographieleitlinien entsprechende Aufnahme der IVC gelegt. Es ist daher möglich, dass in einigen Fällen beispielsweise als exspiratorisch und inspiratorisch ausgewertete Werte nicht unter maximaler Ex- bzw. Inspiration erhoben wurden. Auch war der Zeitpunkt der Durchführung der echokardiographischen Untersuchung innerhalb der Krankenhausbehandlung (z.B. 1 Tag nach Aufnahme oder Entlassungstag) nicht standardisiert.

Andere Forschungsgruppen haben bereits in der Vergangenheit den Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der IVC und der Prognose untersucht. Sie beschränkten sich allerdings meistens auf eine Kohorte von weniger als 100 Personen, eine Ausnahme bildet eine Analyse von Pellicori et. al aus dem Jahr 2013 mit 568 untersuchten Patienten mit einer Herzinsuffizienz.[12,45,46] Unsere Analyse hat mit 1101 erfassten und analysierten echokardiographischen Bildern eine weitaus größere Kohorte eingeschlossen. Dies steigert die Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Studienpopulation

Unsere Kohorte bestand aus nahezu gleich vielen Männern und Frauen. Auch entsprachen sich die Gruppen „IVC dilatiert“ und „IVC nicht dilatiert“ in Größe, Durchschnittsalter und Komorbiditätenprofil. Somit ähnelt das Patientenkollektiv den Kohorten anderer Studien zu diesem Thema.[12,45,46] Insgesamt ist dadurch eine gute Vergleichbarkeit unter den Gruppen und auch zu anderen Studien gewährleistet.

4.2.2 Mortalität

Die akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz ist meistens ein einschneidendes Ereignis und hat einen negativen Einfluss auf die Prognose. Solomon et. al zeigten 2007, dass Patienten, die wegen ihrer Herzinsuffizienz im Krankenhaus waren, nach der Entlassung ein signifikant erhöhtes Risiko zu versterben hatten gegenüber solchen Patienten, die nicht im Krankenhaus waren. Längere oder wiederholte Krankenhausaufenthalte bargen dabei ein weiter erhöhtes Risiko zu versterben.[15] In großen Registern lagen die Mortalitätsraten nach einem Monat zwischen 11,2 % und 12,2 % und nach einem Jahr zwischen 36,0 % und 38,3 %.[47] In unserer Kohorte war die Mortalität mit 5,5 % bzw. 25,4 % deutlich niedriger. Die unterschiedlichen Kohorten sind in puncto Alter und EF durchaus vergleichbar, jedoch fällt auf, dass die Patienten der erwähnten Register in Bezug auf die Komorbiditäten kränker scheinen. So hatten zwischen 60,5 % und 62,5 % eine begleitende koronare Herzkrankheit (vs. 54,4 % bei uns), zusätzlich an einer COPD litten 30,3 % bis 31,7 % (vs. 16,3 % bei uns). Auch der Diabetes mellitus mit 43,1 % bis 42,6 % (vs. 34,4 % bei uns) und der Myokardinfarkt in der Anamnese mit 31,0 % bis 31,3 % (vs. 19,9 % bei uns) waren in den Registern häufiger vertreten. Lediglich ein Vorhofflimmern (35,0 % bis 37,1 % vs. 58,3 % bei uns) und eine eingeschränkte Nierenfunktion (30,2 % bis 31,2 % vs. 56,8 % bei uns) bestanden dagegen in unserer Kohorte häufiger.[47] Abschließend lässt sich aber vermuten, dass die niedrigeren Mortalitätsraten in unserer Kohorte auf das insgesamt günstigere Komorbiditätenprofil zurückzuführen sind.

4.2.3 Einflussvariablen für eine Erweiterung der IVC

In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich ein bestehendes Vorhofflimmern, eine HFrEF, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad II-III, ein niedriger Hämoglobinwert bei

Aufnahme und das männliche Geschlecht als Prädiktoren für eine Dilatation der IVC. Pathophysiologisch ist dies erklärbar, da Vorhofflimmern bekanntermaßen eine Stauung begünstigt. Jug et al. untersuchten 2009 den Zusammenhang zwischen einem bestehenden Vorhofflimmern bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und der Höhe der NT-proBNP-Werte. Sie konnten zeigen, dass eben diese Patienten ungefähr doppelt so hohe NT-proBNP-Werte aufwiesen, wie Patienten der Kontrollgruppe mit bestehendem Sinusrhythmus.[48] Auch ist eine klinisch manifeste Stauung möglicherweise bei HFrEF häufiger als bei einer HFpEF. Allerdings konnte dies in einer kleinen Fallserie nicht bestätigt werden. Lediglich das BNP war bei einer HFrEF häufiger erhöht.[49] Der Schweregrad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz ist offenkundig mit einer IVC-Dilatation assoziiert, da ohne intakte Ventilfunktion ein erheblicher Anteil des rechts-ventrikulären Drucks retrograd in das venöse Gefäßsystem geleitet wird. Das Hämoglobin ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht nur ein Indikator für eine Anämie. Infolge einer intravasalen Hypervolämie kann es zu einer Pseudo-Anämie durch Verdünnung kommen. Somit ist in diesem Kollektiv der Hämoglobinspiegel auch ein Maß für die kardial bedingte Hypervolämie.[50] Hingegen ist das männliche Geschlecht als Prädiktor eher erstaunlich. Männer sind in der Regel größer als Frauen, daher könnte man hier eine Erklärung vermuten. In der bereits oben erwähnten prospektiven Studie von Pellicori et. al aus dem Jahr 2013 hat sich die Größe allerdings im Regressionsmodell nicht als Prädiktor für eine Dilatation der IVC herausgestellt.[12] Auch empfehlen die aktuellen Leitlinien kein Angleichen hinsichtlich der Größe bei der Interpretation der Messwerte für die IVC.[13] In den den Leitlinienempfehlungen zugrundeliegenden Studien hatte sich diesbezüglich keine verbesserte Voraussagbarkeit der IVC-Messewerte gezeigt.

In unserer Kohorte lag eine moderate bis schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz häufiger bei Patienten mit erweiterter IVC vor. Das Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz korreliert mit der Höhe des RAPs. Drazner et al. verglichen im Jahr 1999 in einer prospektiven Studie mit 1000 Patienten die Schwere der Trikuspidalklappeninsuffizienz mit der Höhe des PCWP. Bei einer moderaten bis schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz lag der PCWP bei 28 ± 9 mmHg, bei einer nur milden oder keiner Trikuspidalklappeninsuffizienz hingegen nur bei 21 ± 10mmHg ($p < 0,01$).[51] Eine sekundäre

Rechtsherzinsuffizenz bei bestehender Linksherzinsuffizienz ist außerdem bekanntermaßen mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

4.2.4 Stauung als prognostischer Marker bei Herzinsuffizienz

Verschiedene Studien haben außerdem die Stauung als wichtigen prognostischen Marker bei Herzinsuffizienz ausgemacht. Eine post-hoc-Analyse der EVEREST (*Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure*)-Studie aus dem Jahr 2013 von Ambrosy et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Zeichen und Symptomen der Stauung und der Morbidität und Mortalität nach Entlassung. Patienten mit bei Entlassung noch bestehenden Symptomen und Zeichen der Stauung hatten ein erhöhtes Risiko für Mortalität nach 30 Tagen und insgesamt. Eine retrospektive Analyse der DOSE-AHF-Studie (*Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Heart Failure*) von Kociol et al. zeigte zudem, dass ein erhöhter Flüssigkeits- und Gewichtsverlust mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko einherging.[52]

Obwohl Flüssigkeits- und Gewichtsverlust in der Klinik als wichtige Verlaufsparameter einer Herzinsuffizienztherapie angesehen werden, sind sie im klinischen Alltag nur schwer zuverlässig zu bestimmen und häufig sehr unbeständig. Ihre Bestimmung bietet viele Störquellen: Bei der Flüssigkeitsbilanz stehen eine nicht dokumentierte Flüssigkeitsaufnahme oder -abgabe und eine Aufnahme in Form von Nahrungsmitteln im Vordergrund, bei der Gewichtserhebung hingegen die Verwendung von unterschiedlichen Waagen, unterschiedliche Kleidung oder am Körper getragene Messinstrumente und ein unterschiedlicher Messzeitpunkt im Tagesverlauf. Entsprechend ist die Korrelation zwischen Netto-Flüssigkeits- und Gewichtsverlust niedrig.[53]

Auch sind die angesprochenen Symptome und Zeichen bei Herzinsuffizienz sehr unspezifisch. Luftnot beispielsweise ist zwar ein sehr häufiger Grund für Krankenhausbesuche, kann aber viele verschiedene Ursachen haben. Nur einige Beispiele sind COPD, Asthma bronchiale, Angstzustände oder eben eine Herzinsuffizienz.[54] Auch bei einer bereits diagnostizierten Herzinsuffizienz haben die Symptome und Zeichen in verschiedenen Studien eine niedrige Sensitivität und einen schlechten Vorhersagewert gezeigt, um eine hämodynamische Stauung festzustellen.[16]

Die PRIMA II-Studie (*Can NT-proBNP guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?*) untersuchte 2017 in

einem randomisiert-kontrollierten Aufbau die Frage, ob eine Reduzierung des NT-proBNP um > 30 % während der Therapie der ADHF Vorteile im Vergleich zu konventionellen Therapieansätzen mit sich bringt. Diese Annahme konnte allerdings nicht bestätigt werden, die *Hazard Ratio* für die NT-pro-BNP-orientierte Therapie lag bei 0,96 (95 % KI 0,72 – 1,37; p = 0,99), die mediane Überlebenszeit außerhalb des Krankenhauses betrug bei NT-pro-BNP-orientiert behandelten Patienten 178 Tage, bei konventionell behandelten Patienten hingegen 179 Tage (p = 0,39).[55]

Der Goldstandard zur Einschätzung der hämodynamischen Stauung ist die direkte Messung des RAPs und des PCWP mittels Rechtsherzkatheter. Diese Untersuchung ist allerdings nicht nur kostenintensiv, sondern auch invasiv und daher nicht für wiederholte Messungen und/oder eine Verlaufsbeobachtung der Patienten und ihres Flüssigkeitszustands geeignet.[16] Die bereits oben angeführte ESCAPE-Studie zeigte 2005, dass eine Entstauungstherapie bei Herzinsuffizienz, die durch einen Pulmonaliskatheter unterstützt und intensiviert wurde, keine besseren klinischen Ergebnisse erzielte, als eine konventionelle Therapie. Zudem traten in der Interventionsgruppe vermehrt unerwünschte Zwischenfälle auf.[22]

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit allerdings schon belegt, dass der maximale Durchmesser der IVC und ihr Atemmodulationsindex IVCCI zur Abschätzung des RAP herangezogen werden können. Brennan et al. zeigten 2007, dass der RAP durch eine Bestimmung des maximalen Durchmessers der IVC und des IVCCI per Ultraschall in 90 % der Fälle semiquantitativ korrekt vorausgesagt werden konnte. Zur Kontrolle wurde der RAP anschließend an die Ultraschalluntersuchung mittels Rechtsherzkatheter-untersuchung invasiv bestimmt.[27] Auch Nagueh et al. und Kircher et al. kamen bereits in den 90er Jahren zu ähnlichen Ergebnissen.[28,56]

Anhand der IVC-Werte können zwar keine präzisen numerischen Druckwerte bestimmt werden, dafür ermöglichen sie aber eine semiquantitative Einteilung in hohen, mittleren und normalen RAP.[29] Auch die Leitlinien schlagen eine semiquantitative Abschätzung des RAPs je nach IVC-Durchmesser vor. Ein IVC-Durchmesser ≤ 21 mm zusammen mit einem Kollaps von > 50 % spricht für einen RAP von 3 mmHg (0-5 mmHg), ein IVC-Durchmesser von > 21 mm und ein Kollaps von < 50 % für einen RAP von 15 mmHg (10-20 mmHg). In

allen Konstellationen, die nicht in diese beiden Gruppen passen, wird ein Druck von 8 mmHg (5-10 mmHg) geschätzt.[13]

In unserer Studie hatten Patienten mit einem IVCmax > 21 mm, also auch mit einem nach obigen Kriterien mutmaßlich erhöhten RAP, ein erhöhtes Risiko zu versterben gegenüber Patienten mit einem IVCmax ≤ 21 mm (HR 1,45; 95 % KI 1,21 – 1,74; p < 0,001). Diese von uns erhobenen Ergebnisse stimmen mit zwei kleineren prospektiven Studien zu diesem Thema überein. Goonewardena et al. zeigten 2008, dass ADHF-Patienten mit einem erhöhten IVC-Durchmesser und einem niedrigen IVCCI bei Aufnahme und Entlassung ein erhöhtes Risiko hatten, nach 30 Tagen wieder aufgenommen zu werden.[21] Auch bei Lee et al. hatten ADHF-Patienten mit einer dilatierten IVC von > 21 mm ein erhöhtes Risiko, innerhalb der nächsten zwei Jahre erneut eine Krankenhausbehandlung aufgrund einer ADHF zu benötigen oder zu versterben.[46]

Ebenso ist die langfristige Prognose bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und erweiterter IVC eingeschränkt. Nath et al. untersuchten diesen Zusammenhang bereits 2006 mithilfe von 3729 Patienten und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Allerdings bestand ihre Kohorte nur zu 12,1 % aus Patienten mit einer bekannten Herzinsuffizienz, alle Patienten wurden ambulant rekrutiert und keiner von ihnen hatte eine ADHF. Des Weiteren waren 98 % der Kohorte männlich und den *Cut-Off* zu einer dilatierten IVC definierten sie willkürlich bei 20 mm.[57] Ähnlicher zu unserer Kohorte und daher besser vergleichbar sind die Ergebnisse von Pellicori et al. aus dem Jahr 2013. Die Forschergruppe untersuchte 693 Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz und deren IVC-Werte über einen Zeitraum von 2 Jahren (Median 567 Tage, IQR 413 – 736). Die Patienten wurden nach ihrem IVC-Durchmesser in drei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe mit dem höchsten Durchmesser hatte ein 40 %iges Risiko für Wiederaufnahme oder Tod innerhalb des ersten Jahres, wohingegen die Gruppe mit dem niedrigsten IVC-Durchmesser annähernd so hohe Wiederaufnahme- und Mortalitätsraten hatte, wie Patienten ohne eine bestehende Herzinsuffizienz.[12]

Kürzlich haben noch zwei kleinere Studien eine IVC-Dilatation bei ADHF-Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht. Cubo-Romano et al. bestätigten 2016, dass bereits ein auf ≥ 19 mm erhöhter Durchmesser der IVC bei Aufnahme mit einer erhöhten 90- und 180-Tages-Mortalität einhergeht. Besonders an ihrer Studie war, dass die durchschnittliche EF bei den 80 analysierten Patienten bei 52 % lag und damit Patienten

mit einer HFpEF im Vordergrund standen.[58] Torres et al. rekrutierten ebenfalls 2016 123 Patienten, die wegen einer ADHF ins Krankenhaus aufgenommen wurden, maßen den IVC-Durchmesser bei Aufnahme und beobachteten sie über 36 Monate. Damit hat diese Studie einen verhältnismäßig langen Nachbeobachtungszeitraum. Auch sie fanden einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Durchmesser der IVC und einer schlechteren Prognose. Besonders an ihrer Studie war zudem, dass die Messung des IVC-Durchmessers mit einem tragbaren Ultraschallgerät durchgeführt wurde.

Auch in unserer Studie zeigte die Kaplan-Meier-Analyse, dass Patienten mit einer auf ≥ 21 mm erweiterten IVC ein signifikant erhöhtes Risiko hatten zu versterben, gegenüber Patienten, bei denen die IVC nicht erweitert war (HR 1,45; 95 % KI 1,21 – 1,74; p < 0,001). Im anschließenden Cox-Regressionsmodell zeigte sich die IVCmax als signifikant mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert (HR 1,03 pro mm Zunahme des IVCmax; 95% KI 1,01 – 1,05; p = 0,001).

Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich der Erweiterung der IVC fügen sich gut in das bestehende Bild ein. Besonders war allerdings der längere Nachbeobachtungszeitraum unserer Studie. Insgesamt zeigen sowohl unsere Ergebnisse, als auch die anderer Studien zum gleichen Thema, dass der Durchmesser der IVC ein Marker für die Prognose bei Patienten sowohl mit chronischer als auch mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ist.

4.2.5 Zusammenhang zwischen dem IVC-Durchmesser und der Nierenleistung

Von der KDIGO ist eine chronische Niereninsuffizienz als eGFR < 60 ml/min/1,73m² bestehend über 3 Monate definiert.[59] Da wir nicht sicherstellen konnten, ob die bei uns gemessene eGFR von < 60 ml/min/1,73m² über 3 Monate bestand, wird in dieser Arbeit der Terminus eingeschränkte Nierenfunktion verwendet. Damman et al. trugen 2014 allerdings im Rahmen einer großen Meta-Analyse zusammen, dass sowohl eine chronische Niereninsuffizienz als auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer bestehenden Herzinsuffizienz mit ungünstigeren Ergebnissen einhergingen.[41] Ebenfalls haben diverse Studien in der Vergangenheit den Zusammenhang zwischen Stauung und einer Niereninsuffizienz untersucht. Die einzelnen Studien berücksichtigten dabei zwar verschiedene Stauungsparameter (z.B. RAP, zentralen Venendruck, abdominellen Druck), stellten aber alle eine negative Assoziation von Stauung und Niereninsuffizienz fest.[60]

Auch in unserer Studie lag bei Patienten mit einer erweiterten IVC häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion vor, als bei Patienten mit nicht erweiterter IVC.
In einem multivariablen Cox-Regressionsmodell konnten wir außerdem durch die Einbeziehung eines Interaktionsterms für die linear kodierte IVCmax und die eGFR einen signifikanten Zusammenhang feststellen. Mit steigendem Durchmesser der IVC stieg das Risiko zu versterben. War zusätzlich die Nierenfunktion stärker eingeschränkt, stieg das Risiko zu versterben bei zunehmendem Durchmesser der IVC stärker an. Je höher also der Durchmesser der IVC und je stärker eingeschränkt die Nierenfunktion, desto höher die Mortalität.
Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, dichotomisierten wir sowohl IVCmax als auch die eGFR anhand klinisch relevanter *Cut-Offs*. Eine IVC-Erweiterung war fortan nur noch signifikant mit der Gesamtsterblichkeit assoziiert, wenn bei diesen Patienten zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag, nicht aber bei Patienten mit zwar erweiterter IVC aber erhaltener Nierenfunktion.

Die vorliegenden Ergebnisse beweisen keinesfalls eine biologische Interaktion zwischen der Weite der IVC und der Höhe der eGFR. Sie fügen sich allerdings in eine Reihe von Forschungsergebnissen ein, die schon frühere Studien erbrachten. Metra et al. haben bereits 2012 in einer prospektiven Studie mit 599 Patienten herausgefunden, dass eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einhergehend mit bei Entlassung weiterhin bestehenden Symptomen und Zeichen der Stauung, ein erhöhtes Risiko für Wiederaufnahme und Tod barg.[42] Kürzlich wurden diese Ergebnisse von Wattad et al. durch eine post-hoc-Analyse bestätigt. Sie fanden heraus, dass eine fortbestehende Stauung bei Entlassung eine Erhöhung der Mortalität nach sich zog, allerdings abhängig von einer zusätzlich bestehenden Verschlechterung der Nierenfunktion. Bestand die Verschlechterung der Nierenfunktion dagegen nur vorübergehend, war sie nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert.[61]

Pathophysiologisch könnte man vermuten, dass eine systemische Stauung auch zu einer Erhöhung des Drucks in den Nierenvenen führt. Dies würde dann eine Verminderung des arterio-venösen Druckgradienten in der Niere nach sich ziehen und eventuell den renalen Blutfluss reduzieren. Diese These wird von einer vor kurzem erschienenen Studie gestützt.

Iida et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen den Parametern, die mit intrarenalem Doppler-Ultraschall erhoben werden können, und der Prognose bei Herzinsuffizienz. Sie fanden heraus, dass der intrarenale venöse Fluss von Änderungen des RAP beeinflusst wurde, nicht aber vom Resistance Index.[62]

Allerdings könnte man andersherum auch mutmaßen, dass eine Einschränkung der Nierenfunktion selbst zu systemischer Stauung führt und damit die diuretische Entstauung maßgeblich behindert. Solange die Nierenfunktion erhalten ist, können Patienten mit einer Stauung vermutlich gut diuretisch entstaut werden. Ist die Nierenfunktion allerdings eingeschränkt, ist es schwer bis eventuell unmöglich, mit konventioneller Therapie eine ausreichende Entstauung zu erreichen.

Vor dem Hintergrund der oben zusammen getragenen und unserer eigenen Ergebnisse lässt sich sagen, dass der Zusammenhang zwischen der Entstauung, der Nierenfunktion und der diuretischen Therapie eine wichtige Rolle in der Herzinsuffizienztherapie spielt.
In einer prospektiv angelegten Studie könnte beispielsweise über die Erhebung serieller IVC-Messungen und eGFR-Werte versucht werden, die Frage zu klären, ob eine adäquate Entstauung auch eine Verbesserung der Nierenfunktion mit sich bringt oder ob dieser Zusammenhang andersherum besteht.

4.2.6 Limitationen

Die vorliegende Studie ist als Register gestaltet und hat daher einige Einschränkungen.

Die Erhebung der echokardiographischen Parameter erfolgte, wie oben beschrieben, durch unterschiedliche Untersucher und der Zeitpunkt war nicht standardisiert. In einer prospektiven Kohortenstudie könnte die Qualität der IVC-Aufnahmen verbessert werden. Die Messungen der Durchmesser könnten gleich durch den Untersucher stattfinden, so könnten maximaler exspiratorischer und minimaler inspiratorischer Wert zuverlässiger bestimmt werden.
Für die Auswertung der Studie wären außerdem bestimmte Messwerte wie beispielsweise der Blutdruck, die Herzfrequenz, der IVCCI oder die EF als kontinuierliche Variablen, Laborwerte wie Harnstoff oder NT-proBNP sowie Symptome und klinische Zeichen der

Herzinsuffizienz interessant gewesen. Diese waren aber in vielen Fällen entweder nicht erhoben oder wiesen zu viele fehlende Werte auf, sodass sie nicht verwendet werden konnten.
Auch wurden keine seriellen Messungen der IVC durchgeführt. Es ist daher nicht möglich, Rückschlüsse auf die Entstauung bei Patienten mit erhaltener und nicht erhaltener Nierenfunktion zu ziehen.

Abschließend müssen wegen des retrospektiven Designs dieser Studie alle Analysen als explorativ und hypothetisch angesehen werden. Weitere randomisierte Studien werden empfohlen.

5. Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist seit 2006 die häufigste Hauptdiagnose für eine Krankenhauseinweisung in Deutschland. Die meisten Patienten werden aufgrund von stauungsassoziierten Symptomen und Zeichen hospitalisiert. Die klinische Einschätzung ist allerdings wenig sensitiv und wenig spezifisch. Andererseits ist die Bestimmung des links-ventrikulären enddiastolischen Drucks und/oder des pulmonalen kapillären Verschlussdrucks invasiv und nicht im Alltag sinnvoll bzw. regelhaft durchführbar, sodass alternative Methoden zur Stauungseinschätzung benötigt werden. Mithilfe des IVC-Durchmessers kann der rechts-atriale Druck abgeschätzt werden. Bekannt ist außerdem, dass eine Nierenfunktionseinschränkung mit rechtsseitiger Stauung assoziiert ist.

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob der Durchmesser der Vena cava inferior mit der Gesamtmortalität assoziiert ist und eine Interaktion mit einer eingeschränkten Nierenfunktion auf < 60 ml/min/1,73m² besteht.

Es wurden retrospektiv die Daten von 1101 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ausgewertet und der maximale und minimale Durchmesser der IVC sowie ihr Atemmodulationsindex anhand von Echokardiographieuntersuchungen bestimmt. Zusätzlich wurden Laborparameter und Nebendiagnosen aus den Krankenakten extrahiert. Die Gesamtmortalität wurde durch eine Melderegisterabfrage erhoben.

Anhand des maximalen Durchmessers der Vena cava inferior wurden die Patienten bei einem Wert von 21 mm dichotomisiert. Bei 474 Patienten (43,1 %) war die Vena cava inferior dilatiert. Insgesamt verstarben 400 (36,3 %) der Patienten innerhalb von 3 Jahren. Patienten mit einer dilatierten Vena cava inferior hatten ein erhöhtes Risiko zu versterben (HR 1,45; 95 % KI 1,21 – 1,74; p < 0,001). Eine stratifizierte Analyse zeigte allerdings, dass eine dilatierte Vena cava inferior nur bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit der Gesamtmortalität assoziiert war (HR 1,60; 95 % KI 1,26 – 2,03; p < 0,001), nicht aber, wenn die Nierenfunktion erhalten war (HR 1,04; 95 % KI 0,72 – 1,50; p = 0,84; Interaktions-p-Wert = 0,047).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Dilatation der Vena cava inferior eine höhere Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz mit sich bringt. Diese Beobachtung trifft nur für Patienten zu, bei denen eine begleitende Niereninsuffizienz vorliegt.

6. Literaturverzeichnis

1. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H. & van der Meer, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **37,** 2129–2200 (2016).
2. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H. W., Tsai, E. J. & Wilkoff, B. L. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **128,** e240–e327 (2013).
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2017. DOI: 10.6101/AZQ/000390.
4. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 für die 10 20 50 100 häufigsten Diagnosen. http://www.gbe-bund.de/ (aufgerufen am 27. April 2018).
5. Neumann, T., Biermann, J., Erbel, R., Neumann, A., Wasem, J., Ertl, G. & Dietz, R. Heart Failure: the Commonest Reason for Hospital Admission in Germany: Medical

and Economic Perspectives. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **106,** 269 (2009).

6. Herzinsuffizienz - Krankheitskosten Alter Deutschland. http://www.gbe-bund.de/ (aufgerufen am: 21. November 2017).
7. Chen, H. H. & Schrier, R. W. Pathophysiology of Volume Overload in Acute Heart Failure Syndromes. *Am. J. Med.* **119,** S11–S16 (2006).
8. Gheorghiade, M., Filippatos, G., De Luca, L. & Burnett, J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *Am. J. Med.* **119,** S3–S10 (2006).
9. Jackson, G., Gibbs, C. R., Davies, M. K. & Lip, G. Y. H. ABC of heart failure: Pathophysiology. *BMJ* **320,** 167 (2000).
10. Borlaug, B. A. & Reddy, Y. N. V. Some Laws Were Not Made to Be Broken. *JACC Cardiovasc. Imaging* **10,** 1250–1252 (2017).
11. Costanzo, M. R., Stevenson, L. W., Adamson, P. B., Desai, A. S., Heywood, J. T., Bourge, R. C., Bauman, J. & Abraham, W. T. Interventions Linked to Decreased Heart Failure Hospitalizations During Ambulatory Pulmonary Artery Pressure Monitoring. *JACC Heart Fail.* **4,** 333–344 (2016).
12. Pellicori, P., Carubelli, V., Zhang, J., Castiello, T., Sherwi, N., Clark, A. L. & Cleland, J. G. F. IVC Diameter in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Cardiovasc. Imaging* **6,** 16–28 (2013).
13. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K. & Schiller, N. B. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23,** 685–713 (2010).
14. Moreno, F. L., Hagan, A. D., Holmen, J. R., Pryor, T. A., Strickland, R. D. & Castle, C. H.

Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am. J. Cardiol.* **53,** 579–585 (1984).

15. Solomon, S. D., Dobson, J., Pocock, S., Skali, H., McMurray, J. J. V., Granger, C. B., Yusuf, S., Swedberg, K., Young, J. B., Michelson, E. L., Pfeffer, M. A. & for the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* **116,** 1482–1487 (2007).
16. Gheorghiade, M., Follath, F., Ponikowski, P., Barsuk, J. H., Blair, J. E. A., Cleland, J. G., Dickstein, K., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Jaarsma, T., Jondeau, G., Sendon, J. L., Mebazaa, A., Metra, M., Nieminen, M., Pang, P. S., Seferovic, P., Stevenson, L. W., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Anker, S. D., Rhodes, A., McMurray, J. J. V. & Filippatos, G. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur. J. Heart Fail.* **12,** 423–433 (2010).
17. Drazner, M. H., Rame, J. E., Stevenson, L. W. & Dries, D. L. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **345,** 574–581 (2001).
18. Ambrosy, A. P., Pang, P. S., Khan, S., Konstam, M. A., Fonarow, G. C., Traver, B., Maggioni, A. P., Cook, T., Swedberg, K., Burnett, J. C., Grinfeld, L., Udelson, J. E., Zannad, F., Gheorghiade, M. & on behalf of the EVEREST trial investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction:

findings from the EVEREST trial. *Eur. Heart J.* **34,** 835–843 (2013).

19. Yu, C.-M. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients With Heart Failure: Correlation With Fluid Status and Feasibility of Early Warning Preceding Hospitalization. *Circulation* **112,** 841–848 (2005).
20. Lala, A., McNulty, S. E., Mentz, R. J., Dunlay, S. M., Vader, J. M., AbouEzzeddine, O. F., DeVore, A. D., Khazanie, P., Redfield, M. M., Goldsmith, S. R., Bart, B. A., Anstrom, K. J., Felker, G. M., Hernandez, A. F. & Stevenson, L. W. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart FailureCLINICAL PERSPECTIVE: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ. Heart Fail.* **8,** 741–748 (2015).
21. Goonewardena, S. N., Gemignani, A., Ronan, A., Vasaiwala, S., Blair, J., Brennan, J. M., Shah, D. P. & Spencer, K. T. Comparison of Hand-Carried Ultrasound Assessment of the Inferior Vena Cava and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Predicting Readmission After Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Cardiovasc. Imaging* **1,** 595–601 (2008).
22. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators*. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The escape trial. *JAMA* **294,** 1625–1633 (2005).
23. O'Connor, C. M., Stough, W. G., Gallup, D. S., Hasselblad, V. & Gheorghiade, M. Demographics, Clinical Characteristics, and Outcomes of Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Observations From the IMPACT-HF Registry. *J. Card. Fail.* **11,** 200–205 (2005).
24. Testani, J. M., Chen, J., McCauley, B. D., Kimmel, S. E. & Shannon, R. P. Potential

Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *Circulation* **122,** 265–272 (2010).

25. Felker, G. M., Lee, K. L., Bull, D. A., Redfield, M. M., Stevenson, L. W., Goldsmith, S. R., LeWinter, M. M., Deswal, A., Rouleau, J. L. & Ofili, E. O. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* **364,** 797–805 (2011).
26. Girerd, N., Seronde, M.-F., Coiro, S., Chouihed, T., Bilbault, P., Braun, F., Kenizou, D., Maillier, B., Nazeyrollas, P., Roul, G., Fillieux, L., Abraham, W. T., Januzzi, J., Sebbag, L., Zannad, F., Mebazaa, A. & Rossignol, P. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* **6,** 273–285 (2018).
27. Brennan, J. M., Blair, J. E., Goonewardena, S., Ronan, A., Shah, D., Vasaiwala, S., Brooks, E., Levy, A., Kirkpatrick, J. N. & Spencer, K. T. A Comparison by Medicine Residents of Physical Examination Versus Hand-Carried Ultrasound for Estimation of Right Atrial Pressure. *Am. J. Cardiol.* **99,** 1614–1616 (2007).
28. Kircher, B. J., Himelman, R. B. & Schiller, N. B. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am. J. Cardiol.* **66,** 493–496 (1990).
29. Beigel, R., Cercek, B., Luo, H. & Siegel, R. J. Noninvasive Evaluation of Right Atrial Pressure. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **26,** 1033–1042 (2013).
30. Carbone, F., Bovio, M., Rosa, G. M., Ferrando, F., Scarrone, A., Murialdo, G., Quercioli, A., Vuilleumier, N., Mach, F., Viazzi, F. & Montecucco, F. Inferior vena cava parameters predict re-admission in ischaemic heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* **44,** 341–349 (2014).
31. DeCara, J. The Use of Small Personal Ultrasound Devices by Internists Without Formal Training in Echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* **4,** 141–147 (2003).

32. Bruce, C. J., Montgomery, S. C., Bailey, K. R., Tajik, J. & Seward, J. B. Utility of hand-carried ultrasound devices used by cardiologists with and without significant echocardiographic experience in the cardiology inpatient and outpatient settings. *Am. J. Cardiol.* **90,** 1273–1275 (2002).
33. Fonarow, G. C. & Heywood, J. T. The Confounding Issue of Comorbid Renal Insufficiency. *Am. J. Med.* **119,** S17–S25 (2006).
34. Damman, K., van Deursen, V. M., Navis, G., Voors, A. A., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53,** 582–588 (2009).
35. Damman, K., Navis, G., Smilde, T. D. J., Voors, A. A., van der Bij, W., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* **9,** 872–878 (2007).
36. Kellum, J. A., Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A. & Levey, A. S. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* **2,** 1 (2012).
37. Damman, K., Tang, W. H. W., Testani, J. M. & McMurray, J. J. V. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur. Heart J.* **35,** 3413–3416 (2014).
38. McCullough, P. A., Kellum, J. A., Haase, M., Müller, C., Damman, K., Murray, P. T., Cruz, D., House, A. A., Schmidt-Ott, K. M., Vescovo, G., Bagshaw, S. M., Hoste, E. A., Briguori, C., Braam, B., Chawla, L. S., Costanzo, M. R., Tumlin, J. A., Herzog, C. A., Mehta, R. L., Rabb, H., Shaw, A. D., Singbartl, K. & Ronco, C. in *Contrib. Nephrol.* (eds.

McCullough, P. A., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Murray, P. T. & Ronco, C.) **182,** 82–98 (S. KARGER AG, 2013).

39. Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., Bordonali, T., Bugatti, S., Danesi, R., Fontanella, B., Lombardi, C., Milani, P., Verzura, G., Cotter, G., Dittrich, H., Massie, B. M. & Cas, L. D. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur. J. Heart Fail.* **10,** 188–195 (2008).
40. Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, G. S., Sokos, G., Taylor, D. O., Starling, R. C., Young, J. B. & Tang, W. H. W. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **53,** 589–596 (2009).
41. Damman, K., Valente, M. A. E., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J. & Hillege, H. L. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* **35,** 455–469 (2014).
42. Metra, M., Davison, B., Bettari, L., Sun, H., Edwards, C., Lazzarini, V., Piovanelli, B., Carubelli, V., Bugatti, S., Lombardi, C., Cotter, G. & Dei Cas, L. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure?: The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function. *Circ. Heart Fail.* **5,** 54–62 (2012).
43. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., Roman, M. J., Seward, J., Shanewise, J. S., Solomon, S. D., Spencer, K. T., St John Sutton, M. & Stewart, W. J. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society

of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18,** 1440–1463 (2005).

44. Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T. & Coresh, J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* **150,** 604–612 (2009).
45. Josa-Laorden, C., Giménez-López, I., Rubio-Gracia, J., Ruiz-Laiglesia, F., Garcés-Horna, V. & Pérez-Calvo, J. I. Valor pronóstico de la medición del diámetro y colapso inspiratorio de la vena cava inferior en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev. Clínica Esp.* (2016). doi:10.1016/j.rce.2015.11.012.
46. Lee, H.-F., Hsu, L.-A., Chang, C.-J., Chan, Y.-H., Wang, C.-L., Ho, W.-J. & Chu, P.-H. Prognostic significance of dilated inferior vena cava in advanced decompensated heart failure. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **30,** 1289–1295 (2014).
47. Kociol, R. D., Hammill, B. G., Fonarow, G. C., Klaskala, W., Mills, R. M., Hernandez, A. F. & Curtis, L. H. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am. Heart J.* **160,** 885–892 (2010).
48. Jug, B., Šebeštjen, M., Šabovič, M., Pohar, M. & Keber, I. Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Wien. Klin. Wochenschr.* **121,** 700–706 (2009).
49. Van Aelst, L. N. L., Arrigo, M., Placido, R., Akiyama, E., Girerd, N., Zannad, F., Manivet, P., Rossignol, P., Badoz, M., Sadoune, M., Launay, J.-M., Gayat, E., Lam, C. S. P., Cohen-Solal, A., Mebazaa, A. & Seronde, M.-F. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion: Acutely decompensated HFpEF and HFrEF. *Eur. J. Heart Fail.* **20,** 738–747 (2018).

50. Grote Beverborg, N., van Veldhuisen, D. J. & van der Meer, P. Anemia in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* **6,** 201–208 (2018).

51. Drazner, M. H., Hamilton, M. A., Fonarow, G., Creaser, J., Flavell, C. & Warner Stevenson, L. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* **18,** 1126–1132.

52. Kociol, R. D., McNulty, S. E., Hernandez, A. F., Lee, K. L., Redfield, M. M., Tracy, R. P., Braunwald, E., O'Connor, C. M., Felker, G. M. & on behalf of the NHLBI Heart Failure Network Steering Committee and Investigators. Markers of Decongestion, Dyspnea Relief, and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* **6,** 240–245 (2013).

53. Testani, J. M., Brisco, M. A., Kociol, R. D., Jacoby, D., Bellumkonda, L., Parikh, C. R., Coca, S. G. & Tang, W. H. W. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am. J. Med.* **128,** 776-783.e4 (2015).

54. Wang, C. S., FitzGerald, J. M., Schulzer, M., Mak, E. & Ayas, N. T. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama* **294,** 1944–1956 (2005).

55. Stienen, S., Salah, K., Moons, A. H., Bakx, A. L., van Pol, P., Kortz, M., Ferreira, J. P., Marques, I., Schroeder-Tanka, J. M., Keijer, J. T., Bayés-Genis, A., Tijssen, J. G. P., Pinto, Y. M. & Kok, W. E. NT-proBNP-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: The PRIMA II Randomized Controlled Trial. *Circulation* CIRCULATIONAHA.117.029882 (2017). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882

56. Nagueh, S. F., Kopelen, H. A. & Zoghbi, W. A. Relation of Mean Right Atrial Pressure to Echocardiographic and Doppler Parameters of Right Atrial and Right Ventricular

Function. *Circulation* **93,** 1160 (1996).

57. Nath, J., Vacek, J. L. & Heidenreich, P. A. A dilated inferior vena cava is a marker of poor survival. *Am. Heart J.* **151,** 730–735 (2006).
58. Cubo-Romano, P., Torres-Macho, J., Soni, N. J., Reyes, L. F., Rodríguez-Almodóvar, A., Fernández-Alonso, J. M., González-Davia, R., Casas-Rojo, J. M., Restrepo, M. I. & de Casasola, G. G. Admission inferior vena cava measurements are associated with mortality after hospitalization for acute decompensated heart failure: IVC and Mortality in ADHF. *J. Hosp. Med.* **11,** 778–784 (2016).
59. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int. Suppl.* **3,** 5–14 (2013).
60. Verbrugge, F. H., Dupont, M., Steels, P., Grieten, L., Malbrain, M., Tang, W. H. W. & Mullens, W. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62,** 485–495 (2013).
61. Wattad, M., Darawsha, W., Solomonica, A., Hijazi, M., Kaplan, M., Makhoul, B. F., Abassi, Z. A., Azzam, Z. S. & Aronson, D. Interaction Between Worsening Renal Function and Persistent Congestion in Acute Decompensated Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* **115,** 932–937 (2015).
62. Iida, N., Seo, Y., Sai, S., Machino-Ohtsuka, T., Yamamoto, M., Ishizu, T., Kawakami, Y. & Aonuma, K. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* **4,** 674–682 (2016).

7. Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungen

Abb. 1	Flussdiagramm zur Fallauswahl	14
Abb. 2	Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers in Standbild oder Schleife bei darstellbarer Lebervene.	16
Abb. 3	Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers in Standbild oder Schleife bei nicht darstellbarer Lebervene.	17
Abb. 4	Bestimmung des Vena-cava-inferior-Durchmessers im M-Mode	17
Abb. 5	Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität in Abhängigkeit des maximalen Durchmessers der Vena cava inferior (IVCmax)	27
Abb. 6	Kaplan-Meier-Analyse für die Gesamtmortalität in Abhängigkeit der nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Aufnahme	28
Abb. 7	Predicted Hazard Ratios aus einem multivariablen Modell über dem 10-90%-Interquartilsabstand des maximalen Vena-cava-inferior(IVC)-Durchmessers für verschiedene Werte der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Aufnahme	30
Abb. 8	Vier-Stratum-Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität	31

7.2 Tabellen

Tab. 1	Patientencharakteristika, Echokardiographie- und Behandlungsdaten abhängig vom Durchmesser der IVC	22
Tab. 2	Patientencharakteristika, Echokardiographie- und Behandlungsdaten abhängig von der eGFR bei Aufnahme	24
Tab. 3	Prädiktoren für eine IVC-Dilatation in der univariablen und der multivariablen logistischen Regressionsanalyse	26
Tab. 4	Prädiktoren für die Gesamtmortalität in der univariablen und der multivariablen Cox-Regressionsanalyse	29

8. Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Alexander Jobs, für die Bereitstellung des Themas, die Einarbeitung in die Statistiksoftware R und die Beratung bei der Auswertung. Vor allem aber möchte ich mich bei ihm für seine fortwährende Unterstützung, konstruktive Kritik und Geduld während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Weiter gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Michael Reppel, für die Überlassung des Themas und der Daten, die Einarbeitung in die Echokardiographiebefundung und die finale Korrektur.

Danken möchte ich außerdem Herrn Tobias Freyer für die geduldige Bereitstellung der Echokardiographiebilder und dem Institut für Krebsepidemiologie e.V. der Universität zu Lübeck, speziell Frau Jeanette Bellin und Herrn Prof. Dr. Alexander Katalinic, für die Erhebung der Endpunktdaten.

Zu guter Letzt möchte ich diese Arbeit meiner Familie widmen und ihr für ihre bedingungslose Unterstützung danken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kerstin Brünjes
Geburtsdatum und -ort	25. Okt. 1991 in Hamburg

Hochschulstudium

2010 – 2017	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2012	Physikum
2016	2. Staatsexamen
2017	3. Staatsexamen
Sep. 2013 – Mär. 2014	Erasmus-Semester in Florenz, Italien
2016 – 2017	Praktisches Jahr Innere Medizin: Sana-Kliniken Lübeck Chirurgie: Azienda Ospedaliera di Padova, Italien Anästhesie: Hospital de Santa Maria, Lissabon, Portugal
2014 - 2018	Dissertation: „Vena-Cava-Inferior-Durchmesser als Prädiktor für die Gesamtmortalität bei Patienten mit Akut Dekompensierter Herzinsuffizienz: eine Retrospektive Kohortenstudie“

Praktische Tätigkeiten

Okt. 2011 – Jul. 2012	Tutorin für Histologie und Anatomie im Institut für Anatomie der Universität zu Lübeck
Apr. 2014 – Jun. 2017	Studentische Aushilfe im Lübecker Anästhesie- und Reanimationssimulator LARS
Apr. 2015 – Mär. 2016	Studentische Aushilfe im Operationszentrum Süd, Lübeck
Sep. 2017 – Apr. 2018	Ärztin in Weiterbildung in der allgemeinmedizinischen Praxis Jörn Burfeind, Lübeck
ab Juni 2018	Assistenzärztin in der Asklepios Klinik Altona, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

10. Publikation

Inferior vena cava diameter in acute decompensated heart failure as predictor of all-cause mortality

Alexander Jobs[1,2], Kerstin Brünjes[1], Alexander Katalinic[3], Valentin Babaev[3], Steffen Desch[1,2], Michael Reppel[1], Holger Thiele[1,2]

[1] Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Medical Clinic II, University Heart Center Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany

[2] German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Hamburg/Kiel/Lübeck, Lübeck, Germany

[3] Institute for Cancer Epidemiology e.V., University of Lübeck, Lübeck, Germany

Am 23.01.2017 in Heart and Vessels veröffentlicht