

**Zusammenhang von Schlafbezogenen  
Atmungsstörungen mit Herzinsuffizienz und  
Vorhofflimmern**

—

**Prävalenz, Risikofaktoren und Prognose**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kim Nikola Rosebrock

aus

Rotenburg (Wümme)

2024

**Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation:** Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

**Gutachter:in der Dissertation:** Prof. Dr. Viacheslav Nikolaev

**Vorsitz der Prüfungskommission:** Prof. Dr. Viacheslav Nikolaev

**Mitglied der Prüfungskommission:** PD. Dr. Ghazal Aarabi

**Mitglied der Prüfungskommission:** Prof. Dr. Christina Magnussen

**Datum der mündlichen Prüfung:** 08.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	6
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen .....	6
1.1.1 Epidemiologie .....	6
1.1.2 Klassifikation und Pathophysiologie .....	7
1.1.3 Risikofaktoren .....	8
1.1.4 Diagnostik und Klinik .....	8
1.1.5 Therapie .....	9
1.2 Herzinsuffizienz .....	10
1.2.1 Epidemiologie .....	10
1.2.2 Klassifikation .....	10
1.2.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	11
1.2.4 Diagnostik und Klinik .....	11
1.2.5 Therapie .....	12
1.3 Vorhofflimmern .....	13
1.3.1 Epidemiologie .....	14
1.3.2 Klassifikation .....	14
1.3.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren .....	14
1.3.4 Diagnostik und Klinik .....	15
1.3.5 Therapie .....	15
1.4 Zusammenhang .....	16
1.4.1 Schlafapnoe und Vorhofflimmern .....	16
1.4.2 Schlafapnoe und Herzinsuffizienz .....	17
1.5 Fragestellung .....	18
2. Material und Methoden .....	19
2.1 Aufbau der AFHRI-Studien .....	19
2.1.1 Studiendesign AFHRI A .....	19
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien: .....	19
2.1.3 Studiendesign AFHRI B .....	20
2.1.4 Einwilligungserklärung und Aufklärung AFHRI A und B .....	20
2.1.5 Ethische Aspekte AFHRI A und B .....	20
2.2 Datenerhebung .....	21
2.2.1 Teilnehmerrekrutierung und Erhebung der Baseline-daten .....	21
2.2.2 Bioprobengewinnung, Verarbeitung und Labormarker .....	21
2.2.3 Elektrokardiogramm .....	21
2.2.4 Echokardiographie .....	22
2.2.5 Follow-up .....	22

2.2.6	Definition der Endpunkte .....	22
2.2.7	Datenmanagement.....	23
2.3	Statistische Analysen.....	24
2.4	Hilfen .....	24
3.	Ergebnisse .....	25
3.1	Deskriptive Analysen .....	25
3.1.1	Gesamt Kohorte .....	25
3.1.2	Follow-up Charakteristika der Gesamtkohorte.....	25
3.1.2	Herzinsuffizienz-Kohorte und Subgruppen .....	27
3.1.3	Follow-up Charakteristika der Subgruppen.....	27
3.2	Assoziationsanalysen .....	28
3.2.1	Assoziation von HF und SDB .....	28
3.2.2	Assoziation von HF, SDB und AF .....	29
3.3	Regressionsanalysen für die Mortalität .....	29
3.4	Regressionsanalysen für den kombinierten Endpunkt .....	35
3.5	Kaplan-Meier-Kurven für inzidente Schlafapnoe .....	41
4.	Diskussion.....	42
4.1	Auftreten von SDB in der AFHRI-Kohorte .....	42
4.2	Zusammenhang mit Herzinsuffizienz .....	43
4.3	Assoziation mit Vorhofflimmern .....	44
4.4	Prognostische Bedeutung .....	45
4.4	Limitationen .....	47
4.5	Bedeutung der Ergebnisse und Forschungsausblick .....	48
5.	Zusammenfassung.....	50
Summary	.....	51
6.	Verzeichnisse.....	52
6.1	Literaturverzeichnis.....	52
6.2	Abkürzungsverzeichnis .....	63
6.3	Abbildungsverzeichnis .....	65
6.4	Tabellenverzeichnis .....	68
7.	Anlagen.....	69
7.1	Relevante Fragen aus den Patientenfragebögen .....	69
7.2	Abbildungen und Tabellen im Anhang .....	70
8.	Erklärung des Eigenanteils.....	95
9.	Eidesstattliche Versicherung .....	96
10.	Danksagung.....	97

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulin verwendet. Weibliche und andere Geschlechteridentitäten werden damit ausdrücklich mitgemeint. Sämtliche männliche Formulierungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

# 1. Einleitung

## 1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) sind eine häufige Ursache für nicht-erholsamen Schlaf und beeinträchtigen so die Lebensqualität Betroffener (1). Eine häufige Form der SDB stellen Schlafapnoe-Syndrome (SAS) dar. Hierbei kommt es zu Störungen der Atmung während des Schlafens durch Apnoen und Hypopnoen (1). Diese kompletten oder partiellen Atempausen führen konsekutiv zu einer begleitenden Abnahme der Sauerstoffsättigung (2). Apnoen sind definiert als Atempausen mit Verringerung des Atemflusses  $\geq 90\%$  während des Schlafens mit einer Dauer von  $> 10$  Sekunden. Unter Hypopnoe versteht man eine Verringerung des Atemflusses um mindestens  $30\%$  mit einer gleichzeitigen Entsättigung  $\geq 3\%$  oder Arousal für  $> 10$  Sekunden (3). Hieraus lässt sich der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) errechnen (Apnoe und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit), der für die Diagnose und Schweregradeinteilung herangezogen wird (1, 3). Für den Respiratory Disturbance Index (RDI) werden zusätzlich noch die respiratorisch getriggerten Weckreaktionen (RERA: Respiratory Effort-related Arousel) berücksichtigt (3, 4).

### 1.1.1 Epidemiologie

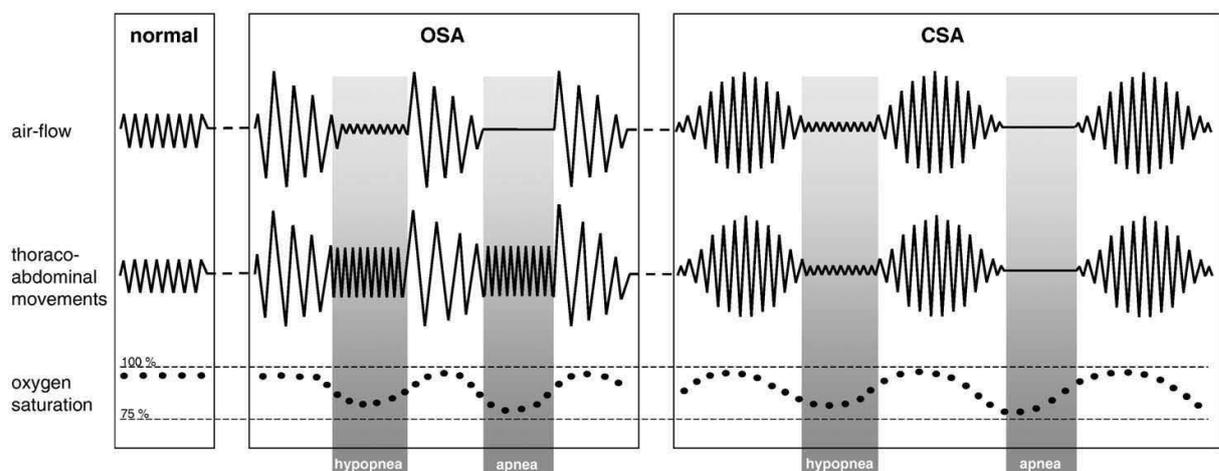
Die Prävalenz von SDB variiert stark je nach untersuchter Studienpopulation und herangezogenen diagnostischen Kriterien. Während Peppard et al. die Prävalenz einer mittelgradigen bis schweren SDB ( $AHI \geq 15$ ) bei Erwachsenen im Alter von 30 bis 70 Jahren mit ca.  $13\%$  bei Männern und  $6\%$  bei Frauen angaben (5), lag die Prävalenz in einer Schweizer Kohorte zwischen 40- bis 85-Jährigen sogar bei  $23.4\%$  für Frauen und  $49.7\%$  für Männer (6). Daher sind Männer häufiger von SDB betroffen als Frauen. Außerdem sind Übergewicht und Schnarchen stark mit dem Auftreten von SDB assoziiert (7). Am häufigsten tritt das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA) auf (8), wobei es jedoch oft Überschneidungen zwischen den verschiedenen Formen der SDB gibt (9).

### 1.1.2 Klassifikation und Pathophysiologie

Die ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) teilt SDB ein in:

- **obstruktive Schlafapnoesynndrome (OSA);**  
OSA ist charakterisiert durch eine Verengung der oberen Atemwege, die die normale Atmung im Schlaf beeinträchtigt;
- **zentrale Schlafapnoesynndrome (CSA);**  
wobei die zentrale Atmungsregulation gestört ist;
- **schlafbezogene Hypoventilation,**
- **schlafbezogene Hypoxie** sowie
- **isolierte Symptome und Normvarianten** wie z.B. Schnarchen (9).

Verschiedene zentralnervöse und neuromuskuläre Prozesse führen im Schlaf zu Veränderungen der Atmungsregulation oder des Muskeltonus der oberen Atemwege (1). Insbesondere das OSA ist charakterisiert durch einen kompletten oder partiellen Kollaps des Pharynx, der die normale Atmung im Schlaf beeinträchtigt. Betroffene haben gegenüber Gesunden häufiger eine Verengung der pharyngealen Atemwege und ein vermehrtes Weichteilvolumen im umgebenden Gewebe (9, 10). Wohingegen bei dem CSA der zentrale Atemantrieb vermindert ist und konsekutiv nicht nur der Atemfluss, sondern auch thorakale oder abdominelle Atembewegungen ausbleiben. Das Sistieren der thorakoabdominellen Atemexkursionen beim CSA ist in Abbildung 1 dargestellt (rechte Bildseite). Es beruht u.a. auf einer veränderten Antwort des ventilatorischen Chemoreflexes bei Änderung des Atemflusses (11). Demgegenüber fällt beim OSA zwar der Atemfluss, nicht jedoch die Atemexkursion ab (siehe Abbildung 1 linke Bildseite) (12).



**Abbildung 1:** Atemungsmuster bei obstruktiven und zentralen SDB, nach Brenner, Angermann et al. 2008 (12).

### **1.1.3 Risikofaktoren**

Einer der stärksten Risikofaktoren für SDB ist Adipositas (13), die laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) über einen Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  definiert ist (14). In einer Analyse der Wisconsin Sleep Cohort Study hatten Erwachsene mit einer zehnpromzentigen Gewichtszunahme eine sechsmal höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer mittelschweren bis schweren SDB (15). Zu den Hauptrisikofaktoren gehören außerdem steigendes Lebensalter, männliches Geschlecht, größerer Halsumfang und vermehrtes Schnarchen (16). Daneben nehmen auch weitere kraniofaziale Besonderheiten, die Anatomie der oberen Atemwege, Rauchen, Alkohol, die Menopause und die genetische Prädisposition Einfluss auf die Entstehung von SDB (17).

Zusätzlich sind SDB mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (HF), arterielle Hypertonie oder Rhythmusstörungen assoziiert (8). Insbesondere die Cheyne-Stokes-Atmung, eine Sonderform der CSA tritt gehäuft unter Patienten mit HF auf (12, 18). Insgesamt sind SDB bis zu zehnmal häufiger bei HF-Patienten (19). Der Zusammenhang von SDB mit kardialen Erkrankungen wie Vorhofflimmern (AF) und HF wird ausführlicher in Kapitel 1.4 erläutert.

### **1.1.4 Diagnostik und Klinik**

Zur Differenzierung der Störungen ist die Polysomnographie wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Dabei werden ein Schlaf-Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Elektrookulogramm (EOG), ein Elektromyogramm (EMG), der Atemfluss, die Atmungsanstrengung, die Sauerstoffsättigung und die Körperlage aufgezeichnet. Unter bestimmten Bedingungen kann auch die Polygraphie mit einer reduzierten Anzahl von Kanälen Anwendung finden. Daneben werden außerdem die Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Diese beinhaltet u.a. die Untersuchung der Mundhöhle und des Rachens sowie der Morphologie des Gesichtsschädels (20).

Mögliche Symptome sind vermehrte Tagesschläfrigkeit, lautes unregelmäßiges Schnarchen, durch den Partner beobachtete nächtliche Atempausen, unruhiger Schlaf, Libido- und Potenzstörungen, morgendliche Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen (1). Gleichzeitig können auch bestimmte Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), HF, AF, Schlaganfall, Diabetes mellitus, kognitive Dysfunktion oder Gemütsstörungen mit SDB vergesellschaftet sein (9).

Laut ICSD-3 kann ein OSA diagnostiziert werden, wenn bei entsprechenden Symptomen oder assoziierten Erkrankungen mehr als fünf vor allem obstruktive respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen oder RERAs) pro Stunde Schlafzeit vorliegen ( $RDI \geq 5$ ). Alternativ kann die Diagnose auch bei einem  $RDI \geq 15$  ohne Symptome oder assoziierte Erkrankungen gestellt werden (9). Demgegenüber zieht die S3-Leitlinie „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ den AHI als entsprechenden diagnostischen Index heran (1).

Zur Diagnose eines CSA müssen mehr als fünf zentrale Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf bei entsprechender Klinik vorliegen bzw. mindestens 50% aller respiratorischen Ereignisse als zentral eingestuft werden (9). Charakteristischerweise fällt bei der zentralen Apnoe nicht nur der Atemfluss, sondern auch die Atmungsanstrengung ab, weil der Atemantrieb selbst vermindert ist und so die Atemmuskulatur nicht aktiviert werden kann (3, 11).

Neben dem Schlafapnoe-Screening mittels Polysomnographie bzw. Polygraphie werden in internationalen epidemiologischen Studien alternativ auch Fragebögen oder andere Screeningtools verwendet werden. Dazu zählen beispielsweise die Epworth Sleepiness Scale (ESS) (21), der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (22), der Berlin Questionnaire (23) oder der STOP-BANG-Fragebogen (24). Sie erfassen u.a häufige Symptome wie Schnarchen und Tagesmüdigkeit oder Risikofaktoren, die die Prätestwahrscheinlichkeit erhöhen.

### **1.1.5 Therapie**

Die Therapie der SDB richtet sich nach Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlafzeit und nach der Symptomatik. Am häufigsten wird die kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP) eingesetzt. Diese ist indiziert ab einem  $AHI \geq 15$ . Davor kann die CPAP-Therapie je nach Symptomatik und Komorbidität erwogen werden (1). Trotz guter Therapieeffekte ist jedoch die Adhärenz der Patienten oft nur suboptimal (25) und wird auf 40-85% geschätzt (26). Weitere Therapieverfahren sind eine Gewichtsreduktion, eine Lagetherapie zur Verhinderung einer Rückenlage im Schlaf, Unterkieferprotrusionsschienen, Nervenstimulation des Nervus hypoglossus und chirurgische Therapieverfahren, die u.a. die Obstruktion in den oberen Atemwegen vermindern sollen (20, 27). Eine Metaanalyse zu den Effekten von Gewichtsreduktion auf Schlafapnoe zeigte eine Verbesserung des AHI um 14.3 Events/h bei einer mittleren Abnahme des BMI um  $4.8 \text{ kg/m}^2$  (28).

## 1.2 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (HF) ist definiert als ein klinisches Syndrom aus typischen Symptomen und Zeichen (wie z.B. Dyspnoe, Müdigkeit, periphere Ödeme, Jugularvenenstauung und pulmonale Rasselgeräusche) ausgelöst durch strukturelle oder funktionale Abnormalität des Herzens (29).

### 1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der HF liegt bei ca. 1-3% bei Erwachsenen (30-32) und steigt mit zunehmendem Lebensalter an, sodass die Prävalenz bei über 70-Jährigen mehr als 10% beträgt (33). Obwohl sich das Management von kardiovaskulären Erkrankungen verbessert hat, geht man aufgrund der steigenden Lebenserwartung von einer weiteren Zunahme der HF-Prävalenz aus (34). Gleichzeitig haben Betroffene mit HF eine erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber Personen ohne HF. In einer Studie basierend auf den Daten der Framingham Heart Study und Cardiovascular Heart Study betrug die Mortalität 67% innerhalb von 5 Jahren Follow-up (35). Außerdem ist die Lebensqualität unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion insbesondere bei symptomatischen Patienten deutlich beeinträchtigt (36).

### 1.2.2 Klassifikation

Die European Society of Cardiology (ESC) unterscheidet anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in drei HF-Kategorien (29, 37):

**HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction):**

ist definiert durch eine LVEF  $\leq 40\%$  verbunden mit entsprechenden Symptomen und Zeichen;

**HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction):**

wird charakterisiert durch eine LVEF zwischen 41% und 49% und typische Symptome und Zeichen;

**HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction):**

Bei Patienten mit HFpEF ist die LVEF  $\geq 50\%$ , gleichzeitig liegen aber klinische Symptome und Zeichen begleitet von struktureller oder funktioneller kardialer Abnormalität vor. Dazu zählen eine diastolische Dysfunktion, LV-Hypertrophie, linksatriale Dilatation, ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck oder erhöhte natriuretische Peptide (NT-proBNP) (29, 37).

HF <sub>r</sub> EF	HF <sub>mr</sub> EF	HF <sub>p</sub> EF
Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen	Symptome ± Zeichen
LVEF ≤ 40%	LVEF 41-49%	LVEF ≥ 50%
		Kardiale strukturelle/ funktionelle Abnormalität wie diastolische Dysfunktion/ erhöhter LV-Füllungsdruck, erhöhte natriuretische Peptide

**Tabelle 1:** Definition von Herzinsuffizienz entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinie, verändert nach McDonagh et al. 2023 (37).

### 1.2.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Verschiedene Mechanismen und Grunderkrankungen können zur HF führen. Neben Alter und männlichem Geschlecht erhöhen insbesondere KHK und arterielle Hypertonie das HF-Risiko. In Auswertungen der Framingham Heart Study erhöhte arterielle Hypertonie das Risiko für eine inzidente HF um das 2 bis 4-Fache. Insgesamt hatten nur ca. 11% der Männer und 15% der Frauen mit HF keine Hypertonie oder KHK in ihrer Vorgeschichte (38). Weitere Hauptrisikofaktoren sind Übergewicht, Diabetes mellitus und Herzklappenerkrankungen. Auch Rauchen, Dyslipidämie, chronische Nierenerkrankungen und SDB können zur HF-Entwicklung beitragen (39). Neben diesen klassischen Risikofaktoren nehmen zugrundeliegende kardiale Pathologien wie Rhythmusstörungen, Kardiomyopathien, kongenitale Herzfehler, kardiale Infektionen, rheumatische Erkrankungen, toxische Herzschädigungen, Perikarderkrankungen u.a. ebenfalls Einfluss auf die Pathogenese (29). Es resultieren unterschiedliche kardiale Veränderungen und Verletzungen des Herzgewebes, die über Mechanismen wie Hypertrophie, Dilatation und Fibrose zu einer systolischen und / oder diastolischen ventrikulären Dysfunktion führen können (39, 40).

### 1.2.4 Diagnostik und Klinik

Zur Diagnose muss laut der aktuellen ESC-Leitlinie neben entsprechender Klinik die kardiale Dysfunktion objektiviert werden. Dazu wird insbesondere die Echokardiographie verwendet, mit der gleichzeitig die LVEF eingeschätzt werden kann. Weitere diagnostische Schritte sind die Durchführung eines EKG, eines Röntgen-Thorax und Laboruntersuchungen inklusive Bestimmung der natriuretischen Peptide (29, 41, 42).

Typische Symptome bei HF sind Dyspnoe und Orthopnoe, Leistungsminderung, Müdigkeit, nächtlicher Husten und Beinödeme. Ebenso können pulmonale

Rasselgeräusche, Jugularvenenstauung und ein dritter Herzton (Galopprrhythmus) vorliegen (43, 44). Anhand des Symptomschweregrads unterscheidet die New York Heart Association (NYHA) in vier Kategorien (siehe Tabelle 2) (45). Trotz der variierenden Symptomatik ist die Prognose anhand der NYHA-Klassen nicht immer gut einzuschätzen. Insbesondere zwischen Patienten mit milder oder stärkerer Symptomatik (NYHA II bzw. III) ist die NYHA-Einteilung kein verlässlicher Prädiktor für das HF-Outcome (46).

New York Heart Association funktionelle Klassifikation basierend auf Symptomschwere und physischer Aktivität:	
NYHA I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit in Ruhe; aber bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer körperlicher Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
NYHA IV	Unfähigkeit, körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

**Tabelle 2:** NYHA-Klassifikation basierend auf Symptomschwere und physischer Aktivität, verändert nach McDonagh et al. 2021 (29).

### 1.2.5 Therapie

Auch die Therapie orientiert sich an den NYHA-Stadien. Sobald Symptome bestehen (NYHA II-IV), wird eine medikamentöse HF-Therapie empfohlen. Weiterhin unterscheiden sich die Empfehlungen abhängig von der LVEF (29, 37): Bei **HFrEF** sollen laut aktueller ESC-Leitlinie Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I) oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) gemeinsam mit einem Beta-Blockern, einem Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten und einem SGLT2-Inhibitor (Dapagliflozin oder Empagliflozin) gegeben werden (29). Schleifendiuretika können abhängig vom Flüssigkeitsstatus zur Symptomkontrolle bei allen HF-Patienten eingesetzt werden. Bei einer LVEF  $\leq$  35% sollte außerdem die Implantation eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) erwogen werden, da hiermit das Risiko für einen plötzlichen Herztod und die Mortalität gesenkt werden kann (29, 47). Bei gleichzeitiger

Verbreiterung des QRS-Komplexes (QRS >150ms oder Linksschenkelblock und QRS >130ms) wird eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit oder ohne Defibrillatorfunktion empfohlen (29), die die Aktion der Herzkammern synchronisiert und so neben der Herzfunktion ebenfalls die Mortalität und Morbidität verbessern kann (48, 49).

Für die **HFmrEF**- und **HFpEF**-Therapie werden aufgrund kürzlich veröffentlichter Studienergebnisse (50, 51) in der Aktualisierung der ESC-Leitlinie nun ebenfalls Dapagliflozin oder Empagliflozin empfohlen (37). Zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) hatten für HF-Patienten mit einer LVEF > 40% eine Verbesserung des kombinierten Endpunktes aus HF-Hospitalisierung und kardiovaskulärem Tod gezeigt (50, 51). Aufgrund fehlender Evidenz werden für **HFmrEF**-Patienten nur weiche Empfehlungen für die Therapie mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblocker oder ARNI sowie Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Beta-Blocker ausgesprochen (37). Bei erhaltener Pumpfunktion (**HFpEF**) fehlen diese Empfehlungen gänzlich. Aus diesem Grund steht im Fokus der **HFpEF**-Therapie insbesondere die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankungen und Komorbiditäten wie beispielsweise KHK und arterieller Hypertonie. Diuretika werden bei Flüssigkeitsretention empfohlen (29, 37).

### 1.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung unter Erwachsenen und wird voraussichtlich auch in den kommenden Jahrzehnten noch weiter an Bedeutung zu nehmen. Gefürchtete Komplikationen sind u.a. die Entstehung von Schlaganfällen oder HF sowie eine erhöhte Mortalität und Hospitalisierungsrate (52, 53).

AF ist durch eine unregelmäßige Vorhofkontraktion gekennzeichnet, die sich konsekutiv auf die Herzkammern auswirkt und so zu einer absoluten Arrhythmie führt. Dabei beträgt die Flimmerfrequenz der Vorhöfe 350 bis 600 Schläge pro Minute, wodurch keine hämodynamisch wirksame Vorhofkontraktion mehr stattfindet. Daher zeigen sich im EKG unregelmäßige R-R-Abstände und fehlende P-Wellen. Durch die Filterfunktion des AV-Knotens wird nur ein Teil der Vorhoferregungen auf die Kammern übergeleitet. Häufig liegt die Kammerfrequenz über 100/min, man spricht dann von einer Tachyarrhythmia absoluta (53-55).

### 1.3.1 Epidemiologie

Zurzeit beträgt die Prävalenz von AF etwa 2-4% (56), wobei das Risiko mit zunehmenden Lebensalter steigt und Männer etwas häufiger als altersgleiche Frauen betroffen sind. Neuere Untersuchungen schätzen das Lebenszeitrisko auf 1 zu 3 unter Menschen mit europäischem Ursprung (57). Insgesamt leben in Europa ca. 8.8 Millionen Individuen über 55 Jahre mit AF. Bis 2060 steigt die Zahl der Betroffenen voraussichtlich auf ca. 17.9 Millionen Menschen (58). Mögliche Gründe für die Zunahme der Prävalenz sind u.a. eine bessere AF-Detektion, eine Zunahme der Inzidenz und ein verbessertes Überleben bei kardiovaskulären Erkrankungen, die AF begünstigen, wie auch nach AF-Diagnose (53, 59). Daraus resultieren neben zunehmenden Versorgungskosten insbesondere auch eine Steigerung von Morbidität und Mortalität (60, 61). Gleichzeitig sind ca. 20-30% aller ischämischen Schlaganfälle durch AF bedingt (62). Weitere Folgen sind die Entwicklung von linksventrikulärer Dysfunktion und HF, Depression, Verlust kognitiver Funktionen und vaskuläre Demenz sowie reduzierte Lebensqualität und häufigere Hospitalisierungen (53, 56, 63).

### 1.3.2 Klassifikation

AF wird laut der European Society of Cardiology (ESC) in folgende Kategorien klassifiziert (53, 55):

**Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern:** erstmalige AF-Diagnose unabhängig von Dauer oder Schweregrad;

**Paroxysmales Vorhofflimmern:** AF endet spontan oder durch Intervention innerhalb von 7 Tagen nach Beginn (oft < 48h);

**Persistierendes Vorhofflimmern:** AF, das länger als 7 Tage andauert;

**Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern:** AF persistiert mehr als 12 Monate (Rhythmuskontrolle ist jedoch noch eine Therapieoption);

**Permanentes Vorhofflimmern:** sowohl von Patientenseite als auch aus ärztlicher Sicht wird keine Rhythmusänderung mehr angestrebt (53, 55).

### 1.3.3 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Reentry-Kreise und repetitive spontane Entladungen insbesondere im Mündungsbereich der Pulmonalvenen im linken Vorhof (LA) können AF auslösen (64-66), sodass als Therapieoption u.a. eine Pulmonalvenenisolation infrage kommt (53). Remodelling-Prozesse, atriale Dilatation, Fibrosierung, Entzündung und

andere Mechanismen führen zu Veränderungen im Vorhof und der atrialen Erregungsleitung (67-71). Hauptrisikofaktoren hierfür sind das Alter, Diabetes mellitus, HF, Hypertonus, Übergewicht, KHK und Herzklappenerkrankungen (72, 73). Ebenso erhöhen physische Inaktivität, Schlafapnoe und exzessiver Alkoholkonsum sowie Rauchen unabhängig voneinander das Risiko an AF zu erkranken, wobei bei jedem zusätzlichen Risikofaktor das Risiko weiter zunimmt (74, 75).

#### **1.3.4 Diagnostik und Klinik**

Zur Diagnosebestätigung von AF muss im EKG eine Episode mit unregelmäßigen R-R-Abständen ohne klar abgrenzbare, reguläre P-Wellen detektiert werden (53). Davon unabhängig kann die Symptomlast der Patienten stark variieren. Sie reicht von asymptomatisch über Symptome wie Palpitationen, Atemnot, Fatigue, Brustschmerz, verminderte Belastbarkeit, Schwindel und Synkopen bis hin zu hämodynamisch instabilen Folgen wie Hypotension, akuter HF und kardiogenem Schock (53, 55, 76, 77).

#### **1.3.5 Therapie**

Dementsprechend stellt die Symptomkontrolle einen Ansatzpunkt zur Therapie von AF dar. Hier besteht die Möglichkeit entweder den Rhythmus oder die Frequenz zu kontrollieren. Eine Rhythmuskontrolle kann durch elektrische Kardioversion, antiarrhythmische Medikation oder durch verschiedene Ablationsverfahren erzielt werden (53, 78, 79). Zur Frequenzkontrolle werden je nach LVEF in erster Linie Betablocker, Diltiazem und Verapamil oder Digoxin empfohlen (53, 80, 81). Eine weitere Therapiesäule stellt die Antikoagulation zur Thromboembolie- und Schlaganfallprävention dar, die mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA-Score eingeschätzt wird (53). Eingesetzt werden hierfür direkte orale Antikoagulantien (DOAK) oder Vitamin-K-Antagonisten (53, 82, 83). Zusätzlich gehört zum Therapiekonzept der aktuellen ESC-Leitlinie das Risikofaktormanagement und die Behandlung der bereits beschriebenen Komorbiditäten bei AF. Eine Reevaluation aller Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie der aktuellen Therapie wird initial nach 6 Monaten und anschließend mindestens einmal jährlich empfohlen (53).

## 1.4 Zusammenhang

Bisherige Studien zeigen, dass SDB mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sein können. Dazu gehören u.a. arterielle und pulmonale Hypertonie, HF, AF, KHK und zerebrovaskuläre Erkrankungen (84).

### 1.4.1 Schlafapnoe und Vorhofflimmern

Der Zusammenhang von SDB mit AF ist vielfach beschrieben. Insbesondere für die häufigste Form, das OSA, gibt es mittlerweile eine Vielzahl an wissenschaftlichen Studien. Die Prävalenz eines OSA betrug in bisherigen Studien ca. 21-74% für Patienten mit AF (85). Gleichzeitig verschlechtert die Komorbidität beider Erkrankungen die Prognose, indem ein OSA beispielsweise das Schlaganfallrisiko bei AF-Patienten unabhängig von anderen Risikofaktoren erhöht (86). Außerdem kommt es häufiger zu einem AF-Rückfall nach Katheterablation bei gleichzeitigem OSA. Andersherum verbessert eine CPAP-Therapie die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (87, 88), wobei jedoch die prognostischen Effekte von CPAP-Therapie auf kardiovaskuläre Endpunkte heterogen bewertet werden (89, 90).

Auch die Prävalenz eines CSA ist unter AF erhöht. Jedoch ist der Zusammenhang zwischen OSA und AF bisher deutlich besser untersucht (91, 92).

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen spielen in der Wechselwirkung von AF und SDB eine Rolle. SDB führt zu strukturellen Veränderungen am Herzen. Durch die Obstruktion der oberen Atemwege variiert der intrathorakale Druck vermehrt, sodass Herzhöhlen erweitert werden können (93). Vor allem ein erweiterter linker Vorhof (LA) ist eine Prädisposition für AF (68). So werden Remodelingprozesse begünstigt, die zu Fibrose und atrialer Dilatation führen können. Gleichzeitig erhöhen Apnoen durch die ausgelöste Hypoxämie den Sympathikotonus (94). Außerdem führt Schlafapnoe zu vaskulärer endothelialer Dysfunktion, Entzündung und oxidativem Stress (95), was ebenfalls das Auftreten von AF fördern kann (96).

Bisher gibt es kein systematisches Schlafapnoescreening für Patienten mit AF. Umfragen unter Gesundheitspersonal legen nahe, dass nur eine Minderheit der AF-Patienten systematisch und strukturiert auf ein SAS getestet wird (97). Auch die aktuelle ESC-Leitlinie von 2024 gibt noch keine konkreten praktischen Empfehlungen dazu (53).

### **1.4.2 Schlafapnoe und Herzinsuffizienz**

Herzinsuffizienz ist ein weiteres wichtiges Krankheitsbild in Zusammenhang mit SDB. Bisherige Studien zeigen eine SDB-Prävalenz von 46-81% für Patienten mit HF (98-101). Gleichzeitig verschlechtert das Auftreten von SDB bei HF-Patienten die Prognose (19). Sowohl OSA als auch CSA sowie Mischformen werden in Zusammenhang mit HF beobachtet, wobei insbesondere die CSA eher als Konsequenz denn als Ursache für die Entwicklung einer HF gesehen werden kann. Vor allem die CSA-Sonderform der Cheyne-Stokes-Atmung, mit periodischem An- und Abschwollen der Atmung, tritt gehäuft bei HF auf (18). Zugrunde liegt dabei eine variierende Sensibilität gegenüber dem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>): Bereits leichte Erhöhungen des PaCO<sub>2</sub> führen zu einer Hyperventilation, wodurch der PaCO<sub>2</sub> unter die Apnoeschwelle sinkt und Atempausen oder Hypopnoen entstehen. Dabei steigt wiederum der PaCO<sub>2</sub> und der Kreislauf wiederholt sich (19).

Wie bereits in Hinblick auf den Zusammenhang von SDB und AF beschrieben, spielen auch in der Pathogenese von SDB bei HF-Patienten intrathorakale Druckschwankungen, endotheliale Dysfunktion, Entzündung, oxidativer Stress und Aktivierung des Sympathikus wichtige Rollen (102). Deshalb lassen sich Ursachen und Folgen insbesondere bei Patienten, die sowohl unter AF als auch unter HF leiden, schwierig voneinander trennen (87).

Typische Symptome wie z.B. die Tagesmüdigkeit werden unter HF-Patienten weniger häufig berichtet (103). Zudem ist die Differenzierung gegenüber anderen HF-Symptomen schwierig. Dies erschwert die Diagnostik mittels Fragebögen. Stattdessen kann ein Pulsoxymetrie-Screening herangezogen werden. Insgesamt stellt aber weiter die Polysomnographie den Goldstandard zur Diagnostik von SDB dar (19).

Therapeutisch ist bei einem OSA und entsprechender Klinik nächtliche CPAP-Beatmung Mittel der Wahl, um die Symptome zu verbessern. Jedoch ist die Studienlage für Patienten mit begleitender HF dünn und gerade bei CSA bleibt das optimale Management weiter unklar (19, 102).

## 1.5 Fragestellung

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen SDB, HF und AF untersucht werden. Dabei steht u.a. im Mittelpunkt, wie hoch die Prävalenz von bereits diagnostizierten SAS bzw. SDB bei Patienten einer kardiologischen Risikokohorte sowie in Subgruppen mit vorbestehendem AF und / oder HF ist. Außerdem soll das Auftreten von typischen Symptomen wie Tagesmüdigkeit und regelmäßigem Schnarchen (mehr als dreimal pro Woche) erfasst werden, um mögliche Diskrepanzen aufzudecken. Eventuelle Unterschiede können dabei auf eine Unterdiagnose von SDB in einem kardiovaskulären Patientenkollektiv hinweisen. Gleichzeitig sollen das Auftreten von Komorbiditäten und mögliche Risikofaktoren sowie ihr Zusammenhang mit SDB untersucht werden, damit zukünftig Risikokonstellationen besser erfasst und frühere Diagnosestellungen vereinfacht werden.

Hierfür ist es ebenfalls hilfreich den Krankheitsverlauf und das Auftreten verschiedener Outcomes zu untersuchen, um die prognostische Bedeutung von SDB, HF und AF zu eruieren. Daher soll im nächsten Schritt das Auftreten von verschiedenen Endpunkten wie der Mortalität oder kardiovaskuläre Ereignisse erfasst und mögliche Einflussfaktoren evaluiert werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Aufbau der AFHRI-Studien**

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden Erhebungen und Untersuchungen der *Atrial Fibrillation in High Risk Individuals* - Studien AFHRI A und AFHRI B herangezogen.

#### **2.1.1 Studiendesign AFHRI A**

Die AFHRI-Studie ist eine prospektive monozentrische Kohortenstudie zur Verbesserung der Risikovoraussage von AF. Sie ist eine Substudie der klinischen Kohortenstudie (CCS) mit Etablierung einer Biobank am Universitären Herzzentrum Hamburg. Ziel der Studie ist es, das Verständnis über mögliche Ursachen und den Verlauf von Vorhofflimmern bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil zu verbessern. Gleichzeitig wird untersucht, welche Risikofaktoren bei der Entstehung sowohl von AF als auch von weiteren Herz-Kreislauf- und anderen verbundenen Erkrankungen beteiligt sind und in welchem Ausmaß diese Faktoren Einfluss nehmen.

Primärer Endpunkt der Studie ist inzidenter AF. Die Diagnose AF wird dabei anhand des EKG oder über Befunde von anderen behandelnden Ärzten gestellt. Weitere sekundäre Endpunkte sind das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, HF und kardiovaskulärer Tod.

In die AFHRI-Studie wurden kardiologische Patienten eingeschlossen, die am Universitären Herzzentrum ambulant oder stationär vorstellig waren.

#### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien:**

##### AFHRI Allgemeine Kriterien:

Für die Studienpopulation wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Alter über 18 Jahren,
- schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme.

Zu den Ausschlusskriterien zählen:

- nicht ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache, um die Einverständniserklärung zu verstehen und am Interview teilzunehmen,
- physische oder psychische Inkompetenz zur Studienteilnahme.

### **2.1.3 Studiendesign AFHRI B**

Neben den Daten der AFHRI-A-Kohorte wurden außerdem die Daten der AFHRI-B-Kohorte analysiert. In die AFHRI-B-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer koronaren Bypassoperation mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben (ACB). Neben den allgemeinen AFHRI Ein- und Ausschlusskriterien (siehe oben) gilt daher für diese Kohorte als weiteres Einschlusskriterium:

- geplante chirurgische ACB-Versorgung am universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg.

Die AFHRI-B-Studie dient ebenfalls der Verbesserung der Risikovorhersage von AF. Sie zeichnet sich durch eine zusätzliche Gewinnung von Gewebe bei den Studienteilnehmern aus.

### **2.1.4 Einwilligungserklärung und Aufklärung AFHRI A und B**

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn im Sinne der Good Clinical Practice von einem qualifizierten Studienmitarbeiter über die Teilnahme und die damit verbundenen Untersuchungen aufgeklärt. Insgesamt wurden zwei Einwilligungserklärungen von den Teilnehmern unterzeichnet:

1. Eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der AFHRI-Studie mit Befragung mittels Fragebogen, klinischen Untersuchungen und Gewinnung und Aufbewahrung von Proben. Dabei wird explizit nach einer Schweigepflichtsentbindung anderer behandelnder Ärzte bezüglich studienrelevanter Daten gefragt und über die Verarbeitung der erhobenen Daten aufgeklärt.
2. Eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der CCS-Studie mit Etablierung einer Biobank und die Untersuchung der gewonnenen Biomaterialien sowie Weitergabe von pseudonymisierten Biomaterialien an akademische und industrielle Partner.

Alle Teilnehmer können jederzeit ohne Nennung von Gründen ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen.

### **2.1.5 Ethische Aspekte AFHRI A und B**

Die Durchführung der AFHRI-Studie als Substudie der Clinical Cohort Study wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Es werden die

ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki, sowie die Leitlinien für „Gute klinische Praxis“(GCP) und „Gute epidemiologische Praxis“(GEP) eingehalten.

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Teilnehmerrekrutierung und Erhebung der Baselinedaten**

Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten und nach entsprechender Aufklärung die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, wurden zunächst mit einem Fragebogen interviewt. Das Interview wurde nach dem Protokoll der Standard Operating Procedures (SOPs) der Studie durchgeführt. Dabei wurden u.a. kardiovaskuläre Risikofaktoren, die aktuelle Medikation, die Familienanamnese, der aktuelle Gesundheitszustand, körperliche Aktivität, psychosoziale Faktoren und Begleiterkrankungen wie HF, SDB, KHK, Rhythmusstörungen insbesondere AF, Klappenvitien, Lungenerkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), rheumatische Erkrankungen und Krebserkrankungen erfasst. In Bezug auf HF, SDB und AF wurde noch einmal explizit nach typischen Symptomen u.a. Dyspnoe, Ödeme, Tagesmüdigkeit, vermehrtes Schnarchen und Herzrasen gefragt. Mittels der elektronischen Patientenakte wurden die Informationen vervollständigt. Relevante Fragen aus den Fragebögen der AFHRI-Studie sind im Anhang aufgeführt (siehe Kapitel 7.1).

### **2.2.2 Bioprobengewinnung, Verarbeitung und Labormarker**

Für die Biobank wurden außerdem eine venöse Blutprobe und eine Urinprobe gewonnen, die anschließend im Labor nach den SOPs der Clinical Cohort Study verarbeitet und bei -80°C asserviert wurden. Aus diesen Proben wurde im Verlauf für die Kohorte das NT-proBNP nachbestimmt. Zusätzlich wurden in klinischen Kontrollen erfasste Labormarker aus der elektronische Patientenakte erfasst.

### **2.2.3 Elektrokardiogramm**

Für alle Teilnehmer wurden die in der elektronischen Patientenakte hinterlegten EKGs ausgedruckt und ausgewertet. Falls dort keine EKGs verfügbar waren, wurde bei Studieneinschluss ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. Die Diagnose AF wurde anhand der aktuellen Leitlinien gestellt (53, 55). Mindestens zwei erfahrene Kardiologen verifizierten Rhythmusabnormalitäten.

#### **2.2.4 Echokardiographie**

Im Rahmen der Studienrecherche wurden außerdem, soweit verfügbar, die transthorakalen Echokardiographie-Befunde (Echo) der Teilnehmer aus der elektronischen Patientenakte erfasst. Für die Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- systolische und diastolische linksventrikuläre (LV) Funktion,
- rechtsventrikuläre (RV) Pumpfunktion,
- Dilatation von Vorhöfen und Kammern (LV-Dilatation, LA-Dilatation, RA-Dilatation (rechtsatrial), RV-Dilatation)
- LV-Hypertrophie,
- regionale Wandbewegungsstörungen
- pulmonale Hypertonie,
- Perikarderguss und
- Klappenfunktion.

Diese Parameter wurden u.a. für die Diagnosestellung einer HF herangezogen (siehe Definition der Endpunkte 2.2.6).

#### **2.2.5 Follow-up**

Neben der Datenerhebung während des Studieneinschlusses wurde zusätzlich ein standardisiertes jährliches Follow-up erhoben. Ziel der Nacherhebung war, mindestens drei Follow-ups zu erhalten. Dabei wurde mittels Fragebogen insbesondere nach im Verlauf neu aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen, u.a. AF und HF, Veränderungen in Medikation und Befinden sowie Begleiterkrankungen wie z.B. SDB gefragt. Die Studienteilnehmer wurden postalisch angeschrieben. Falls keine Antwort erfolgte, erinnerte das Studienpersonal per Anschreiben an den Fragebogen. Ansonsten versuchten qualifizierte Studienmitarbeiter die Teilnehmer telefonisch zu kontaktieren oder Informationen bei anderen behandelnden Ärzten zu erfragen, wenn eine entsprechende Schweigepflichtsentbindung dafür vorlag.

#### **2.2.6 Definition der Endpunkte**

Die primären Endpunkte dieser Arbeit sind schlafbezogene Atmungsstörungen, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz.

Als Schlafapnoe-Syndrom (SAS) wurden definiert: eigenanamnestisch im Erstinterview angegebenes sowie im Entlassungsbericht oder in Vorbefunden

dokumentiertes Schlafapnoe-Syndrom. Für die allgemeiner gefasste Gruppe der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) wurden neben Patienten mit SAS zusätzlich solche, die mehr als dreimal pro Woche schnarchen mit in die Analysen einbezogen.

Als Vorhofflimmern (AF) wurde definiert: eigenanamnestisch in der Erstbefragung angegebenes AF, im Entlassungsbericht oder in Vorbefunden dokumentiertes AF sowie im EKG diagnostiziertes AF (siehe Abschnitt 2.2.3 Elektrokardiogramm).

Als Herzinsuffizienz (HF) wurde definiert: eigenanamnestisch im Erstinterview angegebene HF, im Entlassungsbericht oder in Vorbefunden dokumentierte HF. Außerdem konnte eine HF-Diagnose entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinie (29) ebenfalls über die Zusammenschau der erfassten Echokardiographie- und Laborbefunde (NT-proBNP) sowie typischer Klinik gestellt werden. Die Studienteilnehmer wurden anhand ihrer LVEF eingeteilt. Bei einer LVEF  $\geq 50\%$  wurde zusätzlich ein NT-proBNP-Wert  $> 125$  pg/ml als Cut-off verwendet und nach entsprechenden klinischen Symptomen gefragt. Das entsprechende Vorgehen zur HF-Klassifizierung innerhalb der AFHRI-Kohorte ist in Abbildung 2 (siehe Anhang) dargestellt.

Weiterhin wurden im Rahmen des Follow-up nach Studieneinschluss neuauftretene Diagnosen und Symptome anamnestisch erfragt bzw. aus Befunden entnommen. Als sekundäre Endpunkte wurden die Mortalität und ein kombinierter Endpunkt definiert. Dieser umfasste das Auftreten einer der folgenden Endpunkte im Follow-up-Zeitraum: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, AF, Schlaganfall / Transitorische ischämische Attacke (TIA), Myokardinfarkt / Angina pectoris (AP) sowie KHK. Vorbestehenden Diagnosen wurden nicht als erneutes Ereignis im Follow-up gewertet und daher nicht für die jeweiligen Subkohorten im kombinierten Endpunkt berücksichtigt.

### **2.2.7 Datenmanagement**

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert. Der Stammdatenverwalter verwaltet die personenbezogenen Daten und Codes separiert voneinander. Außerdem werden auch Baselinedaten, klinische Daten und Biomaterialien getrennt voneinander aufbewahrt. Über manuelle Eingabe wurden die Daten in eine gesicherte Datenbank übertragen. Durch Plausibilitätschecks und Qualitätskontrolle wurden mögliche Fehler minimiert. Alle Studienmitarbeiter unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht bzw. der Verpflichtung zur Geheimhaltung nach Artikel 42 EGStB

(Verpflichtungsgesetz). Der Umgang mit persönlichen Daten, Studienergebnissen und Proben entspricht den Vorgaben der Datenschutz-Grundverordnung des Hamburgischen Krankenhausgesetzes (HmbKHG) und ergänzend des Bundesdatenschutzgesetzes und wurde im Vorfeld durch den hamburgischen Datenschutzbeauftragten geprüft.

## **2.3 Statistische Analysen**

Grundlegend wurden alle kategorialen und nominalen Variablen in Anzahl (N) und prozentualer Verteilung (%) und alle kontinuierlichen Variablen als Median mit erstem und drittem Quartil angegeben.

Der Zusammenhang zwischen einer nominalen Variable und einer intervallskalierten Variable wurden mit dem Korrelationskoeffizient nach Person berechnet. Das Zusammenhangsmaß zwischen zwei dichotomen Variablen wurde durch den Phi-Korrelationskoeffizienten getestet. Für den Korrelationskoeffizient nach Person wurde die Interpretation der Effektstrecke ( $r$ ) nach Cohens D durchgeführt (104). Diese bezeichnet die Werte von Effektgrößen als klein ( $r = 0.1$ ), mittel ( $r = 0.3$ ) und groß ( $r = 0.5$ ), basierend auf den von Cohen (1988) vorgeschlagenen Richtwerten (105). Der Phi-Koeffizient ist eine Normierung des Chi-Quadrat, deshalb bewegt sich Phi im Bereich zwischen 0 (keine Korrelation) und 1 (perfekte Korrelation).

Die Endpunkte sind in 2.2.6 erläutert. Für die Assoziation der Mortalität bzw. des kombinierten Endpunktes wurden multiple Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Jedes Modell wurde nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Beurteilung der Annahme von proportionalen Hazards wurde anhand der Kaplan-Meier-Kurven für jedes Modell beurteilt. Die statistische Güte des jeweiligen Modells wurde durch einen Log-rank-Test ermittelt.

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS (Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt.

## **2.4 Hilfen**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Hilfe von Daniel Engler, Universitäres Herzzentrum Hamburg.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Deskriptive Analysen**

#### **3.1.1 Gesamt Kohorte**

Die untersuchte AFHRI-Kohorte bestand aus insgesamt  $N = 1775$  Studienteilnehmern, wovon 30.3% weiblich waren. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss betrug 64.1 Jahre. Der BMI lag bei einem Median von 26.8 kg/m<sup>2</sup>. Die Baseline-Charakteristika der Gesamtkohorte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Insgesamt 745 Teilnehmer (42%) hatten AF. Die Zahl der HF-Patienten lag bei  $N = 988$  (55.7%). Bezüglich der Schlaf-Charakteristika wurde bei 176 (9.9%) Studienteilnehmern in der Vorgeschichte ein SAS diagnostiziert. Außerdem gaben 39.7% der Teilnehmer Tagesmüdigkeit und 49.2% regelmäßiges Schnarchen (mehr als drei Tage pro Woche) an. Hiermit erfüllten  $N = 890$  Studienteilnehmer die SDB-Definition (Definition siehe 2.2.6).

Die häufigste Vorerkrankung stellte arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 73.4% dar. Weitere häufige Begleiterkrankungen waren Dyslipidämien (52.1%) und KHK (44.5%). Mit einem Anteil von 66.6% erhielt die Mehrheit der Studienteilnehmer in der Vorgeschichte eine perkutane koronare Intervention (PCI). Unter den erfassten klinischen Parameter waren Dyspnoe (45.1%), Palpitationen (42.1%) und Angina pectoris (AP) (39.7%) die häufigsten angegebenen Symptome.

#### **3.1.2 Follow-up Charakteristika der Gesamtkohorte**

Die Follow-up Daten der Gesamtkohorte sind in Tabelle 4a (im Anhang) dargestellt. Dabei wurden die Mortalität sowie verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte erfasst. Für 1580 Studienteilnehmer lagen Daten für den Follow-up Zeitraum vor. Je nach Variable variierte der Anteil der Studienteilnehmer mit fehlenden Daten für das jeweilige Outcome (Missings) zwischen 9.9% und 12.5%. Insgesamt 8.4% ( $N = 150$ ) der Gesamtkohorte verstarb. Außerdem trat bei 318 Studienteilnehmern (17.9% der Gesamtkohorte) im Follow-up-Zeitraum AF auf. Hiermit stellte AF den häufigsten erfassten Endpunkt dar. HF wurde im Follow-up-Zeitraum für 128 Patienten (7.2%) erfasst. Für SAS lag der Anteil bei 2.9% ( $N = 52$ ). Der kombinierte Endpunkt (bestehend aus Gesamtmortalität, neuauftretener HF, SAS, AF, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / AP sowie KHK) wurde bei 765 Patienten (43%) erfasst.

**Tabelle 3: Baseline-Charakteristika der AFHRI-Kohorte.**

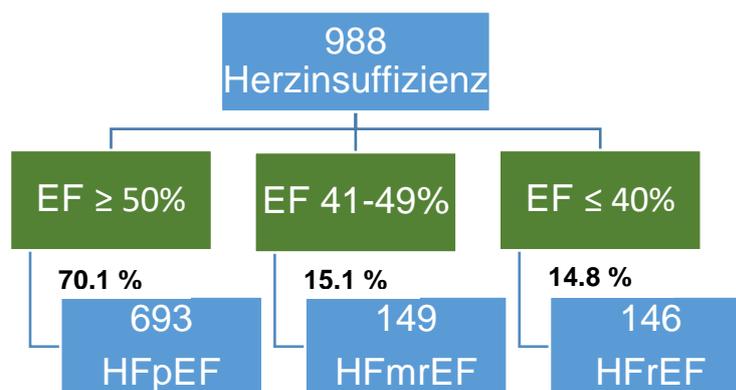
Variablen	Missings N, (%)	Insgesamt (N = 1775)
<u>Risikofaktoren</u>		
Alter, Jahre	-	64.1 (52.9, 71.9)
weiblich, N (%)	-	539 (30.3)
Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	-	26.8 (24.2, 30.1)
Rauchen, N (%)	5 (0.3)	326 (18.1)
Ehemalige Raucher, N (%)	-	766 (43.2)
Höherer Bildungsabschluss, N (%)	25 (1.4)	627 (35.3)
<u>Vorerkrankungen</u>		
Diabetes, N (%)	-	350 (19.7)
Myokardinfarkt, N (%)	-	704 (39.7)
Hypertonus, N (%)	-	1302 (73.4)
Dyslipidämie, N (%)	-	925 (52.1)
Renale Dysfunktion, N (%)	-	180 (10.1)
Lungenerkrankungen, N (%)	-	243 (13.7)
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)	-	790 (44.5)
Vorhofflimmern (AF), N (%)	-	745 (42.0)
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	412 (23.2)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	118 (6.6)
Herzinsuffizienz (HF), N (%)	-	988 (55.7)
<u>Schlaf-Charakteristika</u>		
Tagesmüdigkeit	-	704 (39.7)
Regelmäßiges Schnarchen (≥ 3 Tage pro Woche)	-	874 (49.2)
Schlafapnoe-Syndrom (SAS)	-	176 (9.9)
SDB (SAS und/oder regelmäßiges Schnarchen)	-	890 (50.1)
<u>Kardiovaskuläre Interventionen</u>		
Herzklappenoperation	-	96 (5.4)
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	383 (21.6)
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)	-	1182 (66.6)
Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher)	-	420 (23.7)
Schrittmacher, N (%)	-	66 (3.7)
<u>Klinische Parameter</u>		
Dyspnoe, N (%)	-	801 (45.1)
Periphere Ödeme, N (%)	-	384 (21.6)
Angina pectoris (AP), N (%)	-	704 (39.7)
Palpitationen, N (%)	-	748 (42.1)
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)	-	158 (8.9)
Systolischer Blutdruck (BP), mmHg	39	134 (120, 146)
Diastolischer Blutdruck (BP), mmHg	41	80 (70, 85)
Herzfrequenz (bpm)	60	69 (61, 78)

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Zahlen und Prozentwerte für kategorielle Variablen bzw. als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke.

### 3.1.2 Herzinsuffizienz-Kohorte und Subgruppen

Die Baseline-Charakteristika der HF-Kohorte und verschiedener Subgruppen sind in Tabelle 5 (im Anhang) dargestellt. Aufgeteilt entsprechend der Ejektionsfraktion hatten N = 693 eine HFpEF, N = 149 eine HFmrEF und N = 146 eine HFrEF (siehe Abbildung 3). Von den insgesamt 988 Studienteilnehmern mit HF erfüllten N = 485 (49.1%) die Definition für SDB (siehe Definition der Endpunkte 2.2.6), wobei bei 11.9% der HF-Patienten bereits ein SAS diagnostiziert wurde. Weitere 503 Teilnehmer hatten eine HF ohne SDB und N = 405 Teilnehmer erfüllten die SDB-Kriterien ohne gleichzeitige HF. 382 Studienteilnehmer erfüllten weder die SDB- noch die HF-Kriterien. Das durchschnittliche Gesamalter war mit 68.4 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses am höchstens für Patienten mit HF (ohne SDB) und am niedrigsten für Studienteilnehmer ohne HF und SDB. Gleichzeitig war der BMI mit einem Median von 28.1 kg/m<sup>2</sup> am höchsten in der Subgruppe mit HF und SDB. Weitere Baseline-Parameter wie Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Interventionen und klinische Parameter sind Tabelle 5 (im Anhang) zu entnehmen.

**Abbildung 3:** Verteilung der Herzinsuffizienz-Fälle in der AFHRI-Kohorte.



### 3.1.3 Follow-up Charakteristika der Subgruppen

Die Follow-up Daten der verschiedenen Subgruppen (Gesamtkohorte; HF-Kohorte mit / ohne SDB; mit / ohne AF) sind in Tabelle 4a-c im Anhang dargestellt. Die Mortalität war bei Studienteilnehmern mit vorbestehender HF (12.6%), insbesondere bei HFrEF (Mortalität 25.2%), am höchsten. Gleichzeitig hatte die Subgruppe mit gleichzeitig bestehender HF, AF und SDB ebenfalls eine hohe Mortalität (12.8%). Auch der kombinierte Endpunkt (bestehend aus Gesamtmortalität, neuauftretener HF, SAS, AF, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / AP sowie KHK) trat in diesen Subgruppen am häufigsten auf.

## 3.2 Assoziationsanalysen

### 3.2.1 Assoziation von HF und SDB

Die Subgruppen mit HF und bzw. ohne SDB wurden außerdem mittels Assoziationsanalysen verglichen (siehe Tabelle 6 im Anhang). Der BMI war mit einem Median von 28 kg/m<sup>2</sup> signifikant höher in der Gruppe mit HF und SDB gegenüber der Subgruppe mit HF ohne SDB ( $p < 0.001$ ). Außerdem waren Diabetes mellitus ( $p = 0.002$ ), arterielle Hypertonie ( $p = 0.005$ ), KHK ( $p = 0.044$ ) und AF ( $p = 0.028$ ) signifikant häufiger in dieser Subgruppe. Zudem zeigten sich signifikant höhere Anteile an Studienteilnehmern mit Myokardinfarkt ( $p = 0.024$ ), Angina pectoris ( $p = 0.024$ ) oder Stentimplantationen in der Vorgeschichte ( $p = 0.014$ ). Hinsichtlich des Rauchstatus wurde in der Subgruppe mit HF und SDB signifikant häufiger geraucht ( $p = 0.01$ ).

Für Studienteilnehmer mit HFpEF ergaben sich ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 7 im Anhang). In der Subgruppe mit HFpEF und SDB war der BMI signifikant höher gegenüber der Subgruppe mit HFpEF ohne SDB ( $p = < 0.001$ ). Zudem gaben sie signifikant häufiger einen positiven Rauchstatus ( $p = 0.011$ ), Diabetes mellitus ( $p = 0.005$ ), KHK ( $p = 0.008$ ) und Angina pectoris ( $p = 0.026$ ) sowie Stentimplantationen ( $p = 0.038$ ) an. Zusätzlich zeigte sich für Studienteilnehmer mit HFpEF und SDB ein geringerer Frauenanteil ( $p = 0.017$ ) sowie ein höherer Anteil an Lungenerkrankungen ( $p = 0.026$ ) gegenüber der Vergleichsgruppe mit HFpEF ohne SDB. Für Studienteilnehmer mit HFmrEF zeigten sich eine geringe Anzahl an signifikanten Unterschieden (siehe Tabelle 8 im Anhang). In der Subgruppe mit HFmrEF und SDB wurden im Vergleich zur Subgruppe mit HFmrEF ohne SDB signifikant häufiger Dyslipidämien ( $p = 0.046$ ), KHK ( $p = 0.005$ ), perkutane koronare Interventionen ( $p = 0.020$ ) und Stentimplantationen ( $p = 0.043$ ) angegeben bzw. durchgeführt.

Bei der Subgruppe mit HFrfEF ergaben sich nur für zwei Endpunkte signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 9 im Anhang). Studienteilnehmer mit HFrfEF und SDB hatten einen signifikant höheren BMI ( $p = 0.006$ ) und häufiger eine pAVK ( $p = 0.003$ ) als Teilnehmer mit HFrfEF ohne SDB.

### **3.2.2 Assoziation von HF, SDB und AF**

Neben den oben beschriebenen Analysen zwischen Studienteilnehmern mit HF und bzw. ohne SDB wurde außerdem AF als weiterer Einflussfaktor berücksichtigt. Die entsprechenden Analysen sind in Tabelle 10 (im Anhang) dargestellt. Unter den Studienteilnehmern mit HF hatten N = 342 gleichzeitig AF, wobei bei einer Mehrheit davon (N = 210) zusätzlich SDB festgestellt wurde (Subgruppe HF & AF & SDB). Demgegenüber hatten N = 132 Studienteilnehmer eine HF mit begleitendem AF ohne SDB (Subgruppe HF & AF). 275 Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien der Subgruppe HF und SDB (ohne AF).

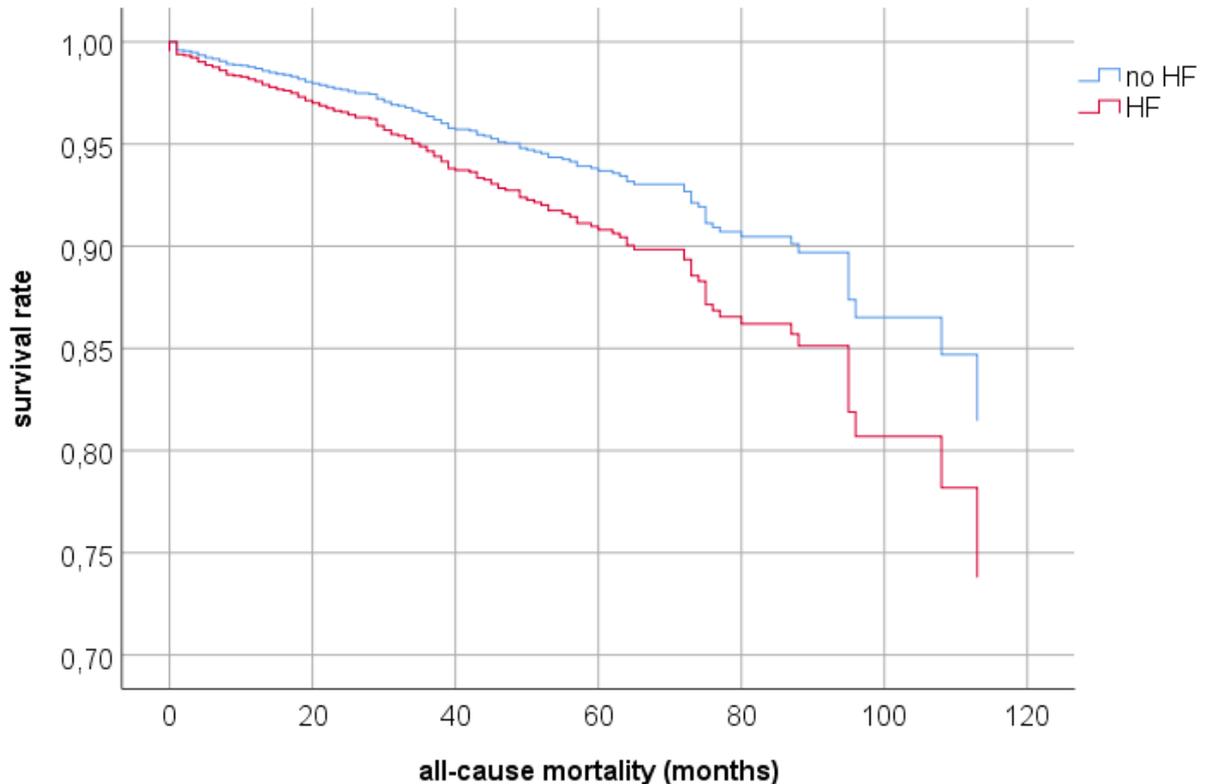
Die Subgruppe mit HF und SDB wurde mit der Subgruppe mit HF und SDB sowie zusätzlichem AF verglichen. Dabei war die Subgruppe mit zusätzlichem AF signifikant älter ( $p < 0,001$ ). Jedoch waren verschiedene Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus ( $p = 0.045$ ), Dyslipidämien ( $p = 0.007$ ), Myokardinfarkte ( $p < 0.001$ ), arterielle Hypertonie ( $p = 0.015$ ), KHK ( $p < 0.001$ ) und pAVK ( $p < 0.001$ ) signifikant häufiger in der Subgruppe mit HF und SDB ohne AF. Ebenso wurden koronare Bypassoperationen ( $p < 0.001$ ), perkutane Koronarinterventionen ( $p < 0.001$ ) sowie Stentimplantationen ( $p < 0.001$ ) signifikant häufiger in der Subgruppe mit HF und SDB ohne AF durchgeführt. Andererseits war der Anteil der Studienteilnehmer mit Herzklappenoperationen in der Vorgeschichte ( $p = 0.004$ ) und der Anteil von Schrittmacherimplantationen ( $p = 0.052$ ) signifikant höher in der Subgruppe mit zusätzlichem AF. Bezüglich der klinischen Symptome gaben Studienteilnehmer mit HF und SDB signifikant häufiger Angina pectoris ( $p < 0.001$ ) an, wohingegen Teilnehmer mit zusätzlichem AF signifikant häufiger periphere Ödeme ( $p = 0.008$ ) und Palpitationen ( $p < 0.001$ ) beschrieben.

Der Vergleich der Subgruppe mit HF und SDB gegenüber der Subgruppe mit HF und AF ist ebenfalls im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 10).

### **3.3 Regressionsanalysen für die Mortalität**

Mittels multivariater Cox-Regressionsanalysen wurden die 10-Jahres-Überlebensraten für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht für verschiedene Subgruppen berechnet (siehe Abbildung 4–10).

**Abbildung 4:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF) und ohne HF (no HF).



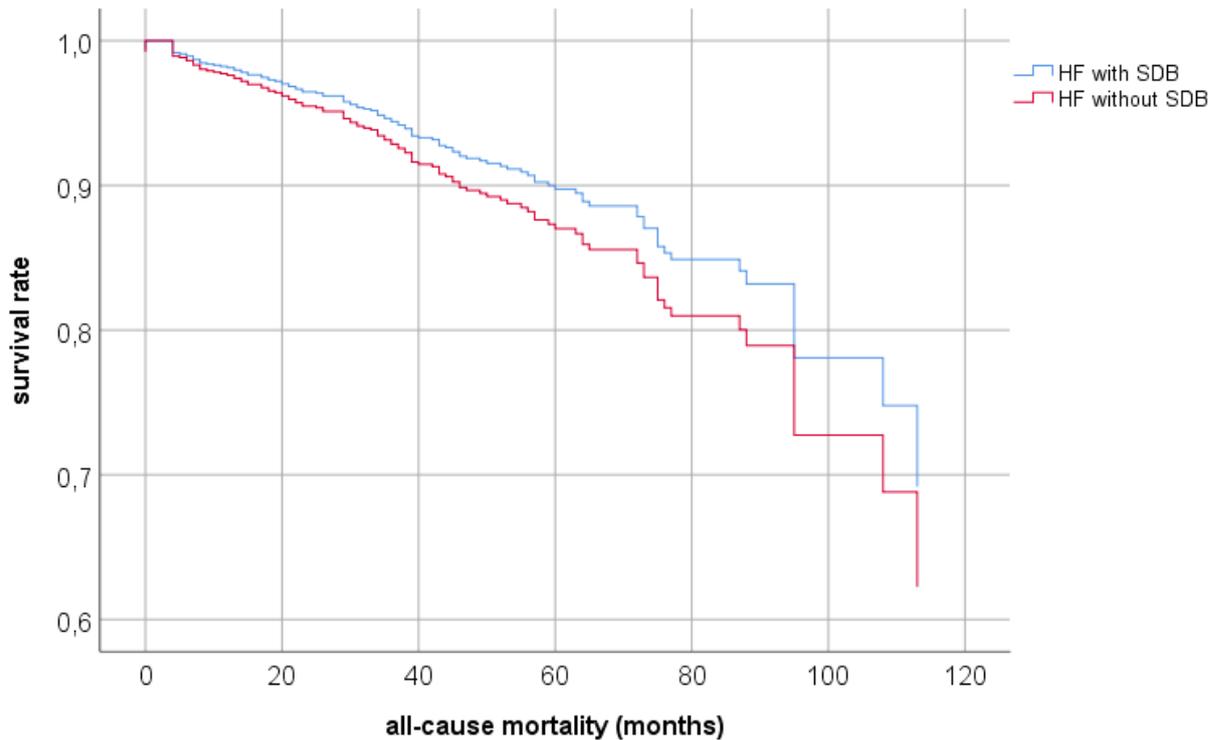
Gesamt-Modell: Log Likelihood:1943.6;  $\text{Chi}^2 = 71.8$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert =  $< 0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.187	0.184	1.033	1	0.310	1.205	0.841	1.727
<b>Alter</b>	0.068	0.009	52.926	1	<b>&lt;0.001</b>	1.070	1.051	1.090
<b>HF-Status</b>	-0.393	0.193	4.137	1	<b>0.042</b>	0.675	0.462	0.986

Notiz: HF, Herzinsuffizienz; no HF, ohne Herzinsuffizienz; CI, Konfidenzintervall; HR, Hazard Ratio.

Abbildung 4 zeigt die Überlebensanalyse für Studienteilnehmer mit und ohne HF im Vergleich. Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood:1943.6;  $\text{Chi}^2 = 71.8$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p < 0.001$ ). Die Teilnehmer mit HF hatten eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Teilnehmern ohne diese Erkrankung (HR = 0.68 (CI: 0.46, 0.99);  $p < 0.001$ ). Steigendes Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf das Modell (HR = 1.07 (CI: 1.05, 1.09);  $p < 0.001$ ). Für die Variable Geschlecht ergab sich kein signifikanter Unterschied.

**Abbildung 5:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (HF with SDB) bzw. HF ohne SDB (HF without SDB).



Gesamt-Modell: Log Likelihood: 1335.6;  $\text{Chi}^2 = 39.6$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert = **<0.001**.

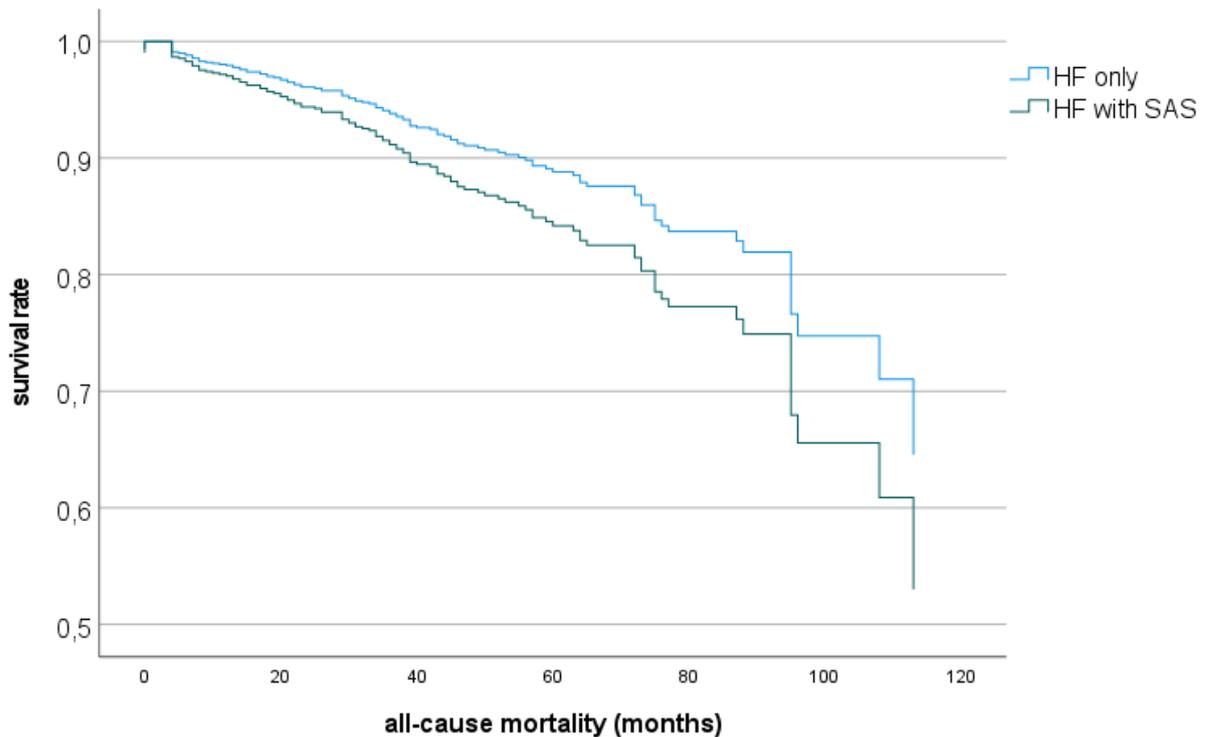
Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.356	0.222	2.572	1	0.109	1.428	0.924	2.207
<b>Alter</b>	0.070	0.012	33.457	1	<b>&lt;0.001</b>	1.073	1.048	1.099
<b>SDB-Status</b>	-0.252	0.194	1.688	1	0.194	0.777	0.532	1.137

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF with SDB, Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); HF without SDB, Herzinsuffizienz ohne schlafbezogene Atmungsstörungen; HR, Hazard Ratio; SDB-Status, Vergleich HF with SDB vs HF without SDB.

Weiterhin wurde der Einfluss von SDB bei Studienteilnehmern mit HF untersucht. Dabei wurden die Überlebensraten der Subgruppe mit HF und SDB mit den Überlebensraten der Subgruppe mit HF ohne SDB verglichen (siehe Abbildung 5). Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood:1335.6;  $\text{Chi}^2 = 39,6$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p < 0.001$ ). Bei der Analyse der einzelnen Variablen zeigte sich nur für das Alter ein signifikanter Effekt (HR = 1.073 (CI: 1.048, 1.099);  $p = < 0.001$ ). Der SDB-Status hatte bei Studienteilnehmern mit HF keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Des Weiteren wurden Überlebensanalysen für die HF-Subgruppen HFpEF, HFmrEF und HFfrEF mit bzw. ohne SDB durchgeführt. Die entsprechenden Überlebenskurven (Abbildung 6-8) sind im Anhang dargestellt. Hierbei zeigte sich für den Vergleich von HFpEF mit bzw. ohne SDB nur ein signifikanter Unterschied für die Variable Alter. Für HFmrEF mit bzw. ohne SDB war das Gesamt-Modell nicht signifikant. Für die Subgruppe HFfrEF mit bzw. ohne SDB ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied für die Variable Alter. Der SDB-Status hatte in allen drei Subgruppenanalysen keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

**Abbildung 9:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF only) und Teilnehmern mit HF und diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom (HF with SAS).



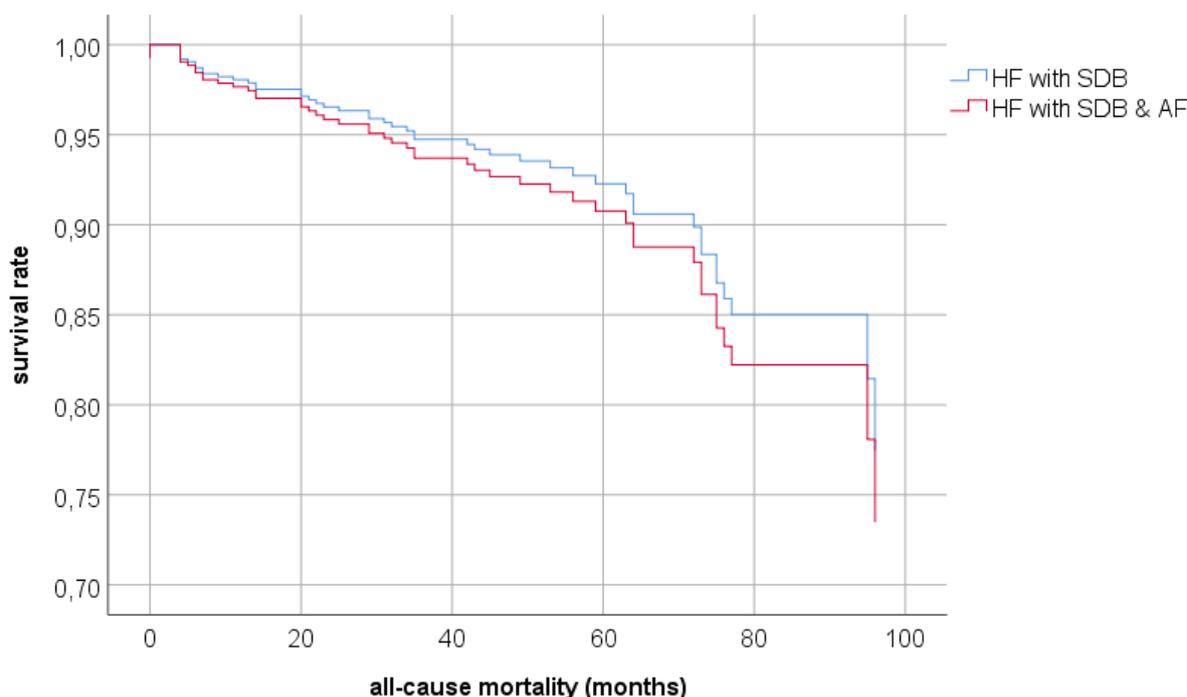
Gesamt-Modell: Log Likelihood: 1345.6;  $\text{Chi}^2 = 39.9$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert = **<0.001**.

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.285	0.224	1.614	1	0.204	0.752	0.485	1.167
<b>Alter</b>	0.068	0.012	31.996	1	<b>&lt;0.001</b>	1.070	1.045	1.096
<b>SAS-Status</b>	0.372	0.247	2.270	1	0.132	1.451	0.894	2.353

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF only, Herzinsuffizienz ohne diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom; HF with SAS, Herzinsuffizienz mit diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom; HR, Hazard Ratio; SAS, Schlafapnoe-Syndrom; SAS Status, Vergleich HF only vs. HF with SAS.

Zur Prüfung der Sensitivität wurden in einer weiteren Analyse nur Studienteilnehmer mit einem tatsächlich diagnostizierten Schlafapnoe-Syndrom (SAS) berücksichtigt. Abbildung 9 zeigt die Überlebensraten der Teilnehmer mit HF und SAS im Vergleich zu den Teilnehmern mit HF ohne SAS. Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 1345.6;  $\text{Chi}^2 = 39,9$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p < 0.001$ ). Die Variable Alter zeigte einen signifikanten Effekt auf das Modell (HR = 1.070 (CI: 1.045, 1.096);  $p < 0.001$ ). Demgegenüber hatten das Geschlecht und der SAS-Status keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Studienteilnehmern mit HF.

**Abbildung 10:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und 2) Studienteilnehmern mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF).



Gesamt-Modell: Log Likelihood: 487.7;  $\text{Chi}^2 = 18.9$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p\text{-Wert} = <0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.545	0.389	1.966	1	0.161	1,725	0.805	3.699
<b>Alter</b>	0.077	0.020	15.397	1	<b>&lt;0.001</b>	1,080	1.039	1.122
<b>Krankheitsstatus</b>	-0.187	0.304	0.379	1	0.538	0.829	0.457	1.505

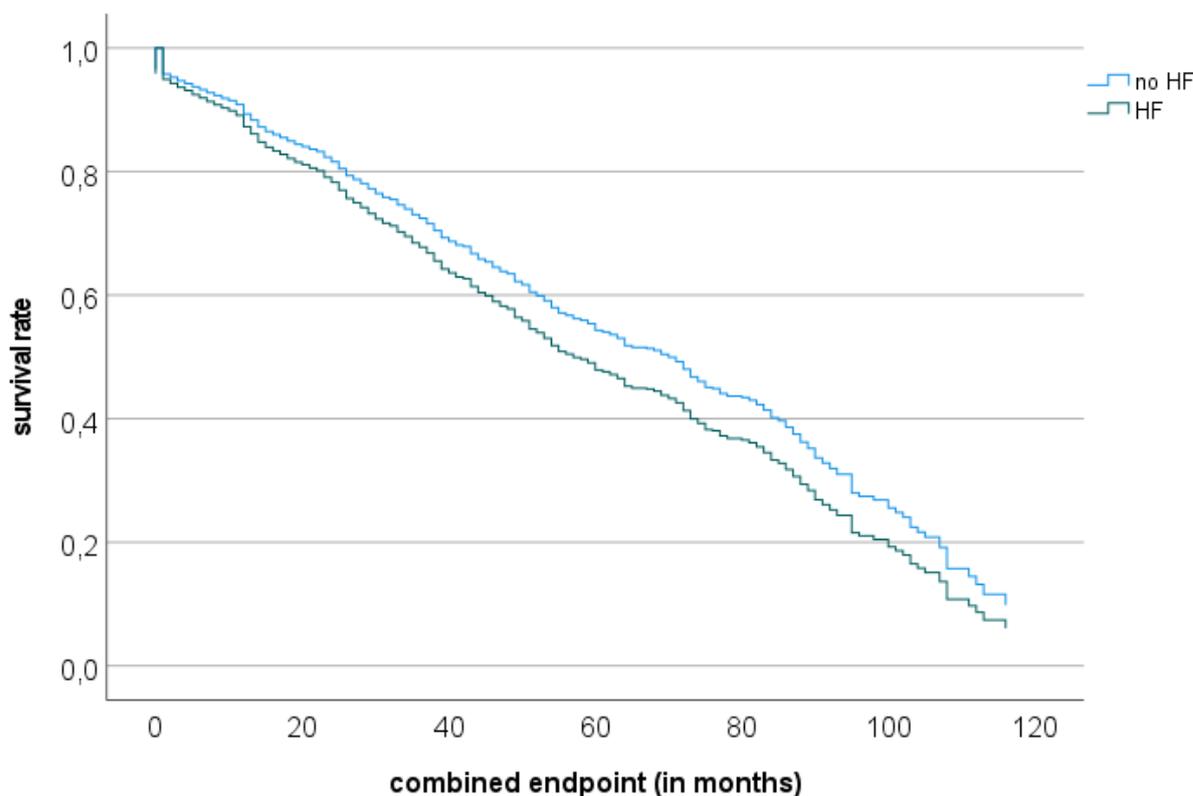
Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF with SDB, Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); HF with SDB & AF, Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und Vorhofflimmern; HR, Hazard Ratio; Krankheitsstatus, Vergleich HF with SDB vs HF with SDB & AF.

Außerdem wurde das gleichzeitige Auftreten von HF, SDB und AF untersucht. Abbildung 10 zeigt den Vergleich der Überlebensraten von Studienteilnehmern mit HF und SDB im Vergleich zu Teilnehmern mit HF, SDB und zusätzlichem AF. Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 487.7;  $\text{Chi}^2 = 18.9$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p < 0.001$ ). Ähnlich zu den vorherigen Ergebnissen zeigte nur die Variable Alter ein signifikanter Einfluss auf das Modell (HR = 1.080 (CI: 1.039, 1.122);  $p < 0.001$ ). Der Einfluss der Komorbiditäten der beiden Subgruppen (HF mit SDB vs. HF mit SDB und AF) war nicht signifikant.

### **3.4 Regressionsanalysen für den kombinierten Endpunkt**

Neben der Mortalität wurden mittels multivariater Cox-Regressionsanalysen außerdem das Auftreten von einem kombinierten Endpunkt für verschiedene Subgruppen untersucht. Dieser kombinierte Endpunkt war definiert durch das Auftreten einer der folgenden Endpunkte im Follow-up-Zeitraum: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, AF, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK. Vorbestehenden Diagnosen wurden nicht als erneutes Ereignis im Follow-up gewertet und daher nicht für die jeweiligen Sub-Kohorten im kombinierten Endpunkt berücksichtigt.

**Abbildung 11:** 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz (HF) und ohne HF (no HF).



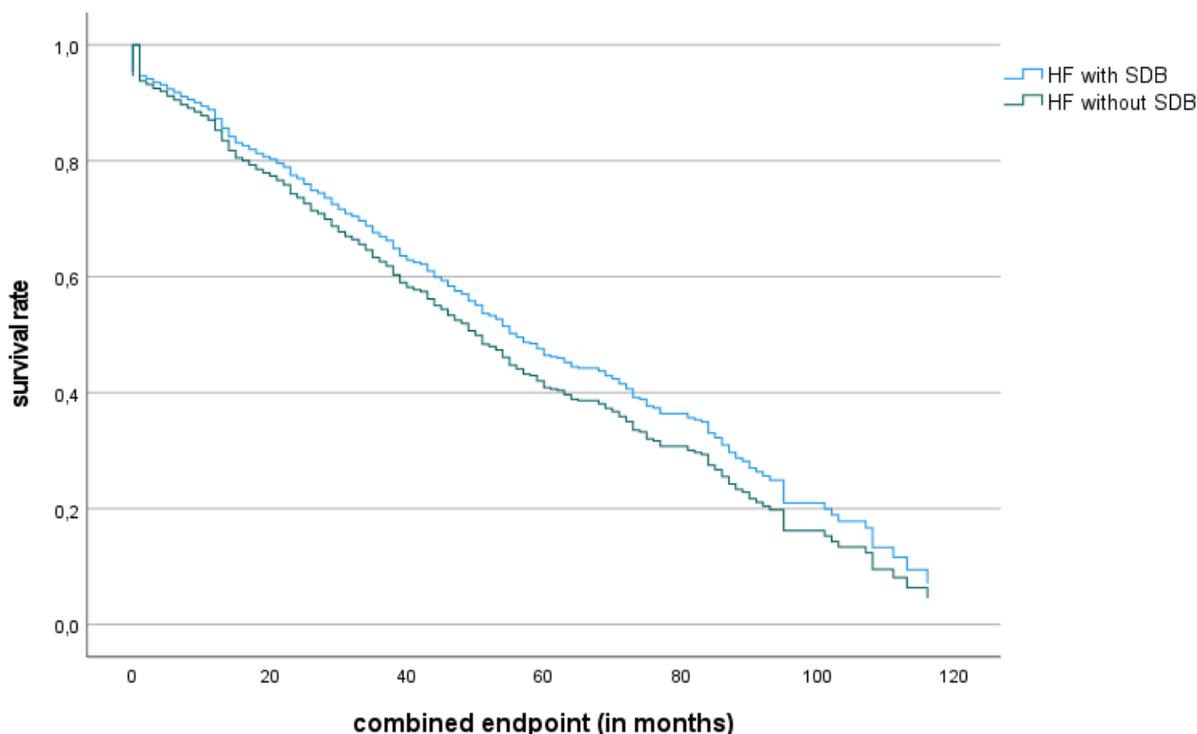
Gesamt-Modell: Log Likelihood: 9931.6;  $\text{Chi}^2 = 83.4$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $\text{p-Wert} = <0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.071	0.079	0.809	1	0.369	1.074	0.919	1.254
<b>Alter</b>	0.025	0.003	57.643	1	<b>&lt;0.001</b>	1.025	1.019	1.032
<b>HF Status</b>	-0.187	0.080	5.545	1	<b>0.019</b>	0.829	0.710	0.969

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz, HR, Hazard Ratio; no HF, keine Herzinsuffizienz; Combined endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Eine vorbestehende HF wurde für den kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

Abbildung 11 zeigt das Auftreten des kombinierten Endpunktes für Teilnehmer mit HF und ohne HF im Vergleich. Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 9931.6;  $\text{Chi}^2 = 83.4$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $\text{p} < 0.001$ ). Ähnlich zu Abbildung 4 trat der kombinierte Endpunkt häufiger in der Subgruppe mit HF im Vergleich zur Subgruppe ohne HF auf (HR = 0.829 (CI: 0.710, 0.969);  $\text{p} = 0.019$ ). Außerdem hatte die Variable Alter einen signifikanten Einfluss auf das Modell (HR = 1.025 (CI 1.019, 1.032);  $\text{p} < 0.001$ ).

**Abbildung 12:** 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen (HF with SDB) bzw. mit HF ohne SDB (HF without SDB).



Gesamt-Modell: Log Likelihood: 3703.1;  $\text{Chi}^2 = 33.9$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert =  $<0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.054	0.099	0.292	1	0.589	1.055	0.868	1.282
<b>Alter</b>	0.026	0.004	32.510	1	<b>&lt;0.001</b>	1.026	1.017	1.035
<b>SDB Status</b>	-0.154	0.091	2.860	1	0.091	0.857	0.717	1.025

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz, HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); SDB Status, Vergleich HF with SDB vs HF without SDB;

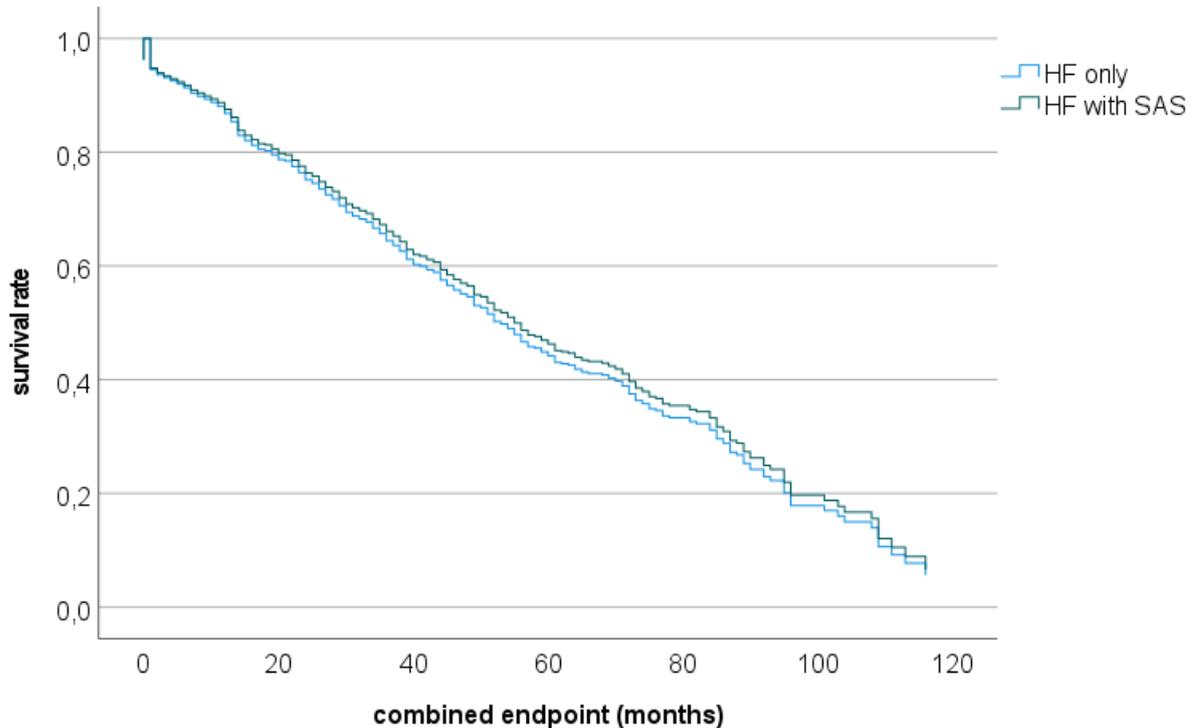
Combinded endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF oder SAS wurden in dem kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

Zusätzlich wurden das Auftreten des kombinierten Endpunktes für Studienteilnehmer mit HF und SDB im Vergleich zu Teilnehmern mit HF ohne SDB untersucht (siehe Abbildung 12). Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 3703.1;  $\text{Chi}^2 = 33.9$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $p < 0.001$ ). In der Analyse der einzelnen Variablen zeigte das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Modell (HR = 1.026 (CI: 1.017, 1.035);  $p < 0.001$ ). Demgegenüber hatte der

SDB-Status beim Vergleich der beiden HF-Subgruppen mit bzw. ohne SDB keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Zusätzlich wurde das Auftreten des kombinierten Endpunktes für die HF-Subgruppen HFpEF, HFmrEF und HFrfEF mit bzw. ohne SDB untersucht. Die Analysen sind in Abbildung 13-15 im Anhang dargestellt. Hierbei zeigte sich für den Vergleich von HFpEF mit bzw. ohne SDB eine gute Schätzung für das Gesamtmodell (Log Likelihood: 3703.1;  $\text{Chi}^2 = 33.9$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert  $<0.001$ ), jedoch nur für die Variable Alter ein signifikanter Unterschied. Für die Subgruppe HFmrEF mit bzw. ohne SDB gab es keine signifikanten Unterschiede im Gesamtmodell. Für den Vergleich von HFrfEF mit bzw. ohne SDB ergab sich ähnlich zu den Analysen bei HFpEF nur ein signifikanter Unterschied für die Variable Alter. Der SDB-Status hatte in allen drei Subgruppenanalysen keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes.

**Abbildung 16:** 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz und diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom (HF with SAS) bzw. mit HF ohne SAS (HF only).



Gesamt-Modell: Log Likelihood: 5972.5;  $\text{Chi}^2 = 34.1$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $\text{p-Wert} = <0.001$ .

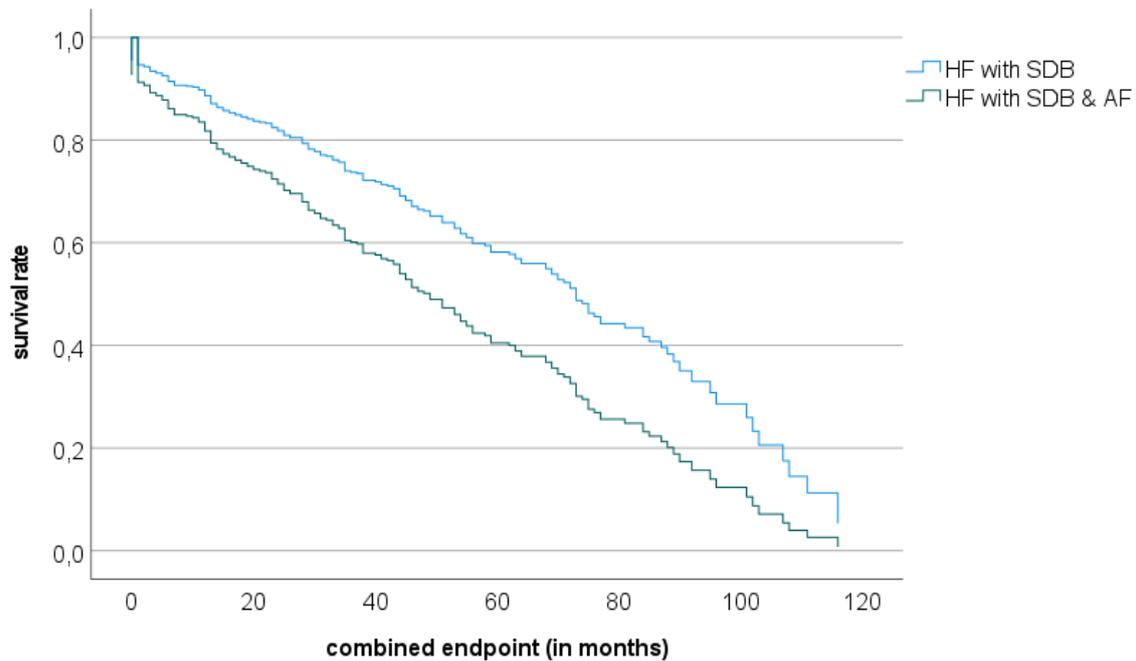
Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-value	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.047	0.100	0.219	1	0.639	0.954	0.785	1.160
<b>Alter</b>	0.026	0.004	33.076	1	<b>&lt;0.001</b>	1.026	1.017	1.035
<b>SAS Status</b>	-0.058	0.139	0.175	1	0.675	0.944	0.719	1.238

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz, HR, Hazard Ratio; SAS, diagnostiziertes Schlafapnoe-Syndrom; SAS Status, Vergleich HF with SAS vs HF without SAS;

Combinded endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF oder SAS wurden in dem kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

Vergleichbar zu Abbildung 9 wurden zur Prüfung der Sensitivität in einer weiteren Analyse nur Studienteilnehmer mit diagnostiziertem SAS berücksichtigt. Abbildung 16 vergleicht das Auftreten des kombinierten Endpunktes für Studienteilnehmer mit HF und bzw. ohne diagnostiziertem SAS. Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 5972.5;  $\text{Chi}^2 = 34.1$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $\text{p} < 0.001$ ). Die Variable Alter zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Modell (HR = 1.026 (CI: 1.017, 1.035);  $\text{p} < 0.001$ ). Demgegenüber führte der SAS-Status (HF with SAS vs HF without SAS) zu keinem signifikanten Unterschied.

**Abbildung 17:** 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) und 2) Studienteilnehmer mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF).



Gesamt-Modell: Log Likelihood: 2338.1;  $\chi^2 = 29.9$ ;  $df = 3$ ; p-Wert =  $<0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.103	0.151	0.465	1	0.495	0.902	0.672	1.212
<b>Alter</b>	0.024	0.007	11.995	1	<b>&lt;0.001</b>	1.025	1.011	1.039
<b>Krankheitsstatus</b>	-0.513	0.142	13.089	1	<b>&lt;0.001</b>	0.598	0.453	0.790

Notiz: AF, Vorhofflimmern; CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz, HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); Krankheitsstatus, Vergleich von den Subgruppen HF mit SDB vs HF mit SDB und AF; Combined endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF, AF oder SAS wurden für den kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurde das Auftreten des kombinierten Endpunktes für Teilnehmer mit HF und SDB mit oder ohne zusätzlichem AF untersucht (siehe Abbildung 17). Die Anpassungsgüte weist auf eine gute Schätzung des Modells hin (Log Likelihood: 2338.1;  $\chi^2 = 29.9$ ;  $df = 3$ ;  $p < 0.001$ ). Für Studienteilnehmer mit HF, SDB und zusätzlichem AF war das Risiko für das Auftreten des kombinierten Endpunktes signifikant höher als für Studienteilnehmern mit HF und SDB ohne AF (HR = 0.598 (CI: 0.453, 0.790);  $p < 0.001$ ). Außerdem zeigte die Variable Alter einen signifikanten Einfluss auf das Modell (HR = 1.025 (CI: 1.011, 1.039);  $p < 0.001$ ).

### **3.5 Kaplan-Meier-Kurven für inzidente Schlafapnoe**

Neben den Regressionsanalysen wurden außerdem Kaplan-Meier-Kurven für die Inzidenz von neu diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom im Follow-up-Zeitraum berechnet (siehe Abbildung 18 und 19 im Anhang). Beim Vergleich der verschiedenen HF-Subgruppen (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) trat ein neu diagnostiziertes SAS am häufigsten in der HFpEF-Subgruppe auf (siehe Abbildung 18 im Anhang), wobei das Gesamt-Modell jedoch nicht signifikant war (Log Rank:  $\text{Chi}^2 = 1.93$ ;  $\text{df} = 2$ ;  $\text{p-Wert} = 0.381$ ). Des Weiteren wurde das Auftreten des SAS für Studienteilnehmer mit HF und SDB mit oder ohne zusätzlichem AF verglichen (siehe Abbildung 19 im Anhang). In dieser Kaplan-Meier-Analyse trat ein neu diagnostiziertes SAS häufiger in der Gruppe mit HF und SDB auf. Insgesamt war dieses Modell ebenfalls nicht signifikant (Log Rank:  $\text{Chi}^2 = 2.44$ ;  $\text{df} = 1$ ;  $\text{p-Wert} = 0.118$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Auftreten von SDB in der AFHRI-Kohorte

Ziel dieser Arbeit war es das Auftreten und die Zusammenhänge von SDB in kardiologischen Risikopatienten zu untersuchen. Von den insgesamt 1775 untersuchten Studienteilnehmern der AFHRI-Kohorte hatten 176 (9.9%) ein diagnostiziertes SAS. Im Vergleich zu anderen Arbeiten mit SAS-Prävalenzen von 6-23.4% in Frauen und 13-49.7% in Männern ist der Anteil von Studienteilnehmern mit SAS in dieser Kohorte niedriger (5-7). Die American Heart Association schätzt die Schlafapnoe-Prävalenz für kardiologische Risikopatienten (mit arterieller Hypertonie, HF, KHK, pulmonaler Hypertonie, AF und Schlaganfall) sogar auf 40-80% (106). Daher weisen die Erkenntnisse auf eine Untererfassung dieser Erkrankung in unserer Kohorte hin. Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass die Diagnose SAS nur mittels Patientenbefragung sowie aus Vorbefunden erfasst wurde und demgegenüber kein systematisches Schlafapnoe-Screening in der AFHRI-Studie durchgeführt wurde. Befragungen von Gesundheitspersonal unterstreichen diese Interpretation. In einer systematischen Untersuchung im Bereich der AF-Versorgung gab nur eine Minderheit (22,1%) des befragten Gesundheitspersonals an systematisch und strukturiert auf SAS zu testen (97). Obwohl verschiedene Leitlinien bereits auf den Stellenwert eines SAS-Screening bei kardiologischen Risikopatienten (z.B. für HF und AF) hinweisen, fehlen bisher einheitliche Vorgaben und Voraussetzungen für ein systematisches Screening (1, 29, 53).

Gleichzeitig lag der Anteil von Studienteilnehmern mit für SDB-charakteristischen Symptomen in der AFHRI-Kohorte deutlich höher als die erfasste SAS-Prävalenz. 39.7% der Teilnehmer berichteten über Tagesmüdigkeit und 49.2% der Teilnehmer über regelmäßigem Schnarchen (mehr als 3 Tage pro Woche). Damit lag die Prävalenz für regelmäßiges Schnarchen etwas höher als in der Wisconsin Sleep Cohort Study oder anderen vergleichbaren Kohorten-Studien (mit Prävalenzen von 27-30% für Frauen und 25-48% für Männer) (7, 107, 108). Mögliche Gründe für die Abweichung könnten der relativ hohe BMI (Median 26.8 kg/m<sup>2</sup>) oder das höhere Durchschnittsalter (64.1 Jahre) in der AFHRI-Kohorte sein.

Die internationale Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD) ordnet regelmäßiges Schnarchen ebenfalls den SDB zu (9). Dementsprechend wurde in der AFHRI-

Studie der Endpunkt SDB durch ein bereits diagnostiziertes SAS und / oder regelmäßiges Schnarchen definiert. Es sollte bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt werden, dass Schnarchen auch als reines Symptom oder Normvariante auftreten kann (9). Da Schnarchen eines der Hauptsymptome von OSA darstellt, ist nicht ganz eindeutig, inwieweit die vermittelten Effekte durch das Schnarchen selbst oder durch ein möglicherweise zugrundeliegendes SAS ausgelöst werden. Zwar steigerte Schnarchen in einer Metaanalyse mit über 150.000 Studienteilnehmern das kardiovaskuläre Risiko vermutlich auch unabhängig von dem über SAS-medierten Effekten. Doch konnten die Autoren eine teilweise Beeinflussung durch SAS nicht ausschließen (109).

## **4.2 Zusammenhang mit Herzinsuffizienz**

Unter den Studienteilnehmern mit HF erfüllten etwa 49% die Definition für SDB in dieser Studie, wobei jedoch der Anteil von bereits diagnostiziertem SAS mit ca. 12% deutlich niedriger lag. Mittels systematischer Schlafapnoe-Screenings gaben vorausgegangene Studien die Prävalenz für HF-Patienten je nach AHI-Grenzwert bei 46-81% an (98-101). Dementsprechend liegt der tatsächliche Anteil der HF-Patienten mit Schlafapnoe in dieser Studie vermutlich eher im Bereich der 49%, die neben diagnostiziertem SAS auch Schnarchen berücksichtigt und so möglicherweise bisher unterdiagnostizierte Patienten mit erfasst.

Neben der Prävalenz wurde zusätzlich die Assoziation zu verschiedenen Risikofaktoren untersucht. In Assoziationsanalysen wurde gezeigt, dass Studienteilnehmer mit HF und SDB einen signifikant höheren BMI und häufiger einen positiven Rauchstatus hatten als Teilnehmer mit HF ohne SDB. Damit bestätigen diese Ergebnisse bisherige Erkenntnisse, nach denen sowohl Schnarchen als auch Schlafapnoe mit Übergewicht und Rauchen assoziiert sind (7, 15, 110, 111). Außerdem hatten HF-Patienten mit SDB häufiger kardiovaskuläre Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, KHK und Myokardinfarkt sowie AF und Diabetes mellitus als die HF-Vergleichsgruppe ohne SDB.

Der Zusammenhang zwischen SDB und kardiovaskulären Erkrankungen wird durch die Ergebnisse verschiedener Studien und Metaanalysen unterstützt. In der Sleep Heart Health Study hatten 59-67% der SDB-Patienten gleichzeitig eine arterielle Hypertonie, wobei der Anteil bei höherem AHI zunahm (112). Die Assoziation zwischen SDB und arterieller Hypertonie kann dabei über verschiedene

Mechanismen vermittelt werden. Nächtliche Hypoxie, sympathische Überaktivierung, systemische Vasokonstriktion oder endotheliale Dysfunktion begünstigen die Entstehung von arterieller Hypertonie und weiteren kardiovaskulären Erkrankungen (113, 114). Verschiedene Studien und Übersichtsarbeiten bestätigen zudem den Zusammenhang von SDB mit KHK, Diabetes mellitus und kardialen Arrhythmien (8, 85, 115-117).

In den weiteren Subgruppenanalysen dieser Arbeit zeigten sich für HFpEF und SDB ähnliche Assoziationen wie gerade für die allgemeine HF-Subgruppe mit SDB beschrieben wurde. Zwar gibt es bisher weniger Untersuchungen speziell für Patienten mit HFpEF und SDB, doch zeigte eine Studie von Bitter et al. ähnliche Ergebnisse. Beim Vergleich von HFpEF-Patienten mit und ohne SDB traten Übergewicht, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus ebenfalls häufiger in der Gruppe mit HFpEF und SDB auf (98). Demgegenüber wurden bei den HFmrEF- bzw. HFrfEF-Subgruppen der AFHRI-Kohorte nur wenige signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen Teilnehmern mit und ohne SDB beobachtet. Dies lag vermutlich an den deutlich kleineren Fallzahlen im Vergleich zur HFpEF-Gruppe, die mit ca. 70% den größten Anteil in der HF-Kohorte darstellte.

### **4.3 Assoziation mit Vorhofflimmern**

Neben dem Zusammenhang von HF und SDB wurde zusätzlich die Assoziation mit AF in dieser Arbeit untersucht. In der AFHRI-Studie trat AF häufiger unter HF-Patienten mit SDB (N = 210) als unter solchen ohne SDB (N = 132) auf. Dies wird durch vorausgegangene Studien bestätigt, in denen die Prävalenz von AF ebenfalls höher in HF-Patienten mit SDB war (101, 117, 118). Außerdem war die Subgruppe mit HF, SDB und zusätzlichem AF signifikant älter verglichen mit der Subgruppe mit HF und SDB ohne AF. Die Subgruppe mit zusätzlichem AF berichtete zudem signifikant häufiger von Palpitationen und peripheren Ödemen. Diese Veränderungen könnten u.a. dadurch erklärt werden, dass Palpitationen ein klassisches Symptom bei AF sind (76) und die Prävalenz von AF mit zunehmendem Alter steigt (57, 73). Demgegenüber erhöhte zusätzliches AF jedoch nicht die Assoziation zu anderen Begleiterkrankungen. Tatsächlich wurden arterielle Hypertonie, Dyslipidämien, KHK, Myokardinfarkte, Diabetes mellitus und pAVK häufiger in der Subgruppe ohne zusätzliches AF berichtet. Bisherige Studien hatten v.a. entweder Assoziationen von AF und SDB oder aber von HF und SDB

untersucht. Daher sind weitere Untersuchungen nötig, um das Zusammenspiel von allen drei Erkrankungen sowie insbesondere deren Einfluss auf verschiedene Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zu untersuchen.

#### **4.4 Prognostische Bedeutung**

Um die prognostische Bedeutung der verschiedenen Komorbiditäten abzuschätzen wurden in dieser Arbeit zusätzlich Regressionsanalysen für die Mortalität bzw. einen kombinierten Endpunkt (bestehend aus Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, AF, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK im Follow-up) durchgeführt. Dabei zeigte sich für Studienteilnehmer mit HF eine höhere Mortalität und ein häufigeres Auftreten des kombinierten Endpunktes verglichen mit Teilnehmern ohne HF (siehe Abbildung 4 und 11). Neben dem Auftreten von HF hatte in diesen Analysen zusätzlich das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bzw. den kombinierten Endpunkt. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Ergebnissen vorausgegangener großer epidemiologischer Studien. Bereits 1993 publizierte Ergebnisse der Framingham Heart Study zeigten, dass das Auftreten einer HF die Überlebenszeit von Betroffenen negativ beeinflusste, wobei die Mortalitätsrate bei höherem Lebensalter zunahm (38). Zwar verbesserten sich die Überlebensraten in den letzten 50 Jahren aufgrund verbesserter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten, doch lag die 5-Jahres-Überlebensrate in einer Metaanalyse mit über 1,5 Millionen HF-Patienten trotz dessen nur bei ca. 56,7% (119).

Gleichzeitig kann das Auftreten weiterer Komorbiditäten die Prognose von HF-Patienten zusätzlich verschlechtern. In Hinblick auf SDB legen bisher veröffentlichte Studien nahe, dass sowohl OSA als auch CSA die Mortalität bei HF-Patienten erhöhen können (120-123). Dies konnte die unsere Ergebnisse nicht bestätigen. Die Regressionsanalysen bei HF-Patienten mit und ohne SDB (siehe Abbildung 5 und 12) bzw. bei HF-Patienten mit und ohne SAS (siehe Abbildung 9 und 16) zeigten zwar einen signifikanten Unterschied im Gesamtmodell, jedoch hatte jeweils nur das Alter nicht aber die Komorbidität SDB bzw. SAS einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben oder das Auftreten des kombinierten Endpunktes bei HF-Patienten. Mögliche Gründe dafür ergeben sich im Vergleich mit einer schwedischen Studie beruhend auf dem Swedish Heart Failure Register. Dort hatte Schlafapnoe ebenfalls keinen signifikanten Mortalitätseinfluss (124). Ähnlich zur

AFHRI-Studie wurde die Komorbidität SAS in der schwedischen Studie mittels des nationalen Patientenregisters erfasst und nicht systematisch mittels Polysomnographie gescreent. Daher lag dort die Prävalenz von SAS nur bei ca. 3,6% (124). Vermutlich hätte ein systematisches Schlafapnoe-Screening die Prävalenz in der AFHRI-Studie wie auch in der schwedischen Kohortenstudie erhöht und daraus resultierend prognostische Effekte besser dargestellt.

Bei der Betrachtung der prognostischen Bedeutung von SDB und SAS sollte zudem berücksichtigt werden, dass die Auswirkungen von regelmäßigem Schnarchen ohne diagnostiziertem SAS bisher in der Literatur noch heterogen bewertet werden. Während Liu et al. in ihrer Metaanalyse mit über 150.000 Probanden durchaus ein erhöhtes KHK-Risiko bei regelmäßigem Schnarchen fanden (109), konnte eine Studie von Yeaboah et al. dies nicht bestätigen. Ihre Studie zeigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine gesteigerte Mortalität für Patienten mit bereits diagnostiziertem SAS, nicht aber für Patienten, die regelmäßig schnarchen (ohne bisherige SAS-Diagnose) (125). Insbesondere für die Effekte speziell bei Patienten mit vorbestehender HF fehlt bisher ausreichende Evidenz.

Ähnliches gilt für den Einfluss von AF als weitere Komorbidität. Unsere Analysen zeigten in der Gegenüberstellung von HF-Patienten mit SDB und / oder AF keinen signifikanten Überlebensunterschied aufgrund der jeweiligen Komorbiditäten (siehe Abbildung 10). In der Analyse hatte nur das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben, nicht aber der Krankheitsstatus. Gleichzeitig trat jedoch der kombinierte Endpunkt häufiger unter HF-Patienten mit SDB und zusätzlichem AF auf als unter HF-Patienten mit SDB ohne AF (siehe Abbildung 17). Daher erhöhte zusätzliches AF in dieser Kohorte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen im Follow-up-Zeitraum. Ein möglicher Grund dafür, dass die Analysen für den kombinierten Endpunkt einen signifikanten Unterschied zeigten, nicht aber für die Mortalität, ist das häufigere Auftreten des kombinierten Endpunktes im Follow-up-Zeitraum. Zudem legen vorherige Studien nahe, dass insbesondere neu aufgetretenes AF bei chronischen HF-Patienten die Prognose z.B. durch das erhöhte Schlaganfall-Risiko verschlechtern kann (126). Andererseits führt das gleichzeitige Auftreten von AF und HF nicht per se zu einer höheren Morbidität und Mortalität. So hat insbesondere eine durch AF ausgelöste HF (Tachykardiomyopathie) teilweise eine bessere Prognose als andere HF-Formen (127). Dahingehend sind weitere Studien und

Analysen nötig, um die prognostische Bedeutung von AF in diesem Kontext zu spezifizieren. Bisherige Daten legen nahe, dass HF, SDB und Herzrhythmusstörungen wie AF die Prognose sowohl unabhängig voneinander, als auch durch Interaktion miteinander verschlechtern (120, 128, 129). Jedoch fehlt bisher weitere Evidenz für die konkrete Beeinflussung von Mortalität und kardiovaskulären Endpunkte. Insbesondere das gemeinsame Auftreten von HF, AF und SDB ist bisher noch unzureichend untersucht.

Abschließend wurde mittels Kaplan-Meier-Analysen noch einmal speziell das Auftreten von neu diagnostiziertem SAS im Follow-up untersucht (siehe Abbildung 18 und 19). In der Analyse zwischen den HF-Subgruppen (HFpEF, HFmrEF und HFrfEF) trat SAS am häufigsten unter HFpEF-Patienten auf (siehe Abbildung 18). Bisherige Studien legen eine hohe SAS-Prävalenz sowohl bei HF mit erhaltener als auch reduzierter Pumpfunktion nahe (98-101). Insgesamt war der Unterschied im Gesamt-Modell in beiden Analysen nicht signifikant. Ein möglicher Grund dafür könnte die insgesamt kleine Anzahl an SAS-Diagnosen im Follow-up-Zeitraum sein.

#### **4.4 Limitationen**

Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen verschiedene Limitationen beachtet werden: In der hier vorliegenden Arbeit wurde kein systematisches Schlafapnoe-Screening mittels Polygraphie oder Polysomnographie durchgeführt. Stattdessen wurden die anamnestische Selbstangabe von SAS bzw. die Diagnose in Vorbefunden berücksichtigt. Aufgrund dessen ist eine Untererfassung der Erkrankung in der AFHRI-Kohorte und damit Fehlklassifizierung wahrscheinlich. Gleichzeitig liefert unsere Ergebnisse jedoch wertvolle Informationen zur diagnostischen Lücke der Schlafapnoe-Erfassung unter kardiologischen Patienten. Um in einem nächsten Schritt potentielle Risikopatienten mit zu erfassen, wurde in der erweiterten SDB-Definition regelmäßiges Schnarchen (mehr als dreimal pro Woche) ebenfalls berücksichtigt. Dies ist insofern als kritisch zu betrachten, als dass regelmäßiges Schnarchen nicht per se als pathologisch zu erachten ist. Andererseits ist Schnarchen jedoch ein wichtiges Symptom bei Patienten mit SAS und kann auch unabhängig davon das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (siehe Kapitel 4.1). Insbesondere im Vergleich mit anderen Studien ist genau zu beachten, inwieweit die Definition von SDB bzw. SAS abweichen bzw. übereinstimmen, um so mögliche Unterschiede und Interpretationseinschränkungen zu erkennen.

Zusätzlich wurde in der AFHRI-Kohorte keine weitere Schweregradeinteilung gemäß AHI bzw. RDI durchgeführt.

In Hinblick auf die HF-Definition war die von uns angewandte Klassifizierung relativ nahe an der ESC-Definition angelegt (29). Durch die Erfassung von echokardiographischen Daten stand uns für die Mehrheit der Studienteilnehmer die LVEF zur Verfügung, mittels derer wir eine weitere HF-Klassifizierung durchführen konnten. Dadurch wurden Subgruppenanalysen z.B. zwischen HFpEF, HFmrEF oder HFrfEF und SDB ermöglicht. In diesen Subgruppenanalysen waren die Fallzahlen jedoch teilweise relativ klein, insbesondere in Hinblick für die Subgruppen HFmrEF und SDB oder HFrfEF und SDB. Dahingehend sind in Zukunft weitere Analysen nötig, um spezifischere Aussagen über den Zusammenhang von SDB mit verschiedenen HF-Subgruppen zu treffen.

Die Variable AF wurde in dieser Arbeit vor allem im Zusammenhang mit HF und SDB analysiert. Das liegt u.a. daran, dass es in der AFHRI-Kohorte große Überschneidungen zwischen diesen Subgruppen gibt. Aus diesem Grund fehlen separate Analysen für Studienteilnehmende mit AF bzw. mit AF und SDB.

Eine weitere Limitation ist die deutliche Variabilität im Follow-up-Zeitraum. Während manche Studienteilnehmer noch bis zu 11 Jahre nach Studieneinschluss antworteten, war für andere der Follow-up-Zeitraum deutlich kürzer. Je nach Variable lag der Anteil der Missings bei ca. 10-12%. Vor allem der kombinierte Endpunkt wurde im Follow-up verhältnismäßig häufig (43% der Gesamtkohorte) erreicht. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als dass in dieser Arbeit ein kardiologisches Risikokollektiv untersucht wurde. Trotz dessen ist eine doppelte Erfassung bestimmter Endpunkte nicht ausgeschlossen. Um dies zu minimieren, wurde versucht, vorbestehende Diagnosen nicht als erneutes Ereignis im Follow-up zu werten. Hierfür wurden neu eingehende Daten mit vorbestehenden verglichen.

#### **4.5 Bedeutung der Ergebnisse und Forschungsausblick**

Ziel dieser Arbeit war es, das Auftreten und den Zusammenhang von SDB mit HF und AF zu untersuchen. In der hier untersuchten Risikokohorte lag der Anteil von bereits diagnostiziertem SAS deutlich unter dem Anteil an Patienten mit schlafapnoe-typischen Symptomen. Aus dem Vergleich mit bisherigen Studien ergibt sich, wie bereits oben erläutert, der Hinweis auf eine Untererfassung von SAS und weiteren SDB in kardiologischen Risikopatienten in unserer Kohortenstudie.

Dementsprechend sind in Zukunft weitere Studien und einheitlichere Empfehlungen zum SAS-Screening insbesondere für Patienten mit HF und AF nötig. Hierbei wäre ein Austausch unter betroffenen Fachgesellschaften und die Ausarbeitung entsprechender Leitlinien hilfreich. Bisherige Leitlinien heben die Bedeutung von SDB für Patienten mit AF und HF hervor (29, 53). Die American Heart Association formulierte bereits ein wissenschaftliches Statement mit möglichen Screeningindikationen und Empfehlungen für kardiovaskuläre Erkrankungen (106). Trotz dessen fehlen bisher konkrete einheitliche Vorgaben.

Weiterhin legen die hier durchgeführten Analysen Assoziationen von SDB mit verschiedenen Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht nahe. Möglicherweise können in Zukunft bestimmte Risikokonstellationen bei der Indikationsstellung von einem Schlafapnoe-Screening bei Patienten mit HF bzw. AF berücksichtigt werden. Für die Erstellung von entsprechenden Empfehlungen und Scores sind weitere Studien in kardiologischen Patientengruppen nötig.

Bezüglich der prognostischen Effekte von SDB bei Patienten mit HF und / oder AF konnte diese Arbeit bisher nur heterogene Ergebnisse berichten. Während das Auftreten einer HF das Überleben negativ beeinflusst, hatten zusätzliche SDB oder SAS keinen signifikanten Effekt. Ähnlich verhielt es sich in der Patientengruppe mit zusätzlichem AF, wobei jedoch bei Studienteilnehmern mit HF, AF und SDB der kombinierte Endpunkt signifikant häufiger auftrat als unter solchen ohne SDB (HF und AF ohne SDB). Da es enge Überschneidungen und hohe Prävalenzen bei allen drei Erkrankungen gibt, sind weitere prognostische Untersuchungen in diesem Patientenkollektiv zu empfehlen. Dies kann einerseits dazu beitragen, gefährdete Patienten zukünftig besser zu identifizieren, und dann andererseits in weiteren Schritten diagnostische und therapeutische Implikationen abzuleiten. So zeigten beispielsweise vorausgegangene Studien, dass CPAP-Therapie bei AF-Patienten mit begleitendem OSA die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus begünstigt (88).

## 5. Zusammenfassung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) sind eine häufige Komorbidität bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Herzinsuffizienz (HF) und Vorhofflimmern (AF). Um in Zukunft das Risikofaktormanagement zu verbessern, wurde in dieser Arbeit die Prävalenz von SDB inklusive möglicher diagnostischer Lücken bei kardiologischen Patienten untersucht.

N = 1775 Teilnehmer der AFHRI-Kohortenstudie (30.3% Frauen, mittleres Alter 64.1 Jahre) wurden mittels systematischer Patienteninterviews und anhand klinischer Daten inklusive Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Laborwerten untersucht.

In unserer kardiologischen Risikokohorte hatten ca. 9,9% der Studienteilnehmer ein diagnostiziertes Schlafapnoe-Syndrom (SAS) und ca. 50% eine SDB, bei der zusätzlich regelmäßiges Schnarchen als Diagnosekriterium berücksichtigt wurde. Unter HF-Patienten lag der Anteil mit ca. 12% SAS und 49% SDB in einem ähnlichen Bereich. Hierbei war das Auftreten von SDB bei HF-Patienten mit Übergewicht, Rauchen, arterieller Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und AF assoziiert. Unter HF-Patienten trat AF häufiger zusammen mit SDB (N = 210) als ohne SDB (N = 132) auf. Außerdem war diese Subgruppe bei zusätzlichem AF gleichzeitig signifikant älter und äußerte häufiger Palpitationen und Ödeme. In Hinblick auf prognostische Faktoren zeigten Studienteilnehmer mit HF eine signifikant höhere Mortalität sowie ein häufigeres Auftreten des kombinierten Endpunktes. Wohingegen das gleichzeitige Auftreten von HF mit SDB oder SAS keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose hatte. Ebenso zeigte zusätzliches AF keinen signifikanten Überlebenseinfluss. Jedoch trat unter Studienteilnehmern mit HF, SDB und AF der kombinierte Endpunkt signifikant häufiger auf als unter solchen ohne zusätzliches AF.

Verglichen mit der bisherigen Literatur legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Untererfassung von SAS bei kardiologischen Patienten nahe. Insgesamt unterstreichen unsere Daten den komplexen Zusammenhang von SDB mit HF und AF. Schlafbezogene Atmungsstörungen und typische Symptome sind eine häufige Komorbidität bei Patienten mit HF sowie AF und mit verschiedenen weiteren Risikofaktoren assoziiert, deren Bedeutung für Therapie und Prognose weiter untersucht werden müssen.

## Summary

**Background:** Sleep-disordered breathing (SDB) is a common comorbidity in patients with cardiovascular diseases such as heart failure (HF) or atrial fibrillation (AF). In order to improve risk factor management, this study aims to investigate the prevalence of SDB in cardiovascular patients, including possible diagnostic gaps. In particular, the association of SDB with HF and AF as well as prognostic effects will be analysed.

**Methods:** This study was based on the prospective AFHRI cohort study, Hamburg (Germany). We conducted standardized patient interviews and collected data from the clinical information system including electrocardiogram, echocardiography and laboratory values. Furthermore, a standardized yearly follow-up was assessed.

**Results:** 1775 participants were included in this study (30.3% women, mean age 64.1 years). Of the total cohort, 9.9% had a pre-diagnosed sleep apnea syndrome (SAS) and 50% had SDB (SAS and / or regular snoring). In the heart failure subgroup, 12% had a pre-diagnosed SAS and 49% SDB. The occurrence of SDB in heart failure patients was associated with obesity and smoking, as well as arterial hypertension, coronary heart disease, myocardial infarction, AF and diabetes mellitus. AF was more common in HF patients with SDB (N = 210), than in those without SDB (N = 132). Furthermore, participants with HF, SDB and AF were older and more likely to have palpitations and peripheral edema. In terms of mortality, participants with HF showed a lower survival rate than participants without HF. SDB or SAS had no significant effects in our survival analysis. However, the combined endpoint (all course mortality, HF, sleep apnea, AF, stroke / TIA, Myocardial infarction / Angina pectoris, Coronary heart disease) was significantly more likely in participants with HF, SDB and AF than in those without additional AF.

**Conclusion:** Our findings highlight the complex relationship between SDB, HF and AF. Compared to previous studies with systematic sleep apnea screening, our study suggests an underestimation of SDB in cardiovascular patients. SDB is an important comorbidity in patients with HF and AF and was associated with several risk factors. However, more evidence is needed, especially to specify the prognostic impact of SDB in patients with HF and AF.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Riemann D, Baum, E., Cohrs, S. et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie*. 2017;20(2):97-180.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
3. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events: deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine*. 2012;8(5):597-619.
4. Ognja A, Tobback N, Andries D, Preisig M, Vollenweider P, Waeber G, et al. Prevalence and Clinical Significance of Respiratory Effort-Related Arousals in the General Population. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2018;14(8):1339-45.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):310-8.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-5.
8. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(9):705-18.
9. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
10. Neelapu BC, Kharbada OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep medicine reviews*. 2017;31:79-90.
11. Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2017;22(1):43-52.

12. Brenner S, Angermann C, Jany B, Ertl G, Störk S. Sleep-disordered breathing and heart failure a dangerous liaison. *Trends in cardiovascular medicine*. 2008;18(7):240-7.
13. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert review of respiratory medicine*. 2008;2(3):349-64.
14. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:1-253.
15. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
16. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):310-8.
17. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
18. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126(12):1495-510.
19. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *European journal of heart failure*. 2016;18(4):353-61.
20. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2020;24(3):176-208.
21. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
22. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
23. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):485-91.
24. Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AA. Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. *Sleep & Breathing*. 2010;14(4):371-6.
25. Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*. 2019;197(2):115-21.
26. Virk JS, Kotecha B. When continuous positive airway pressure (CPAP) fails. *Journal of thoracic disease*. 2016;8(10):E1112-e21.

27. Keymel S, Kelm M, Randerath WJ. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: an overview. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2013;67(1):50-7.
28. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2013;17(1):227-34.
29. 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. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
30. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7-11.
31. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(1):30-41.
32. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(8):688-96.
33. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):242-52.
34. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecote D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10120):572-80.
35. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart failure*. 2018;6(8):678-85.
36. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *European journal of heart failure*. 2007;9(1):83-91.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627-39.
38. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 1993;22(4, Supplement 1):A6-A13.

39. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117(19):2544-65.
40. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012;21(5):365-71.
41. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;18(12):1301-10.
42. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(3a):25-8.
43. REMES J, MIETTINEN H, REUNANEN A, PYÖRÄLÄ K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *European Heart Journal*. 1991;12(3):315-21.
44. Devroey D, Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Central European journal of public health*. 2010;18(4):209-14.
45. Association NYH, Committee C, Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels: Little, Brown; 1994.
46. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e014240.
47. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *European Heart Journal*. 2000;21(24):2071-8.
48. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(46):3547-56.
49. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;370(18):1694-701.

50. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2022;387(12):1089-98.
51. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2021;385(16):1451-61.
52. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
53. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024.
54. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26.
55. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
56. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
57. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97.
58. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European Heart Journal*. 2013;34(35):2746-51.
59. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9989):154-62.

60. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *European Heart Journal*. 2013;34(14):1061-7.
61. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(3):313-20.
62. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(1):243-55.
63. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*. 2014;167(5):735-42.e2.
64. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442-8.
65. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):659-66.
66. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124(20):2264-74.
67. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2010;64(3):177-83.
68. Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*. 1976;53(2):273-9.
69. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation*. 1997;96(6):1863-73.
70. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2011;58(21):2225-32.
71. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.

72. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9665):739-45.
73. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
74. Pathak RK, Abhilash SP, Hendriks JM. A Team-Based Approach Toward Risk Factors of Atrial Fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(1):257-62.
75. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*. 2017;120(9):1501-17.
76. Schnabel RB, Pecen L, Rzayeva N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, et al. Symptom Burden of Atrial Fibrillation and Its Relation to Interventions and Outcome in Europe. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).
77. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, et al. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry. *International journal of cardiology*. 2018;252:117-21.
78. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(4):349-61.
79. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2018;41(6):862-70.
80. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2013;20(3):222-30.
81. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(2):225-30.
82. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9921):955-62.

83. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
84. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, Marco TD, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(1):e010440.
85. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA cardiology*. 2018;3(6):532-40.
86. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Frequency of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2015;115(4):461-5.
87. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *The American journal of cardiology*. 2011;108(1):47-51.
88. Li L, Wang Z-w, Li J, Ge X, Guo L-z, Wang Y, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *EP Europace*. 2014;16(9):1309-14.
89. Labarca G, Dreyse J, Drake L, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2020;52:101312.
90. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *The American journal of cardiology*. 2017;120(4):693-9.
91. Sanchez AM, Germany R, Lozier MR, Schweitzer MD, Kosseifi S, Anand R. Central sleep apnea and atrial fibrillation: A review on pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *International journal of cardiology Heart & vasculature*. 2020;30:100527.
92. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep*. 2005;28(12):1543-6.
93. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;51(5):411-5.
94. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *Journal of the autonomic nervous system*. 1996;56(3):184-90.

95. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
96. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):495-502.
97. Desteghe L, Hendriks JML, Heidbuchel H, Potpara TS, Lee GA, Linz D. Obstructive sleep apnoea testing and management in atrial fibrillation patients: a joint survey by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the Association of Cardiovascular Nurses and Allied Professions (ACNAP). *EP Europace*. 2021;23(10):1677-84.
98. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2009;11(6):602-8.
99. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European journal of heart failure*. 2007;9(3):251-7.
100. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *Journal of cardiac failure*. 2011;17(5):420-5.
101. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(2):116-25.
102. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep Disordered Breathing and Heart Failure: What Does the Future Hold? *JACC: Heart failure*. 2017;5(10):715-23.
103. Taranto Montemurro L, Floras JS, Millar PJ, Kasai T, Gabriel JM, Spaak J, et al. Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to sympathetic activity in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;142(5):1222-8.
104. Cohen J. A power primer. *Psychological bulletin*. 1992;112(1):155.
105. Thompson B. Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*. 2007;44(5):423-32.
106. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67.
107. Suri J, Sen M, Ojha U, Adhikari T. Epidemiology of sleep disorders in the elderly—A questionnaire survey. *Indian Journal of Sleep Medicine (IJSM)*. 2009;4(1).

108. Zielinski J, Zgierska A, Polakowska M, Finn L, Kurjata P, Kupsc W, et al. Snoring and excessive daytime somnolence among Polish middle-aged adults. *European Respiratory Journal*. 1999;14(4):946-50.
109. Liu J, Shao Y, Bai J, Shen Y, Chen Y, Liu D, et al. Snoring increases the development of coronary artery disease: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Sleep and Breathing*. 2021;25(4):2073-81.
110. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk Factors in a General Population for Snoring: Importance of Cigarette Smoking and Obesity. *Chest*. 1988;93(4):678-83.
111. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a Risk Factor for Sleep-Disordered Breathing. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(19):2219-24.
112. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama*. 2000;283(14):1829-36.
113. Feldstein CA. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016;38(4):337-46.
114. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(2):6.
115. Strausz S, Havulinna AS, Tuomi T, Bachour A, Groop L, Mäkitie A, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland. *BMJ open*. 2018;8(10):e022752.
116. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(8):910-6.
117. Abdullah A, Eigbire G, Salama A, Wahab A, Nadkarni N, Alweis R. Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *The American journal of cardiology*. 2018;122(4):612-5.
118. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure. *Circulation*. 1998;97(21):2154-9.
119. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1306-25.

120. Oldenburg O, Bitter T, Vogt J, Fischbach T, Dimitriadis Z, Bullert K, et al. CENTRAL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA ARE ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY IN PATIENTS WITH LONG-TERM CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2011;57(14\_Supplement):E100-E.
121. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2007;49(15):1625-31.
122. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009;95(10):819-24.
123. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European journal of heart failure*. 2011;13(1):68-75.
124. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2019;108(9):1025-33.
125. Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, Blumenthal RS, et al. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):963-8.
126. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2017;70(20):2490-500.
127. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *European journal of heart failure*. 2012;14(9):1030-40.
128. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-Disordered Breathing and Arrhythmia in Heart Failure Patients. *Sleep medicine clinics*. 2017;12(2):229-41.
129. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep and Breathing*. 2010;14(2):131-6.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronare Bypassoperation
ACE-I	Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor
AF	Vorhofflimmern (Atrial fibrillation)
AFHRI	Atrial-Fibrillation in High Risk Individuals (Studie)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AP	Angina pectoris
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BP	Blutdruck (Blood pressure)
CABG	Koronararterien-Bypass (Coronar artery bypass graft)
CCS	Clinical Cohort Study (klinische Kohortenstudie des Universitären Herzzentrums Hamburg)
CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
CSA	Zentrales Schlafapnoesyndrom (central sleep apnea)
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ECHO	Echokardiographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESC	European Society of Cardiology
HF	Herzinsuffizienz (Heart failure)
HFmrEF	Heartfailure with mildly reduced ejection fraction Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkte Pumpfunktion
HFpEF	Heartfailure with preserved ejection fraction Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion
HFrEF	Heartfailure with reduced ejection fraction Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion
HR	Hazard Ratio

ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof (left atrium)
LV	Linksventrikulär bzw. linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OSA	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (obstructive sleep apnea)
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
RA	rechtsatrial bzw. rechter Vorhof
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RDI	Respiratory Disturbance Index
RERA	Respiratory Effort-related Arousel (respiratorisch getriggerte Weckreaktion)
RV	rechtsventrikulär bzw. rechter Ventrikel
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SDB	Schlafbezogene Atmungsstörungen (sleep-disordered breathing)
SOP	Standard Operating Procedures
TIA	Transitorische ischämische Attacke
WHO	Weltgesundheitsorganisation

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Atmungsmuster bei obstruktiven und zentralen SDB, nach Brenner, Angermann et al. 2008 (12).
- Abb. 2: Herzinsuffizienz Kategorisierung in der AFHRI-Kohorte (siehe Anhang).
- Abb. 3: Verteilung der Herzinsuffizienz-Fälle in der AFHRI-Kohorte.
- Abb. 4: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF) und ohne HF (no HF).
- Abb. 5: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (HF with SDB) bzw. HF ohne SDB (HF without SDB).
- Abb. 6: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Teilnehmern mit HFpEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 7: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Teilnehmern mit HFmrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 8: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) und Teilnehmern mit HFrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 9: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF only) und Teilnehmern mit HF und diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom (HF with SAS).

- Abb. 10: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und 2) Studienteilnehmern mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF).
- Abb. 11: 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz (HF) und ohne HF (no HF).
- Abb. 12: 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen (HF with SDB) bzw. mit HF ohne SDB (HF without SDB).
- Abb. 13: 10-Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Teilnehmern mit HFpEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 14: 10-Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mittelgradig reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF) und Teilnehmern mit HFmrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 15: 10-Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrfEF) und Teilnehmern mit HFrfEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) (siehe Anhang).
- Abb. 16: 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz und diagnostiziertem Schlafapnoe-Syndrom (HF with SAS) bzw. mit HF ohne SAS (HF only).

- Abb. 17: 10-Jahres-Überlebensraten für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht für Studienteilnehmer mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) und 2) Studienteilnehmer mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF).
- Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve für inzidente Schlafapnoe für Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (siehe Anhang).
- Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurve für inzidente Schlafapnoe bei 1) Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF) und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und 2) Teilnehmern mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF) (siehe Anhang).

## 6.4 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Definition von Herzinsuffizienz entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinie, verändert nach McDonagh et al. 2021 (29).
- Tab. 2: NYHA-Klassifikation basierend auf Symptomschwere und physischer Aktivität, verändert nach McDonagh et al. 2021 (29).
- Tab. 3: Baseline-Charakteristika der AFHRI-Kohorte.
- Tab. 4a-c: Follow-up Charakteristika der Gesamtkohorte und der Subgruppen (siehe Anhang).
- Tab. 5: Baseline-Charakteristika für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz (HF) und / oder Schafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und Studienteilnehmer ohne HF und SDB in der AFHRI-Kohorte (siehe Anhang).
- Tab. 6: Assoziation von Herzinsuffizienz (HF) mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und HF ohne SDB verglichen mit unabhängigen Variablen (siehe Anhang).
- Tab. 7: Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Studienteilnehmern mit HFpEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen (siehe Anhang).
- Tab. 8: Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Studienteilnehmern mit HFmrEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen (siehe Anhang).
- Tab. 9: Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) und Studienteilnehmern mit HFrEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen (siehe Anhang).
- Tab. 10: Assoziation von Studienteilnehmern mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB), 2) HF und Vorhofflimmern (AF) sowie 3) HF, SDB und AF verglichen mit unabhängigen Variablen (siehe Anhang).

## 7. Anlagen

### 7.1 Relevante Fragen aus den Patientenfragebögen

Hier sind die für diese Arbeit relevanten Fragen aus dem Erstinterview, dem Abgleich mit der elektronischen Patientenakte und aus dem Follow-up-Fragebogen noch einmal im Detail aufgeführt:

#### Relevanten Fragen aus dem Baseline-Fragebogen:

- Hatte Sie in den letzten 12 Monaten Luftnot?
- Sind Sie in den letzten 12 Monaten nachts mit Luftnot aufgewacht?
- Bekommen Sie Luftnot bei geringer Belastung?
- Haben Sie dicke Beine / Beinödeme?
- Schlafen Sie auf mehr als einem Kissen wegen Luftnot?
- Wurde bei Ihnen eine Herzinsuffizienz von einem Arzt festgestellt?
- Schnarchen Sie regelmäßig (mehr als 3 Tage die Woche)?
- Leiden Sie unter Tagesmüdigkeit?
- Wurde bei Ihnen eine periodische Atemwegsstörung während des Schlafens / Schlafapnoesyndrom von einem Arzt festgestellt?
- Haben oder hatten Sie eine der folgenden Vorerkrankungen des Herzens?
  - o Herzrhythmusstörungen
- Wurde bei Ihnen die Diagnose Vorhofflimmern (Arrhythmia absoluta) festgestellt?
- Haben oder hatten Sie Herzstolpern oder Herzrasen?
- Haben oder hatten Sie einen unregelmäßigen Herzschlag?

#### Abgleich der elektronischen Patientenakte:

- Herzinsuffizienz
  - Wenn ja: Art der Herzinsuffizienz
    - Ischämische Kardiomyopathie
    - Dilatative Kardiomyopathie
    - Myokarditis
    - Andere
  - o Datum der Diagnose
  - o Behandlung der Herzinsuffizienz in den letzten 12 Monaten?
- Schlafapnoesyndrom
  - Wenn ja, Datum der Diagnose

- Herzrhythmusstörungen
  - Wenn ja: Art der Herzrhythmusstörung
  - Vorhofflimmern
  - Ventrikuläre Tachykardie
  - Vorhofrhythmusstörung (andere als Vorhofflimmern)
  - Bradykardie
  - Andere
- Wenn Vorhofflimmern
  - Datum der erstmals gestellten Diagnose
  - Art des Vorhofflimmerns
    - Persistierendes Vorhofflimmern
    - Permanentes Vorhofflimmern
    - Paroxysmales Vorhofflimmern

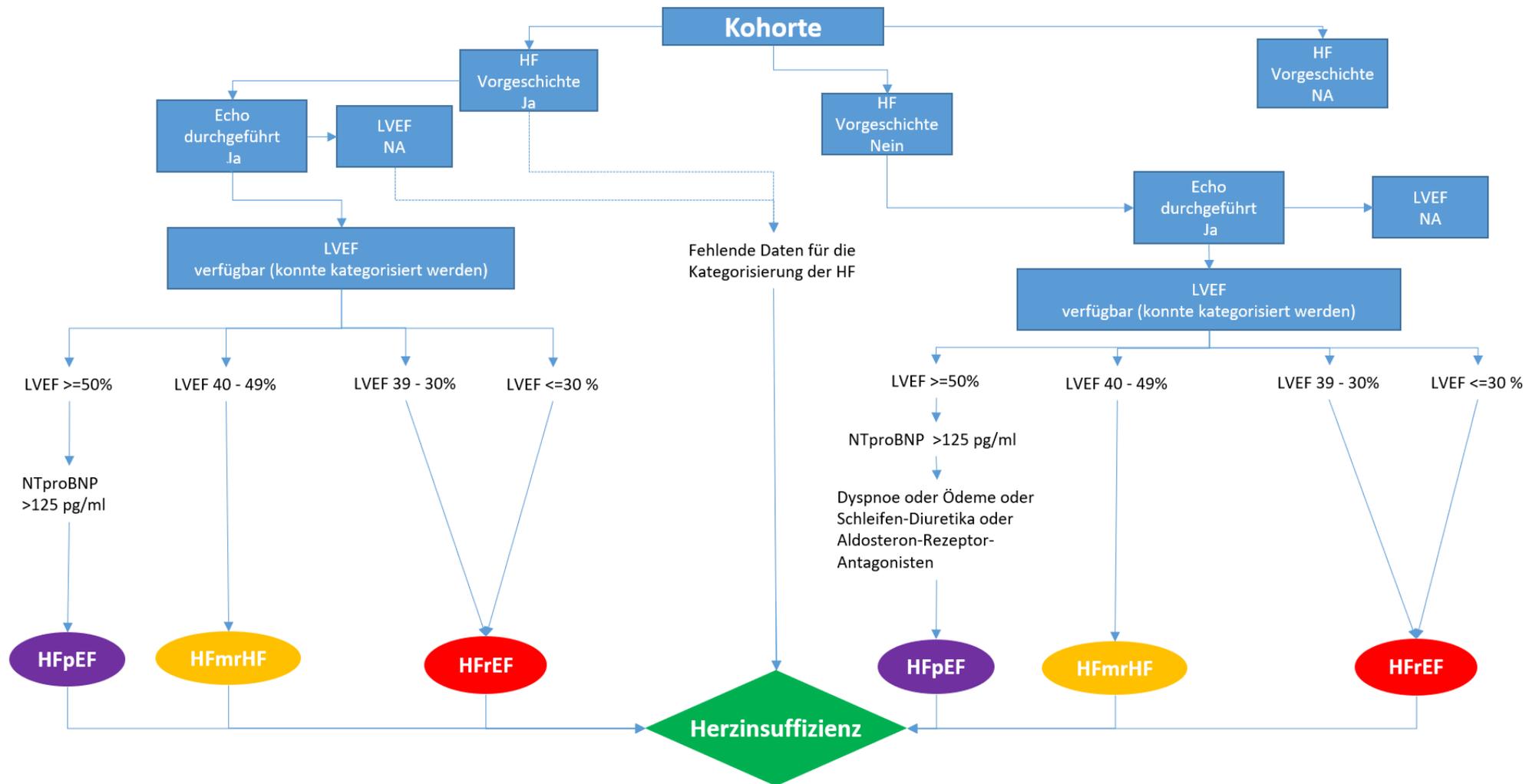
Relevante Fragen aus dem Follow-up-Fragebogen:

- Wurde bei Ihnen seit dem (Datum des Studieneinschlusses / Datum des letzten Follow-up) eine der folgenden Erkrankungen von einem Arzt festgestellt?
  - Herzrhythmusstörungen  
Welche Rhythmusstörung wurde festgestellt?
  - Vorhofflimmern (Arhythmia absoluta)  
Wenn ja: Datum
  - Hatten Sie Herzstolpern oder Herzrasen?
  - Hatten Sie einen unregelmäßigen Herzschlag?
  - Herzinsuffizienz (schwaches Herz)  
Wenn ja: Datum
  - Atemwegsstörung/Atemaussetzer während des Schlafens (Schlaf-Apnoe-Syndrom)

## **7.2 Abbildungen und Tabellen im Anhang**

Im Folgenden sind Abbildungen und Tabellen dargestellt, die nicht bereits im Ergebnisteil aufgeführt wurden. Sie wurde im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse erstellt. Im Text wird jeweils darauf hingewiesen, wenn sich eine Abbildung bzw. eine Tabelle im Anhang befindet.

Abbildung 2: Herzinsuffizienz Kategorisierung in der AFHRI-Kohorte.



Notiz. Echo, Echokardiographie. HF, Herzinsuffizienz; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfunktion; NA, nicht verfügbar; NTproBNP, N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid.

**Tabelle 4a:** *Follow-up Charakteristika der Gesamtkohorte und der HF-Kohorte.*

Variablen	N missings overall	Gesamtkohorte	HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
N <sub>(mean)</sub>	214	1580	864	624	126	113
Gesamtmortalität, N (%)	180 (10.1)	150 (8.4)	113 (12.6)	59 (9.3)	21 (14.1)	32 (25.2)
Herzinsuffizienz (HF), N (%)	223 (12.5)	128 (7.2)	96 (11.1)	67 (10.7)	16 (12.7)	11 (9.7)
In den letzten 12 Mon. behandelte HF, N (%)	223 (12.5)	57 (3.2)	44 (5.1)	33 (5.3)	6 (4.8)	5 (4.4)
Lungenerkrankung, N (%)	216 (12.1)	64 (5.4)	64 (7.4)	48 (6.9)	11 (7.7)	5 (3.4)
Schlafapnoe, N (%)	223 (12.5)	52 (2.9)	27 (3.1)	22 (3.5)	4 (2.7)	1 (0.7)
Vorhofflimmern (AF), N (%)	217 (12.2)	318 (17.9)	231 (26.6)	166 (26.5)	33 (26.2)	20 (26.1)
Schlaganfall, N (%)	222 (12.5)	68 (3.8)	42 (4.9)	26 (3.7)	28 (4.5)	6 (4.8)
TIA, N (%)	219 (12.3)	32 (1.8)	15 (1.7)	13 (2.1)	-	2 (1.8)
Angina pectoris, N (%)	220 (12.4)	288 (16.2)	179 (20.6)	117 (18.7)	35 (27.8)	26 (22.8)
Myokardinfarkt, N (%)	222 (12.5)	56 (3.1)	49 (5.7)	30 (4.8)	6 (4.8)	12 (8.2)
Koronare Herzerkrankung (KHK), N (%)	222 (12.5)	32 (1.8)	19 (2.2)	14 (2.2)	3 (2.4)	2 (1.4)
Kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, Koronare Herzkrankheit).	176 (9.9)	765 (43.0)	500 (55.5)	332 (52.0)	85 (64.4)	80 (62.5)

Notiz. Die Daten sind für kategorielle Variablen als Zahlen und Prozentzahlen präsentiert. HF, Herzinsuffizienz; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; SDB, Schlafbezogene Atmungsstörung (beinhaltet Schlafapnoe-Syndrom und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Monat); TIA, transitorische ischämische Attacke; für den kombinierten Endpunkt wurden jeweils im Follow-up neuaufgetretene Ereignisse und keine vorbestehenden Diagnosen für Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Koronare Herzkrankheit berücksichtigt.

**Tabelle 4b:** Follow-up Charakteristika für Subgruppen (mit HF oder SDB oder AF oder HF & SDB oder HF & AF & SDB).

Variablen	No HF & No SDB	HF *	SDB **	AF***	HF & SDB	HF & AF	HF & AF & SDB
N <sub>(mean)</sub>	355	343	355	135	421	133	188
Gesamtmortalität, N (%)	19 (5.6)	66 (14.2)	18 (5.0)	7 (4.7)	46 (10.6)	5 (4.3)	25 (12.8)
Herzinsuffizienz (HF), N (%)	16 (4.8)	59 (13.3)	16 (4.0)	6 (4.0)	35 (8.3)	4 (3.5)	18 (9.6)
In den letzten 12 Mon. behandelte HF, N (%)	7 (2.1)	26 (5.9)	6 (1.7)	4 (2.7)	18 (4.3)	2 (1.8)	10 (5.3)
Lungenerkrankung, N (%)	13 (3.9)	38 (8.6)	19 (5.4)	5 (3.3)	26 (6.1)	5 (4.4)	12 (6.4)
Schlafapnoe, N (%)	7 (2.1)	12 (2.7)	18 (5.1)	3 (2.0)	15 (3.6)	4 (3.5)	4 (2.1)
Vorhofflimmern (AF), N (%)	44 (13.1)	121 (27.3)	43 (12.1)	35 (23.3)	108 (25.5)	30 (26.5)	85 (44.7)
Schlaganfall, N (%)	9 (2.7)	28 (6.3)	17 (4.8)	5 (3.3)	14 (3.3)	3 (2.7)	9 (4.8)
TIA, N (%)	8 (2.4)	8 (2.4)	9 (2.5)	1 (0.7)	7 (1.7)	2 (1.8)	3 (1.6)
Angina pectoris, N (%)	47 (14.0)	102 (23.1)	62 (17.5)	15 (10.0)	76 (18.0)	17 (15.0)	28 (14.8)
Myokardinfarkt, N (%)	2 (0.5)	28 (6.3)	5 (1.4)	15 (10.0)	20 (4.1)	1 (0.8)	6 (3.2)
Koronare Herzerkrankung (KHK), N (%)	6 (1.8)	11 (2.5)	7 (2.0)	1 (0.7)	8 (1.9)	4 (3.5)	5 (2.7)
Kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, Koronare Herzkrankheit).	122 (35.9)	272 (58.6)	143 (39.7)	57 (38.0)	225 (46.4)	49 (41.9)	123 (61.8)

Notiz. Die Daten sind für kategorielle Variablen als Zahlen und Prozentzahlen präsentiert. AF, Vorhofflimmern; HF, Herzinsuffizienz; SDB, Schlafbezogene Atmungsstörung (beinhaltet Schlafapnoe-Syndrom und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Monat); TIA, transitorische ischämische Attacke; für den kombinierten Endpunkt wurden jeweils im Follow-up neuauftretene Ereignisse der jeweiligen Subkohorte und keine vorbestehenden Diagnosen berücksichtigt.

\*ohne AF und SDB, \*\*ohne HF und AF, \*\*\*ohne HF und SDB

**Tabelle 4c: Follow-up Charakteristika der HF-Kohorte.**

Variablen	HFpEF & SDB	HFpEF*	HFmrEF & SDB	HFmrEF*	HFrEF & SDB	HFrEF*
N <sub>(mean)</sub>	300	325	66	60	56	57
Gesamtmortalität, N (%)	21 (7.0)	38 (11.3)	11 (16.2)	10 (15.6)	14 (22.6)	18 (27.7)
Herzinsuffizienz (HF), N (%)	24 (8.0)	43 (13.2)	9 (13.6)	7 (11.7)	2 (3.6)	9 (15.8)
In den letzten 12 Mon. behandelte HF, N (%)	11 (3.7)	22 (6.8)	5 (7.6)	1 (1.4)	2 (3.6)	3 (5.3)
Lungenerkrankung, N (%)	15 (5.0)	33 (10.1)	7 (10.4)	4 (6.7)	4 (7.0)	1 (1.8)
Schlafapnoe, N (%)	13 (4.3)	9 (2.8)	2 (3.0)	2 (3.3)	-	1 (1.8)
Vorhofflimmern (AF), N (%)	75 (24.9)	91 (27.9)	19 (28.8)	14 (19.7)	14 (24.6)	16 (27.6)
Schlaganfall, N (%)	11 (3.7)	17 (5.2)	2 (3.0)	4 (6.7)	1 (1.8)	7 (12.3)
TIA, N (%)	6 (2.0)	7 (2.2)	-	-	1 (1.8)	1 (1.8)
Angina pectoris, N (%)	44 (13.1)	73 (22.4)	17 (25.8)	18 (25.4)	15 (26.3)	11 (19.3)
Myokardinfarkt, N (%)	13 (4.3)	17 (5.2)	2 (3.0)	4 (6.7)	5 (8.9)	7 (12.1)
Koronare Herzerkrankung (KHK), N (%)	6 (2.0)	8 (2.5)	2 (3.0)	1 (1.7)	-	2 (3.4)
Kombinierter Endpunkt (Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, KHK).	185 (55.2)	147 (43.9)	43 (63.2)	42 (59.2)	35 (55.6)	45 (69.2)

Notiz. Die Daten sind für kategorielle Variablen als Zahlen und Prozentzahlen präsentiert. HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; SDB, Schlafbezogene Atmungsstörung (beinhaltet Schlafapnoe-Syndrom und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Monat); TIA, transitorische ischämische Attacke; für den kombinierten Endpunkt wurden jeweils im Follow-up neu aufgetretene Ereignisse der jeweiligen Subkohorte und keine vorbestehenden Diagnosen berücksichtigt.

\*ohne SDB

**Tabelle 5: Baseline-Charakteristika für Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz (HF) und/oder Schafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und Studienteilnehmer ohne HF und SDB in der AFHRI-Kohorte.**

Variablen	Missing value (N=5, 0.3)	HF* (N=503, 28.3)	SDB** (N=405, 22.8)	HF & SDB (N=485, 27.2)	No HF & No SDB (N=382, 21.5)
<i><u>Risikofaktoren</u></i>					
Alter, Jahre	-	68.4 (60.0, 74.8)	58.2 (49.1, 68.0)	66.5 (58.0, 72.8)	56.7 (45.2, 68.8)
weiblich, N (%)	-	165 (32.8)	112 (27.7)	134 (27.6)	128 (33.5)
Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	-	26.1 (23.9, 28.7)	27.7 (25.3, 31.5)	28.1 (25.0, 31.5)	25.1 (23.1, 28.3)
Rauchen, N (%)	-	80 (15.9)	85 (21.0)	90 (18.6)	71 (18.6)
Ehemalige Raucher, N (%)	2 (0.1)	217 (43.1)	172 (42.5)	246 (50.7)	131 (34.3)
Höherer Bildungsabschluss, N (%)	25 (0.9)	164 (32.6)	144 (35.6)	163 (33.6)	156 (40.8)
<i><u>Vorerkrankungen</u></i>					
Diabetes, N (%)	-	94 (18.7)	63 (15.6)	131 (27.0)	62 (16.2)
Myokardinfarkt, N (%)	-	215 (42.7)	145 (35.8)	242 (49.9)	102 (26.7)
Hypertonus, N (%)	-	383 (76.1)	293 (72.3)	404 (83.3)	222 (58.1)
Dyslipidämie, N (%)	-	282 (56.1)	205 (50.6)	285 (58.8)	153 (40.1)
Renale Dysfunktion, N (%)	-	72 (14.3)	26 (6.4)	56 (11.5)	26 (6.8)
Lungenerkrankungen, N (%)	-	88 (17.5)	42 (10.4)	81 (16.7)	32 (8.4)
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)	-	273 (54.3)	134 (33.1)	294 (60.6)	89 (23.3)
Vorhofflimmern (AF), N (%)	-	253 (50.3)	273 (67.4)	210 (43.3)	150 (39.3)
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	83 (16.5)	126 (31.1)	79 (16.3)	124 (32.5)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	52 (10.3)	17 (4.2)	36 (7.4)	13 (3.4)
<i><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></i>					
Herzklappenoperation, N (%)	-	38 (7.6)	8 (2.0)	38 (7.8)	12 (3.1)
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	140 (27.8)	61 (15.1)	140 (28.9)	42 (11.0)
Perkutane koronare Intervention (PCI) N (%)	-	393 (78.1)	206 (50.9)	400 (82.5)	183 (47.9)

Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher), N (%)		134 (26.8)	69 (17.0)	165 (34.0)	51 (13.4)
Schrittmacher, N (%)		28 (5.6)	9 (2.2)	24 (4.9)	5 (1.3)
<i><u>Klinische Parameter</u></i>					
Dyspnoe, N (%)		249 (49.5)	176 (43.5)	265 (54.6)	111 (29.1)
Periphere Ödeme, N(%)		119 (23.7)	84 (20.7)	138 (28.5)	43 (11.3)
Angina pectoris (AP), N (%)		210 (42.7)	145 (35.8)	242 (49.9)	102 (26.7)
Palpitationen, N (%)		203 (40.4)	225 (55.6)	198 (40.8)	167 (43.7)
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)		51 (10.1)	28 (6.9)	42 (8.7)	37 (9.7)
Systolischer Blutdruck (BP), mmHg	40	135 (120, 145)	136 (125, 149)	135 (120, 148)	130 (120, 145)
Diastolischer Blutdruck (BP), mmHg	30	79 (70, 84)	80 (74, 90)	80 (70, 85)	80 (70, 85)
Herzfrequenz (bpm)	48	70 (62, 79)	70 (61, 78)	68 (60, 76)	70 (60, 78)

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. HF, Herzinsuffizienz; höherer Bildungsabschluss (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke.

\*ohne SDB, \*\*ohne HF

**Tabelle 6:** Assoziation von Herzinsuffizienz (HF) mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und HF ohne SDB verglichen mit unabhängigen Variablen.

Variablen	Missing value (N)	HF & SDB (N=485)	HF* (N=503)	Test-Statistik	p-Wert
<i><u>Risikofaktoren</u></i>					
Alter, Jahre	-	66.5 (58.0, 72.8)	68.4 (60.0, 74.8)	0.047 <sup>b</sup>	0.137
weiblich, N (%)	-	134 (27.6)	167 (32.8)	0.056 <sup>a</sup>	0.077
Body mass index (BMI), kg/m <sup>2</sup>	-	28.0 (25.0, 31.5)	26.1 (23.9, 28.7)	-0.210 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Rauchen, N (%)	-	90 (18.6)	80 (8.1)	0.108 <sup>a</sup>	<b>0.010</b>
Ehemalige Raucher, N (%)	3	246 (50.7)	170(42.5)		
Höherer Bildungsgrad, N (%)	7	163 (33.6)	164 (32.6)	0.007 <sup>a</sup>	0.837
<i><u>Vorerkrankungen</u></i>					
Diabetes, N (%)		131 (27.0)	94 (18.7)	0.099 <sup>a</sup>	<b>0.002</b>
Myokardinfarkt, N (%)		242 (49.9)	215 (42.7)	0.024 <sup>a</sup>	<b>0.024</b>
Hypertonus, N (%)		404 (83.3)	383 (76.1)	0.089 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>
Dyslipidämie, N (%)		285 (58.8)	282 (56.1)	0.027 <sup>a</sup>	0.027
Renale Dysfunktion, N (%)		56 (11.5)	72 (14.3)	0.041 <sup>a</sup>	0.195
Lungenerkrankungen, N (%)		81 (16.7)	88 (17.5)	0.011 <sup>a</sup>	0.740
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)		294 (60.6)	273 (54.3)	0.064 <sup>a</sup>	<b>0.044</b>
Vorhofflimmern (AF), N (%)		210 (43.3)	253 (50.3)	0.070 <sup>a</sup>	<b>0.028</b>
Schlaganfall/TIA, N (%)		79 (16.3)	83 (16.5)	0.003 <sup>a</sup>	0.928
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)		36 (7.4)	52 (10.3)	0.051	0.108
<i><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></i>					
Herzklappenoperation, N (%)		38 (7.8)	38 (7.6)	0.005 <sup>a</sup>	0.869
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)		140 (28.9)	140 (27.8)	0.011 <sup>a</sup>	0.719
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)		400 (82.5)	393 (78.1)	0.055 <sup>a</sup>	0.086
Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher), N (%)		165 (34.0)	134 (26.8)	0.078 <sup>a</sup>	<b>0.014</b>
Schrittmacher, N (%)		24 (4.9)	28 (5.6)	0.014 <sup>a</sup>	0.664

Klinische Parameter

Dyspnoe, N (%)		265 (54.6)	249 (49.5)	0.051 <sup>a</sup>	0.106
Periphere Ödeme, N(%)		138 (28.5)	119 (23.7)	0.055 <sup>a</sup>	0.086
Angina pectoris (AP), N (%)		242 (49.9)	210 (42.7)	0.072 <sup>a</sup>	<b>0.024</b>
Palpitationen, N (%)		198 (40.8)	203 (40.4)	0.005 <sup>a</sup>	0.881
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)		42 (8.7)	51 (10.1)	0.025 <sup>a</sup>	0.426
Systolischer Blutdruck (BP), mmHg	15	135 (120, 148)	135 (120, 145)	-0.038 <sup>b</sup>	0.233
Diastolischer Blutdruck (BP), mmHg	16	80 (70, 85)	79 (70, 84)	-0.026 <sup>b</sup>	0.417
Herzfrequenz (bpm)	20	68 (60, 76)	70 (62, 79)	0.067 <sup>b</sup>	<b>0.024</b>

---

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Signifikante Korrelation ( $p < 0.005$ ) dick markiert. <sup>a</sup> Korrelationskoeffizient Phi für HF mit SDB vs HF ohne SDB <sup>b</sup> Korrelationskoeffizient Pearson für HF mit SDB vs HF ohne SDB. HF, Herzinsuffizienz; höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke.

\*ohne SDB

**Tabelle 7:** Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Studienteilnehmern mit HFpEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen.

Variablen	N missings, (%)	HFpEF gesamt	HFpEF & SDB	HFpEF*	Test-Statistik	p-Wert
<b>N, (%)</b>		<b>693 (100)</b>	<b>335 (48.3)</b>	<b>358 (51.7)</b>		
<b><u>Risikofaktoren</u></b>						
Alter, Jahre	-	68.0 (60.1, 74.6)	67.2 (58.6, 74.0)	69.2 (62.1, 75.0)	0.046 <sup>b</sup>	0.227
weiblich, N (%)	-	242 (34.9)	102 (30.4)	140 (39.1)	0.091 <sup>a</sup>	<b>0.017</b>
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	-	26.6 (24.2, 29.6)	27.8 (25.0, 30.7)	25.9 (23.7, 28.4)	-0.237 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Rauchen</i>	3 (0.3)					
Aktuelle Raucher, N (%)	-	103 (14.9)	57 (17.0)	46 (12.8)	0.127 <sup>a</sup>	<b>0.011</b>
Ehemalige Raucher, N (%)	-	325 (47.0)	171 (51.0)	154 (43.0)		
Höherer Bildungsgrad, N (%)	10 (2.8)	248 (36.3)	123 (36.7)	125 (34.9)	0.013 <sup>a</sup>	0.740
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>						
Diabetes, N (%)	-	139 (20.1)	82 (24.5)	57 (15.9)	0.107 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>
Myokardinfarkt, N (%)	-	332(47.9)	149 (44.5)	183 (51.1)	0.066	0.080
Hypertonus, N (%)	-	380 (54.8)	185 (55.2)	195 (54.5)	0.008 <sup>a</sup>	0.842
Dyslipidämie, N (%)	-	72 (10.4)	28 (8.4)	44 (12.3)	0.064 <sup>a</sup>	0.090
Renale Dysfunktion, N (%)	-	91 (13.1)	40 (11.9)	51 (14.2)	0.034 <sup>a</sup>	0.369
Lungenerkrankungen, N (%)	-	299 (43.1)	159 (47.5)	140 (39.1)	0.084 <sup>a</sup>	<b>0.026</b>
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)	-	548 (79.1)	279 (83.3)	269 (75.1)	0.100 <sup>a</sup>	<b>0.008</b>
Vorhofflimmern (AF), N (%)	-	349 (50.4)	178(53.1)	171 (47.8)	0.054 <sup>a</sup>	0.158
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	109 (15.7)	53 (15.8)	56 (15.6)	0.002 <sup>a</sup>	0.949
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	66 (9.5)	33 (9.9)	33 (9.2)	0.011 <sup>a</sup>	0.777
<b><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></b>						
Herzklappenoperation, N (%)	-	44 (6.2)	23 (6.9)	21 (5.9)	0.020 <sup>a</sup>	0.590
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	161 (23.2)	84 (25.1)	77 (21.5)	0.042 <sup>a</sup>	0.267
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)	-	524 (75.6)	261 (77.9)	263 (73.5)	0.052 <sup>a</sup>	0.173
Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher), N (%)	-	180 (26.0)	99 (29.6)	81 (22.6)	0.079 <sup>a</sup>	<b>0.038</b>
Schrittmacher, N (%)	-	31 (4.5)	13 (3.9)	18 (5.0)	0.028 <sup>a</sup>	0.465

Variablen	N missings, (%)	HFpEF gesamt	HFpEF & SDB	HFpEF*	Test-Statistik	p-Wert
<b><u>Klinische Parameter</u></b>						
Dyspnoe, N (%)	-	332 (47.9)	173 (51.6)	159 (44.4)	0.072 <sup>a</sup>	0.057
Periphere Ödeme, N(%)	-	173 (25.0)	94 (28.1)	79 (22.1)	0.069	0.069
Angina pectoris (AP), N (%)	-	299 (43.1)	159 (47.5)	140 (39.1)	0.084 <sup>a</sup>	<b>0.026</b>
Palpitationen, N (%)	-	292 (42.1)	144 (43.0)	148 (41.3)	0.017 <sup>a</sup>	0.661
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)	-	57 (8.2)	29 (8.7)	28 (7.8)	0.015 <sup>a</sup>	0.689
Systolischer Blutdruck (BP), mmHg	10	136 (122, 148)	139(125, 150)	135 (120, 145)	-0.065 <sup>b</sup>	0.092
Diastolischer Blutdruck (BP), mmHg	11	80 (70, 85)	80 (70, 86)	80 (70, 80)	-0.034 <sup>b</sup>	0.370
Herzfrequenz (bpm)	17	68 (61, 78)	68 (60, 77)	70 (62, 78)	-0.047 <sup>b</sup>	0.221

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Signifikante Korrelation ( $p < 0.005$ ) dick markiert. <sup>a</sup> Korrelationskoeffizient Phi für HFpEF mit SDB vs HFpEF ohne SDB <sup>b</sup> Korrelationskoeffizient Pearson für HFpEF mit SDB vs HFpEF ohne SDB. HF, Herzinsuffizienz; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke.  
\*ohne SDB

**Tabelle 8:** Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Studienteilnehmern mit HFmrEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen.

Variablen N, (%)	N missings, (%)	HFmrEF gesamt 149 (100)	HFmrEF & SDB 78 (52.3)	HFmrEF * 71 (47.7)	Test-Statistik	p-Wert
<b><u>Risikofaktoren</u></b>						
Alter, Jahre	-	65.9 (55.5, 72.3)	65.5 (54.9, 71.0)	67.5 (56.0, 73.7)	0.022 <sup>b</sup>	0.787
weiblich, N (%)	-	31 (20.8)	17 (21.8)	14 (19.7)	0.026 <sup>a</sup>	0.755
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	-	27.7 (25.0, 31.7)	28.4 (25.2, 32.8)	27.1 (24.6, 30.0)	-0.110 <sup>b</sup>	0.182
<b><u>Rauchen</u></b>						
Aktuelle Raucher, N (%)	-	33 (22.1)	18 (23.1)	15 (21.1)	0.059 <sup>a</sup>	0.768
Ehemalige Raucher, N (%)	-	74 (49.7)	40 (51.3)	34 (47.9)		
Höherer Bildungsgrad, N (%)	10 (2.8)	40 (26.8)	21 (26.9)	19 (26.8)	0.001 <sup>a</sup>	0.986
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>						
Diabetes, N (%)	-	37 (24.8)	20 (25.6)	17 (23.9)	0.020 <sup>a</sup>	0.811
Myokardinfarkt, N (%)	-	61 (40.9)	29 (37.2)	32 (45.1)	0.080 <sup>a</sup>	0.328
Hypertonus, N (%)	-	90 (60.4)	50 (64.1)	40 (56.3)	0.079 <sup>a</sup>	0.333
Dyslipidämie, N (%)	-	19 (12.8)	14 (17.9)	5 (7.0)	0.163 <sup>a</sup>	<b>0.046</b>
Renale Dysfunktion, N (%)	-	37 (24.8)	20 (25.6)	17 (23.9)	0.020 <sup>a</sup>	0.811
Lungenerkrankungen, N (%)	-	82 (55.0)	46 (59.0)	36 (50.7)	0.083 <sup>a</sup>	0.311
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)	-	121 (81.2)	70 (89.7)	51 (71.8)	0.229 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>
Vorhofflimmern (AF), N (%)	-	106 (71.1)	60 (76.9)	46 (64.8)	0.134 <sup>a</sup>	0.103
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	26 (17.4)	15 (19.2)	11 (15.5)	0.049 <sup>a</sup>	0.548
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	8 (4.7)	1 (1.3)	7 (4.7)	0.169 <sup>a</sup>	0.039
<b><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></b>						
Herzklappenoperation, N (%)		52 (34.9)	26 (33.3)	26 (36.6)	0.034 <sup>a</sup>	0.674

Variablen	N missings, (%)	HFmrEF gesamt	HFmrEF & SDB	HFmrEF *	Test-Statistik	p-Wert
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	61 (40.9)	32 (41.0)	29 (40.9)	0.002 <sup>a</sup>	0.982
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)	-	133 (89.3)	74 (94.9)	59 (83.1)	0.190 <sup>a</sup>	<b>0.020</b>
Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher), N (%)	-	61 (40.9)	38 (48.7)	23 (32.4)	0.166 <sup>a</sup>	<b>0.043</b>
Schrittmacher, N (%)	-	5 (3.4)	4 (5.1)	1 (1.4)	0.103 <sup>a</sup>	0.208
<b><u>Klinische Parameter</u></b>						
Dyspnoe, N (%)	-	88 (59.1)	43 (55.1)	45 (63.4)	0.304 <sup>a</sup>	0.306
Periphere Ödeme, N(%)	-	37 (24.8)	21 (26.9)	16 (22.5)	0.051	0.536
Angina pectoris (AP), N (%)	-	299 (43.1)	46 (59.0)	36 (50.7)	0.083 <sup>a</sup>	0.311
Palpitationen, N (%)	-	292 (42.1)	26 (33.3)	28 (39.4)	0.063 <sup>a</sup>	0.439
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)	-	57 (8.2)	7 (9.0)	10 (4.7)	0.080 <sup>a</sup>	0.327
Systolischer Blutdruck (BP), mmHg	1	136 (122, 148)	130(120, 145)	130 (120, 142)	-0.013 <sup>b</sup>	0.378
Diastolischer Blutdruck (BP), mmHg	2	80 (70, 85)	79 (70, 81)	76 (70, 82)	-0.006 <sup>b</sup>	0.942
Herzfrequenz (bpm)	1	68 (61, 78)	64 (60, 73)	70 (62, 80)	0.213 <sup>b</sup>	<b>0.009</b>

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Signifikante Korrelation ( $p < 0.005$ ) dick markiert. <sup>a</sup>Korrelationskoeffizient Phi für HFmrEF mit SDB vs HFmrEF ohne SDB <sup>b</sup>Korrelationskoeffizient Pearson für HFmrEF mit SDB vs HFmrEF ohne SDB. HF, Herzinsuffizienz; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke  
\*ohne SDB

**Tabelle 9:** Assoziation von Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) und Studienteilnehmern mit HFrEF und schlafbezogene Atmungsstörungen (SDB) verglichen mit unabhängigen Variablen.

Variablen	N missings, (%)	HFrEF gesamt	HFrEF & SDB	HFrEF*	Test-Statistik	p-Wert
N, (%)		146 (100)	72 (49.3)	74 (50.7)		
<b><u>Risikofaktoren</u></b>						
Alter, Jahre	-	65.9 (55.5, 72.3)	64.5 (56.9, 70.3)	67.2 (58.4, 74.2)	0.066 <sup>b</sup>	0.430
weiblich, N (%)	-	31 (20.8)	15 (20.8)	11 (14.9)	0.078 <sup>a</sup>	0.346
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	-	27.7 (25.0, 31.7)	29.0 (25.8, 33.6)	27.1 (24.6, 29.5)	0.225 <sup>b</sup>	<b>0.006</b>
<b><u>Rauchen</u></b>						
Aktuelle Raucher, N (%)	-	34 (23.3)	15 (20.8)	19 (25.7)	0.096 <sup>a</sup>	0.512
Ehemalige Raucher, N (%)	-	64 (43.8)	35 (48.6)	29 (39.2)		
Höherer Bildungsgrad, N (%)	4 (2.8)	39 (26.7)	19 (26.9)	20 (27.0)	0.007 <sup>a</sup>	0.932
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>						
Diabetes, N (%)	-	49 (33.6)	29 (40.3)	20 (27.0)	0.140 <sup>a</sup>	0.090
Myokardinfarkt, N (%)	-	70 (47.9)	32 (44.4)	38 (51.4)	0.069 <sup>a</sup>	0.404
Hypertonus, N (%)	-	97 (66.4)	50 (69.4)	47 (63.5)	0.063 <sup>a</sup>	0.448
Dyslipidämie, N (%)	-	37 (25.3)	14 (19.4)	23 (31.1)	0.134 <sup>a</sup>	0.106
Renale Dysfunktion, N (%)	-	41 (28.1)	21 (29.2)	20 (27.0)	0.024 <sup>a</sup>	0.774
Lungenerkrankungen, N (%)	-	76 (52.1)	37 (51.4)	39 (52.7)	0.013 <sup>a</sup>	0.874
Koronare Herzkrankheit (KHK), N (%)	-	118 (80.8)	55 (76.4)	43.2 (85.1)	0.111 <sup>a</sup>	0.180
Vorhofflimmern (AF), N (%)	-	112 (76.7)	56 (77.8)	56 (75.7)	0.025 <sup>a</sup>	0.764
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	27 (18.5)	11 (15.3)	16 (21.6)	0.082 <sup>a</sup>	0.324
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	15 (10.3)	2 (2.8)	13 (17.6)	0.244 <sup>a</sup>	<b>0.003</b>
<b><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></b>						
Herzklappenoperation	-	18 (12.3)	7 (9.7)	11 (14.9)	0.078 <sup>a</sup>	0.345
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	58 (39.7)	24 (33.3)	34 (45.9)	0.129 <sup>a</sup>	0.119
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)	-	136 (93.2)	65 (90.3)	71 (95.9)	0.112 <sup>a</sup>	0.175
Stentimplantation (Koronargefäße, Karotiden, peripher), N (%)	-	59 (40.4)	28 (38.9)	31 (41.9)	0.031 <sup>a</sup>	0.712
Schrittmacher, N (%)	-	16 (11.0)	7 (9.7)	9 (12.2)	0.039 <sup>a</sup>	0.637

Variablen	N missings, (%)	HFrEF gesamt	HFrEF & SDB	HFrEF*	Test-Statistik	p-Wert
<b><u>Klinische Parameter</u></b>						
Dyspnoe, N (%)	-	94 (64.4)	49 (68.1)	45 (60.8)	0.076 <sup>a</sup>	0.361
Periphere Ödeme, N(%)	-	47 (32.2)	23 (31.9)	24 (32.4)	0.005 <sup>a</sup>	0.950
Angina pectoris, N (%)	-	76 (52.1)	37 (51.4)	39 (52.1)	0.013 <sup>a</sup>	0.874
Fatigue, N(%)	-	37 (5.3)			<sup>a</sup>	
Palpitationen, N (%)	-	55 (18.5)	28 (38.9)	27 (36.5)	0.025 <sup>a</sup>	0.765
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)	-	57 (8.2)	6 (8.3)	13 (17.6)	0.137 <sup>a</sup>	0.097
Systolischer Blutdruck, mmHg	4	123 (110, 140)	123 (110, 140)	123 (110, 140)	0.027 <sup>b</sup>	0.748
Diastolischer Blutdruck, mmHg	3	75 (67, 81)	75 (66, 80)	75 (66, 80)	-0.016 <sup>b</sup>	0.848
Herzfrequenz (bpm)	2	70 (62, 78)	69 (62, 77)	71 (63, 80)	0.032 <sup>b</sup>	0.700

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes und drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Signifikante Korrelation ( $p < 0.005$ ) dick markiert. <sup>a</sup> Korrelationskoeffizient Phi für HFrEF mit SDB vs HFrEF ohne SDB <sup>b</sup> Korrelationskoeffizient Pearson für HFrEF mit SDB vs HFrEF ohne SDB. HF, Herzinsuffizienz; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke

\*ohne SDB

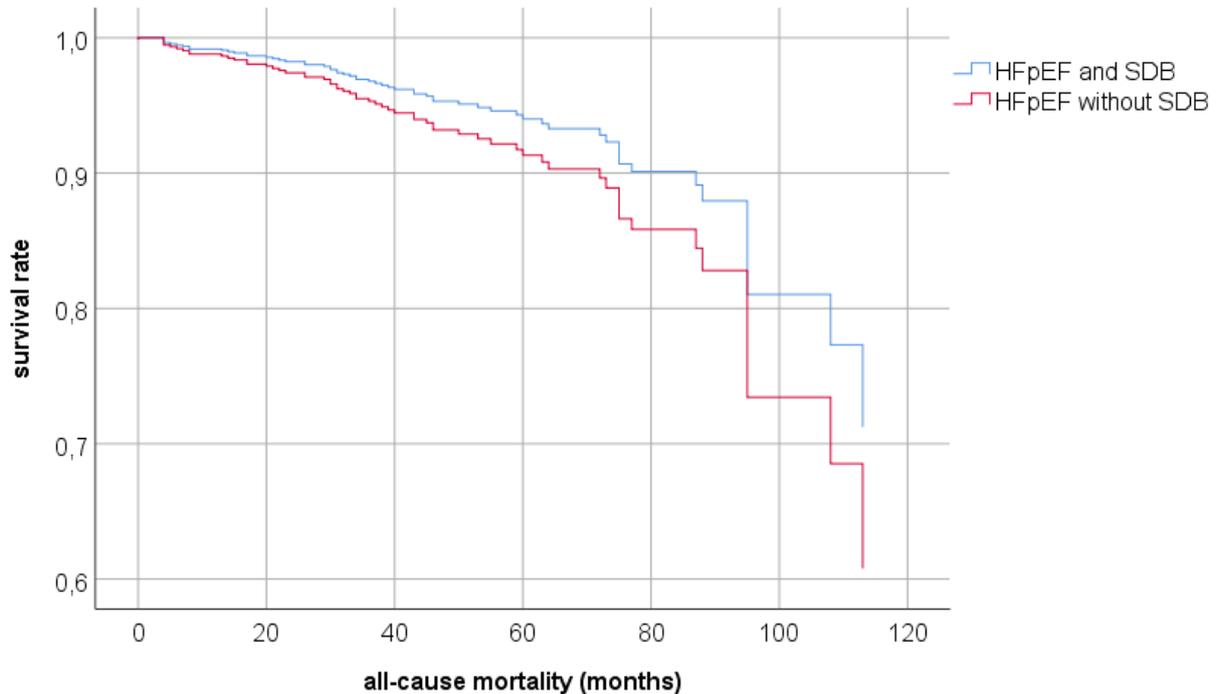
**Tabelle 10:** Assoziation von Studienteilnehmern mit 1) Herzinsuffizienz (HF) und schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB), 2) HF und Vorhofflimmern (AF), 3) HF, SDB und AF verglichen mit unabhängigen Variablen.

Variablen	N missings	HF & SDB	HF & AF	HF & SDB & AF	Test-Statistik		p-Wert	
					HF mit SDB vs HF mit AF	HF mit SDB vs HF mit SDB & AF	HF mit SDB vs HF mit AF	HF mit SDB vs HF mit SDB & AF
<b>N, (%)</b>		<b>275 (44.6)</b>	<b>132 (21.4)</b>	<b>210 (34.0)</b>				
<b><u>Risikofaktoren</u></b>								
Alter, Jahre	-	63.5 (56.6, 72.0)	55.5 (45.2, 66.7)	66.7 (61.4, 74.4)	0.277 <sup>b</sup>	0.145 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Weiblich, N (%)	-	79 (28.7)	21 (15.9)	55 (26.2)	0.139 <sup>a</sup>	0.028 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>	0.536
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	-	27.8 (24.7, 31.4)	27.7 (25.8, 31.8)	28.2 (25.4, 31.8)	0.007 <sup>b</sup>	0.027 <sup>b</sup>	0.894	0.558
<b><u>Rauchstatus</u></b>								
Aktuelle Raucher, N (%)	-	70 (25.5)	22 (16.7)	20 (9.5)	0.162 <sup>a</sup>	0.226 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>
Ehemalige Raucher, N (%)	-	138 (50.2)	58 (43.9)	108 (51.4)				
Höherer Bildungsgrad, N (%)	6 (1.2)	79 (28.7)	48 (36.4)	84 (40.0)	0.078 <sup>a</sup>	0.122 <sup>a</sup>	0.118	0.008
<b><u>Vorerkrankungen</u></b>								
Diabetes Mellitus, N (%)	-	84 (30.5)	15 (11.5)	47 (22.4)	0.209 <sup>a</sup>	0.091 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.045</b>
Dyslipidämie, N (%)	-	176 (64.0)	48 (36.4)	109 (51.9)	0.260 <sup>a</sup>	0.122 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>
Renale Dysfunktion, N (%)	-	29 (10.5)	7 (5.3)	27 (12.9)	0.086 <sup>a</sup>	0.036 <sup>a</sup>	0.081	0.430
Lungenerkrankung, N (%)	-	51 (18.05)	13 (9.8)	30 (14.3)	0.112 <sup>a</sup>	0.057 <sup>a</sup>	<b>0.024</b>	0.213
Myokardinfarkt, N (%)	-	186 (67.6)	21 (15.9)	56 (26.7)	0.484 <sup>a</sup>	0.406 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Hypertonie, N (%)	-	239 (86.9)	82 (62.1)	165 (78.6)	0.284 <sup>a</sup>	0.111 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.015</b>
Koronare Herzerkrankung (KHK), N (%)	-	219 (79.6)	22 (16.7)	75 (35.7)	0.600 <sup>a</sup>	0.445 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Schlaganfall/TIA, N (%)	-	42 (15.3)	14 (10.6)	37 (17.6)	0.063 <sup>a</sup>	0.031 <sup>a</sup>	0.201	0.488
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%)	-	31 (11.3)	3 (2.3)	5 (2.4)	0.152 <sup>a</sup>	0.168 <sup>a</sup>	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>

Variablen	N missings	HF & SDB	HF & AF	HF & SDB & AF	Test-Statistik		p-Wert	
					HF mit SDB vs HF mit AF	HF mit SDB vs HF mit SDB & AF	HF mit SDB vs HF mit AF	HF mit SDB vs HF mit SDB & AF
<b><u>Kardiovaskuläre Interventionen</u></b>								
Herzklappenoperation		13 (4.7)	3 (2.3)	25 (11.9)	0.059 <sup>a</sup>	0.132 <sup>a</sup>	0.233	<b>0.004</b>
Koronararterien-Bypass (CABG), N (%)	-	102 (37.1)	7 (5.3)	38 (18.1)	0.336 <sup>a</sup>	0.208 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Perkutane koronare Intervention (PCI), N (%)	-	250 (90.9)	71 (46.2)	150 (71.4)	0.426 <sup>a</sup>	0.254 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Stentimplantation (KoronargefäÙe, Carotiden, peripher), N (%)	-	126 (45.8)	10(7.6)	39 (18.6)	0.380 <sup>a</sup>	0.285 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Schrittmacher, N (%)	-	9 (3.3)	4 (3.0)	15 (7.1)	0.006 <sup>a</sup>	0.088 <sup>a</sup>	0.896	<b>0.052</b>
<b><u>Clinical items</u></b>								
Dyspnoe, N (%)	-	160 (58.2)	48 (36.4)	105 (50.0)	0.204 <sup>a</sup>	0.081 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	0.073
Periphere Ödeme, N(%)	-	77 (28.0)	21 (15.9)	61 (29.0)	0.132 <sup>a</sup>	0.012 <sup>a</sup>	0.800	<b>0.008</b>
Angina pectoris, N (%)	-	186 (67.6)	21 (15.9)	56 (26.7)	0.484 <sup>a</sup>	0.406 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Palpitationen, N (%)	-	92 (33.5)	73 (55.3)	106 (50.5)	0.208 <sup>a</sup>	0.172 <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%)	-	24 (8.7)	8 (6.1)	18 (8.6)	0.046 <sup>a</sup>	0.003 <sup>a</sup>	0.349	0.952
Systolischer Blutdruck, mmHg	12	134 (120, 147)	136 (125, 145)	136 (125, 145)	0.049 <sup>b</sup>	0.063 <sup>b</sup>	0.332	0.168
Diastolischer Blutdruck, mmHg	11	78 (70, 85)	80 (75, 89)	80 (70, 85)	0.152 <sup>b</sup>	0.078 <sup>b</sup>	<b>0.004</b>	0.089
Herzfrequenz (bpm)	20	67 (60, 75)	69 (60, 78)	68 (60, 78)	0.036 <sup>b</sup>	0.043 <sup>b</sup>	0.483	0.348

Notiz. Die Daten sind präsentiert als Prozentwerte für kategorielle Variablen und als Median (erstes, drittes Quartil) für kontinuierliche Variablen. Signifikante Korrelation ( $p < 0.005$ ) dick markiert. <sup>a</sup> Korrelationskoeffizient Phi für HF mit SDB vs HF mit AF oder HF mit SDB vs HF mit SDB & AF <sup>b</sup> Korrelationskoeffizient Pearson für HF mit SDB vs HF mit AF oder HF mit SDB vs HF mit SDB & AF. AF, Vorhofflimmern; HF, Herzinsuffizienz; höherer Bildungsgrad (beinhaltet Angaben zum Schulabschluss, Universität und Gehalt); SDB, Schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und/oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); TIA, transiente ischämische Attacke.

**Abbildung 6:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Teilnehmern mit HFpEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).

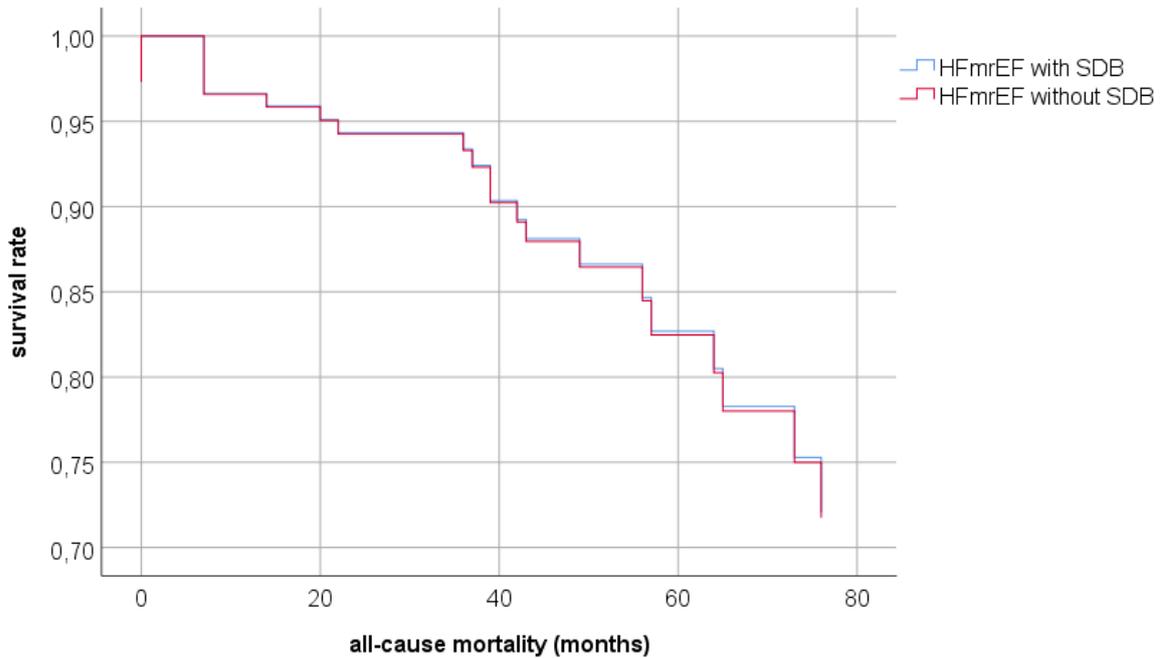


Gesamt-Modell: Log Likelihood: 635.5;  $\chi^2 = 27.3$ ;  $df = 3$ ; p-Wert = **<0.001**.

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.221	0.281	0.620	1	0.431	1.247	0.719	2.163
<b>Alter</b>	0.087	0.018	22.447	1	<b>&lt;0.001</b>	1.091	1.052	1.130
<b>SDB Status</b>	-0.384	0.276	1.935	1	0.164	0.681	0.397	1.170

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz; HFpEF; Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche).

**Abbildung 7:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Teilnehmern mit HFmrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).

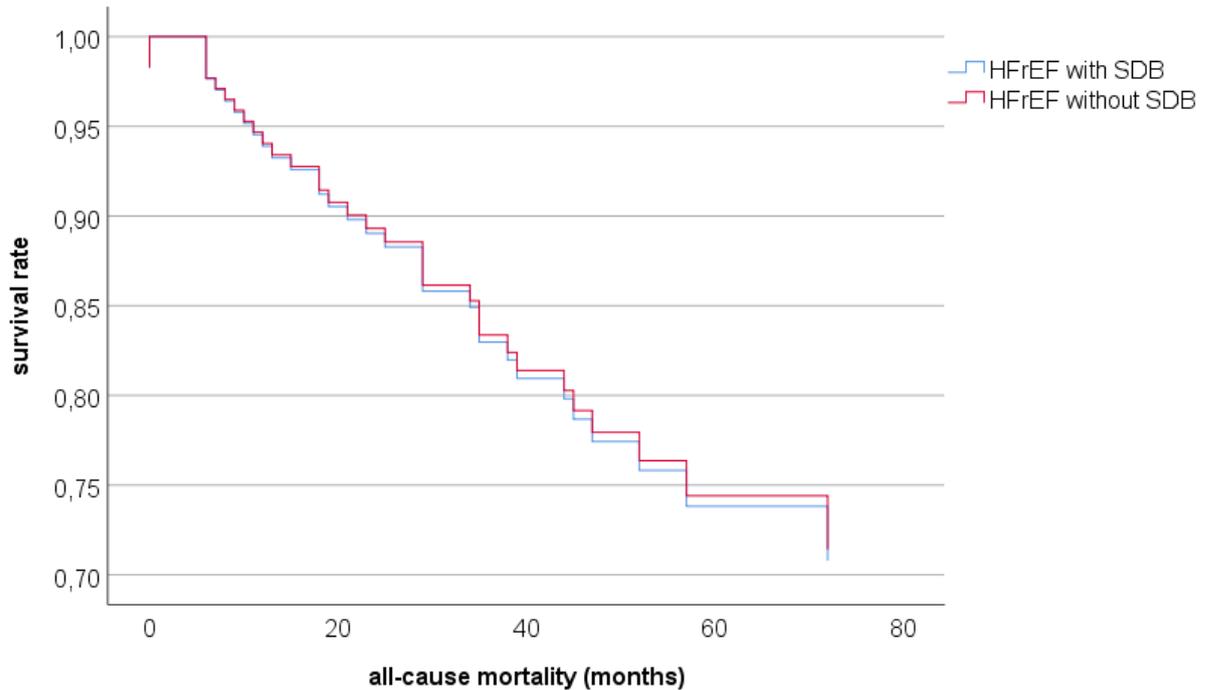


Gesamt-Modell: Log Likelihood: 175. 4; Chi<sup>2</sup> = 3.7; df = 3; p-Wert = 0.301.

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.024	0.637	0.001	1	0.970	0.976	0.280	3.400
<b>Alter</b>	0.049	0.026	3.529	1	0.060	1.050	0.998	1.105
<b>SDB Status</b>	-0.014	0.439	0.001	1	0.975	0.986	0.417	2.332

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz; HFmrEF; Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche).

**Abbildung 8:** 10 Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) und Teilnehmern mit HFrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).

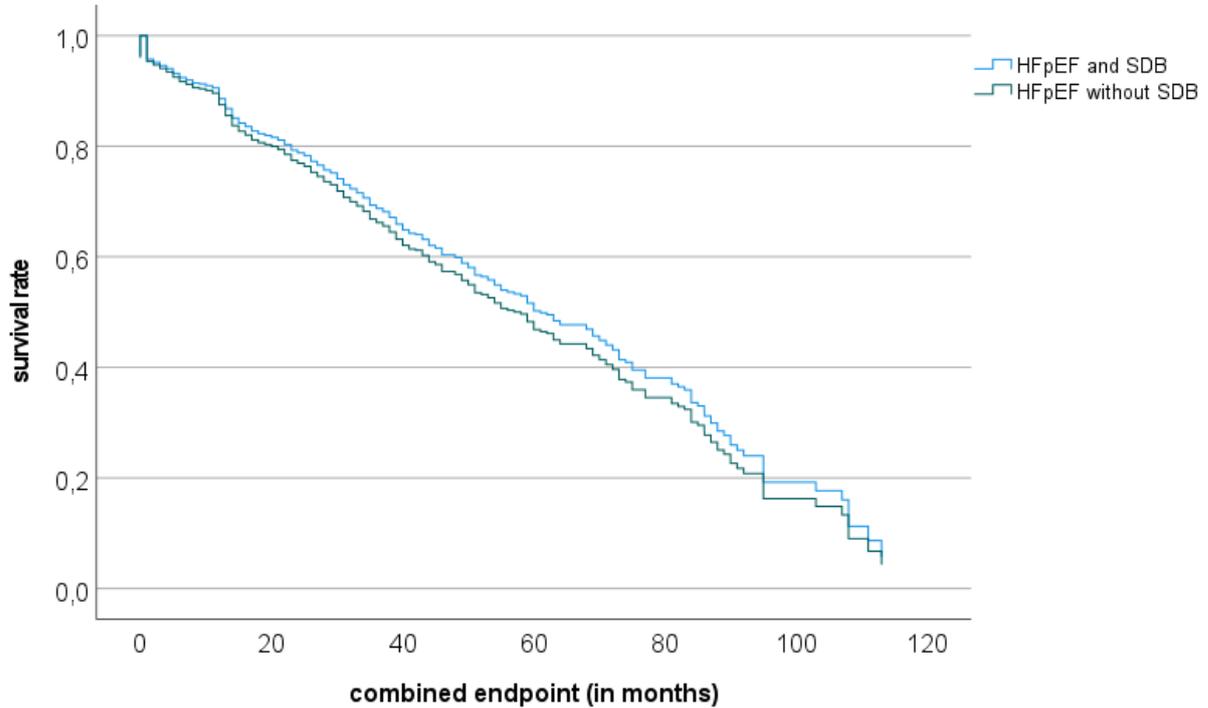


Gesamt-Modell: Log Likelihood: 269.3;  $\chi^2 = 13.3$ ;  $df = 3$ ; p-Wert = 0.004.

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.012	0.489	0.001	1	0.981	0.988	0.379	2.576
<b>Alter</b>	0.080	0.023	12.639	1	<b>&lt;0.001</b>	1.083	1.037	1.132
<b>SDB Status</b>	0.026	0.366	0.005	1	0.943	1.026	0.500	2.105

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz; HFrEF; Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion; HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche).

**Abbildung 13:** 10 Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) und Teilnehmern mit HFpEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).

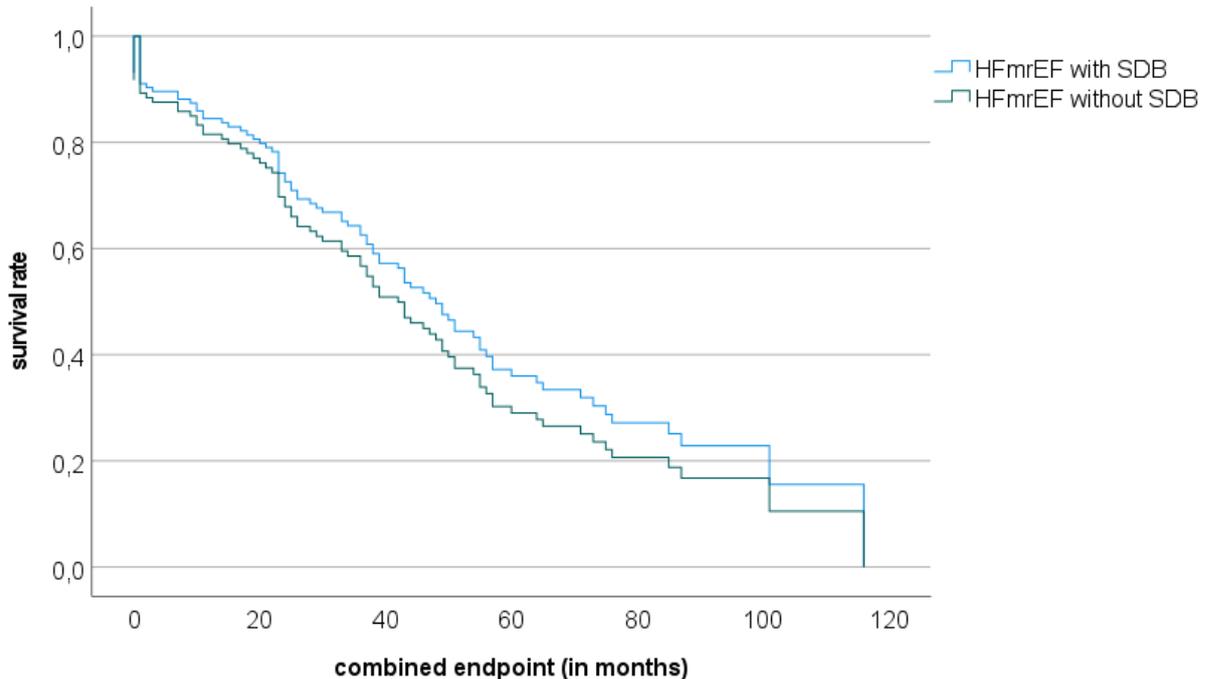


Gesamt-Modell: Log Likelihood: 3703.1;  $\chi^2 = 33.9$ ;  $df = 3$ ; p-Wert =  $<0.001$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.005	0.116	0.002	1	0.966	0.995	0.792	1.250
<b>Alter</b>	0.032	0.006	31.964	1	<b>&lt;0.001</b>	1.033	1.021	1.044
<b>SDB Status</b>	-0.097	0.112	0.746	1	0.388	0.908	0.729	1.131

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion, HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); SDB Status, Vergleich HFpEF with SDB vs HFpEF without SDB; Combined endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF oder SAS wurden in dem kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

**Abbildung 14:** 10 Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und mittelgradig reduzierter Pumpfunktion (HFmrEF) und Teilnehmern mit HFmrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).

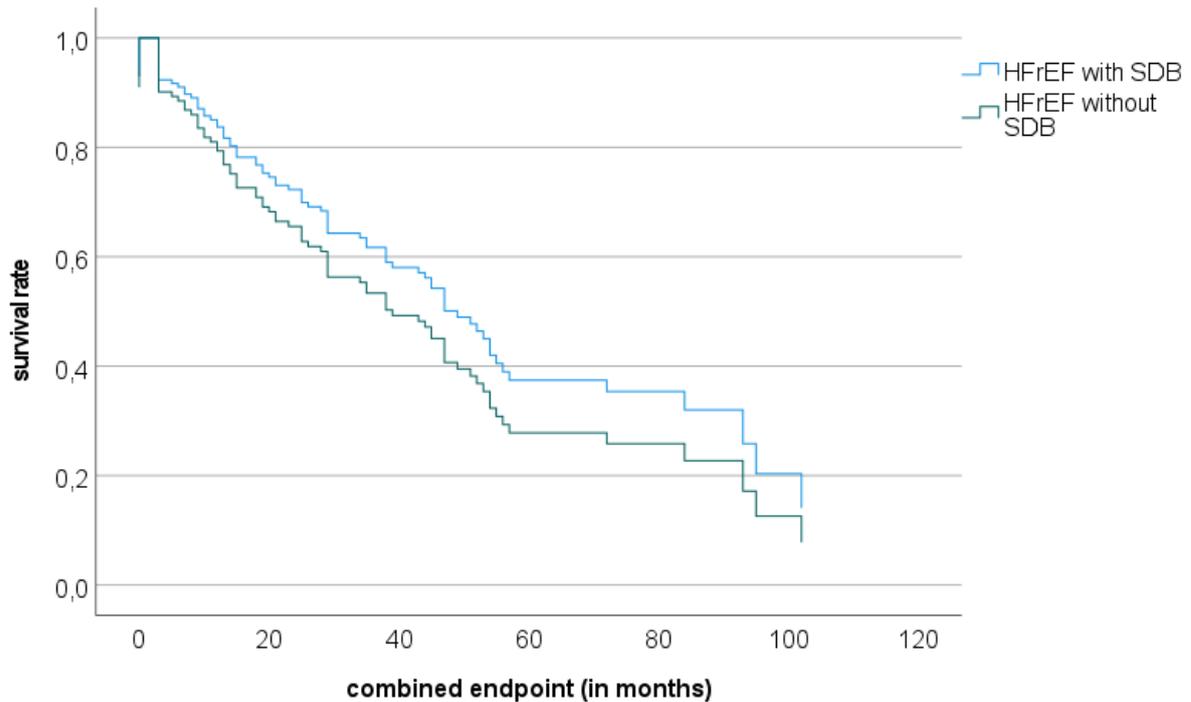


Gesamt-Modell: Log Likelihood: 696.1;  $\text{Chi}^2 = 1.6$ ;  $\text{df} = 3$ ; p-Wert = 0.664.

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	-0.101	0.280	0.130	1	0.718	0.904	0.522	1.566
<b>Alter</b>	-0.007	0.011	0.427	1	0.514	0.993	0.971	1.015
<b>SDB Status</b>	-0.191	0.222	0.742	1	0.389	0.826	0.535	1.276

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion, HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); SDB Status, Vergleich HFmrEF with SDB vs HFmrEF without SDB; Combined endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF oder SAS wurden in dem kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

**Abbildung 15:** 10 Jahres-Überlebensrate für das Auftreten des kombinierten Endpunktes adjustiert für Alter und Geschlecht in Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz und reduzierter Pumpfunktion (HFrEF) und Teilnehmern mit HFrEF und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB).



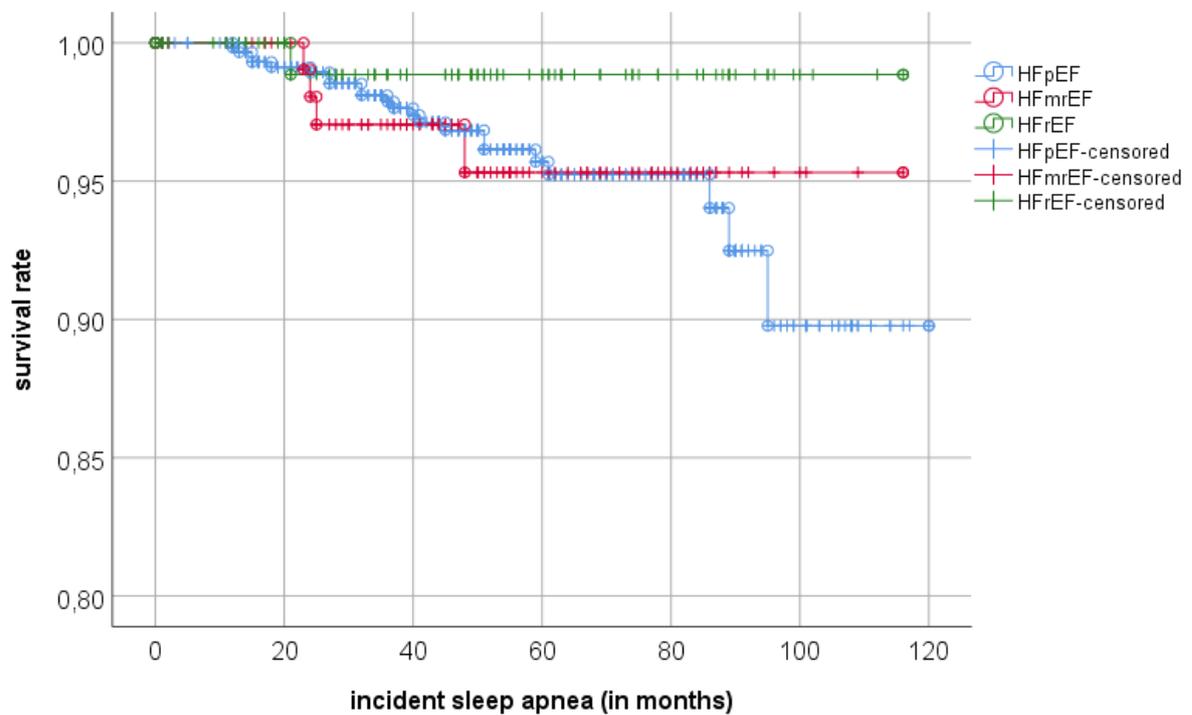
Gesamt-Modell: Log Likelihood: 658.0;  $\text{Chi}^2 = 13.3$ ;  $\text{df} = 3$ ;  $\text{p-Wert} = 0.004$ .

Variablen	Beta	SE	Wald	df	p-Wert	HR	95% CI	
							Low	Up
<b>Geschlecht</b>	0.158	0.307	0.266	1	0.606	1.171	0.642	2.137
<b>Alter</b>	0.036	0.011	10.569	1	<b>&lt;0.001</b>	1.036	1.014	1.059
<b>SDB Status</b>	-0.264	0.231	1.298	1	0.255	0.768	0.488	1.209

Notiz: CI, Konfidenzintervall; HFrEF, Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion, HR, Hazard Ratio; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); SDB Status, Vergleich HFrEF with SDB vs HFrEF without SDB;

Combinded endpoint: Gesamtmortalität, HF, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall / TIA, Myokardinfarkt / Angina pectoris sowie KHK; Vorbestehende HF oder SAS wurden in dem kombinierten Endpunkt nicht berücksichtigt.

**Abbildung 18:** Kaplan-Meier-Kurve für inzidente Schlafapnoe für Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF), Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion (HFmrEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF).

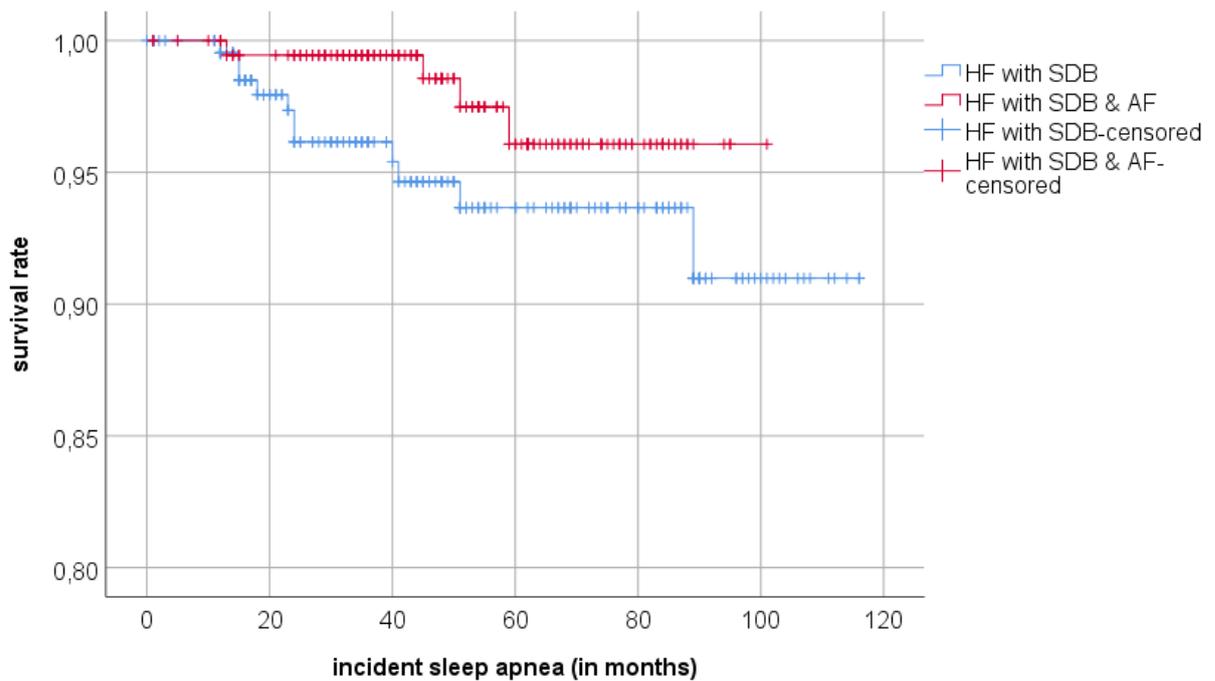


Gesamt-Modell: Log Rank:  $\chi^2 = 1.93$ ; df = 2; p-Wert = 0.381

Kohorte	Zusammenfassung der Kohorte				Mittlere Überlebenszeit			
	Total N	N der Ereignisse	Zensiert		Geschätzt in Monaten	Std. Fehler	95% CI	
			N	%			Low	Up
HFpEF	624	22	602	96.5	115	1.3	112	117
HFmrEF	126	4	122	96.8	112	1.9	108	116
HFrEF	113	1	112	99.1	115	1.1	113	117
<b>Insgesamt</b>	<b>863</b>	<b>27</b>	<b>836</b>	<b>96.9</b>	<b>115</b>	<b>1.0</b>	<b>113</b>	<b>117</b>

Notiz. CI, Konfidenzintervall; HFmrEF, Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Pumpfunktion; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion; HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion.

**Abbildung 19:** Kaplan-Meier-Kurve für inzidente Schlafapnoe bei 1) Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz (HF) und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und 2) Teilnehmern mit HF, SDB und Vorhofflimmern (AF).



Gesamt-Modell: Log Rank:  $\chi^2 = 2.44$ ;  $df = 1$ ; p-Wert = 0.118

Kohorte	Zusammenfassung der Kohorte				Mittlere Überlebenszeit			
	Total N	N der Ereignisse	Zensiert		Geschätzt in Monaten	Std. Fehler	95% CI	
			N	%			Low	Up
HF mit SDB	234	11	223	95,3	110	1.8	106	113
HF mit SDB & AF	187	4	183	97,9	99	1.0	97	101
Insgesamt	421	15	406	96,4	111	1.2	109	114

Notiz. AF, Vorhofflimmern; CI, Konfidenzintervall; HF, Herzinsuffizienz; SDB, schlafbezogene Atmungsstörungen (beinhaltet Schlafapnoe und / oder mehr als 3 Tage Schnarchen pro Woche); für die Analyse wurden nur neu aufgetretene SAS-Fälle berücksichtigt (keine vorher bestehenden SAS-Diagnosen in der SDB-Kohorte).

## **8. Erklärung des Eigenanteils**

Für diese Promotion habe ich bei der Akquisition der Daten bei der AFHRI-Studie ein Jahr Vollzeit (von März 2021 bis März 2022) mitgearbeitet. Mein Aufgabenumfang umfasste dabei u.a. den Einschluss von Studienteilnehmern mit Erhebung der Baselinedaten inklusive Befragung (Patienteninterview), Materialgewinnung (Blutentnahme und Verarbeitung der Blut- sowie Urinprobe) sowie die Datenerfassung aus der elektronischen Patientenakte inklusive Recherche der aktuellen echokardiographischen Parameter und EKGs. Außerdem erfolgte die Mitarbeit bei der Erfassung der Follow-up-Daten mittels Fragebogen oder Telefongespräch. Zusätzlich erfolgte die Dateneingabe und Qualitätskontrolle.

Die thematische Einordnung, Fragestellung und Analysestrategie wurde von mir zusammen mit Prof. Schnabel (Universitäres Herz- und Gefäßzentrum) konzipiert. Der statistische Analyseplan wurde in der Erstversion von mir erstellt und mit statistischer Expertise (D. Engler, MSc, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum) überarbeitet. Diese Monographie wurde von mir geschrieben inklusive Erstellung erläuternder Abbildungen. Die detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise im Methodenteil oblag mir. Die Ergebnisse wurden von mir nach statistischer Analyse durch D. Engler zusammengefasst und interpretiert, sowie die Darstellung in der Arbeit konzipiert anhand von Tabellen, Abbildungen und Graphiken. Die Diskussion der Ergebnisse und Einordnung in den Kontext der aktuellen Wissenschaft erfolgte durch mich. Final habe ich das Manuskript nach Gegenlesen durch D. Engler und Prof. R. Schnabel revidiert.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

10.09.2024.....

Datum



Unterschrift

## 10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren unterstützt und begleitet haben und ohne die ich heute nicht dort wäre, wo ich bin.

Zu allererst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Renate Schnabel bedanken. Sie hat mich großartig betreut und abgesehen davon an ihrem breiten Fachwissen und umfangreichen klinischen sowie wissenschaftlichen Erfahrungen teilhaben lassen hat. Gleichzeitig habe ich durch sie die Möglichkeit erhalten, in die kardiologische Forschung einzusteigen und dabei viele wertvolle Erfahrungen zu sammeln. Herzlichen Dank dafür!

Gleichzeitig gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere aber Daniel Engler, der durch seine kontinuierliche Betreuung und regelmäßiges Korrekturlesen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Ein besonderes Dankeschön auch für seine statistische Unterstützung und fortwährende Hilfsbereitschaft in den letzten Jahren. Ebenso danke ich Christine Richter für ihre ausführliche Einarbeitung, Adil Ghrib für seinen mühevollen Einsatz als Datenmanager sowie Elisabeth Unger und Laura Hannen für ihre fachliche Expertise und Mitarbeit an der AFHRI-Studie. Einen herzlichen Dank auch an alle Mitdoktoranten und anderen Mitwirkenden. Durch die kollegiale Atmosphäre habe ich mich immer sehr wohl in der Arbeitsgruppe gefühlt.

Abschließend möchte ich nun Menschen danken, die mich indirekt, aber in besonderem Maße unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt meiner Familie. Sie hat mich immer in meinem Vorhaben und meiner Motivation bestärkt. Insbesondere möchte ich meiner Mutter danken, ohne die ich heute nicht hier wäre und die mir immer vorgelebt hat, dass mit Fleiß und Geduld alles möglich ist. Ebenfalls danke ich meinem verstorbenen Vater und Großvater, die mich beide in meinem medizinischen Interesse immer bestärkt haben. Ihnen möchte ich daher diese Arbeit widmen. Zuletzt gilt mein Dank meinem Freund, Sören Schwark. Er hat mich in den zurückliegenden Jahren bedingungslos unterstützt und durch die Höhen und Tiefen getragen, die mit dieser Arbeit verbunden waren. Vielen Dank für die moralische Unterstützung!