

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/ Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Kardio-okuläres Syndrom:
Retinale mikrovaskuläre Veränderungen bei akuter
dekompensierter Herzinsuffizienz**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von
Giuseppe Merone
geboren am 05.01.1995 in Neapel, Italien

*Meiner Familie, in tiefer Dankbarkeit für eure Unterstützung auf jedem
Schritt dieses Weges.*

Meinen Großeltern, in liebevoller Erinnerung.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Zusammenfassung.....	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	3
2 Einleitung.....	5
2.1 Herzinsuffizienz.....	5
2.1.1 Definition.....	5
2.1.2 Epidemiologie.....	7
2.1.3 Pathophysiologie.....	9
2.1.4 Klinik der akuten Herzinsuffizienz.....	11
2.1.5 Diagnostik.....	13
2.1.5.1 Klinische Zeichen.....	13
2.1.5.2 Elektrokardiogramm.....	13
2.1.5.3 Echokardiographie.....	13
2.1.5.4 Röntgenuntersuchung des Thorax.....	14
2.1.5.5 Labor.....	14
2.1.6 Ätiologie.....	16
2.1.7 Monitoring.....	16
2.1.8 Therapie der akuten Herzinsuffizienz.....	16
2.1.8.1 Ursachenorientierte Therapie.....	17
2.1.8.2 Symptomorientierte Therapie.....	19
2.1.8.2.1 Sauerstoffgabe, nicht invasive/invasive Beatmung.....	19
2.1.8.2.2 Analgosedierung.....	19
2.1.8.2.3 Diuretika.....	20
2.1.8.2.4 Vasodilatoren.....	21
2.1.8.2.5 Positiv inotrope Substanzen.....	22
2.1.8.2.6 Vasopressoren.....	23

2.1.8.2.7 Mechanische Kreislaufunterstützung.....	25
2.1.9 Orale Herzinsuffizienz-Therapie	28
2.1.9.1 Betablocker.....	28
2.1.9.2 Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer.....	28
2.1.9.3 Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptorblocker.....	29
2.1.9.4 Angiotensin-Rezeptor-Neprilisin-Inhibitor.....	30
2.1.9.5 Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist.....	30
2.1.9.6 Vericiguat.....	31
2.1.9.7 Optimierung der Therapie bei akuter Herzinsuffizienz.....	31
2.2 Das Auge.....	32
2.2.1 Die Struktur.....	32
2.2.2 Die Netzhaut.....	33
2.2.3 Diagnostische Methode in der Netzhaut.....	35
2.2.4 Optische Kohärenztomographie.....	36
2.2.5 Optische Kohärenztomographie-Angiographie.....	37
2.2.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Auge.....	38
2.2.6.1 Retinale Gefäßverschlüsse und systemisches Risiko.....	38
2.2.6.2 Das okuläre ischämische Syndrom.....	39
2.2.6.3 Diabetische Retinopathie und vaskuläre Komplikationen.....	39
2.2.6.4 Netzhaut-Mikrozirkulation und Herzfunktion.....	40
2.2.6.5 Endotheliale Dysfunktion und pathophysiologische Verbindung.....	40
2.2.7 Herzinsuffizienz und Auge.....	41
3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	43
4 Methoden.....	45
4.1 Stichprobe.....	45
4.1.1 Einschlusskriterien.....	45
4.1.2 Ausschlusskriterien.....	45
4.2 Kardiovaskuläre Untersuchung	46
4.3 Okuläre Analyse.....	46
4.4 Wichtigste okuläre Outcomes.....	47
4.5 Spektralbereich-Optische Kohärenztomographie-Parameter.....	48

4.6	Optische Kohärenztomographie-Angiographie-Parameter.....	49
4.7	Statistische Analyse.....	50
5	Ergebnisse.....	51
5.1	Sehschärfe und Augeninnendruck.....	54
5.2	Gefäßdicke und Perfusionsdicke.....	57
5.3	Makula-und Aderhautdicke und Netzhautgefäßdurchmesser.....	60
6	Diskussion.....	62
6.1	Limitationen	66
7	Schlussfolgerung	67
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Publikationen.....	79
10	Danksagung.....	80

Abbildungsverzeichnis

Abb.1 New York Heart Association-Klassifikation.....	7
Abb.2 Diagnostischer Algorithmus der akuten Herzinsuffizienz.....	15
Abb.3 Behandlung von Patienten mit V.a. akute Herzinsuffizienz.....	18
Abb.4 Darstellung der intrazellulären Signalkaskade nach Aktivierung des G-Protein-gekoppelten β_1 -adrenergen Rezeptors im Herzgewebe.....	24
Abb.5 Mechanische Kreislaufunterstützung.....	27
Abb.6 Struktur der Netzhaut mit Neuronen und unterstützenden Gliazellen.....	35
Abb.7 Optische Kohärenztomographie mit und ohne Perfusionsdichte.....	38
Abb.8 Anwendung der retinalen Bildgebung zur Bewertung der Mikrozirkulation bei Hypertonie.....	42
Abb.9 Medianer Wert des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids und Durchmesser der Vena Cava Inferior bei der Aufnahme und bei der Entlassung.....	54
Abb.10 Mittlere beste korrigierte Sehschärfe und mittlerer intraokulärer Druck bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	55
Abb.11 Mittlere Gesamtgefäßdichte und Gesamtperfusionsdichte bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	59
Abb.12 Mittlerer Durchmesser der retinalen Gefäßen bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation der Herzinsuffizienz	6
Tabelle 2. Baseline-Charakteristika der Patienten.....	53
Tabelle 3. Untersuchte okuläre Parameter bei der Erstuntersuchung bei Aufnahme sowie bei der Zweituntersuchung vor Entlassung.....	56
Tabelle 4. Änderung der okulären Parameter bei Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptorantagonist	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer/ Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHI	Akute dekompensierte Herzinsuffizienz
AHA	American Heart Association
AHI	Akute Herzinsuffizienz
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilisin-Inhibitor
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
BTB	Bridge to Bridge
BTD	Bridge to Destination
BTR	Bridge to Recovery
c-AMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CKD	Chronische Nierenerkrankung
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRAE	Zentralarterioläres Äquivalent
CRP	C-reaktives Proteine
CRVE	Zentralvenöses Äquivalent
ECLS	Extrakorporaler Life-Support-System
EDI-OCT	Enhanced-Depth-Imaging-OCT
FAZ	Foveal avaskulärer Zone
GFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GWTG	Get With The Guide

HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HI	Herzinsuffizienz
IAPB	Intraaortale Ballonpumpe
IQR	Interquartilsabstand
IR	Infrarotreflektanz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanische Kreislaufunterstützung
MI	Myokardinfarkt
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
NIV	Nicht-invasive Beatmung
NP	Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales Pro-B-Typ-Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCT-A	Optische Kohärenztomographie-Angiographie
OIS	Okuläres ischämisches Syndrom
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVO	Retinaler Venenverschluss
SD-OCT	Optische Kohärenztomographie im Spektralbereich
SGLT2i	Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmer
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TD-OCT	Zeitdomänen-Kohärenztomographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VA-ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
VCI	Vena Cava Inferior
VHF	Vorhofflimmern

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Untersuchung der funktionellen und morphologischen Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation mittels moderner bildgebender Verfahren während Episoden einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz (ADHI) und nach Rekompensation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne bekannte Herz- oder Netzhauterkrankungen.

Methoden: Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die mit der Primärdiagnose einer ADHI ins Krankenhaus eingeliefert wurden, unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), und mit einer Mindestdosis von 40 mg intravenösem Furosemid oder einer äquivalenten Dosis behandelt wurden. Bei allen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die augenärztliche Untersuchung erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme und nach der Rekompensation vor der Entlassung. Dabei wurden alle Augen allgemeinen untersucht, einschließlich bestkorrigierter Sehschärfenmessung, fundoskopischer Untersuchung nach Mydriasis, Spectral-Domain-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) sowie Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A). Darüber hinaus dienten 40 Teilnehmer ohne bekannte kardiovaskuläre oder okuläre Vorerkrankungen als Kontrollgruppe. Insgesamt wurden 40 Patienten mit ADHI (mittleres Alter $78,9 \pm 8,8$ Jahre; 32 % weiblich) mit einer mittleren LVEF von $43 \pm 12,8$ % eingeschlossen. Alle Patienten wurden durchschnittlich $4,3 \pm 2,8$ Tage lang mit i.v. Diuretika behandelt.

Ergebnisse: Es gab eine signifikante Verringerung des N-terminalen Pro-B-Typ-natriuretischen Peptids (NT-proBNP) (pg/ml) vom Ausgangswert bis zur Entlassung (10.396 [Interquartilsabstand 6410] vs. 6.380 [Interquartilsabstand 3933] pg/ml, $p \leq 0,001$) sowie eine Abnahme des Durchmessers der Vena cava inferior (VCI) ($2,13 \pm$

0,4 vs. $1,63 \pm 0,3$ cm, $p = 0,003$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHI) bei der Aufnahme eine signifikant schlechtere Sehschärfe ($0,15 \pm 0,1$ vs. $0,35 \pm 0,1$ logMAR, $p < 0,001$), eine verringerte makuläre Gefäßdicke ($18,0 \pm 1,9$ vs. $14,3 \pm 3,6$ mm/mm², $p < 0,001$) sowie eine reduzierte Perfusionsdicke ($42,6 \pm 3,2$ vs. $35,2 \pm 9,7$ %, $p < 0,001$). Nach der Rekompensation waren die mittlere Gesamtgefäßdicke und die mittlere Gesamtperfusionsdicke bei der Entlassung deutlich erhöht ($14,3 \pm 3,6$ vs. $19,7 \pm 2,6$ mm/mm², $p < 0,001$ und $35,2 \pm 9,7$ vs. $39,2 \pm 6,5$ %, $p = 0,005$ jeweils). Der mittlere Durchmesser der oberen temporalen Netzhautvene war bei der Aufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vergrößert (136 ± 19 vs. 124 ± 22 µm, $p = 0,008$) und verringerte sich bei der Entlassung signifikant auf 122 ± 15 µm ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Diese Analyse zeigt eine signifikante, reversible Veränderung der retinalen Mikrozirkulation bei Patienten mit ADHI. Die OCT-A könnte sich somit als wertvolles Instrument zur Beurteilung der systemischen Mikrozirkulation und des hämodynamischen Status bei ADHI erweisen.

1.2 Abstract

Aims: To assess alterations in the retinal microvasculature using imaging techniques during episodes of acute decompensated heart failure (ADHF) and after clinical recompensation, in comparison with age-matched control subjects without evidence of cardiac or retinal pathology.

Methods and results: Adult patients admitted with a primary diagnosis of ADHF, irrespective of left ventricular ejection fraction (LVEF) and receiving at least 40 mg of intravenous furosemide or an equivalent dose, were enrolled. All participants underwent transthoracic echocardiography. Ophthalmologic examinations were performed within the first 24 hours of admission and repeated after recompensation, prior to hospital discharge. Each eye was subjected to a comprehensive assessment, including best-corrected visual acuity testing, dilated fundoscopy, spectral-domain optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCT-A). For comparison, 40 age-matched individuals without known cardiac or retinal disease served as controls. A total of 40 ADHF patients were included (mean age 78.9 ± 8.8 years; 32% female), with a mean LVEF of $43 \pm 12.8\%$. All were treated with intravenous diuretics for a median duration of 4.3 ± 2.8 days. Significant decreases were observed in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels from admission to discharge (10396 [interquartile range 6410] vs. 6380 [interquartile range 3933] pg/ml, $p \leq 0.001$) and in inferior vena cava diameters (2.13 ± 0.4 vs. 1.63 ± 0.3 cm, $p = 0.003$). Compared to the control group, patients with ADHF showed impaired visual acuity at admission (0.15 ± 0.1 vs. 0.35 ± 0.1 logMAR, $p < 0.001$), reduced macular vessel density (18.0 ± 1.9 vs. 14.3 ± 3.6 mm/mm², $p < 0.001$), and lower perfusion density (42.6 ± 3.2 vs. $35.2 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$). Following recompensation, both mean overall vessel density and perfusion density increased

significantly at discharge (14.3 ± 3.6 vs. 19.7 ± 2.6 mm/mm², $p = 0.001$, and 35.2 ± 9.7 vs. $39.2 \pm 6.5\%$, $p = 0.005$, respectively). Furthermore, the mean diameter of the superior temporal retinal vein was significantly greater in ADHF patients at admission compared to the control group (136 ± 19 vs. 124 ± 22 μ m, $p = 0.008$) and decreased significantly at discharge (122 ± 15 μ m, $p < 0.001$).

Conclusion: This analysis demonstrated a striking reversibility of retinal microvascular alterations following episodes of ADHF. These findings support the potential role of OCT-A as a valuable tool for assessing systemic microperfusion and haemodynamic status in patients with acute heart failure.

2. Einleitung

2.1 Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition

Herzinsuffizienz (HI) ist keine eigenständige pathologische Diagnose, sondern ein klinisches Syndrom, bestehend aus Leitsymptomen, wie Atemnot, Knöchel Schwellung und Müdigkeit. Diese gehen häufig mit klinischen Zeichen wie erhöhtem Jugularvenendruck, pulmonalen Rasselgeräusche und peripheren Ödemen einher.¹ Ursächlich liegt eine strukturelle und/oder funktionelle Anomalie des Herzens vor, die zu erhöhten intrakardialen Drücken und/oder unzureichender Herzleistung in Ruhe und/oder unter Belastung führt. Die Diagnose kann durch erhöhte natriuretische Peptidwerte sowie objektive Hinweise auf eine pulmonale oder systemische Stauung bestätigt werden.² Eine AHI erfordert eine sofortige medizinische Behandlung und in der Regel eine dringende Krankenhauseinweisung. Klinisch wird zwischen einer de-novo-HI, also dem erstmaligen Auftreten von Symptomen bei zuvor herzgesunden Patienten, und einer ADHI bei Patienten mit bereits bestehender chronischer Herzinsuffizienz (CHI) unterschieden.^{1,2,3} Eine akute Herzinsuffizienz (AHI) entsteht meist infolge einer primären kardialen Funktionsstörung, insbesondere bei einem akuten Koronarsyndrom (ACS). Eine ADHI hingegen kann durch Infektionen, unkontrollierten Bluthochdruck, Rhythmusstörungen oder mangelnde Therapietreue (z. B. bei Medikation oder Diät) ausgelöst werden. Auch strukturelle Erkrankungen wie Klappen-, Perikard- oder Endokardpathologien können Ursachen oder beitragende Faktoren der HI sein.^{1,2,3}

Traditionell wird die HI in verschiedenen Phänotypen unterteilt, die auf die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion basieren. Die aktuelle Klassifikation umfasst Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF): HI mit einer LVEF von ≤ 40 %; Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF): HI mit

einer LVEF von 41 % bis 49 %; Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF): HI mit einem LVEF von ≥ 50 %; und Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (HFimpEF): HF mit einem Ausgangs-LVEF ≤ 40 %, mit einem Anstieg um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und einer zweiten Messung mit einer LVEF > 40 %.^{4,5}

Art der HI	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	HFimpEF
Kriterium 1: Klinik	Symptome und/oder klinische Zeichen	Symptome und/oder klinische Zeichen	Symptome und/oder klinische Zeichen	Symptome und/oder klinische Zeichen
Kriterium 2: LVEF in %	$\leq 40\%$	41-49%	$\geq 50\%$	Ausgangs-LVEF von $\leq 40\%$, Anstieg um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangs-LVEF und einer zweiten LVEF-Messung von > 40 %.
Kriterium 3: Weitere			Kardiale strukturelle und/oder funktionelle Anomalien, die mit einer diastolischen Dysfunktion und/oder erhöhten LV-Füllungsdrücken vereinbar sind + erhöhte natriuretische Peptide	

Tabelle 1. Klassifikation der HI je nach LVEF (Modifiziert nach Theresa A. McDonagh et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 2021).¹

Die symptomlast der Erkrankung wird gemäß der New York Heart Association in Grad I-IV unterteilt.

Klasse I	Keine Einschränkung körperlicher Leistungsfähigkeit / Symptomfrei
Klasse II	Leichte Einschränkung körperlicher Leistungsfähigkeit / Fatigue, Atemnot, Herzrhythmusstörungen bei gewöhnlicher körperlicher Aktivität.
Klasse III	Mäßige Einschränkung körperlicher Leistungsfähigkeit / Symptome bei geringer körperlicher Belastung.
Klasse IV	Starke Einschränkung körperlicher Leistungsfähigkeit / Symptome bei geringsten körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

Abb.1 New York Heart Association (NYHA) Klassifikation (Modifiziert Theresa A. McDonagh et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 2021).¹

2.1.2 Epidemiologie

Derzeit liegt die Inzidenz der HI in Europa bei etwa 3/1000 Person pro Jahr (alle Altersgruppen).¹ In Deutschland stellt sie die häufigste Hauptdiagnose für eine stationäre Behandlung dar.⁶ Hinsichtlich der Altersabhängigkeit liegt die Prävalenz der HI bei den 20- bis 40-Jährigen unter 0,5 % und steigt bei den über 60-Jährigen deutlich an (> 10 % der Männer und > 8 % der Frauen).⁷ Die Krankenhauseinweisungen in den USA und Europa übersteigen in beiden Regionen 1 Million. Von diesen Krankenhauseinweisungen waren mehr als 90 % auf Symptome und Anzeichen einer Flüssigkeitsansammlung zurückzuführen.⁸ Die Sterblichkeits- und Rückübernahmequote in den Tagen bis Wochen nach der Entlassung bleiben weiterhin sehr hoch.⁹ Die Wiederaufnahmerate in den ersten

drei Monaten nach dem Krankenhausaufenthalt wegen AHI kann in den USA und in anderen Ländern 30% erreichen und jeder zweite Patient (50%) wird innerhalb von sechs Monaten wieder aufgenommen.⁶

2.1.3 Pathophysiologie

Die HI ist eine fortschreitende Krankheit. Jede akute Beeinträchtigung der Herzstruktur oder akute Veränderung infolge einer genetischen Mutation, einer Infiltration des Herzgewebes, einer Ischämie, einer Herzklappenerkrankung, einer Myokarditis oder einer akuten Myokardschädigung kann den Kompensationsmechanismus auslösen, der, sobald er nicht mehr ausreichend ist, zu einer Fehlanpassung führt.¹ Eine ADHI ist durch eine periphere Vasokonstriktion und eine erhöhte Vorlastübertragung auf das überlastete Herz gekennzeichnet.

Die Füllung des Ventrikels erfolgt physiologischerweise in zwei Phasen: einer frühen Phase, die von der myokardialen Relaxation abhängt, und einer späten Phase, die durch die Vorhofkontraktion und den atrioventrikulären Druckgradienten bestimmt wird. Darüber hinaus ist die Entspannung ein aktiver Prozess, der die Entfernung von zytoplasmatischem Kalzium über die Ca^{2+} -ATPase-Pumpe erfordert. Die enddiastolischen Eigenschaften des Herzens hängen auch vom enddiastolischen Residualvolumen, strukturellen Veränderungen und einer verzögerten ventrikulären Relaxation ab. Letztere wird wiederum durch die Bildung von ATP im Kardiomyozyten beeinflusst, die z.B. bei akuter schwerer Ischämie eingeschränkt sein kann. Eine beeinträchtigte Relaxation vermindert daher die frühe Ventrikelfüllung und führt zu einem Anstieg des Füllungsdrucks. Hohe Füllungsdrücke führen zu einem Anstieg der ventrikulären Wandspannung, der Dehnung und dem strukturellen Remodelling des Myokards und tragen somit zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Herzkontraktilität und einer systemischen Stauung bei.⁸

Im Anfangsstadium versuchen verschiedene Kompensationsmechanismen, die Herzleistung aufrechtzuerhalten und den systemischen Bedarf zu decken. Erstens spielen die mechanische Kompensationsmechanismen eine wichtige Rolle, wie z.B. die Vergrößerung des enddiastolischen Volumens mit der daraus resultierenden Dehnung der

Muskelfasern. Dieser Mechanismus erhöht die Kontraktionskraft aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus. Es gibt diesbezüglich Hinweise darauf, dass ein vorgeschädigter linker Ventrikel unter Belastung nicht mehr in der Lage ist, den Frank-Starling-Mechanismus effektiv zur Kontraktilitätssteigerung zu nutzen.^{10,11.}

Zu den extrakardialen Kompensationsmechanismen zählt die Aktivierung des sympathoadrenergen Systems sowie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und der Beta-adrenergen Rezeptoren durch die Freisetzung von Katecholaminen.¹² Eine verminderte kardiale Auswurfleistung stimuliert die Freisetzung von Adrenalin, Noradrenalin, Endothelin-1 (ET-1) und Vasopressin. Diese Mediatoren führen zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung der Nachlast. Die intrazelluläre Konzentration an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) steigt, was wiederum den zytosolischen Kalziumspiegel erhöht. Dies verstärkt zwar die Inotropie, verlängert allerdings die diastolische Relaxation. Die gestörte Kalziumhomöostase beeinträchtigt zudem die mitochondriale Energieproduktion und verschlechtert dadurch die myokardiale Funktion weiter.¹³

Die Kombination aus erhöhter Nachlast und gesteigerter myokardialer Kontraktilität bei gleichzeitig beeinträchtigter Relaxation führt zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzens. Dieses paradoxe Bedürfnis nach erhöhtem Herzzeitvolumen zur Deckung des Myokardbedarfs resultiert schließlich in Zellhypertrophie, Zelltod und Apoptose des Myokards.¹⁴ Der Verlust funktionsfähiger Myozyten verringert die Herzkontraktilität weiter und begünstigt eine unvollständige linksventrikuläre Entleerung.

Darüber hinaus führt die Aktivierung des RAAS-Systems zur Hyperinkretion von Aldosteron, was eine tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser zur Folge hat. Die myokardiale Dehnung führt gleichzeitig zur Freisetzung natriuretischer Peptide, insbesondere BNP aus den Kardiomyozyten. Diese wirken den vasokonstriktorisches

Effekten entgegen, fördern die Vasodilatation und Natriurese und hemmen das RAA-System und die sympathikoadrenerge Aktivierung.¹⁵

Mittel- und langfristig resultieren daraus strukturelle Veränderungen der Herzzammern (Remodelling).

Eine AHI geht nicht immer mit einer deutlich reduzierten kardialen Leistung einher.^{16,17}

Sofern die Herzleistung nicht so stark beeinträchtigt ist, dass es zu einem kardiogenen Schock kommt, ändert sich der Nierenblutfluss normalerweise nicht signifikant.¹⁷

Deshalb hat sich der Fokus tatsächlich auf den Druckgradienten verlagert: der renale Perfusionsdruck hängt vom arteriellen Zufluss und dem venösen Abfluss ab.^{17,18} Ein

erhöhter Nierenvenendruck reduziert diesen Gradient und damit die renale Durchblutung.

Das interstitielle Nierenödem kann auch den intratubulären Druck erhöhen, den transglomerulären Druckgradienten reduzieren und zur Verringerung der Nierenfunktion beitragen.¹⁹ Darüber hinaus können andere wichtige Manifestationen einer systemischen

Stauung (splanchnisch und intestinal) zu Darmödemen und Aszites führen. Der hierdurch gesteigerte intraabdominelle Druck kann die Nierenfunktion weiter beeinträchtigen,

etwas durch Kompression der Nierenvenen.²⁰

Eine Nierenminderdurchblutung wird die Freisetzung des antidiuretischen Hormons

(ADH) stimulieren, was die Natrium- und Wasserretention weiter verstärkt und so einen

Teufelskreis der Volumenüberlastung in Gang setzt.

2.1.4 Klinik der akuten Herzinsuffizienz

Unter AHI versteht man eine allmählich oder rasch verschlechternde Symptomatik einer HI aufgrund einer verschlechternden Lungen- oder Systemüberlastung.¹⁶ Wir

unterscheiden folgende klinische Phänotypen:

- Akutes Lungenödem (3% der Fälle), ein Bild, das durch eine sehr schnell einsetzende Lungenstauung gekennzeichnet ist, die sich mit Atemnot, Orthopnoe und Tachypnoe (>25 Atemzüge/min) und respiratorisches Versagen äußert.
- ADHI (50-70% der Fälle), verstanden als Verschlechterung einer CHI unter HI-Therapie, gekennzeichnet durch eine Kombination aus systemischer und/oder pulmonaler Stauung. Es entwickelt sich im Allgemein langsamer als der Phänotyp des akuten Lungenödems.
- Kardiogener Schock wird durch eine schwere Beeinträchtigung der Myokardleistung verursacht, die zu verminderter Herzleistung, Endorganhypoperfusion und Hypoxie führt.^{21,22} Dieser ist im Allgemein durch Hypotonie (systolische Blutdruckwerte unter 90 mmHg), Oligurie, marmoriertes Hautkolorit, Kaltschweißigkeit, Vigilanzminderung (klinische Zeichen der Kreislaufzentralisation) gekennzeichnet. Der Beginn erfolgt oft schnell. Ein normaler systemarterieller Blutdruck schließt einen kardiogenen Schock nicht aus. Die häufigsten Ursachen sind akuter Myokardinfarkt (MI), fulminante Myokarditis, Arrhythmien oder akute Valvulopathie. Es kann sich auch in einer langsamen, aber fortschreitenden Verschlechterung einer CHI äußern. Die Therapie sollte darauf abzielen, die Herzleistung durch Inotropika und in ausgewählten Fällen durch mechanische Kreislaufunterstützungsgeräte zu steigern.^{21,22}
- Isolierte akute Rechtsherzinsuffizienz, gekennzeichnet durch einen Anstieg des Füllungsdrucks auf der rechten Seite, jedoch nicht auf der linken Seite und daher durch eine systemische Stauung ohne Vorliegen einer Lungenstauung. Die isolierte akute Rechtsherzinsuffizienz kann aufgrund einer abrupten Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels (Lungenembolie, Hypoxie) oder einer

verringerten RV-Kontraktilität (Ischämie, Myokarditis, Postkardiotomie-Schock) auftreten.²³

2.1.5 Diagnostik

2.1.5.1 Klinische Zeichen

Zeichen einer HI können Rasselgeräusche bei einem Lungenödem, das Auftreten eines dritten oder vierten Herztons, eine gestaute Jugularvene, Leberstauung, ein positiver hepatojugulärer Reflux sowie periphere Ödeme sein. Rasselgeräusche oder ein S3-Galopp haben eine geringe Sensitivität für die Diagnose einer HI aber eine Spezifität von 90%. Bei symptomatischen Patienten mit HI mit jugularvenöser Distension, einem S3-Galopp (dritter Herzton) oder beidem ist das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen HI deutlich erhöht.²⁴

2.1.5.2 Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) ist Teil der grundlegenden Diagnostik, um einen akuten MI oder bedeutende tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen zu identifizieren, wie beispielsweise ventrikuläre Tachykardien, Vorhofflimmern oder schwere AV-Blockierungen.

2.1.5.3 Echokardiographie

Die kardiale Bildgebung ist eine grundlegende Untersuchung bei der Diagnose, Bestimmung der Ätiologie, Therapiesteuerung und Nachsorge von Patienten mit HI.¹ Die Echokardiographie bleibt die einfachste Methode zur Bestimmung der Pumpenfunktion, zur Identifizierung von Klappenproblemen und zur Beurteilung des Vorhandenseins eines Perikardergusses.

2.1.5.4 Röntgenuntersuchung des Thorax

Durch die Röntgenuntersuchung des Thorax werden Kardiomegalie, Infiltrate, pulmonalvenöse Stauungszeichen und Pleuraergüsse beurteilt.

2.1.5.5 Labor

Wichtige Laborwerte zu beobachten sind das Natrium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin, Troponin, Kreatinkinase (CK, CK-MB), PCR, TSH, T3 und T4, Lipidprofil, Glukose, Albumin, Leberenzyme, Gerinnungsstatus, B-natriuretisches Peptid (BNP, NT-proBNP) und eine Blutgasanalyse. Die Konzentrationen natriuretischer Peptide (NP) haben eine relevante diagnostische und prognostische Bedeutung, wobei eine Plasma-Konzentration des BNP < 35 pg/ml oder des NT-proBNP < 125 pg/mL die Diagnose einer HI unwahrscheinlich machen.^{1,25-27} Die Grenzwerte für die AHI liegen bei < 100 pg/ml für das BNP und < 300 pg/ml für das NT-pro-BNP (Abb.2).²⁹ Es ist jedoch zu beachten, dass es für einen erhöhten NP-Spiegel viele Ursachen sowohl kardiovaskuläre als auch nicht-kardiovaskuläre gibt. Dazu gehören Vorhofflimmern, höheres Alter, akute oder chronische Nierenerkrankungen (CKD). Umgekehrt können die Konzentrationen natriuretischer Peptide bei adipösen Patienten unverhältnismäßig niedrig sein. Niedrige Werte können ebenso bei einigen Patienten mit fortgeschrittener dekompensierter HI im Endstadium, plötzlich auftretendem Lungenödem oder rechtsseitiger HI beobachtet werden.

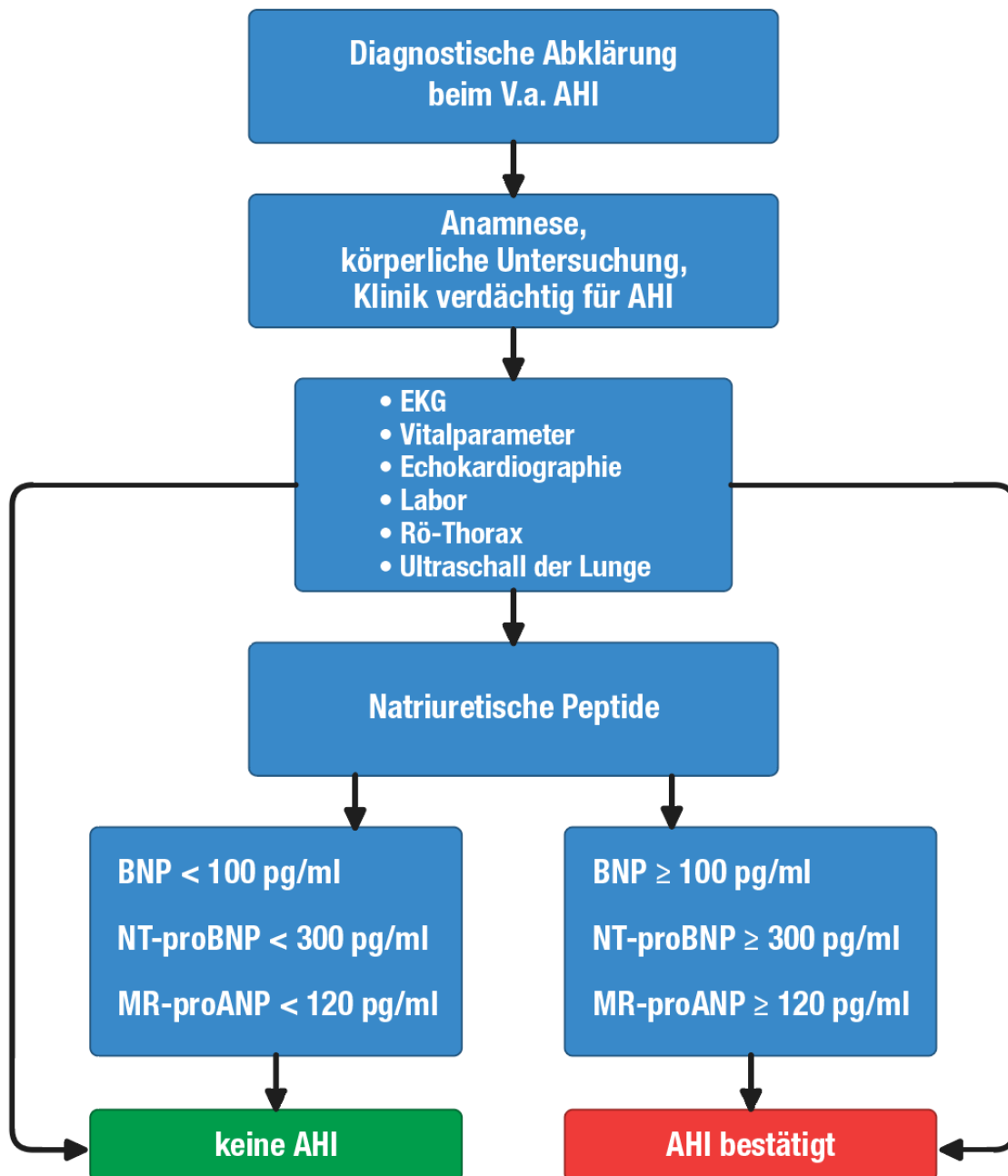


Abb.2 Diagnostischer Algorithmus der akuten Herzinsuffizienz.

(Modifiziert nach Theresa A. McDonagh et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 2021).¹

2.1.6 Ätiologie

Akute (30-40 %) oder chronische Myokardischämie (40-70 %), die eine systolische und/oder diastolische ventrikuläre Dysfunktion verursacht, arterielle Hypertonie (40-70 %), Anomalie des Herzrhythmus oder der Herzleitung (Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern 20–30 %), Anomalien der Klappen (Stenose, Regurgitation) (10 %), Kardiomyopathien (5–10 %), Endokarditiden und Perikarditiden oder eine Kombination dieser Veränderungen können ebenfalls eine HI auslösen.^{1,5}

2.1.7 Monitoring

Die Überwachung der Vitalparameter und des EKG sollte bei allen Patienten mit AHI durchgeführt werden. Eine invasive Messung mittels arteriösem Katheter ist für hämodynamisch instabile Patienten angezeigt. Das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters erleichtert die Verabreichung vasoaktiver Substanzen.

2.1.8 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Die AHI erfordert sofort eine aggressive Behandlung. Die verschiedene Präsentationsszenarien der AHI haben tatsächlich wichtige klinisch-therapeutische Implikationen. Darüber hinaus haben die verschiedenen Profile eine unterschiedliche prognostische Bedeutung mit unterschiedlichen Prozentsätzen der Krankenhaussterblichkeit. Eine AHI nach einem akuten Koronarsyndrom oder einer Infektion ist mit einer höheren kurzfristigen Mortalität verbunden als eine AHI bei VHF oder unkontrolliertem Bluthochdruck.² Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten, die wegen einer AHI ins Krankenhaus eingeliefert werden, beträgt 7 %. Patienten, die klinisch einen kardiogenen Schock erleiden, weisen die höchste Sterblichkeitsrate im Krankenhaus auf (bis zu 40-50%) im Vergleich zu lediglich 2–3 % bei HI auf hypertensiver Basis.³⁰ Die Identifizierung ausgeprägter Entitäten hilft uns, unsere

Behandlungsbemühungen richtiger auszurichten und auf zugrunde liegende Erkrankungen und auslösende Faktoren abzu zielen.³¹ Bei der Therapie handelt es sich um eine Therapie in Abhängigkeit von der auslösenden Ursache und um eine unterstützende Therapie zur Symptomkontrolle.

2.1.8.1 Ursachenorientierte Therapie

Das Setting und die spezifische Ätiologie der HI können ein wichtiges Merkmal sein, das spezifische Therapieansätze bestimmt.^{4,8} ACS ist einer der Hauptauslöser. Zu der Therapie gehört die invasive Diagnostik und Revaskularisation aber auch die Behandlung nebenbei einer potenziellen asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion oder symptomatischer HI.^{4,31} Andere wichtige auslösende Faktoren sind Arrhythmien, Herzklappenursachen, ein hypertensiver Notfall, Lungenembolie, Infektionen, Myokarditis und Tamponade (Abb.3). AHI, die durch ACS ausgelöst wird, ist mit einer höheren kurzfristigen Mortalität verbunden als AHI, die durch VHF oder unkontrollierten Bluthochdruck ausgelöst wird.^{8,32}

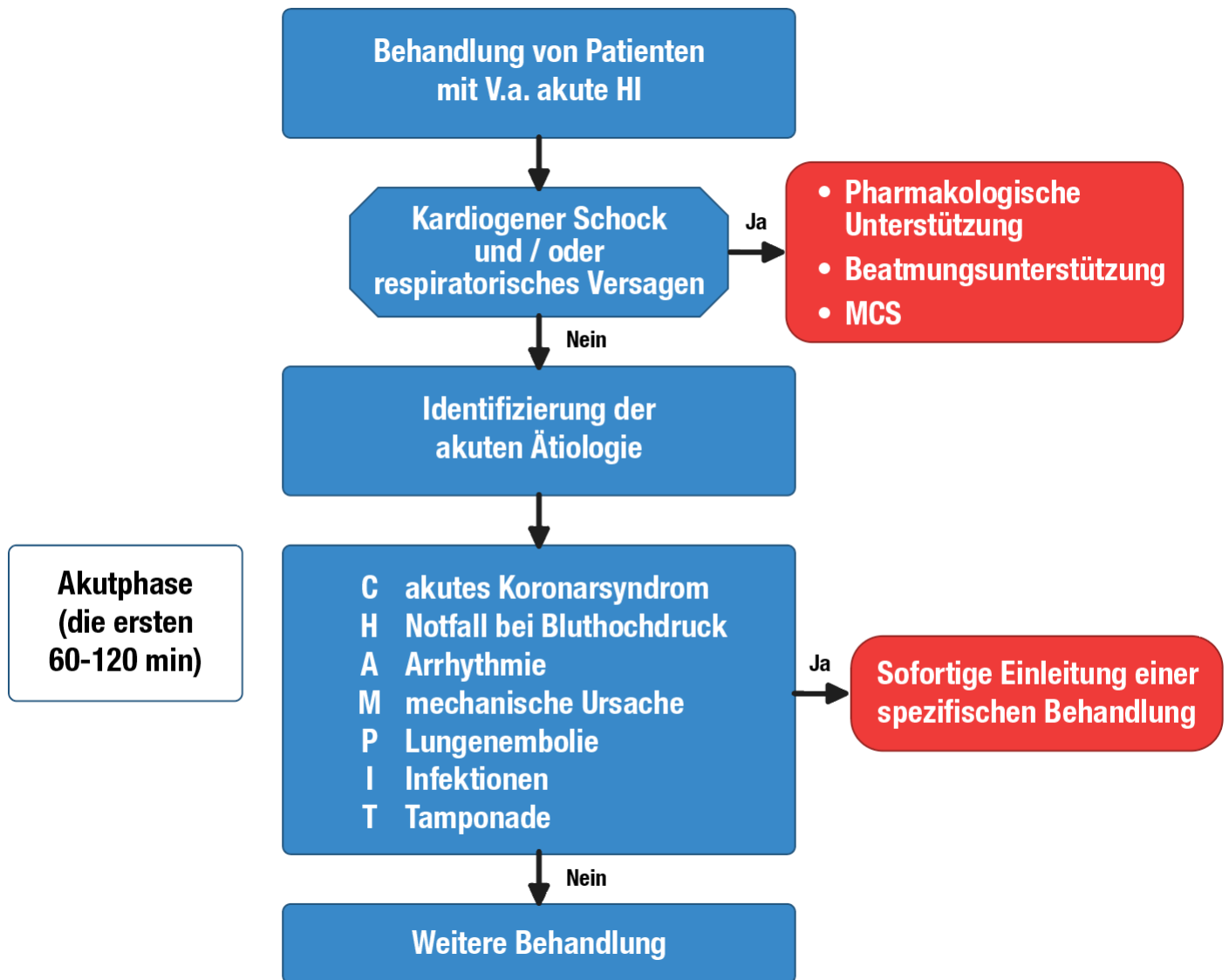


Abb.3 Behandlung von Patienten mit V.a. akute Herzinsuffizienz (Modifiziert nach Theresa A. McDonagh et al., ESC-Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, 2021).¹

2.1.8.2 Symptomorientierte Therapie

2.1.8.2.1 Sauerstoffgabe, nicht invasive/ invasive Beatmung

Bei Patienten mit Medikamenten und einem $\text{SpO}_2 < 90\%$ oder einem $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$ sollte eine Sauerstoff-Therapie eingeleitet werden.^{1,3} Während der Sauerstoff-Therapie sollte regelmäßig eine Blutgasanalyse durchgeführt werden. Bei Patienten mit Atemnot (Atemfrequenz > 25 Atemzüge/min, $\text{SpO}_2 < 90\%$) sollte so bald wie möglich mit der nicht-invasiven Beatmung begonnen werden, um den Gasaustausch zu verbessern und die Rate der endotrachealen Intubation zu reduzieren (Empfehlungsgrad IIa, Evidenz B). Die frühzeitige Einleitung der NIV-Therapie hat eine Verbesserung der Dyspnoe und eine Reduktion der Endotrachealintubationsrate sowie der Sterblichkeit gezeigt.^{1,3,33} Eine invasive Beatmung ist indiziert bei Zeichen einer respiratorischen Erschöpfung, beim manifesten kardiogenen Schock sowie bei Patienten mit eingeschränkter Vigilanz.¹ Die NIV ist hingegen kontraindiziert bei Atemstillstand, bei fehlender Wachheit oder im Falle einer relevanten hämodynamischen Instabilität.³

2.1.8.2.2 Analgosedierung

Zu der Behandlung von Dyspnoe, Angst und Unruhe können bei Bedarf Morphin oder Morphinderivate eingesetzt werden.¹ Der feste Einsatz dieser Medikamente ist jedoch nicht indiziert. Morphinkonsum ist mit einer höheren Rate an mechanischer Beatmung, Intensivstationseinweisungen und Todesfällen verbunden.³⁴

2.1.8.2.3 Diuretika

Grundlage der Behandlung ist die diuretische Therapie.¹ Die Wirkung einer Behandlungsstrategie mit Torasemid im Vergleich zu Furosemid auf die Langzeitmortalität, Krankenhausaufenthalte und das Patienten-Outcome in Rahmen einer HI wurde im TRANSFORM-Trial untersucht. Dabei zeigte sich, dass Torasemid im Vergleich zu Furosemid keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität über 12 Monate bewirkte.³⁵

Die Initialtherapie sollte mit einer anfänglichen intravenösen Dosis von Furosemid oder einer äquivalenten Dosis von Torasemid begonnen werden, die dem Doppelten, der vor der Aufnahme eingenommenen täglichen oralen Diuretikadosis entspricht. Falls der Patient keine oralen Diuretika in der Vormedikation erhält, kann eine Initialdosis von 20-40 mg Furosemid oder ein Bolus von 10-20 mg Torasemid i.v. verabreicht werden.³⁶

Das Ansprechen auf eine Diuretikatherapie sollte unmittelbar nach Therapiebeginn überprüft werden. Dies kann durch die Messung des Natriumgehalts im Urin nach 2 bis 6 Stunden und/oder die stündliche Erfassung der Urinausscheidung erfolgen. Ein zufriedenstellendes Ansprechen ist anzunehmen bei einem Natriumgehalt im Urin von > 50–70 mEq/l nach 2 Stunden und/oder eine Urinausscheidung von > 100–150 ml/h während der ersten 6 Stunden.^{36,37} Die Therapie sollte unter sorgfältiger Überwachung von Symptomen und klinischen Zeichen, Flüssigkeitsbilanz und Körpergewicht erfolgen. Bei unzureichender Wirkung, definiert als Diurese von < 100 ml/h trotz Verdopplung der Dosis des Schleifendiuretikums, sollte die Diuretika-Therapie intensiviert werden. Gegebenenfalls kann ein zusätzliches Diuretikum mit einem anderen Wirkansatz im Nephron, wie z. B. ein Thiazid, Metolazon oder Acetazolamid, hinzugefügt werden.^{2,38} Diese Kombination erfordert jedoch eine engmaschige Kontrolle der Serumelektrolyte und der Nierenfunktion. Die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid im Vergleich zu

Placebo in Patienten mit dekompensierter HI unter Furosemid-Therapie zeigte im CLOROTIC-Trial Vorteile hinsichtlich des primären Endpunkts der Gewichtsreduktion nach 72 Stunden. Hinsichtlich der Dyspnoe bestand jedoch kein relevanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Placebogruppe.³⁹ Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid zur Standardtherapie mit intravenösen Schleifendiuretika zu einer höheren Rate erfolgreicher Rekompensation und einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes führte. Hinsichtlich der Mortalität ergab sich jedoch kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der Therapie-Gruppe und Placebo-Gruppe (ADVOR-Trial).⁴⁰

2.1.8.2.4 Vasodilatoren

Bei Patienten mit systolischem Blutdruck >110 mmHg und mit Lungenödem, das durch eine hohe Nachlast oder Flüssigkeitsverteilung in der Lunge verursacht wird, können Intravenöse Vasodilatoren, nämlich Nitrate oder Nitroprussid, in Betracht gezogen werden. Durch die venöse und arterielle Vasodilatation führen die Nitrate zur Reduzierung der Stauung, der Nachlast und Steigerung der Herzleistung mit einer daraus resultierenden Linderung der Symptome. Nitrate wirken hauptsächlich auf periphere Venen, wohingegen Nitroprussid eher ein ausgewogener arterieller und venöser Dilator ist.^{41,42} Sie können mit niedrigen Dosen begonnen werden und dann erhöht werden, um eine klinische Verbesserung und eine Blutdruckkontrolle zu erreichen.

Es konnte gezeigt werden, dass intravenöse Vasodilatoren bei Patienten, deren akutes Lungenödem durch eine erhöhte Nachlast und Flüssigkeitsumverteilung in die Lunge, bei fehlender oder nur minimaler Volumenüberladung, verursacht wird, wirksamer sein können als Diuretika.^{43,44} Beim Vergleichen aktueller randomisierter Studien zeigt sich jedoch, dass der Einsatz intravenöser Vasodilatoren im Vergleich zu hochdosierten Diuretika keinen signifikanten Vorteil bringt.⁴⁵ Daher gibt es keine Empfehlung

zugunsten einer Therapie, die primär auf Vasodilatoren basiert, gegenüber einer Diuretikatherapie.

2.1.8.2.5 Positiv inotrope Substanzen

Für die Behandlung von Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen und Hypotonie werden weiterhin Inotropika benötigt. Die Indikation besteht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion, reduziertem Herzzeitvolumen und niedrigem systolischen Blutdruck (z. B. < 90 mmHg), was zu einer unzureichenden Perfusion lebenswichtiger Organe führt. Allerdings ist die Anwendung dieser Medikamenten mit Vorsicht zu beachten, beginnend mit niedrigen Dosen und deren Auftitrierung unter engmaschiger Überwachung.^{46,47} Insbesondere Inotropika mit adrenergem Wirkmechanismus können Sinustachykardie auslösen, die ventrikuläre Frequenz bei Patienten mit VHF erhöhen, myokardiale Ischämie und Arrhythmien verursachen und dadurch die Mortalität steigern.^{46,47} Bei Patienten unter laufender Betablocker-Therapie sollte die Wahl des Inotropikums sorgfältig abgewogen werden. Levosimendan oder Phosphodiesterase-III-Inhibitoren können gegenüber Dobutamin bevorzugt werden, da ihre Wirkung unabhängig von β -adrenergen Rezeptoren erfolgt. Einschränkungen in der Anwendung von Typ-3-Phosphodiesterase-Inhibitoren oder Levosimendan sind mit der übermäßigen peripheren Vasodilatation und der daraus resultierenden Hypotonie verbunden, insbesondere bei der Verabreichung in hohen Dosen und/oder zu Beginn mit einer Bolusdosis.⁴⁸

2.1.8.2.6 Vasopressoren

Bei Patienten mit kardiogenem Schock kann eine Therapie mit Vasopressoren, bevorzugt Noradrenalin, berücksichtigt werden, um durch die periphere arterielle Vasokonstriktion die Durchblutung lebenswichtiger Organe zu steigern. Diese Wirkung geht jedoch mit einer Erhöhung der linksventikulären Nachlast einher. Daher kann insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HI und kardiogenem Schock eine Kombination aus Noradrenalin und inotropen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden.¹

Im Gegensatz zu Dobutamin, Dopamin und Adrenalin hat Noradrenalin den Vorteil, die Herzleistung zu verbessern, ohne die Herzfrequenz wesentlich zu erhöhen. Dadurch kann der Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs begrenzt werden und möglicherweise das Risiko einer myokardialen Ischämie sowie durch vasoaktive Substanzen bedingten Organschäden reduziert werden.^{49,50} Zudem zeigte eine Studie mit einer großen Kohorte von 2583 Patienten, dass der Einsatz von Adrenalin zur hämodynamischen Behandlung von Patienten in kardiogenem Schock mit einem dreifach erhöhten Sterberisiko assoziiert war.⁵¹

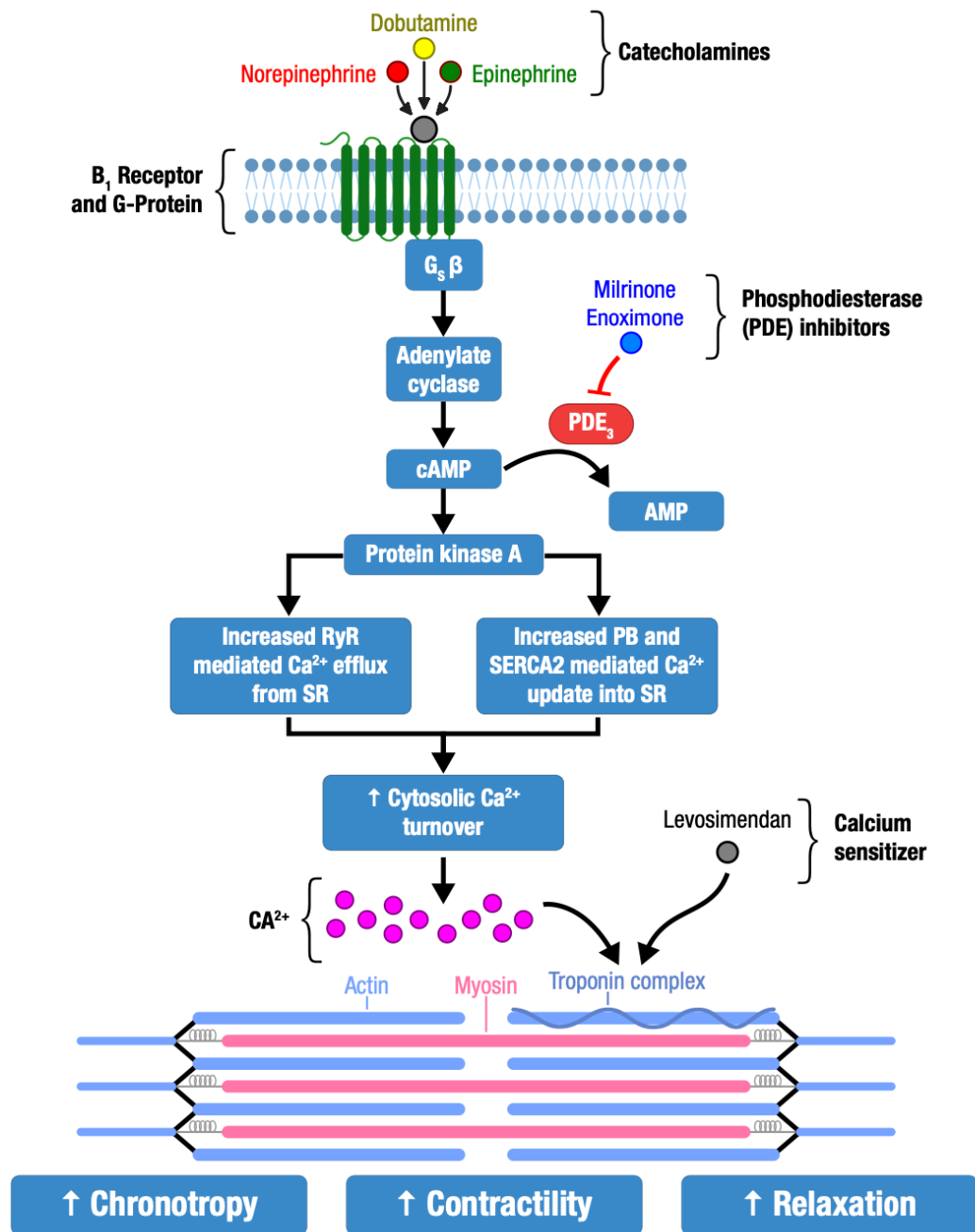


Abb.4 Darstellung der intrazellulären Signalkaskade nach Aktivierung des G-Protein-gekoppelten β_1 -adrenergen Rezeptors im Herzgewebe (Modifiziert nach Jason E. Bloom et al., «State of Shock: Contemporary Vasopressor and Inotrope Use in Cardiogenic Shock», *Journal of the American Heart Association*).⁵²

2.1.8.2.7 Mechanische Kreislaufunterstützung

Bei Patienten im refraktären kardiogenen Schock kann eine kurzfristige mechanische Kreislaufunterstützung erforderlich sein, um die hämodynamische Situation zu verbessern und die Perfusion lebenswichtiger Organe aufrechtzuerhalten. Je nach Situation kann dies als Bridge To Recovery (BTR), Bridge To Destination (BTD) oder Bridge To Bridge (BTB) verwendet werden.¹

Die Anzahl prospektiver, randomisierter Studien zu diesem Thema sind bisher sehr begrenzt.

Die Studie „Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II“ (IABP-SHOCK-II) zeigte keinen Unterschied in der 30-Tage- sowie der Langzeitmortalität zwischen intraaortaler Ballonpumpe (IABP) und einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) bei Patienten mit kardiogenem Schock nach akutem MI, die sich einer frühen Revaskularisierung unterzogen.⁵³ In diesem Zusammenhang wird der Einsatz der IABP bei kardiogenem Schock, insbesondere wenn dieser nicht durch ein ACS bedingt ist und nicht auf eine medikamentöse Therapie anspricht, in Betracht gezogen werden, beispielweise in Rahmen einer BTD-, BTR- oder BTB-Strategie.

In der IMPRESS-in-Severe-SCHOCK trial wurden 48 Patienten mit kardiogenem Schock randomisiert entweder mit einer Microaxialpumpe (Impella-CP-Pumpe) oder einer IAPB-Therapie behandelt. Es zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt der Gesamtmortalität nach 30 Tagen.⁵⁴ In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem MI, die mit einer Impella behandelt wurden und mit 237 Patienten aus der IABP-SHOCK II-Studie verglichen wurden, war der Einsatz einer Impella-Therapie ebenfalls nicht mit einer geringeren 30-Tage-Mortalität assoziiert im Vergleich zur IABP oder alleiniger medikamentöser Therapie.⁵⁵

Im April 2024 wurden in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Studie 360 Patienten mit STEMI und kardiogenem Schock entweder einer Impella-CP-Pumpe plus Standardbehandlung oder nur Standardbehandlung zugewiesen. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität nach 180 Tagen. Der routinemäßige Einsatz einer Mikroaxialpumpe in Kombination mit der Standardtherapie führte zu einem geringeren Sterberisiko nach 180 Tagen im Vergleich zur Standardbehandlung allein.⁵⁶

Ergebnisdaten zum Einsatz der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) bei kardiogenem Schock sind bisher begrenzt. Eine Metaanalyse, die ausschließlich prospektive und retrospektive Kohortenstudien einschloss, zeigte jedoch einen signifikanten Überlebensvorteil durch den Einsatz der VA-ECMO.⁵⁷

In einer multizentrischen klinischen Studie wurden Patienten mit akutem MI und Kardiogenem Schock, bei denen eine Revaskularisierung geplant war, untersucht. Das Risiko eines Todes aus jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen war bei Patienten, die eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECLS) erhielten, nicht geringer als bei jenen, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden.⁵⁸ Auch in der ECMO-CS Randomized Clinical Trial wurde kein Unterschied hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität und der klinischen Endpunkte zwischen einer sofortigen und einer verzögerten Anlage einer VA-ECMO bei Patienten mit schwerem oder rasch progredientem kardiogenem Schock festgestellt.⁵⁹

Zusammenfassend sind weitere Daten aus randomisierten klinischen Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen ECMO-Systeme, die Indikationen sowie den optimalen Zeitpunkt für deren Einsatz zu bewerten.

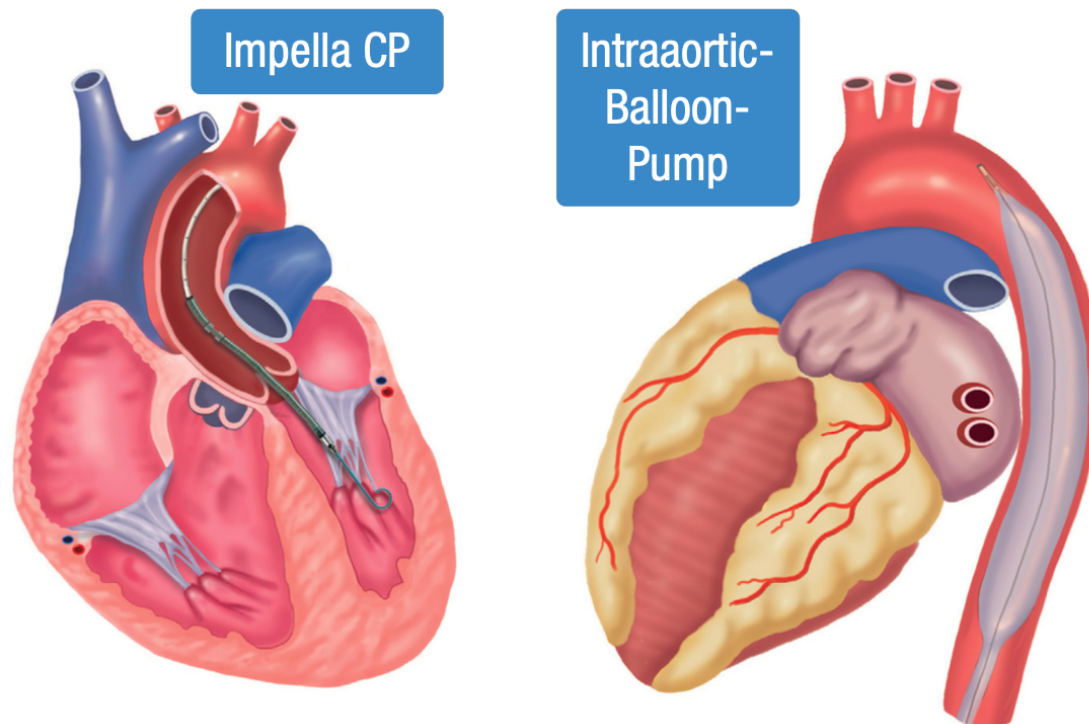


Abb.5 Mechanische Kreislaufunterstützung (Modifiziert nach Ouweneel D.M. et al., *J Am Coll Cardiol.* 2017).⁵⁴

2.1.9 Orale Herzinsuffizienz-Therapie

2.1.9.1 Betablocker

Die ESC-Leitlinien zur HI betonen, dass eine Betablocker-Therapie in einer ADHI mit Zeichen einer Hypoperfusion oder pulmonalen Stauung nicht neu begonnen werden sollten.¹ Bei stabilisierten Patienten kann eine Einführung von Betablockern jedoch sicher und prognostisch günstig sein.

Bei Patienten, die aufgrund einer ADHI ins Krankenhaus eingeliefert werden, kann eine Dosisreduktion von Betablockern erforderlich sein und in schweren Situationen kann ein vorübergehendes Absetzen in Betracht gezogen werden. In diesem Zusammenhang wurde über akute Verschlechterungen der HI als Nebenwirkung zu Beginn der Betablocker-Therapie oder nach Dosiserhöhungen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz berichtet.⁶⁰ Des Weiteren kann die negative inotrope Wirkung der Betablocker-Therapie in Patienten mit AHI schädlich sein: sie kann zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks führen sowie zu einem Anstieg der BNP-Plasmaspiegel nach der ersten Gabe bei Patienten mit HI.⁶¹ Allerdings wird in einer prospektiven Studie von Sinardja CWD et al. gezeigt, dass die Initiierung einer Betablocker-Therapie bei AHI-Patienten mit Vorteilen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verbunden sein kann, da die kombinierten Endpunkte aus Gesamtmortalität im Krankenhaus, Entlassungsmortalität und Rehospitalisierung reduziert werden können.⁶² Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass unter sorgfältiger Patientenselektion eine frühe Therapie potenziell sicher und vorteilhaft sein kann.

2.1.9.2 Natrium-Glukose-Co-Transporter 2-Hemmer

Die Einleitung einer Therapie mit Natrium-Glucose-Cotransporter-2-Hemmern (SGLTi) hat verschiedenen Vorteilen gezeigt. Bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit akuter hypervolämischer HI war Dapagliflozin mit Anzeichen einer

verstärkten Diurese verbunden, auch wenn keine statistisch signifikante Reduktion im Hinblick auf die gewichtsbasierten diuretischen Effekte beobachtet wurde.⁶³

Des Weiteren zeigen Daten, dass die zusätzliche Gabe von Empagliflozin zur Standardtherapie bei hospitalisierten Patienten mit AHI gut verträglich war und einen ähnlichen klinischen Nutzen wie bei Patienten mit ADHI aufwies. Tatsächlich zeigte die EMPA-RESPONSE-AHF-Studie, dass Empagliflozin neben einer positiven Auswirkung auf die Diurese auch den kombinierten Endpunkt aus Verschlechterung der HI, erneuter Krankenhauseinweisung wegen HI oder Tod nach 60 Tagen signifikant reduzierte.^{64,65} Daher sollte Empagliflozin als wirksame Behandlungsoption bei hospitalisierten Patienten mit sowohl AHI als auch ADHI in Betracht gezogen werden.⁶⁵

Grundsätzlich senken die SGLT2i das Risiko eines Krankenhausaufenthalts wegen HI sowie die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit CHI unabhängig von der Ejektionsfraktion und unabhängig vom Vorliegen eines DM.^{66,67,68}

2.1.9.3 ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist

Eine große Studie aus dem Get with the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF)-Register mit 16.052 Patienten zeigte, dass eine vor Entlassung eingeleitete Therapie mit einem Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker (AT1-Rezeptorantagonist) während eines Krankenhausaufenthalts wegen AHI nach einem Jahr mit niedrigeren Mortalitäts- und Wiederaufnahmeraten assoziiert war.⁶⁹ Eine andere Beobachtungskohorte von HI-Patienten ergab, dass Personen, bei denen eine Therapie mit ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist eingeleitet wurde, innerhalb von 30 Tagen eine geringere Gesamtmortalität sowie eine niedrigere Wiederaufnahmerate aus allen Gründen aufwiesen.⁷⁰ Bei hypovolämischen Patienten sollten die Anwendung dieser Medikamente mit Vorsicht erfolgen, da die RAAS-Aktivierung in diesem Zusammenhang entsprechend hoch ist. Eine zusätzliche

Hemmung durch ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonist kann zu einer übermäßigen Senkung des Blutdrucks und einer Verschlimmerung eines prärenalen Zustands führen.

2.1.9.4 Angiotensin-Rezeptor-Nephrilisin-Inhibitor

Bei Patienten mit HFrEF, die wegen ADHI ins Krankenhaus eingeliefert wurden, führte die Einleitung einer Therapie mit Sacubitril-Valsartan zu einer stärkeren Senkung der NT-proBNP-Konzentration im Vergleich zur Therapie mit Enalapril (PIONEER-HF-Trial).⁷¹ In der PARADIGM-HF-Studie zeigte sich, dass die Verwendung von Sacubitril-Valsartan im Vergleich zu Enalapril das Risiko für kardiovaskulären Tod oder Krankenhausaufenthalt aufgrund einer HI bei dieser Patientengruppe signifikant senkte.⁷²

2.1.9.5 Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten

Die Vorteile bzgl. einer Therapie mit Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) in Patienten mit AHI sind noch unklar und die verfügbaren Daten teils widersprüchlich.

Die Verwendung von MRA bei der Entlassung nach einem Krankenhausaufenthalt wegen AHI ist mit einem geringeren Risiko einer Krankenhauseinweisung aufgrund einer HI assoziiert, allerdings werden die Gesamtmortalität und die Gesamteinweisungsrate davon nicht statistisch signifikant beeinflusst. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verwendung von MRA mit einem minimalen, wenn überhaupt, klinischen Vorteil verbunden sein könnte.⁷³ In der ATHENA-HF-Studie konnte die Einleitung einer hochdosierten Therapie mit Spironolacton bei Patienten mit AHI keinen Vorteil bezüglich Veränderungen des NT-proBNP-Spiegels, der Urinausscheidung, der Gewichtsveränderung, der Symptome oder des Stauungsscores zeigen.⁷⁴ Demgegenüber zeigte eine kleine Pilotstudie, dass die Verwendung von Spironolacton bei diuretikaresistenten Patienten mit AHI mit einem signifikanten Gewichtsverlust und einer Verbesserung der Symptomatik einherging, ohne eine damit verbundene Verschlechterung der Elektrolyt- oder Nierenfunktionsparameter.⁷⁵

Zusammenfassend werden weitere Studien benötigt, um jene Patientengruppen zu identifizieren, die von einer MRA-Behandlung profitieren könnten. Ein Therapiebeginn oder die Wiederaufnahme der Behandlung wird sowieso nach klinischer Stabilisierung empfohlen.

2.1.9.6 Vericiguat

Bei Patienten mit CHI und reduzierter EF ($< 45\%$), deren Symptome sich verschlechtert hatten und die deshalb einen Krankenhausaufenthalt oder eine dringende Behandlung erforderten, war die Inzidenz des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Krankenhausaufenthalt aufgrund einer HI unter Vericiguat niedriger als unter Placebo.⁷⁶

2.1.9.7 Optimierung der Therapie bei akuter Herzinsuffizienz

Grundsätzlich sollte bei Patienten, die wegen AHI hospitalisiert werden, eine rasche Optimierung und Auftitrierung der leitliniengerechten medikamentösen Therapie angestrebt werden. Der STRONG-HF Trial konnte zeigen, dass eine schnelle und engmaschig überwachte Auftitrierung der HI-Therapie bei Patienten mit AHI unabhängig von der initialen Ejektionsfraktion oder NT-proBNP-Konzentration zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome sowie einer Reduktion des Sterberisikos und der Rehospitalisierungen innerhalb von 180 Tagen führte.⁷⁷

2.2 Das Auge

2.2.1 Die Struktur

Der Augapfel befindet sich in der Augenhöhle. Die äußere Hülle des Augapfels besteht aus einer weißlichen, widerstandsfähigen Membran namens Sklera. Den vorderen, durchsichtigen Teil der äußeren Augenhülle stellt die Hornhaut (Cornea) dar. Sie besteht aus einem Epithel, einer dicken Faserschicht aus Bindegewebe und extrazellulärer Matrix, einer homogenen elastischen Zwischenschicht sowie einer inneren Schicht aus Endothelzellen. Die Hornhaut hat die Aufgabe, das Auge vor Keimen, Staub und schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen. Sie filtert auch ultraviolettes Licht aus den Sonnenstrahlen und hilft außerdem zur Fokussierung der Lichtstrahlen auf die Netzhaut. Die Eigenschaften der Hornhaut (hohe Lichtdurchlässigkeit, die Fähigkeit das Licht bei minimaler Streuung zu brechen usw.) tragen zur Bildung eines erkennbaren Bildes bei. Hornhaut und Lederhaut bilden die Faserschicht des Auges. Das Kammerwasser befindet sich zwischen Hornhaut und Linse. Es besteht aus dem Flimmerepithel des Ziliarkörpers, das sich in der hinteren Kammer befindet. Der kontinuierliche Zu- und Abfluss des Kammerwassers in das Auge reguliert den intraokularen Druck, sodass das Auge seine optischen Eigenschaften beibehalten kann. Gleichzeitig versorgt das Kammerwasser die avaskulären Strukturen des vorderen Augenabschnitts mit Nährstoffen und Sauerstoff und entfernt Stoffwechselprodukte. Pupille und Iris regulieren die Menge des einfallenden Lichts. Die Iris besteht aus einer pigmentierten Zellschicht, deren Durchmesser durch den Musculus sphincter pupillae (Schließmuskel) und den Musculus dilatator pupillae (Weitsteller) angepasst werden kann. Dadurch lässt sich die Lichtmenge, die auf die Netzhaut trifft, flexibel anpassen. Die Linse (Lens cristallina) zeichnet sich durch ein Epithel aus, das eine Faserschicht bedeckt. Der hohe Brechungsindex der Linse, der sogar über dem der Hornhaut liegt, ermöglicht die

Fokussierung der Bilder. Über den Zonulafaserapparat des Ziliarkörpers kann im Rahmen der Akkommodation ihre Krümmung verändert werden und so die Brechkraft an unterschiedliche Entfernungen angepasst werden. Der Glaskörper (Corpus vitreum) ist eine gelartige, transparente Substanz, die den Raum zwischen der hinteren Linsenfläche und der Netzhaut ausfüllt. Der Glaskörper hat eine Schutzfunktion, bietet strukturelle Unterstützung für die Linse und fördert die Nährstoffverteilung. Zudem handelt es sich um eine Struktur, durch die das von der Linse und der Hornhaut gebrochene Licht zur Netzhaut weitergeleitet wird.

Die Aderhaut (Choroidea) ist eine hohle kugelförmige Membran, die sich bis in die hinteren zwei Drittel des Augapfels erstreckt. Die Aderhaut enthält ein dichtes Netzwerk von Blutgefäßen, das aus der Arteria ophtalmica hervorgeht. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, Sauerstoff und andere Nährstoffe zur Netzhaut zu transportieren. Gemeinsam mit dem retinalen Pigmentepithel sorgt sie durch ihre pigmentierten Zellen für die Absorption überschüssiger Lichtstrahlen und verhindert störende Reflexionen im Augeninneren. Die Iris, Ziliarkörper und Aderhaut bilden die Gefäßschicht des Auges, die mittlere Augenhaut, auch Uvea genannt.⁷⁸

2.2.2 Die Netzhaut

Die Netzhaut (Retina) ist die innerste der drei Schichten, aus denen die Wand des Augapfels besteht. Sie lässt sich in mehrere Schichten unterteilen. Die äußerste Schicht ist die Photorezeptorschicht, die mit dem retinalen Pigmentepithel in Kontakt steht. Das retinale Pigmentepithel liegt zwischen Retina und Aderhaut und spielt eine zentrale Rolle für die Funktion der Photorezeptoren, die die vertikale Signalübertragung innerhalb der Netzhaut ermöglichen. Die inneren Schichten der Netzhaut grenzen an den Glaskörper und bilden die sogenannte neuronale Netzhaut (sensorische Netzhaut). In der Photorezeptorschicht befinden sich zwei Typen lichtempfindlicher Zellen: Zapfen (für

das Sehen bei Tageslicht und Farbwahrnehmung) und Stäbchen (für das Sehen bei schwachem Licht). Diese Zellen sind für den Empfang und die Umwandlung von Lichtphotonen in elektrochemische Impulse verantwortlich.

Die Netzhaut besteht aus zehn histologischen Schichten. Die Zellkerne der Photorezeptoren befinden sich in der äußeren Körnerschicht (Stratum nucleare externum). Dort bilden sie in der äußeren plexiformen Schicht (erste synaptische Schicht) Synapsen mit den Dendriten der Bipolarzellen. In der darunterliegenden inneren Körnerschicht (Stratum nucleare internum) liegen die Zellkerne von Bipolar-, Horizontal- und Amakrinzellen. Diese kommunizieren in der inneren plexiformen Schicht (zweite synaptische Schicht) mit den Ganglienzellen, deren Zellkörper in der Ganglienzellschicht zu finden sind. Die Dendriten der Ganglienzellen erstrecken sich in die innere plexiforme Schicht, während ihre Axone in der Nervenfaserschicht gebündelt den Sehnerv (Nervus opticus) bilden.⁷⁸

Die inneren Schichten der Netzhaut werden von Kapillaren der zentralen Netzhautarterie, (ein Ast der Arteria ophtalmica) versorgt, während die äußeren Schichten grundsätzlich nicht vaskularisiert sind und Sauerstoff und Nährstoffe aus der Aderhaut erhalten.^{79,80} Der oberflächliche Kapillarplexus versorgt die Ganglienzellschicht, während der tiefe Kapillarplexus den inneren Kernplexus vaskularisiert. Die äußere Netzhaut bleibt avaskularisiert.^{81,82} Innerhalb der Fovea gibt es einen Bereich ohne retinale Blutgefäße, der als foveale avaskuläre Zone (FAZ) bekannt ist. Aufgrund ihrer gemeinsamen embryologischen Herkunft, ihrer Größe und ihrer physiologischen Eigenschaften gelten die Gefäße des Augenhintergrunds als repräsentatives Modell für mikrovaskuläre pathologische Prozesse, die die Koronararterien betreffen.^{80,82,83,84}

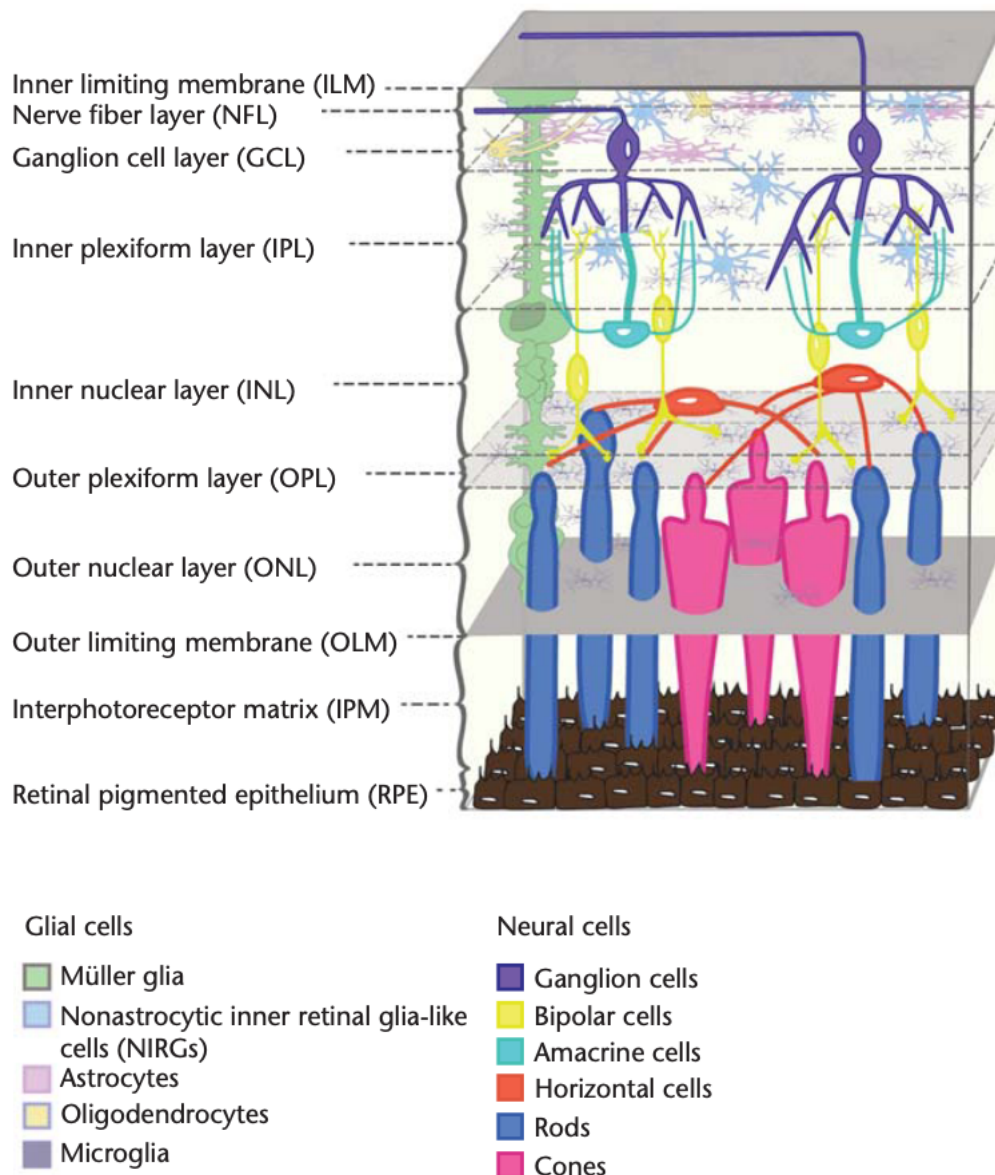


Abb.6 Struktur der Netzhaut mit Neuronen und unterstützenden Gliazellen (modifiziert nach Jie Zhu et al., «*Eye Anatomy*», 2012).⁷⁸

2.2.3 Diagnostische Methode in der Netzhaut

Bei der Fundoskopie handelt es sich um eine Untersuchung, die es uns ermöglicht, die im hinteren Teil des Auges befindlichen Strukturen, also Glaskörper, Netzhaut und Sehnervenpapille, mit dem Ophthalmoskop zu analysieren. Es ist Teil der augenärztlichen Routineuntersuchungen. Typischerweise werden vor der Untersuchung mydriatische Augentropfen verabreicht, um eine bessere Sicht auf die inneren Strukturen

zu erhalten. Der Ultraschall ist eine Methode, bei der durch das Echo, der von einer Sonde ausgesandten Ultraschallwellen, anatomische Bilder der inneren Augenstrukturen erzeugt werden. Ziel ist die Beurteilung einiger Pathologien, die Strukturen wie den Sehnerv, den Glaskörper, die Linse, die Netzhaut usw. betreffen können. Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht durch die intravenöse Injektion eines Farbstoffs, die Fluoreszein, die Darstellung der Netzhautgefäße, um Erkrankungen der Makula sowie Veränderungen an Sehnerv und Netzhautgefäßen zu diagnostizieren. Seit der Einführung der optischen Kohärenztomographie wird die Fluoreszenzangiographie bei Makulopathologien immer seltener eingesetzt.

2.2.4 Optische Kohärenztomographie

Die OCT ist eine Methode, die auf dem Prinzip der niederkohärenten Interferometrie basiert. Sie erzeugt Schnittbilder, indem sie die Amplitude und Laufzeitverzögerung von reflektiertem oder rückgestreutem Licht interferometrisch misst. Dadurch lässt sich die Tiefe einer bestimmten Gewebestruktur sowie deren Reflexions- bzw. Streuverhalten erfassen.⁸⁵

Daher ähnelt dem das Prinzip von Ultraschall, wobei die Wellen jedoch akustischer Natur sind. Die OCT bietet jedoch eine deutlich höhere axiale Auflösung – mit modernen Geräten liegt diese bei etwa 10 µm – was eine wesentlich detailliertere Darstellung erlaubt. Auf diese Weise können beispielsweise die einzelnen Schichten der Netzhaut mit sehr hoher axialer Auflösung dargestellt und dreidimensional rekonstruiert werden. Die SD-OCT steigert die axiale Auflösung um das Zwei- bis Dreifache und die Scangeschwindigkeit um das 60- bis 110-Fache im Vergleich zur Zeitdomänen-OCT (TD-OCT). SD-OCT ermöglicht neuartiges Scannen, dichtere Abtastungen und dreidimensionale Bildgebung.⁸⁶

2.2.5 Optische Kohärenztomographie-Angiographie

Die OCT-A ist eine funktionelle Erweiterung der strukturellen OCT. Sie basiert auf der Durchführung wiederholter B-Scans an derselben Stelle, um Bewegungskontraste zu erfassen und damit das Gefäßsystem sichtbar zu machen. Das zugrunde liegende Prinzip ist das folgende: während stationäre Strukturen in aufeinanderfolgenden Scans kaum Unterschiede zeigen, weisen bewegte Strukturen – wie zirkulierende Erythrozyten – deutliche Veränderungen im Signal auf. Da in der Netzhaut lediglich der Blutfluss als Bewegung zu erwarten ist, ermöglicht die OCT-A die Darstellung der retinalen Durchblutung.⁸⁷

Diese Methode wurde im Jahr 2016 als neue und vielversprechende Technik zur Darstellung des Netzhautgefäßsystems dargestellt. Die Hauptvorteile der OCT-A liegen im Verzicht auf Kontrastmittel und in der kurzen Untersuchungsdauer. Bei der Untersuchung werden alle Schichten der Netzhaut gemeinsam dargestellt und können anschließend separat analysiert werden.⁸² Die OCT-A-Scans basieren auf der Analyse des vom Gefäßsystem und vom neurosensorischen Gewebe der Netzhaut reflektierten Lichts. Diese Methode basiert auf der Erkennung der Erythrozytenbewegung im Lumen der Blutgefäße. Schwankungen des Rückstreusignals, die durch die Bewegung dieser Partikel während einer Scansequenz entstehen, erzeugen den notwendigen Kontrast, um ein Bild des retinalen Gefäßsystems zu rekonstruieren.^{82,87} Die Blutgefäßdichte wird als der prozentuale Anteil der Fläche definiert, in der eine Erythrozytenbewegung im Vergleich zum gesamten Beobachtungsfeld detektiert werden kann.^{82,88} Die erhaltenen Scans sind sehr präzise und ermöglichen eine detaillierte Analyse der Hornhautschichten, der Makula und des Sehnervs.

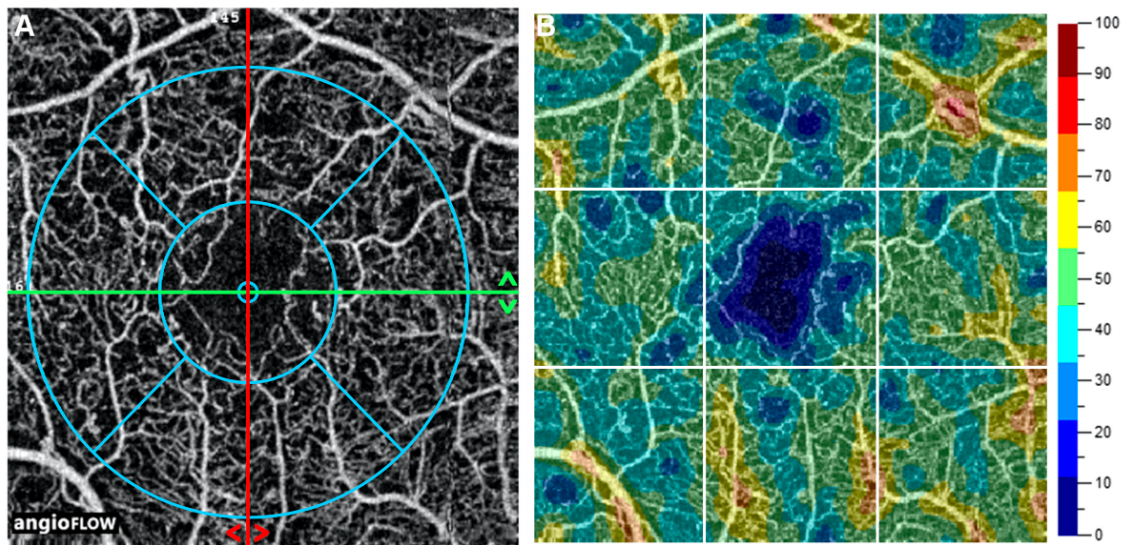


Abb.7 OCT mit und ohne Perfusionsdichte (Modifiziert nach Thanat Chaikijurajai et al, Retinal Microvasculature: A Potential Window Into Heart Failure Prevention, *JACC Heart Fail.* 2022).⁸⁹

2.2.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Auge

Das Auge kann häufig von systemischen Erkrankungen betroffen sein.⁸² Eine Verbindung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und dem Auge ist durch verschiedene Studien dokumentiert. Die Netzhaut stellt ein einzigartiges Fenster zur Beurteilung der systemischen Gefäßgesundheit dar. Die wichtigsten Zusammenhänge werden im Folgenden näher analysiert.

2.2.6.1 Retinale Gefäßverschlüsse und systemisches Risiko

Patienten mit einem Verschluss der Netzhautarterien oder -venen weisen ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle auf und zeigen ein ähnliches Risikoprofil wie Schlaganfallpatienten, insbesondere im Hinblick auf KHK, VHF und arterielle Hypertonie.^{90,91} Aktuelle Studien haben gezeigt, dass bei diesen Patienten nicht nur das Risiko für einen Schlaganfall sondern auch für einen MI, vor allem in der ersten Woche

nach dem Ereignis, signifikant erhöht ist.^{90,92,93} Ein retinaler Venenverschluss (RVO) stellt darüber hinaus einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität dar und ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.⁹⁴ In einer Langzeitstudie mit einem Follow-up von neun Jahren zeigte sich, dass Patienten mit RVO eine erhöhte Sterblichkeit infolge eines MI im Vergleich zu anderen Todesursachen aufwiesen.⁹⁵ Daher sollten bei Vorliegen eines retinalen Gefäßverschlusses weiterführende kardiovaskuläre Untersuchungen erfolgen.

2.2.6.2 Das okuläre ischämische Syndrom

Eine weiteren Augenerkrankung mit kardiovaskulärer Relevanz ist das okuläre ischämische Syndrom (OIS). Mehr als die Hälfte der Patienten mit OIS leiden an DM, Bluthochdruck und in 4 % der Fälle liegt ein MI vor.⁹⁶

Das OIS ist eine weitere seltene Ursache für einen Sehverlust und tritt als Folge von Atherosklerose auf.⁹⁷ Das OIS resultiert aus einem hochgradigen Verschluss der Arteria Carotis Interna, der eine chronische Minderdurchblutung des Auges verursacht. Die Fünf-Jahres-Mortalität von Patienten mit OIS beträgt 40 %, wobei 2/3 der Todesfälle auf MI und 1/3 auf Schlaganfälle zurückzuführen sind.⁹⁸ Das OIS stellt eindrücklich die Bedeutung der retinalen Perfusion als Marker für systemische Makroangiopathien dar.

2.2.6.3 Diabetische Retinopathie und vaskuläre Komplikationen

Der DM hat eine zentrale Rolle bei der Entstehung mikroangiopatischer Netzhautveränderungen. Anzeichen einer diabetischen Retinopathie sind retinale Blutungen, Aneurysmen, harte Exsudate, Wattlecken und Neovaskularisation. Dabei wird zwischen einer proliferativen und nicht-proliferativen Retinopathie unterschieden. Studien belegen, dass bei Patienten mit proliferativer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem ein erhöhtes Risiko für ACS, Schlaganfälle, kardiale autonome Neuropathie

und kardiovaskulär bedingte Todesfälle besteht.^{99,100} Somit spiegelt die Schwere der diabetischen Retinopathie nicht nur den okulären Schaden, sondern auch das Ausmaß der systemischen Gefäßbeteiligung.

2.2.6.4 Netzhaut-Mikrozirkulation und Herzfunktion

Die EYE-MI-Studie zeigte, dass eine geringere Netzhautgefäßdicke mit höheren Werten im American Heart Association (AHA) Risk Score und Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score assoziiert ist, was die Relevanz retinaler Mikrozirkulationsparameter für die frühzeitige kardiovaskuläre Risikoeinschätzung unterstreicht.¹⁰¹ Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der linksventrikulären Hypertrophie und dem Kaliber der Netzhautarterien: mit einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie ist tatsächlich ein engeres Kaliber der Netzhautarterien und höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Retinopathie assoziiert. Dieser Zusammenhang wurde auch bei Patienten ohne bekannte arterielle Hypertonie, DM oder Koronarverkalkungen festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass mikroangiopathische Veränderungen der Netzhaut ein Hinweis auf eine subklinische kardiale und systemische Mikrozirkulationsstörung geben könnten.⁸⁹

Darüber hinaus wirken die retinalen Gefäßparameter, wie das zentralarterioläre Äquivalent (CRAE) und das zentralvenöse Äquivalent (CRVE), als Prädiktoren für die Größe und Masse des linken Ventrikels.¹⁰²

2.2.6.5 Endotheliale Dysfunktion und pathophysiologische Verbindung

Physiopathologisch ist eine endotheliale Dysfunktion der erste Schritt in der Entwicklung einer manifesten Arteriosklerose mit der Folge einer Mikrozirkulationsstörung. Grundlage dieses pathologischen Mechanismus ist die vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezien (ROS), welche zur Verringerung der Bioverfügbarkeit von

Stickstoffmonoxid (NO) beitragen.^{89,103} Mehrere Studien haben einen konsistenten Zusammenhang zwischen Verengung der Netzhautarterien als Risikofaktor und das Auftreten arterieller Hypertonie sowie DM gezeigt.^{103,104}

Zusammenfassend, können mikrovaskuläre Netzhautschäden eine subklinische Funktionsstörung der kardialen und systemischen Endstrombahn widerspiegeln und als Frühmarker endothelialer Dysfunktionen dienen.

2.2.7 Herzinsuffizienz und Auge

Die Literatur zeigt, dass eine Retinopathie bei Patienten ohne vorbestehende KHK, DM oder arterielle Hypertonie mit einem dreifach höheren Risiko für das Auftreten einer CHI assoziiert ist. Dies deutet darauf hin, dass mikrovaskuläre Erkrankungen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer HI in der Allgemeinbevölkerung spielen könnten, unabhängig von demografischen Faktoren und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren.^{102,105} Diesbezüglich wurden mikrovaskuläre Veränderungen der Netzhaut, insbesondere CRAE- und CRVE-Veränderungen, mit einer linksventrikulären systolischen und diastolischen Dysfunktion in Verbindung gebracht. Beide Parameter wurden als potenzielle Prädiktoren für das Auftreten einer HI untersucht. Nach Adjustierung auf weitere Risikofaktoren blieb jedoch nur CRVE als signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer HI bestehen.^{89,102} Dieser Zusammenhang zeigte sich auch bei einer Subgruppe von Patienten ohne arterielle Hypertonie, DM oder KHK. Das deutet daraufhin, dass mikrovaskuläre Veränderungen der Retina selbst bei gesunden Personen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HI darstellen können.⁸⁹ Ebenfalls die diabetische Retinopathie zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer HI. Besonders bei einer mittelschweren bis schweren diabetischen Retinopathie konnte, unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, ein erhöhtes Risiko für HI nachgewiesen werden.¹⁰⁶ Dabei scheinen Retinopathie und andere

nicht-kardiale mikrovaskuläre Komplikationen bei Patienten mit HFpEF eine größere Rolle zu spielen als bei HFrEF. In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen retinaler Gefäßdynamik und unterschiedlichen HI-Phänotypen beobachtet. So zeigten Patienten mit HI signifikant erhöhte Werte des funktionellen intrinsischen Durchmessers der Arteriolen (FIDart) und der Venolen (FIDven) im Vergleich zu Patienten mit anderen kardiovaskulären Komorbiditäten und gesunden Kontrollpersonen.^{89,107}

Zusammenfassend, könnte die retinale Bildgebung als nicht-invasive Methode zur Früherkennung kardialer Umgestaltung und Funktionsstörung des linken Ventrikels dienen und zur Phänotypisierung der HI beitragen.

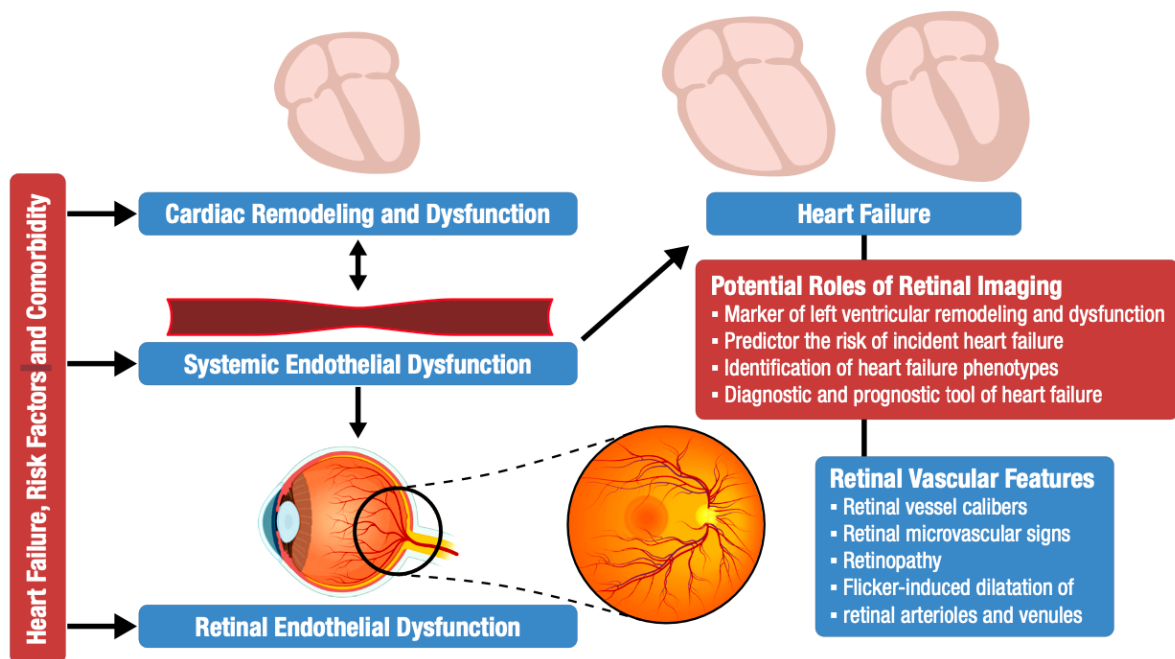


Abb.8 Anwendung der retinalen Bildgebung zur Bewertung der Mikrozirkulation bei Hypertonie (Modifiziert nach Thanat Chaikijurajai et al., «Retinal Microvasculature: A Potential Window Into Heart Failure Prevention» *JACC Heart Fail.* 2022).⁸⁹

3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Prävalenz der HI nimmt weiter zu, ebenso wie die bereits hohe Sterblichkeitsrate.¹⁰⁸

Die Gewebekongestion stellt die Hauptursache für Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit AHI dar.¹⁰⁹ Diese entsteht durch eine Flüssigkeitsansammlung im intravasalen Bereich, die zu einem Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillargefäßen führt.^{109, 110} Die Mehrheit der Patienten mit kongestiver HI weist sowohl eine intravasale als auch interstitielle Gewebekongestion auf.¹⁰⁹ Pathophysiologisch führt die Volumenüberlastung zu einem Anstieg des venösen Drucks, der sich auch auf die efferenten Arteriolen überträgt. Dies trägt zur Beeinträchtigung der Gewebe- und Organperfusion bei und kann letztlich Organschäden verursachen.¹¹¹ Dieses Phänomen wurde bereits in verschiedenen Organen wie den Nieren, der Leber, dem Darm und dem Gehirn beobachtet.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Die akuten Auswirkungen der Kongestion auf das Auge sind jedoch noch nicht eindeutig identifiziert worden.

Auch das Auge ist von systemischen Erkrankungen betroffen.^{112,113} Frühere Studien legen nahe, dass die retinale Bildgebung strukturelle und funktionelle Anomalien in der Mikrozirkulation aufdecken kann, die mit der Remodelling des linken Ventrikels in Zusammenhang stehen.^{89,102,105,107,114} Die aktuellen Methoden der retinalen Bildgebung bieten einen nicht invasiven Ansatz zur Beurteilung der retinalen Mikrozirkulation, die wiederum als Spiegel der systemischen Mikrozirkulation gilt. Es wird vermutet, dass sie wertvolle Informationen über den Funktionszustand verschiedener Organe, einschließlich des Herzens, liefern kann.^{105,115} Die OCT-A ist eine etablierte Methode der retinalen Bildgebung, wurde jedoch im Bereich der HI noch nicht ausreichend untersucht. Bisher existieren keine Studien, die Veränderungen der retinalen Struktur während einer ADHI untersucht haben. Ziel unserer Studie war es, mittels OCT und OCT-A die funktionellen und morphologischen Veränderungen der Choroidea und der Retina während Episoden einer ADHI und nach der Kompensationsphase zu untersuchen. Ergänzend kamen

kardiologische Bildgebungsmethoden und Biomarkeranalysen zum Einsatz. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, die keine kardiale oder retinale Vorerkrankungen aufwies.

4. Methoden

4.1 Stichprobe

Diese Beobachtungsstudie zu mikrovaskulären Veränderungen der Netzhaut bei Patienten mit ADHI und Kontrollen wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes, in Homburg (Deutschland) durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die mit einer Primärdiagnose von ADHI ins Krankenhaus eingeliefert wurden und unabhängig von der LVEF mit einer Mindestdosis von 40 mg intravenösem Furosemid oder einem äquivalenten Diuretikum behandelt wurden. Das Studienprotokoll wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Kenn-Nr. 63/22).

4.1.1 Einschlusskriterien

Für die Studienteilnahme mussten die Patienten Dyspnoe sowie mindestens zwei der folgenden vier klinischen Merkmale aufweisen: (a) Stauungszeichen im Röntgen-Thorax, (b) auskultatorisch nachweisbare Rasselgeräusche, (c) klinisch relevantes peripheres Ödem (z.B. $\geq 1+$ auf einer Skala von 0 bis 3+), (d) erweiterte VCI. Laborchemisch musste der NT-proBNP-Wert > 1000 pg/ml vorliegen.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit kardiogenem Schock, einem aktuellen Krankenhausaufenthalt für ADHI, der hauptsächlich durch einen akuten MI verursacht war, sowie Patienten nach schwerer Herzoperation oder mit Dialysepflicht. Weitere Ausschlusskriterien waren eine frühere Herztransplantation, geplante Herztransplantation im Studienzeitraum, geplante Palliativversorgung bei HI, bestehende

oder geplante Anwendung eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD), einer IABP oder einer ambulanten inotropen Unterstützung.

4.2 Kardiovaskuläre Untersuchung

Transthorakale echokardiographische Untersuchungen wurden im Rahmen der routinemäßigen klinischen Aufnahmeverfahren durchgeführt. Dabei kamen zweidimensionale sowie farbdopplerbasierte Echokardiographietechniken zum Einsatz, die von erfahrenen Kardiologen gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt wurden.¹¹⁶ Die Rekompensation der Patienten erfolgte durch die Verabreichung der Standardtherapie, entsprechend den geltenden lokalen und regionalen Leitlinien, wie sie von den behandelnden Klinikärzten festgelegt wurden.

4.3 Okuläre Analyse

Augenuntersuchungen wurden innerhalb von 24-48 Stunden nach der Aufnahme und während der letzten 24 Stunden vor der Entlassung durchgeführt.

Bei beiden Untersuchungen wurden beide Augen einer vollständigen ophthalmologischen Analyse unterzogen, einschließlich einer Prüfung der dezimalen bestkorrigierten Sehschärfe, erweiterter Fundoskopie, SD-OCT einschließlich Infrarotreflexanzaufnahmen (IR) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) sowie OCT-A (Cirrus HD-OCT Modell 5000; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland). Für die Auswertung wurde pro Patienten das Auge mit der besten korrigierten Sehschärfe berücksichtigt. Augen mit einer bekannten vitreoretinalen Erkrankung oder einer Vorgeschichte intravitrealer Injektionen, Laserbehandlung oder Netzhautoperationen wurden ausgeschlossen. Da eine hohe Bildqualität für eine zuverlässige quantitative Bildauswertung der OCT-A-Daten unerlässlich ist, wurden nur OCT-A-Bilder mit einer Signalstärke von mindestens 6/10 in die Studie aufgenommen.

Alle mittels OCT- und OCT-A erhobenen Parameter wurden in der vorliegenden Studie analysiert.

4.4 Wichtigste okuläre Outcomes

Die wichtigsten okulären Outcomes umfassten:

- Bestkorrigierte Sehschärfe, gemessen auf einer Snellen-Dezimalskala und in LogMar (logarithmische minimal angle of resolution) umgerechnet. Die LogMar-Skala wurde ausgewählt, da sie in der wissenschaftlichen Literatur die am häufigsten verwendete Maßeinheit ist. Bei der Verwendung der LogMAR-Tafel wird die Sehschärfe anhand des Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels berechnet. Ein Proband, der Details mit einem Sehwinkel von nur 1 Bogenminute erkennen kann, erzielt einen LogMAR-Wert von 0, da $\log_{10}(1) = 0$; ein Proband, der Details mit einem visuellen Winkel von 2 Bogenminuten erkennt, hat einen LogMAR-Wert von etwa 0,3, da $\log_{10}(2) \approx 0,3$. Eine Snellen-Sehschärfe von 6/6, die einem LogMAR-Wert von 0 entspricht, kann als vollständige Sehschärfe angesehen werden. Eine Snellen-Sehschärfe von 6/60 hingegen entspricht einem LogMAR-Wert von 1,0, also einer zehnfach schlechteren Sehschärfe im Vergleich zu 6/6.
- Intraokularer Druck, gemessen mittels Goldmann-Perimetrie.

4.5 Spectralbereich-Optische Kohärenztomographie-Parameter

Die volumetrischen SD-OCT-Scans der Makula umfassten 19 parallele B-Scans mit einem Abstand von 240 μm und einer Scanfläche von $20 \times 15^\circ$, unter Verwendung der automatischen Real-Time-Wiederholungsfunktion.

- Zentrale Makuladicke, gemessen mittels SD-OCT und definiert als die mittlere Netzhautdicke (μm) zwischen der inneren Grenzmembran und der Bruch-Membran im zentralen 1-mm-Bereich der Fovea. Die zentrale Makuladicke kann durch anatomische und metabolische Faktoren wie systolischer Blutdruck oder Blutzuckerspiegel beeinflusst werden.
- Subfoveale Choroiddicke, manuell gemessen in einem Enhanced-Depth-Imaging-OCT (EDI-OCT) Scan und definiert als die vertikale Distanz (μm) zwischen der hyperreflektiven Linie der Bruch-Membran und der hyperreflektiven inneren Skleragrenze. Die Bewertungen beider OCT-Befunder erfolgten verblindet und der Mittelwert der gemessenen subfovealen Choroiddicke wurde zur Analyse herangezogen. Da die Aderhaut eine stark perfundierte Gefäßschicht des Auges ist, gilt ihre Dicke als potenzieller Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Netzhautgefäßdurchmesser: die Durchmesser der oberen temporalen Netzhautarterie und -vene wurden anhand von IR-Aufnahmen bestimmt, indem ein kreisförmiger Bereich mit einem Durchmesser von 3,42-4,04 mm im Zentrum der Papille gescannt wurde. Die Messung erfolgte mit der Spectralis-Software mittels manuellem Messwerkzeug.^{117,118}

4.6 Optische Kohärenztomographie-Angiographie-Parameter

- Gefäßdichte in mm/mm^2 definiert als die Gesamtlänge der perfundierten Gefäße pro-Flächeneinheit im untersuchten Bereich.
- Perfusionsdichte in (%) definiert als der prozentuale Flächenanteil, der von perfundierten Gefäßen bedeckt ist, also das Verhältnis der Gefäßfläche der durchbluteten Gefäße zur Gesamtfläche des Messbereichs.

Alle Aufnahmen wurden unter Verwendung der Angioplex-Technologie durchgeführt, welche den Algorithmus der optischen Mikroangiopathie verwendet. Es wurde ein Scan in Format $6 \times 6 \text{ mm}^2$ durchgeführt. Aus diesen Daten wurden En-Face-Bilder der retinalen Gefäßarchitektur der oberflächlichen Kapillarschicht erstellt. Diese ermöglichten die Vermessung der FAZ, definiert als Fläche innerhalb der zentralen Grenze des Kapillarnetzwerks, sowie die Quantifizierung der Gefäßdichte, Perfusionsdichte in der oberflächlichen Kapillarschicht. Der $6 \times 6 \text{ mm}^2$ große Scanbereich wurde gemäß den Vorgaben der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) in drei Unterfelder unterteilt: das zentrale Unterfeld, der innere Ring und der äußere Ring. Das zentrale Unterfeld war kreisförmig, zentriert auf der Fovea und hatte einen Durchmesser von 1 mm. Der innere Ring hatte einen Außendurchmesser von 3 mm und einen Innendurchmesser von 1 mm und war ebenfalls zentriert auf der Fovea. Der äußere Ring war ein Ring mit einem Außendurchmesser von 6 mm und einem Innendurchmesser von 3 mm, ebenfalls zentriert auf der Fovea. Alle IR-, SD-OCT-, OCT-A-Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen Co-Autoren (ADA und EWB) als erfahrene Retinologen überprüft und auf Artefakte und Segmentierungsfehler kontrolliert. Darüber hinaus dienten 40 asymptotische Teilnehmer ohne dokumentierte Herz- oder Netzhauterkrankungen als Kontrollgruppe. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden

alters- und geschlechtsadaptiert zusammengestellt. Die Probanden wurden aus der Augenlid- oder Kataraktsprechstunde rekrutiert und hatten mindestens einen Monat vor Studieneinschluss eine Lid- oder Kataraktoperation durchlaufen. Alle Teilnehmenden erhielten eine umfassende ophthalmologische Untersuchung einschließlich einer makulären Beurteilung mittels SD-OCT und OCT-A.

4.7 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung dargestellt. Nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden als Median (Interquartilabstand [IQR] als Q1-Q3 definiert) angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) oder mit dem exakten Fisher-Test verglichen. Zur Analyse kontinuierlicher Merkmale wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse als Omnibus-Test durchgeführt. In der anschließenden Post-hoc-Analyse für nachfolgende Einzelvergleiche kamen der Student's t-Test oder bei ungleichen Varianzen der Welch-Test zum Einsatz. Nicht normalverteilte unabhängige Daten wurden mit dem Wilcoxon-Ranksummentest (auch als Mann-Whitney-U-Test bekannt) für ungepaarte Daten verglichen. Für nicht normalverteilte, gepaarte Daten haben wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Die Normalverteilung wurde visuell durch Quantil-Quantil-Plots bewertet. Um die Assoziation zwischen Parametern bei der Aufnahme und Entlassung zu analysieren, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse verwendet. Kategoriale Daten wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben und unter Verwendung des χ^2 -Tests verglichen. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS-Statistiksoftware (Version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

Zwischen August 2022 und August 2023 wurden 40 Patienten mit ADHI (mittleres Alter $78,9 \pm 8,7$ Jahre; 32% Frauen) in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 2). Als Kontrollgruppe dienten 40 alters- und geschlechtsangepasste Personen ohne bekannte kardiale oder retinale Erkrankungen (mittleres Alter $77,8 \pm 8,7$ Jahre; 35% Frauen), die mittels Propensity-Score-Verfahren ausgewählt wurden. Die Patienten mit ADHI wiesen eine mittlere LVEF von $43 \pm 12,8\%$ auf (bei 42% lag eine HFrEF vor). Zudem hatten 50% der Patienten eine bekannte KHK. Der mittlere NT-proBNP-Wert betrug 10396 pg/ml (IQR 6410 pg/ml). Bei allen Patienten war die VCI dilatiert (mittlerer Durchmesser $2,13 \pm 0,4$ cm) und im Röntgen-Thorax fanden sich Zeichen einer pulmonalen Stauung. Die Therapie erfolgte bei allen Studienteilnehmern mittels intravenöser Diuretika über eine mediane Dauer von $4,3 \pm 2,8$ Tagen. Die mediane Zeit des Krankenhausaufenthaltes betrug 8,5 (IQR 5-10) Tage. Vom Aufnahmezeitpunkt bis zur Entlassung kam es zu einer signifikanten Reduktion des NT-proBNP von 10396 (IQR 6410) auf 6380 pg/ml (IQR 3933, $p < 0,001$) sowie zu einer signifikanten Abnahme des Durchmessers der VCI von $2,13 \pm 0,4$ auf $1,63 \pm 0,3$ cm ($p = 0,003$) (Abb.9).

Age (years)	78.9 ± 8.76
Sex (Male)	27 (68%)
LVEF	
Mean (%)	43 ± 12.8%
≤40% — no. (%)	17 (42.5%)
Body mass index (kg/m²)	29.9 ± 6.1
NYHA classification	
Class III	28 (70%)
Class IV	12 (30%)
Coronary artery disease	20 (50%)
Hypertension	33 (82.5%)
Diabetes mellitus	9 (22.5%)
Atrial fibrillation	26 (65%)
COPD	6 (15%)
Peripheral Artery Disease	3 (7.5%)
Stroke /TIA	3 (7.5%)
Implantable cardioverter–defibrillator	5 (12.5%)
Cardiac-resynchronization therapy	3 (7.5%)

Blood values at admission	
Hemoglobin (mg/dl)	12±3.09
Sodium (mmol/l)	137.6±5.3
Potassium (mmol/l)	4.3±5.1
ASAT (U/l)	33.9±19.2
ALAT (U/l)	30.4±24
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	39.6±16.4
NT-proBNP (IQR) (pg/ml)	10396 (6410)
CRP (mg/dl)	23.6±12.8
TSH (mIU/ml)	2.1±2
Treatment — no. (%)	
Betablocker	33 (85%)
ACEi, ARB, or ARNI	36 (90%)
MRA	31 (77.5%)
SGLT2-inhibitors	34 (85 %)

Tabelle 2. Baseline-Charakteristika der Patienten. (Modifiziert nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

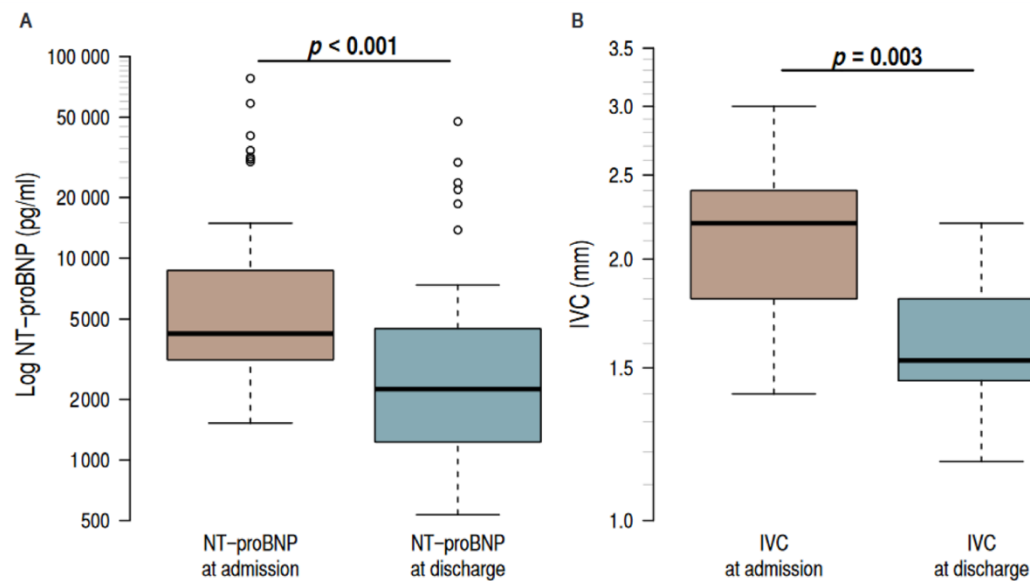


Abb.9 (A) Medianer Wert des N-terminalen pro-B-Typ natriuretischen Peptids und (B) Durchmesser der Vena Cava Inferior bei der Aufnahme und bei der Entlassung. (Nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

5.1 Sehschärfe und Augennendruck

Der mittlere Zeitraum zwischen der ersten und zweiten augenärztlichen Untersuchung betrug $5,9 \pm 3,6$ Tage. Die mittlere korrigierte Sehschärfe (logMAR) unterschied sich zwischen den Augenuntersuchungen bei Aufnahme und Entlassung nicht signifikant ($0,35 \pm 0,1$ vs. $0,33 \pm 0,2$, $p = 0,53$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Sehschärfe jedoch zu beiden Zeitpunkten signifikant schlechter ($0,15 \pm 0,1$ vs. $0,35 \pm 0,1$, $p < 0,001$ und $0,15 \pm 0,1$ gegenüber $0,33 \pm 0,2$, $p = 0,001$) (Abbildung 10A). Der Augennendruck unterschied sich während der akuten Dekompensation nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe ($13,4 \pm 3,2$ vs. $13,6 \pm 1,9$ mmHg; $p = 0,73$). Im Vergleich zur ersten Untersuchung bei Aufnahme zeigte sich jedoch bis zur Entlassung ein signifikanter Abfall des mittleren Augennendrucks von $13,4 \pm 3,2$ auf $11,6 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,001$),

ohne die topische Anwendung drucksenkender Augentropfen (siehe Abbildung 10B und Tabelle 3).

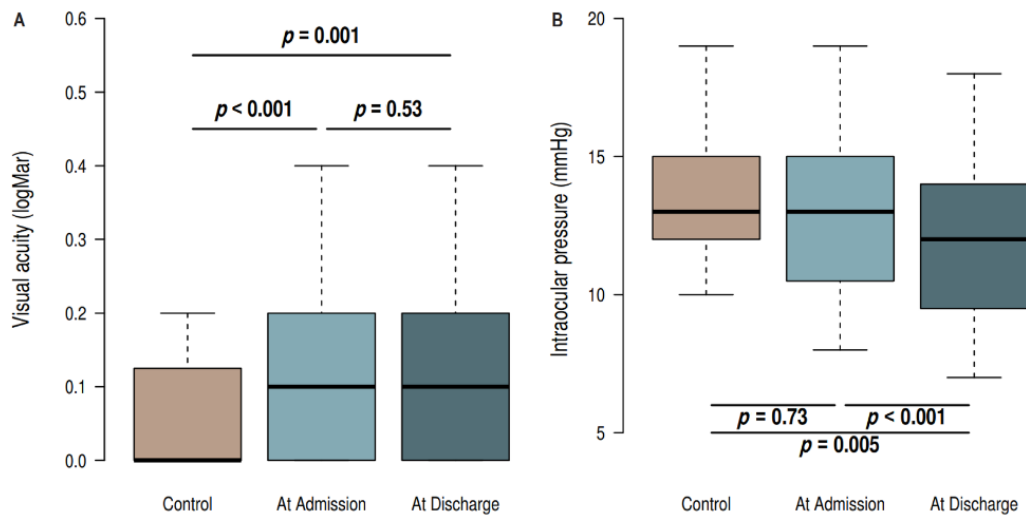


Abb.10 Mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (A) und mittlerer intraokulärer Druck (B) bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

Ocular parameters	CG (n=40)	ADHF group (n=40)		P value		
		E1	E2	E1-E2	CG-E1	CG-E2
BCVA (logMAR)	0.15±0.1	0.35±0.1	0.33±0.2	0.53	<0.001	0.001
IOP (mmHg)	13.6±1.9	13.4±3.2	11.6±2.7	<0.001	0.73	0.005
OCTA parameters						
Signal strength index (/10)	9.7±0.8	8.5±1.4	8.9±1.4	0.11	<0.001	0.004
Vessel density (mm/mm²)						
Complete	18.0±1.9	14.3±3.6	14.3±3.6	0.009	<0.001	0.65
Central	12.0±2.8	7.9±4.3	10.8±3.6	<0.001	<0.001	0.09
Inner ring	18.1±2.4	14.4±3.9	16.4±2.4	0.001	<0.001	0.07
Outer ring	17.8±1.5	14.5±16.7	116.7±6.4	0.01	<0.001	0.27
Perfusion density (%)						
Complete	42.6±3.2	35.2±9.7	39.2±6.5	0.005	<0.001	0.06
Central	25.7±6.4	17.8±10.0	24.4±8.3	0.001	<0.001	0.49
Inner ring	42.4±4.0	33.9±11.2	38.5±7.3	0.004	<0.001	0.07
Outer ring	43.7±3.2	36.6±9.2	38.7±6.7	0.17	<0.001	0.003

SD-OCT parameters						
CMT (µm)	284±24	284±31	283±26	0.59	0.84	0.95
SFCT (µm)	248±48	210±74	205±72	0.22	0.009	0.003
STRV diameter (µm)	124±22	136±18	122±15	<0.001	0.008	0.65
STRA diameter (µm)	90±15	98±17	94±13	0.32	0.04	0.21

Tabelle 3. Untersuchte okuläre Parameter bei der Erstuntersuchung bei Aufnahme sowie bei der Zweituntersuchung vor Entlassung. (Nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

5.2 Gefäßdichte und Perfusionsdichte

Bei der Aufnahme war die Gesamtgefäßdichte signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($14,3 \pm 3,6$ gegenüber $18,0 \pm 1,9$ mm/mm², $p < 0,001$). Bis zur Entlassung zeigte sich jedoch ein signifikanter Anstieg der mittleren Gefäßdichte ($14,3 \pm 3,6$ gegenüber $19,7 \pm 2,6$ mm / mm², $p = 0,009$) sodass nach der Rekompensation kein signifikanter Unterschied in der Gefäßdichte im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr bestand ($19,7 \pm 2,6$ gegenüber $18,05 \pm 1,9$ mm/mm², $p = 0,65$) (siehe Abbildung 11A,B). Ebenso war die Gesamtperfusionsdichte bei der Aufnahme signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe ($35,2 \pm 9,7$ gegenüber $42,6 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$). Auch hier zeigte sich bis zur Entlassung ein deutlicher Anstieg der mittleren Perfusionsdichte im Vergleich zur Erstuntersuchung bei der Aufnahme ($35,2 \pm 9,7$ gegenüber $39,2 \pm 6,5\%$, $p = 0,005$).

Ähnlich wie bei den Befunden der Gefäßdichte bestand nach der Rekompensation kein signifikanter Unterschied in der Perfusionsdichte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($39,2 \pm 6,5$ gegenüber $42,6 \pm 3,2\%$, $p = 0,06$) (siehe Abbildung 11C). Abbildung 11A zeigt eine

Kontrollperson mit einer Gefäßdicke von 19,9 mm/mm² und einer Perfusionsdicke von 48,4 % im Vergleich zu einem Patienten mit ADHI mit beiden Untersuchungen bei Aufnahme und Entlassung. Bei der Entlassung wurde ein signifikanter Anstieg der Gefäß- und Perfusionsdicke im Vergleich zur Aufnahmeuntersuchung beobachtet (Gefäßdicke: 19,1 mm/mm², Perfusionsdicke: 47,6 % gegenüber 17,5 mm/mm² und 44,8%).

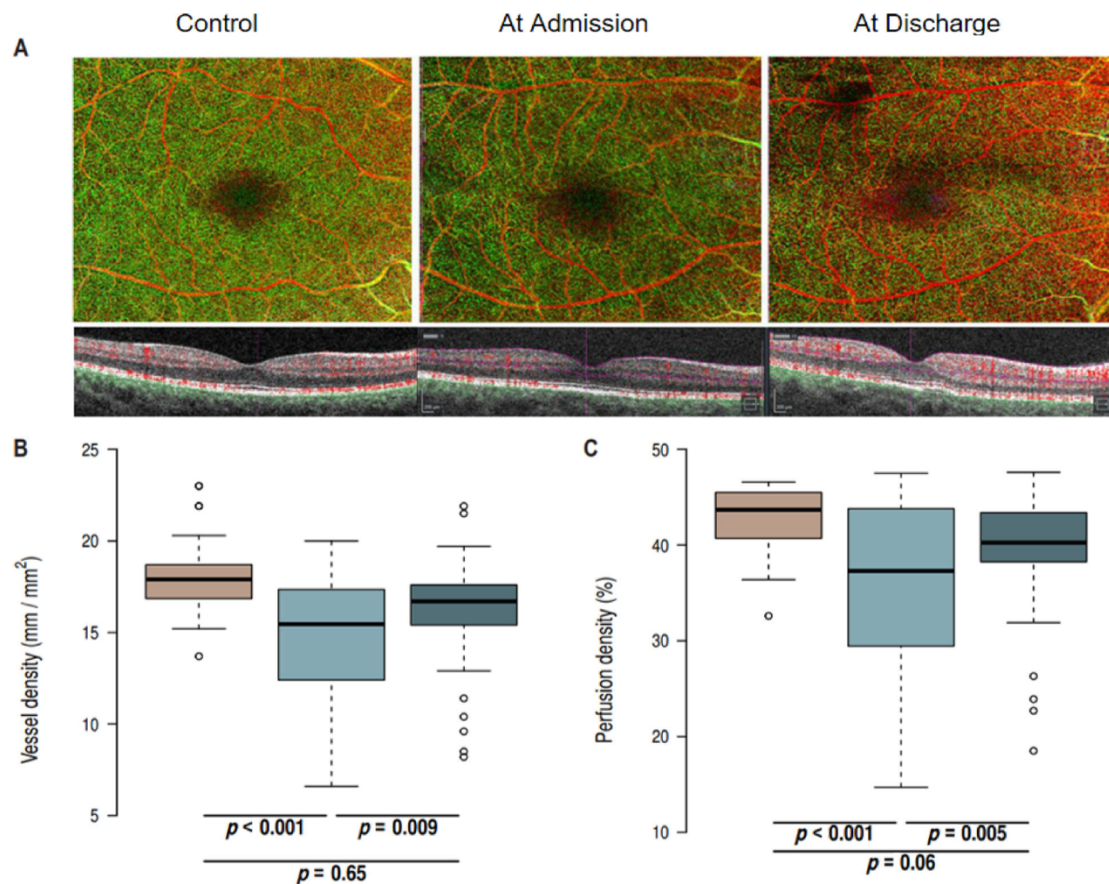


Abb.11 (A) Depth-encoded OCTA zeigt ein Proband aus der Kontrollgruppe mit einer Gefäßdichte von 19,9 mm/mm² und einer Perfusionsdichte von 48,4% im Vergleich zu einem Patienten mit ADHI. Bei diesem Patienten zeigt sich eine Zunahme der Gefäßdichte und Perfusionsdichte im selben Auge zwischen der Aufnahmeuntersuchung (Gefäßdichte: 17,5 mm/mm², Perfusionsdichte: 44,8%) und der Entlassungsuntersuchung (Gefäßdichte: 19,1 mm/mm², Perfusionsdichte: 47,6%) (Abbildungen B,C). Rot stellt die oberflächliche Netzhautschicht dar. Grün die tiefe Netzhautschicht und gelb die darüberliegenden Strukturen. Die unteren Bildausschnitte zeigen B-Scans mit Flussignalen. Die Aufnahmen wurde mit einem AngioplexTM-Gerät erstellt (Cirrus HD-OCT Modell 5000; Carl Zeiss Meditec AG). (Nach Abdin A et al. Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

5.3 Makula- und Aderhautdicke und Netzhautgefäßdurchmesser

Bei der Aufnahme betrug die mittlere Makuladicke $284 \pm 31 \mu\text{m}$, was mit dem bei der Entlassung gemessenen Wert vergleichbar war ($283 \pm 26 \mu\text{m}$, $p = 0,59$) (siehe Tabelle 3). Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch in der mittleren subfovealen Aderhautdicke bestanden keine signifikanten Veränderungen zwischen Aufnahme und Zustand nach Rekompensation ($210 \pm 74 \mu\text{m}$ vs. $205 \pm 72 \mu\text{m}$; $p = 0,22$), jedoch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (248 ± 48 vs. $210 \pm 74 \mu\text{m}$; $p = 0,009$ bzw. 248 ± 48 vs. $205 \pm 72 \mu\text{m}$; $p = 0,003$) (siehe Tabelle 3). Der mittlere Durchmesser der oberen temporalen Netzhautvene betrug bei der Aufnahme $136 \pm 19 \mu\text{m}$ und zeigte bis zur Entlassung eine signifikante Abnahme auf $122 \pm 15 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$). Nach der Rekompensation bestand kein signifikanter Unterschied im Durchmesser der oberen Netzhautvenen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($122 \pm 15 \mu\text{m}$ gegenüber $124 \pm 22 \mu\text{m}$, $p = 0,65$) (siehe Abbildung 12A). Der Durchmesser der oberen temporalen Netzhautarterie war im Vergleich zur Kontrollgruppe größer ($98 \pm 17 \mu\text{m}$ gegenüber $90 \pm 15 \mu\text{m}$, $p = 0,04$). Vor und nach der Rekompensation zeigte sich keine Veränderung im Durchmesser der oberen temporalen Netzhautarterie (98 ± 17 vs. $94 \pm 13 \mu\text{m}$, $p = 0,32$) (Abbildung 12B).

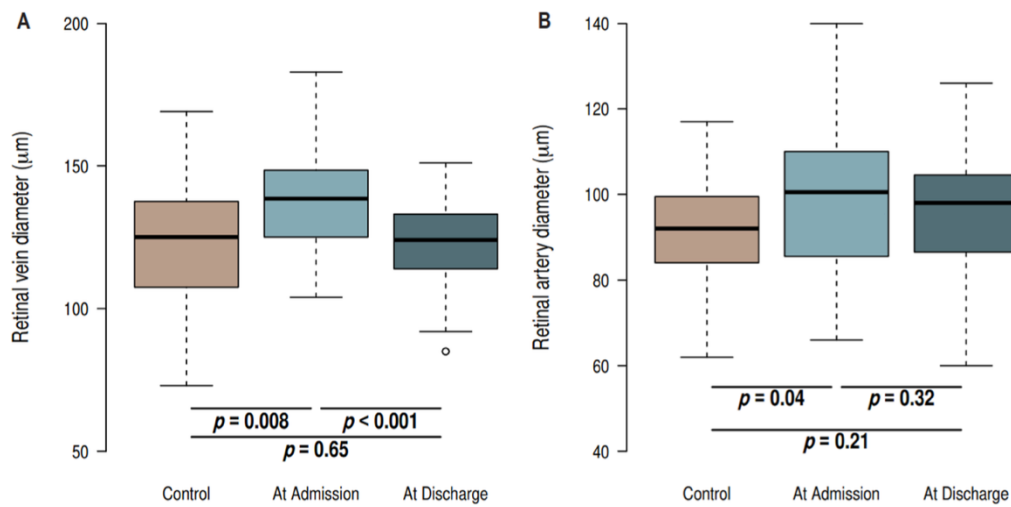


Abb.12 Mittlerer Durchmesser der retinalen Gefäßen bei der Aufnahme und bei der Entlassung im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

6. Diskussion

Diese Studie zeigte einen deutlichen Rückgang des Augeninnendrucks nach der Rekompensation sowie eine signifikante Reduktion der Makulagefäßdicke und der Perfusionsdicke während der akuten Dekompensation im Vergleich zur Kontrollgruppe, gefolgt von einem signifikanten Anstieg nach der Rekompensation (Tabelle 4).

Okularer Parameter	Akute Dekompensation	Nach Rekompensation
Sehschärfe	↓↓	↓↓
Subfoveale Aderhautdicke	↓↓	↓↓
Gefäß- und Perfusionsdicke	↓↓	↔
Netzhautvenendurchmesser	↑↑	↔
Intraokularer Druck	↔	↓↓
Zentrale Makuladicke	↔	↔

Tabelle 4. Änderungen der okulären Parameter bei Patienten mit ADHI. Pathologische Befunde (rot), innerhalb normaler Grenzen (grün).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe: ↓↓ reduziert, ↑↑ erhöht, ↔ vergleichbar. (Nach Abdin A. et al. “Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure”. *Eur J Heart Fail.* 2024).¹¹⁹

Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Abnahme des Durchmessers der superioren temporalen Netzhautvene nach der Rekompensation. Eine Beziehung zwischen den retinalen vaskulären Veränderungen und der Inzidenz von HF wurde in verschiedenen Studien untersucht.^{80,120} Es konnte gezeigt werden, dass pathologische Werte des funktionellen intrinsischen Gefäßdurchmessers bei HI-Patienten deutlich häufiger auftreten als bei kardiovaskulären Risikopatienten oder Gesunden, möglicherweise als Ausdruck einer subklinischen Volumenüberlastung.¹⁰⁷ Die Rolle der retinalen Bildgebung bei Patienten mit HI bleibt weiterhin unklar und ist noch Gegenstand der

Forschung. Die OCT bietet mehrere Vorteile: sie ist ein nicht-invasives Verfahren, das eine quantitative Erfassung struktureller Blutflussparameter ermöglicht. Darüber hinaus bietet sie eine vollständige Darstellung des retinalen und choroidalen Gefäßmusters.^{89,121} Die Nachteile hingegen hängen mit dem begrenzten Sichtfeld, der Unfähigkeit zur Darstellung von Leckagen, einer erhöhten Artefaktanfälligkeit sowie Schwierigkeiten bei Patienten mit schlechter Fixation zusammen. Einige neuere Studien haben versucht, Veränderungen der okulären Perfusion bei Patienten mit CHI nachzuweisen.⁸⁰ Dabei zeigte sich eine verminderte Gefäß- und Perfusionsdichte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, sogar bei Kindern.^{82,122} Diese Ergebnisse warfen die Frage auf, ob sich solche Veränderungen auch im akuten Stadium der HI nachweisen lassen. In der vorliegenden Studie wurde mittels OCT-A die vaskuläre Veränderung der Netzhaut bei Patienten mit ADHI analysiert. Dabei konnten verschieden mikrovaskuläre Veränderungen beobachtet werden, die vermutlich auf eine systemische Volumenüberlastung zurückzuführen sind. Während der akuten Dekompensation waren Gefäß- und Perfusionsdichte reduziert, zeigten jedoch nach der Rekompensation deutliche Verbesserungen. Diese Beobachtungen werden durch den signifikanten Rückgang des NT-proBNP und des Durchmessers der VCI gestützt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der während der akuten Dekompensation erhöhte zentrale Venendruck sein, der zu einer Reduktion des Netto-Druckgradienten über die Retina führt und dadurch eine Hypoperfusion und eine verminderte Gefäßdichte verursacht.¹²³⁻¹²⁵ Die nach der Rekompensation beobachteten Verbesserungen bedeuten jedoch keine vollständige Normalisierung. Betroffen sind vor allem anatomische Parameter wie die Gefäß- und Perfusionsdichte, während funktionelle Parameter – etwa die Sehschärfe oder die Aderhautdicke – im Vergleich zur Kontrollgruppe weiterhin reduziert bleiben. Dies legt nahe, dass eine Behandlungsdauer von 4–5 Tagen nicht ausreicht, um alle pathophysiologischen Veränderungen vollständig rückgängig zu machen und

unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen. In unserer Studie war der Durchmesser der retinalen Arterie bei Patienten mit AHI signifikant größer als bei der Kontrollgruppe und nahm nach der Kompensationsphase ab. Eine mögliche Erklärung liegt in der häufig mit akuter Herzdekompensation einhergehenden Blutdruckerhöhung, die zu einer Drucksteigerung in den retinalen Arterien führt und dadurch strukturelle Veränderungen oder Dilatationen begünstigt. Zusätzlich kann eine Flüssigkeitsretention zu einer Gefäßstauung führen, die sich in geschlängelten und erweiterten retinalen Arterien äußert. Obwohl der mittlere Augeninnendruck bei Aufnahme dem der Kontrollgruppe entsprach, war bei Entlassung ein deutlicher Rückgang zu beobachten. Diese kurzfristige Veränderung ist wahrscheinlich auf akute Schwankungen des hydrostatischen Drucks im venösen System zurückzuführen, welche den Abfluss über die choroidalen und okulären Venen sowie die transsklerale Drainage des Kammerwassers während der Dekompensation beeinträchtigen. Die raschen Veränderungen nach der Rekompensation unterstreichen die dynamische Natur dieser physiologischen Prozesse. Einige Studien legen nahe, dass Patienten mit CHI funktionell stärkeren Einschränkungen des Sehvermögens aufweisen als gesunde Personen.¹²⁶ Auch unsere Untersuchung zeigte bei Patienten mit ADHI eine signifikant schlechtere Sehschärfe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwischen der Phase der Dekompensation und der anschließenden Rekompensation kam es jedoch zu keiner Veränderung der Sehschärfe. Das bedeutet, dass die beobachteten Verbesserungen nach der Rekompensation keine vollständige funktionelle Erholung darstellen. Die Verbesserungen betrafen hauptsächlich anatomische Parameter wie Venendurchmesser, die Gefäß- und Perfusionsdichte und nicht funktionelle Parameter wie die Sehschärfe. Diese Diskrepanz könnte durch akute mikrovaskuläre Veränderungen mit eingeschränkter lokaler Gewebepfusion erklärbar sein, welche möglicherweise mit der Entwicklung irreversibler Organschäden einhergeht.^{127,128} Akute mikrovaskuläre

Veränderungen wurden nicht nur bei Patienten mit ADHI beobachtet, sondern auch bei Patienten mit anderen Herzerkrankungen.¹²⁹ Zum Beispiel wurden Veränderungen der Mikrozirkulation der sublingualen Kapillaren bei Patienten mit kardiogenem Schock untersucht,¹³⁰ und wurde die Frage gestellt, ob eine Verbesserung der Gefäßdichte zu einem besseren Überleben und einer besseren Organfunktion führen könnte. Dies unterstreicht die Bedeutung weiterer Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen, um auch funktionelle Parameter wie die Sehschärfe im Verlauf beurteilen zu können. Ähnlich wie andere periphere Organe kann auch die Aderhaut als Endstromgebiet bei reduzierter LVEF und erniedrigtem systemischem arteriellen Druck eine Hypoperfusion erleiden. Diese führt zu einer Abnahme der Gefäßdichte in der Aderhaut, was mit der in dieser Studie beobachteten Reduktion der subfovealen Aderhautdicke übereinstimmt. Vergleichbare Veränderungen der Aderhaut wurden auch bei Patienten mit CHI beobachtet.^{131,132}

Systemische Stauung infolge einer ADHI führt zu akuten chorioretinalen Veränderungen. Diese akuten Veränderungen könnten möglicherweise das langfristige chorioretinale Remodelling beeinflussen, das sich über Jahre hinweg entwickelt. In diesem Zusammenhang könnte die systemische Stauung als Risikofaktor für verschiedene Augenkrankheiten, wie die Pachychoroidopathie, betrachtet werden. Dies eröffnet neue Perspektiven für weiterführende Untersuchungen im Sinne eines möglichen kardio-okulären Syndroms und der Auswirkungen der systemischen Stauung auf das Auge. OCT-A hat eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung der Mikrozirkulation und des hämodynamischen Zustands bei ADHI-Patienten gezeigt. Dies könnte dazu beitragen, die Therapie zu optimieren und die Prognose dieser Patienten zu verbessern. Die Stärke dieser Arbeit liegt in der Anwendung eines nicht-invasiven, reproduzierbaren und quantitativen Verfahrens zur Beurteilung der retinalen Mikrozirkulation. Die

Untersuchung erfolgte an einer homogenen Patientengruppe mit standardisierter Diagnostik, einschließlich Echokardiografie, Röntgen-Thorax sowie Labordiagnostik. Dieser Ansatz ermöglichte die Beurteilung des Stauungszustands sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung und erlaubte die Korrelation zwischen okularen Veränderungen, kardialer Bildgebung und Labor-Biomarkern.

6.1 Limitationen

Zu den Einschränkungen der Studie gehört eine kleine Patientenkohorte. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die hohe Multimorbidität der untersuchten Patientengruppe. Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und DM sind bekannte Ursachen für retinale Veränderungen, die sich nicht innerhalb weniger Tage vollständig zurückbilden. Um mögliche Überlagerungen zu vermeiden, wurden daher alle Augen mit sichtbaren vitreoretinalen Erkrankungen, wie hypertensive oder diabetische Retinopathie, ausgeschlossen. Dennoch sollten die Einflussfaktoren dieser Begleiterkrankungen auf funktionelle Veränderungen und Gefäßdurchmesser berücksichtigt werden. Zudem dürfen potenzielle Störeffekte durch während der Hospitalisierung begonnene oder abgesetzte Begleittherapien nicht vernachlässigt werden.

7. Schlussfolgerung

Eine ADHI ist mit Veränderungen der retinalen Mikrovaskulatur assoziiert. Der Einsatz der OCTA-A zur Beurteilung der retinalen Perfusion könnte wertvolle Hinweise auf die systemische Mikrozirkulation und den hämodynamischen Status bei Patienten mit ADHI liefern. Dies unterstreicht die Relevanz weiterführender Untersuchungen zum sogenannten kardio-okulären Syndrom sowie zu den Auswirkungen systemischer Stauung auf das Auge und möglichen Langzeitfolgen.

Literaturverzeichnis

- ¹ McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
- ² Cotter G, Davison BA, Lam CSP, Chioncel O, Ponikowski P, Teerlink JR, et al. Acute Heart Failure Is a Malignant Process: But We Can Induce Remission. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(21):e031745.
- ³ Čerlinskaitė K, Javanainen T, Cinotti R, Varpula M, Dankiewicz J, Nieminen M, et al. Acute Heart Failure Management. *Korean Circ J*. 2018;48(6):463–480.
- ⁴ Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Agler DA, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387–413..
- ⁵ Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263–276.
- ⁶ Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, de Boer RA, Drexel H, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4444–4453.
- ⁷ Metra M, Teerlink J. Heart failure. *Lancet*. 2017; 390: 1981-1995
- ⁸ Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16.
- ⁹ Cheema B, Ambrosy AP, Kaplan RM, Fonarow GC, Felker GM, Gheorghiade M. Lessons learned in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):630–641.
- ¹⁰ Spotnitz HM, Leyton RA, Kelly DT. "Overstretched" sarcomeres in subacute volume-pressure loading of dog right ventricles. *Circulation*. 1972;45/46(Suppl I):I-4.
- ¹¹ Ross J Jr, Sonnenblick EH, Taylor RR, Spotnitz HM, Bishop SP, Burch GE, et al. Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ Res*. 1971;28(1):49–61.
- ¹² Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamin Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am J Med* 1965;39:442-51.
- ¹³ Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(8):457-470.
- ¹⁴ Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.

- ¹⁵ Richards AM. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart* 1996;76:36-44.
- ¹⁶ Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):557-573.
- ¹⁷ Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(3):231-239.
- ¹⁸ Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010;121(23):2592-2600.
- ¹⁹ Afsar B, Ortiz A, Covic A, Kanbay M, Eyileten T, Lau WL, et al. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J*. 2016;9(1):39-47.
- ²⁰ Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain ML, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):485-495.
- ²¹ Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(8):e011991.
- ²² Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Kapur NK, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):e232-e268.
- ²³ Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacobsen SJ, Sagnella GA et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-e622.
- ²⁴ Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):543-551.
- ²⁵ Docherty KF, Lam CSP, Rakisheva A, Armstrong PW, Mebazaa A, Lund LH, et al. Heart failure diagnosis in the general community - Who, how and when? A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2023;25:186-203.
- ²⁶ Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-2019.
- ²⁷ Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824-839.
- ²⁸ Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Christenson RH, Shah RV, Lewandrowski KB, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in

acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330-337.

²⁹ Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Koenig S, Kline JA, Clopton P, et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-1200.

³⁰ Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Hillege HL, Lassus J, Laribi S, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-1254.

³¹ Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-2736.

³² Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-854.

³³ Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590-600.

³⁴ Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008;25(4):205-209.

³⁵ Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Felker GM, Fiuzat M, Wojdyla D, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(3):214-223.

³⁶ Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Barroso MT, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-558.

³⁷ Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-155.

³⁸ Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.

- ³⁹ Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Formiga F, Almenar L, Manito N, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023;44(5):411-421.
- ⁴⁰ Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185-1195.
- ⁴¹ Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Milovanov O, Moshkovitz Y, Yassin M, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):832-837.
- ⁴² Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(12):1531-1540.
- ⁴³ Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, Miller R, Lotan C, Sasson L, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351(9100):389-393.
- ⁴⁴ Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, et al. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):332-341.
- ⁴⁵ Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Ruschitzka F, Walter J, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(23):2292-2302.
- ⁴⁶ Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heusch G, Lévy B, Lunde IG, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3626-3644.
- ⁴⁷ Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai N, Riello R, Psotka M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1064-1078.
- ⁴⁸ Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):304-311.
- ⁴⁹ De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-789.
- ⁵⁰ Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Bauchant T, Leone M, Trinh-Duc A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):173-182.

- ⁵¹ Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Fournier MC, Desmurs-Clavel H, Legay L, et al. Correction to: Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):2022-2023.
- ⁵² Bloom JE, Chan W, Kaye DM, Stub D. State of Shock: Contemporary Vasopressor and Inotrope Use in Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(15):e029787.
- ⁵³ Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287-1296.
- ⁵⁴ Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJ, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):278-287.
- ⁵⁵ Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, Werner N, Sinning JM, Pappalardo F, et al. Impella support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation.* 2019;139(10):1249-1258.
- ⁵⁶ Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Terkelsen CJ, Helgestad OKL, Kaltoft AK, et al. Microaxial flow pump or standard care in infarct-related cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1382-1393.
- ⁵⁷ Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1922-1934.
- ⁵⁸ Thiele H, Zeymer U, Akin I, Sandri M, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1286-1297.
- ⁵⁹ Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrak K, Janotka M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2023;147(6):454-464.
- ⁶⁰ Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-989.
- ⁶¹ Kukin ML, Freudenberger RS, Mannino MM, Kalman J, Buchholz-Varley C, Ocampo O, et al. Short-term and long-term hemodynamic and clinical effects of metoprolol alone and combined with amlodipine in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 1):261-268.
- ⁶² Sinardja CWD, Jagannatha GNP, de Liyis BG, Kosasih AM. Safety and efficacy of early beta-blocker initiation in acute heart failure and cardiogenic shock: systematic review and meta-analysis. *Egypt Heart J.* 2024;76(1):126.

- ⁶³ Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, Fermann GJ, Diercks DB, Nowak RM, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(14):1295-1306.
- ⁶⁴ Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Voors AA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-722.
- ⁶⁵ Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74.
- ⁶⁶ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
- ⁶⁷ Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, DeMets D, Desai AS, Dickstein K, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098.
- ⁶⁸ Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
- ⁶⁹ Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, Liang L, Matsouaka RA, DeVore AD, et al. Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e004675.
- ⁷⁰ Sanam K, Bhatia V, Bajaj NS, Shah J, Figueredo VM. Renin-Angiotensin System Inhibition and Lower 30-Day All-Cause Readmission in Medicare Beneficiaries with Heart Failure. *Am J Med*. 2016;129(10):1067-1073.
- ⁷¹ Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48.
- ⁷² McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
- ⁷³ Yaku H, Kato T, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Ozasa N, et al. Association of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use With All-Cause Mortality and Hospital

Readmission in Older Adults With Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e195892.

⁷⁴ Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Redfield MM, Chen HH, Givertz MM, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):950-8.

⁷⁵ Bansal S, Munoz K, Brune S, Bailey S, Prasad A, Velagapudi C. High-Dose Spironolactone When Patients With Acute Decompensated Heart Failure Are Resistant to Loop Diuretics: A Pilot Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(6):443-447.

⁷⁶ Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.

⁷⁷ Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Butler J, Filippatos G, Harjola VP, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-1952.

⁷⁸ Zhu J, Zhang E, Del Rio-Tsonis K. Eye Anatomy. In: eLS. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.

⁷⁹ Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, Chidlow G, Graham M, Melena J. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23(1):91-147.

⁸⁰ Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270-1278.

⁸¹ Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, Toto L, Di Nicola M, Di Antonio L. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):671-676.

⁸² Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziółkowska L. The Impact of Chronic Heart Failure on Retinal Vessel Density Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography in Children with Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10(12):2659.

⁸³ McClintic BR, McClintic JI, Bisognano JD, Block RC. The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review. *Am J Med*. 2010;123(4):374.e1-7.

⁸⁴ Kromer R, Tigges E, Rashed N, Pein I, Klemm M, Blankenberg S. Association between optical coherence tomography based retinal microvasculature characteristics and myocardial infarction in young men. *Sci Rep*. 2018;8(1):5615.

⁸⁵ Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al.

Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100.

⁸⁶ Lamirel C. Optical Coherence Tomography. In: Aminoff MJ, Daroff RB, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2nd ed. Oxford: Academic Press; 2014. p. 660-8.

⁸⁷ Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.

⁸⁸ Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:6-12.

⁸⁹ Chaikijurajai T, Ehlers JP, Tang WHW. Retinal Microvasculature: A Potential Window Into Heart Failure Prevention. *JACC Heart Fail.* 2022;10(11):785-791.

⁹⁰ Callizo J, Feltgen N, Ammermann A, Wolf A, Pantenburg S, Junker B, et al. Atrial fibrillation in retinal vascular occlusion disease and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181766.

⁹¹ Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, Wolf A, Ammermann A, Junker B, et al. Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology.* 2015;122(9):1881-8.

⁹² Park SJ, Choi NK, Yang BR, Park KH, Woo SJ. Risk of stroke in retinal vein occlusion. *Neurology.* 2015;85(18):1578-84.

⁹³ Rim TH, Kim DW, Han JS, Chung EJ. Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a 9-year nationwide population-based study. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1187-94.

⁹⁴ Siantar RG, Cheng CY, Cheung C, Lamoureux EL, Sabanayagam C, Wong TY. Impact of Visual Impairment and Eye Diseases on Mortality: the Singapore Malay Eye Study (SiMES). *Sci Rep.* 2015;5:16304.

⁹⁵ Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, McLeod D, Prior P, Taylor P. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 2000;14(6):821-827.

⁹⁶ Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol.* 1991;15(1):15-20.

⁹⁷ Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol.* 1988;11(4):239-251.

⁹⁸ Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE, Menduke H. The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol.* 1989;13(3):187-191.

- ⁹⁹ Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein R, Varma R, Wong TY. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):586-593.
- ¹⁰⁰ Fong DS, Warram JH, Aiello LM, Rand LI, Krolewski AS. Cardiovascular autonomic neuropathy and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(3):317-321.
- ¹⁰¹ Arnould L, Guenancia C, Azemar A, Guedon J, Pommier T, Gabrielle PH, et al. The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):4299-4306.
- ¹⁰² Chandra A, Seidemann SB, Claggett BL, Shah AM, Solomon SD, Rouhana S, et al. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1207-1215.
- ¹⁰³ Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2022;91:101095.
- ¹⁰⁴ Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ.* 2004;329(7457):79.
- ¹⁰⁵ Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, et al. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005;293(1):63-9.
- ¹⁰⁶ Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Shaw JE, Klein R, Cooper ME, et al. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(16):1573-1578.
- ¹⁰⁷ Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, Hoffmann U, Gebhard C, et al. Retinal microvascular dysfunction in heart failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):47-56.
- ¹⁰⁸ Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-492.
- ¹⁰⁹ Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10):641-655.
- ¹¹⁰ Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(6):367-378.
- ¹¹¹ Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):821-836.

- ¹¹² Böhm EW, Grauhan NF, Pfeiffer N, Gericke A. Measurement of Retrobulbar Blood Flow and Vascular Reactivity—Relevance for Ocular and Cardiovascular Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3514.
- ¹¹³ Zampiccoli E, Barthelmes J, Kreysing L, Nägele MP, Cantatore S, Mueller-Buchholtz L, et al. Eyes on amyloidosis: microvascular retinal dysfunction in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1186-1194.
- ¹¹⁴ Cheung N, Bluemke DA, Klein R, Sharrett AR, Islam FM, Cotch MF, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):48-55.
- ¹¹⁵ Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):156-161.
- ¹¹⁶ Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
- ¹¹⁷ Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res*. 2003;27(3):143-9.
- ¹¹⁸ Gündoğan M, Vural E, Bayram N, Altunel O, Gündoğan F, Göktaş S. Change in retinal vessel diameter and choroidal thickness in patients with severe COVID-19: Change In Retinal Parameters In Patients With Severe COVID-19. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;37:102674.
- ¹¹⁹ Abdin A, Abdin AD, Merone G, Aljundi W, Haring B, Abu Dail Y, et al. Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(11): 2421-2430.
- ¹²⁰ Ng JY, Zarook E, Nicholson L, Khanji MY, Chahal CAA. Eyes and the heart: what a clinician should know. *Heart*. 2023;109(22):1670-1676.
- ¹²¹ Leclaire MD, Eter N, Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography and cardiovascular diseases. An overview of the current knowledge. *Ophthalmologe*. 2021;118:1119-1127.
- ¹²² Alnawaiseh M, Eckardt F, Mihailovic N, Hommelsheim CM, Hohberger B, Eter N, et al. Ocular perfusion in patients with reduced left ventricular ejection fraction measured by optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(12):3605-3611.
- ¹²³ Cotter G, Davison B. Acute heart failure is a remitting-relapsing disorder and not a step towards advanced heart failure: Implications for decongestion therapy. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):933-935.

- ¹²⁴ Dauw J, Mullens W, Girerd N. The fastest way to the heart is through the veins: towards a better understanding of congestion. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(3):463-5.
- ¹²⁵ Almeida-Freitas DB, Meira-Freitas D, Melo LA Jr, Paranhos A Jr, Iared W, Ajzen S. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(5):326-9.
- ¹²⁶ Sterling MR, Jannat-Khah D, Vitale S, Safford MM. Can your patients with heart failure see? The prevalence of visual impairment among adults with heart failure. *J Gen Intern Med.* 2018;33(5):605-7.
- ¹²⁷ den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van de Vooren H, Slot EM, Roos PJ, et al. Low-dose nitroglycerin improves microcirculation in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):386-90.
- ¹²⁸ Wijntjens GW, Fengler K, Fuernau G, Pöss J, Desch S, Eitel I, et al. Prognostic implications of microcirculatory perfusion versus macrocirculatory perfusion in cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(2):108-119.
- ¹²⁹ De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004;147(1):91-99.
- ¹³⁰ den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Brugts JJ, Spronk PE et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3032-3039.
- ¹³¹ Altinkaynak H, Kara N, Sayın N, Güneş H, Avşar S, Yazıcı AT. Subfoveal choroidal thickness in patients with chronic heart failure analyzed by spectral-domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2014;39(11):1123-1128.
- ¹³² Rakusiewicz K, Kanigowska K, Hautz W, Ziółkowska L. Choroidal thickness changes in children with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Int Ophthalmol.* 2021;41(6):2167-2177.

Publikationen

Abdin A, Abdin AD, Merone G, Aljundi W, Haring B, Abu Dali Y, et al. Cardio-ocular syndrome: Retinal microvascular changes in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(11):2421-2430.

G. Merone, A. Abdin, W. Aljundi, B. Haring, Y. Abu Dali, F. Mahfoud, et al. Cardio-ocular syndrome: Retinal microvasculature changes in acute heart failure. Poster Session. 130. Kongress DGIM 2024.

P. Pérez Navarro, G. Merone, M. Böhm und B. Haring. Notfallechokardiographie bei akuter Lungenarterienembolie. 2024; 49: 187-194.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Dr. Abdin, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Seine kontinuierliche Unterstützung, die hilfreichen Anregungen und seine Begleitung haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt außerdem der Augenklinik, mit der wir im Rahmen der Studie eng zusammengearbeitet haben. Die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ein besonders herzlicher Dank geht an meinen Partner, der mir in allen Phasen dieser Arbeit mit Geduld, Verständnis und Ermutigung zur Seite gestanden hat.

Schließlich danke ich meiner Familie, die mich während meiner Ausbildungs- und Promotionszeit immer bedingungslos unterstützt hat.

Kolloquiumsvermerk

Tag der Promotion: 09.02.2026

Dekan: Prof. Dr. M Hannig

Berichterstatter: PD A. Abdin

Prof. B. Seitz