

**Prädiktion und Prognose der HFpEF, HFmrEF und
HFrEF in einer klinischen Kohorte mit erhöhtem Risiko
für kardiovaskuläre Erkrankungen**

-

Analysen von Mortalität und Komorbiditäten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Daniel Wirsching

aus

Würzburg

Hamburg 2025

Betreuerin / Gutachterin der Dissertation: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. Simon Pecha

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Simon Pecha

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Torsten Christ

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Bastian Cheng

Datum der mündlichen Prüfung: 22.06.2026

| | |
|--|-----------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Herzinsuffizienz | 6 |
| 1.1.1 HFpEF | 6 |
| 1.1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie | 7 |
| 1.1.1.2 Pathophysiologie | 8 |
| 1.1.2 HFrEF | 9 |
| 1.1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie | 9 |
| 1.1.2.2 Pathophysiologie | 10 |
| 1.1.3 HFmrEF | 11 |
| 1.1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie | 11 |
| 1.1.3.2 Pathophysiologie | 12 |
| 1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit | 13 |
| 2. Material und Methoden | 14 |
| 2.1 AFHRI-Studie | 14 |
| 2.1.1 AFHRI-A | 14 |
| 2.1.1.1 Studiendesign | 14 |
| 2.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienabbruchskriterien | 15 |
| 2.1.2 AFHRI-B | 15 |
| 2.1.2.1 Studiendesign | 15 |
| 2.1.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienabbruchskriterien | 15 |
| 2.1.3 Einwilligungserklärung | 16 |
| 2.1.4 Datenschutz und Datenmanagement | 17 |
| 2.1.5 Ethische Aspekte | 17 |
| 2.2 Datenerhebung | 17 |
| 2.2.1 Rekrutierung der Probanden | 17 |
| 2.2.2 Baseline-Daten | 18 |
| 2.2.3 Elektrokardiogramm (EKG) | 18 |
| 2.2.4 Echokardiographie | 18 |
| 2.2.5 Follow-up | 19 |
| 2.2.6 Definition der Endpunkte | 20 |
| 2.2.7 Definition der HF-Phänotypen | 20 |
| 2.2.8 Statistische Analyse | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Ergebnisse | 22 |
| 3.1 Deskriptive Analysen | 22 |
| 3.1.1 Gesamte Kohorte | 22 |
| 3.1.2 Baseline- und Follow-up-Charakteristika der HF-Kohorte | 24 |
| 3.2 Assoziationsanalysen | 24 |
| 3.2.1 Korrelation von HF und no-HF | 24 |
| 3.2.2 Assoziation der HF-Kohorte und HF-Subkohorten (HFpEF; HFmrEF; HFfrEF) | 25 |
| 3.2.3 Regressionsanalysen hinsichtlich der 10-Jahres-Mortalität | 26 |
| 3.2.4 Regressionsanalysen im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt | 31 |
| 4. Diskussion | 37 |
| 4.1 Subgruppenanalysen (HFpEF, HFmrEF und HFfrEF) | 39 |
| 4.1.1 Komorbiditäten und Risikofaktoren | 39 |
| 4.1.2 Mortalität und Hospitalisierungsraten der HF-Subtypen | 40 |
| 4.1.3 HFmrEF: Dynamik und pathophysiologische Marker | 42 |
| 4.2 Prognostische Bedeutung | 43 |
| 4.3 Limitationen | 46 |
| 4.4 Implikationen der Ergebnisse und zukünftige Forschungsansätze | 47 |
| 5. Zusammenfassung | 51 |
| Summary | 52 |
| 6. Verzeichnisse | 53 |
| 6.1 Abkürzungsverzeichnis | 53 |
| 6.2 Literaturverzeichnis | 55 |
| 6.3 Abbildungsverzeichnis | 65 |
| 6.4 Tabellenverzeichnis | 67 |
| 7. Anlagen | 68 |
| 7.1 Weitere Abbildungen und Tabellen | 68 |
| 7.2 Patientenfragebögen | 72 |
| 8. Erklärung des Eigenanteils | 74 |
| 9. Danksagung | 75 |
| 10. Eidesstattliche Versicherung | 76 |

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

Mit weltweit mindestens 26 Millionen betroffenen Menschen gilt die Herzinsuffizienz (im Englischen: heart failure, im Folgenden HF) als internistische Erkrankung von pandemischem Ausmaß (Savarese et al. 2017). Mit einer zunehmend alternden Weltbevölkerung wird die Inzidenz trotz modernster Therapiemöglichkeiten und Präventionen noch deutlich zunehmen. 1-3% aller global getätigten Ausgaben im Gesundheitssystem sind auf HF zurückzuführen (Salem und ElKhateeb 2017). Alleine in Deutschland beliefen sich bereits im Jahr 2006 die jährlichen Kosten auf 2,9 Milliarden Euro.

HF ist der Grund für 1-4% aller stationären Krankenhausaufnahmen und verursacht bis zu 30% der Rehospitalisierungen innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung. Zudem versterben bis zu 45% der Patienten innerhalb eines Jahres und über 50% in einem Zeitraum von 5 Jahren (Salem und ElKhateeb 2017). Bei deutlich reduzierter Lebensqualität, signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität stellt die Herzinsuffizienz eine der größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar (Savarese et al. 2017).

1.1 Herzinsuffizienz

Unterschieden wird bei einer Herzinsuffizienz grundsätzlich zwischen einer heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) und einer heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Eine präzisere Aufteilung der HF seitens der European Society of Cardiology (ESC) wurde 2016 vorgenommen: die „Grauzone“, ejection fraction (EF) 40-49%, zwischen HFrEF und HFpEF wurde fortan als heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) definiert (Webb et al. 2018). Im weiteren Verlauf kam es zu einer Umbenennung der HFmrEF in heart failure with mildly-reduced ejection fraction (Savarese et al. 2022).

Neben der Aufteilung hinsichtlich der kardialen Kontraktilität (systolische oder diastolische Herzinsuffizienz), kann zusätzlich in Links-, Rechts- oder Globalinsuffizienz unterteilt werden (Bunniger 2018). Des Weiteren kann sowohl anhand des Verlaufes (akute vs. chronische Insuffizienz) als auch anhand der „Stabilität der Symptomatik“ (kompensierte vs. dekompensierte Herzinsuffizienz) unterschieden werden.

1.1.1 HFpEF

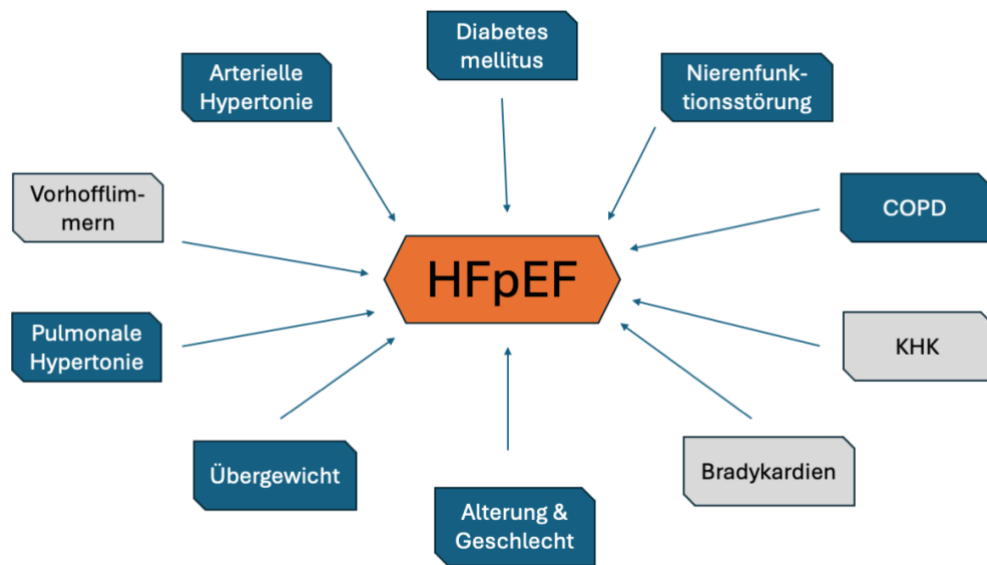
Eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion präsentiert sich als heterogenes und komplexes klinisches Syndrom (van Heerebeek und Paulus 2016).

Die European Society of Cardiology definiert die HFpEF mithilfe dreier Kriterien (Laufs et al. 2017).

1. Symptome und/oder Zeichen einer bestehenden Herzinsuffizienz
2. left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 50 %
3. 1) Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide
2) Mindestens ein zusätzliches Kriterium:
 - a. Relevante strukturelle Herzerkrankung (left ventricular hypertrophy (LVH) und/oder left atrial enlargement (LAE))
 - b. Diastolische Dysfunktion

1.1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Patienten mit HFpEF weisen typischerweise eine hohe Komorbiditätslast auf, die maßgeblich zur Krankheitsentstehung und -progression beiträgt (Yang et al. 2023). Neben arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern finden sich häufig auch nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Anämie und pulmonale Erkrankungen (Paulus und Tschöpe 2013). Diese Komorbiditäten sind nicht nur mit einer schlechteren Prognose assoziiert, sondern erschweren auch die Diagnosestellung und therapeutische Steuerung. Im Vergleich zur HFrEF sind HFpEF-Patienten tendenziell älter, häufiger weiblich und weisen ein komplexeres klinisches Profil auf. Abbildung 1 fasst einige der oben genannten Ätiologien der HFpEF nochmals zusammen und lenkt den Fokus auf entzündliche Prozesse im Körper, die bei der Entstehung einer HF mit erhaltener Auswurffraktion eine essentielle Rolle spielen (van Empel und Brunner-La Rocca 2015). Der exakte Zusammenhang soll nun im nächsten Kapitel - die Pathophysiologie der HFpEF - erörtert werden.




 Inflammationsprozesse

Abbildung 1: Risikofaktoren zur Entstehung einer HFpEF, besonders im Hinblick auf entzündliche Prozesse im Körper. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung. KHK: koronare Herzkrankheit (eigene Grafik, modifiziert nach van Empel und Brunner-La Rocca 2015).

1.1.1.2 Pathophysiologie

Für die ideale Funktion des linken Ventrikels benötigt es zwei grundlegende Voraussetzungen: 1) ein funktionell intakter linker Ventrikel, der in der Systole das Herzschlagvolumen (definiert als das Volumen an Blut, welches innerhalb eines Herzschlages aus dem Ventrikel gepumpt wird) gegen die entgegenwirkende Nachlast (definiert als der Druck innerhalb des arteriellen Systems) auswerfen kann und 2) einen dehnbaren linken Ventrikel, der sich während der Diastole, trotz niedrigem Druck im linken Atrium, füllen kann (Nagueh et al. 2008). Außerdem ist die Anpassung des Schlagvolumens an den metabolischen Umsatz des Körpers essenziell. Grundlegend ist ein zwingender Zusammenhang zwischen einer diastolischen Dysfunktion und dem klinischen Syndrom einer HFpEF festzustellen, wobei erstgenannte auch ohne HFpEF, mit normaler oder anormaler systolischer Funktion auftreten kann (Bunniger 2018). Definiert ist die diastolische Dysfunktion schlicht als eine Anomalie des Herzens, die einer unphysiologischen mechanischen Funktion des linken Ventrikels zugrunde liegt. Die diastolische Dysfunktion beruht hauptsächlich auf zwei zugrundeliegenden Mechanismen

(Lekavich et al. 2015). Zum einen ist die abnormale Relaxation des Ventrikels, zum anderen die passive Steifheit des Ventrikels zu nennen. Beide Mechanismen führen somit zu einer verlangsamten linksventrikulären Füllung, einer verlängerten isovolumetrischen Relaxation und auch zu einer erhöhten diastolischen Steifheit des Ventrikels.

1.1.2 HFrEF

Die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) liegt vor, wenn die kardiale Pumpfunktion des linken Ventrikels relevant eingeschränkt ist. Per Definition beträgt die LVEF $< 40\%$ in der Echokardiographie, was dazu führt, dass das Herz nicht mehr in der Lage ist, das notwendige Schlagvolumen effektiv in den Kreislauf auszuwerfen (Ponikowski et al. 2016). Klinisch sind Symptome wie mangelnde Belastbarkeit, Dyspnoe sowie Flüssigkeitsretention mit der Ausbildung von peripheren Ödemen die Folge.

Definiert auf Grundlage der ESC-Leitlinien wird die HFrEF wie folgt:

- typische Symptome und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz
- erhöhte natriuretische Peptide
- LVEF $< 40\%$ (McDonagh et al. 2021).

1.1.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Ein bedeutender Anteil an Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, ist von einer HFrEF betroffen. Betrachtet man europäische Studien, so liegt der Anteil von HFrEF an chronischen Herzinsuffizienz-Fällen bei bis zu 60% (Shahim et al. 2023). Allein in Deutschland beträgt die geschätzte Prävalenz 4%, was aus Abrechnungsdaten von über 3 Millionen Einwohnern von 2009 bis 2014 hervorgeht (Störk et al. 2017).

Die Ursachen sind äußerst variabel und reichen von Myokardischämien, dilatativen Kardiomyopathien, primären Klappenpathologien (wie z.B. hochgradige Aortenklappenstenose oder Mitralinsuffizienzen), jegliche toxische Einflüsse (u.a. Chemotherapeutika und Alkohol), entzündliche Prozesse (z.B. Myokarditis) bis hin zu genetisch bedingten strukturellen Kardiomyopathien (z.B. arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)) (Murphy et al. 2020).

Anders als Patienten mit HFpEF, wie zuvor bereits beschrieben, sind HFrEF-Patienten tendenziell jünger, häufiger männlich und leiden grundsätzlich an weniger Komorbiditäten (Streng et al. 2018). Im Hinblick auf letzteres muss jedoch grundsätzlich angefügt werden, dass

Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus, COPD oder auch chronische Nierenerkrankungen eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Prognose einer HF spielen. Trotz bemerkenswerter Fortschritte im Bereich der therapeutischen Möglichkeiten, sowohl medikamentös (u.a. SGLT-2 Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor und Aldosteron-Antagonisten) als auch nicht-medikamentös (u.a. deutliche Verbesserung im Bereich Katheter-gestützter Interventionen oder Device-Therapie) bleibt die Langzeit-Prognose bei diagnostizierter HFrEF relevant eingeschränkt, besonders bei Fortschreiten der Erkrankung und/oder wiederholten Dekompensationen (Coles et al. 2014).

1.1.2.2 Pathophysiologie

Anders als bei der HFpEF steht bei der HFrEF die eingeschränkte systolische LV-Funktion im Vordergrund, welche grundsätzlich auf einem Verlust funktionsfähiger Kardiomyozyten sowie strukturelle Umbauprozesse zurückzuführen ist (Simmonds et al. 2020). Der Verlust von Kardiomyozyten kann wiederum meist mit einer stenosierenden KHK erklärt werden (Pastena et al. 2023).

Eben beschriebene Umbauprozesse führen häufig zu einem exzentrischen Remodeling des Myokards, was in eine LV-Dilatation mündet, wobei die LV-Wanddicke häufig normwertig bleibt. Auf die reduzierte Kontraktilität folgt ein vermindertes Schlagvolumen sowie eine erhöhte enddiastolische Füllung, was zumindest passager über den Frank-Sterling-Mechanismus kompensiert werden kann (Simmonds et al. 2020).

Die zentrale Pathophysiologie hinter der HFrEF ist die s.g. neurohumorale Aktivierung, vor allem des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems (SNS) (Hartupee und Mann 2017). Sowohl RAAS als auch SNS können so kurzfristig einen LV-Funktionsverlust ausgleichen, führen aber langfristig zu systemischer Vasokonstriktion, Volumenretention, Fibrose und Ventrikel-Remodeling. Letztlich entsteht ein Teufelskreislauf aus reduzierter LV-Funktion, Volumenüberladung, kardialem Remodeling sowie neurohormoneller Überaktivierung.

Ursache für eine akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz können unter anderem Rhythmusstörungen (z.B. ein tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern), Infektionen, mangelnde Compliance der Patienten sowie ein akutes Koronarsyndrom (ACS) sein (Piccirillo et al. 2023). Im Rahmen des interkontinentalen GREAT-Register konnten Arrigo et al. nachweisen, dass ein ACS (in der Studie präziser definiert mit dem Vorhandensein von EKG-

Veränderungen und/oder einer signifikanten Troponin-Dynamik) die häufigste Ursache für eine akute oder akut auf chronische kardiale Dekompensation darstellte (52%), gefolgt von Vorhofflimmern (16%) und Infektionen (14%) (Arrigo et al. 2017).

Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Symptomen, der Prävention von Dekompensationen und der Verhinderung von Hospitalisierungen sowie Mortalität durch gezielte medikamentöse Therapie (Kim und Yoo 2023), die den eben beschriebenen Teufelskreislauf durchbrechen soll.

1.1.3 HFmrEF

Die Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF) stellt eine intermediäre Form der Herzinsuffizienz dar und ist mit einer EF von 41-49% definiert (McDonagh et al. 2021). Ähnlich wie bei der HFrEF sind typische Zeichen einer Herzinsuffizienz ein wichtiger Bestandteil der Diagnosestellung. Weitere Kriterien sind unter anderem eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Pathologie sowie erhöhte natriuretische Peptide.

1.1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Der weltweite Anteil an Patienten wird, je nach zugrundeliegender Studie, zwischen 10-25 % beziffert (Nair et al. 2024). Die ESC-HF-LT Register beziffert den HFmrEF-Anteil auf 24 %, das Swedish-HF Register auf 21 %. Andere Regionen beziehungsweise Kontinente berichten von einem geringeren Anteil, in Nordamerika beispielsweise mit 7,5 %, laut dem PINNACLE Register (Ibrahim et al. 2019).

Die Ätiologie scheint heterogen, wobei eine kardiale Ischämie häufig als Hauptursache genannt wird (Zhou et al. 2021). Vergleicht man HFmrEF mit einer HFrEF und HFpEF so zeigt sich, dass die HFmrEF in vielen Aspekten der HFrEF ähnelt, in einigen jedoch eher der HFpEF zugeordnet werden muss. Betrachtet man beispielsweise die Prävalenz einer ischämischen Genese, so kommt letztere bei HFmrEF und HFrEF-Patienten relevant häufiger vor als bei HFpEF-Patienten (Vedin et al. 2017).

Die HFmrEF kann laut Savarese et al. als Übergangsform gesehen werden: Im medianen Follow-Up von 16 Monaten gingen 16 % der HFrEF Patienten zu einer HFmrEF über, 25 % der Patienten mit HFmrEF gingen zu einer HFpEF über und 10 % der Patienten wechselten direkt von einer HFrEF zu einer HFpEF (Oommen et al. 2024). Letztgenannte Patienten fasst

man in einer neuen Sub-Kategorie der HF zusammen: der Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion (HFimpEF).

1.1.3.2 Pathophysiologie

Als Grundlage aller HF-Entitäten gilt unter anderem myokardiale sowie endotheliale Dysfunktion sowie eine Aktivierung neurohumoraler Signalwege (Nair et al. 2024), wobei bei HFmrEF häufig eine systolische wie auch eine diastolische Funktionsstörung vorliegt. Diese intermediäre Stellung zwischen einer HFpEF und einer HFrEF bestätigt sich ebenfalls in ihrer Entstehung: Betrachtet man Biomarker Analysen in HFmrEF-Patienten, so zeigen diese Ähnlichkeiten zur HFrEF im Hinblick auf zelluläre Proliferation und Metabolismus (u.a. NT-proBNP, IL-1-Rezeptor oder GDF-15), andererseits kam es ebenfalls zum Nachweis entzündlicher Marker sowie zu einer Umgestaltung der extrazellulären Matrix wie bei HFpEF-Patienten (z.B. beta2-ethyl-2 catenin) (Tromp et al. 2018).

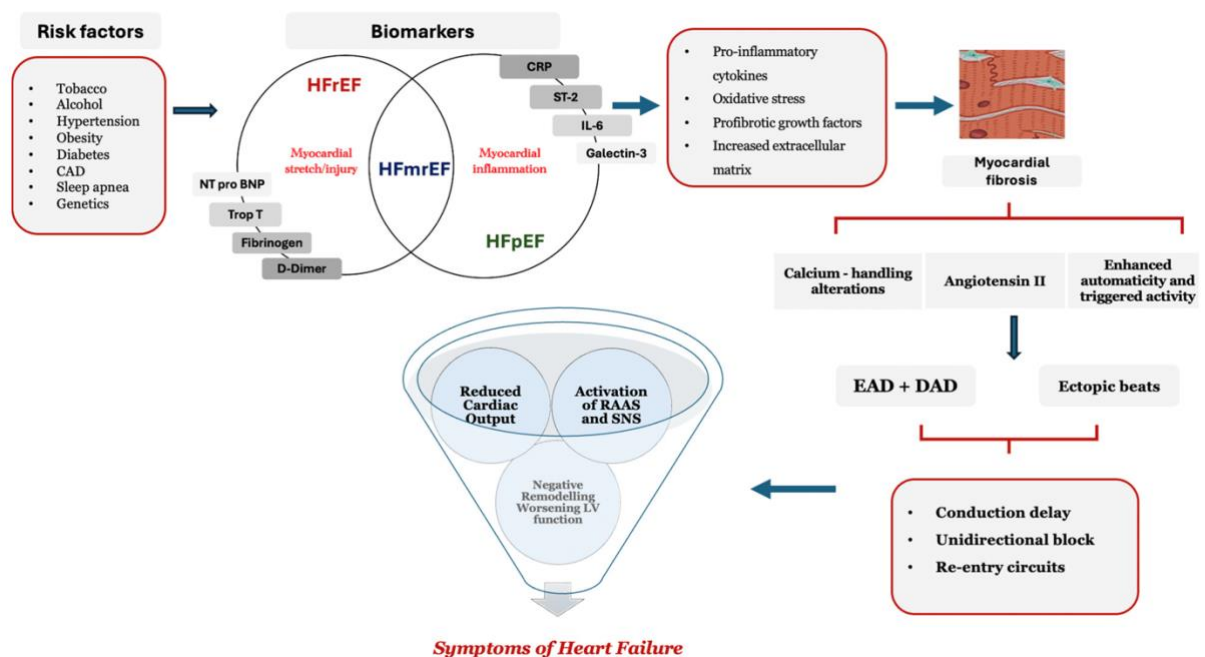


Abbildung 2: Pathophysiologische Mechanismen der Herzinsuffizienz, die HFmrEF als intermediäre Form zwischen HFrEF und HFpEF im Hinblick auf gemeinsame Risikofaktoren, spezifische Biomarker, myokardiale Fibrose sowie das Fortschreiten zu Symptomen einer Herzinsuffizienz durch neurohumorale Aktivierung, reduziertes Herzzeitvolumen sowie negativem Remodeling. CAD, koronare Herzkrankheit; Trop T, Troponin T; ST-2, löslicher Suppression der Tumorigenität-2; IL-6, Interleukin-6; CRP, C-reaktives Protein; EAD, frühe

Nachdepolarisierung; DAD, verzögerte Nachdepolarisierung; RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SNS, sympathisches Nervensystem (Nair et al. 2024).

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung und Prädiktion von Mortalität und Komorbiditäten der drei HF-Subtypen (HFpEF, HFmrEF und HFrEF) in einer klinischen Kohorte (AFHRI). Untersucht werden soll, ob sich die drei HF-Subtypen anhand klinischer Parameter, Komorbiditäten und Follow-up-Daten voneinander unterscheiden.

Ein weiteres Ziel besteht darin, die 10-Jahres-Mortalitätsraten sowie das Risiko einen kombinierten Endpunkt zu erreichen zwischen den Subtypen zu vergleichen und prognostische Faktoren zu identifizieren.

Die zentrale Hypothese dieser Arbeit lautet, dass signifikante Unterschiede zwischen den Subtypen insbesondere bei Komorbiditäten sowie bei der 10-Jahres-Mortalität aufgezeigt werden können. Es wird angenommen, dass HFrEF-Patienten die höchste Mortalitätsrate aufweisen, gefolgt von HFmrEF, während HFpEF-Patienten die günstigste Prognose zeigen. Außerdem wird angenommen, dass sich die drei Subtypen durch typische klinische Phänotypen und bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren unterscheiden, wobei die intermediäre Position der HFmrEF zwischen HFpEF und HFrEF eine weitere zentrale These dieser Arbeit darstellt.

2. Material und Methoden

2.1 AFHRI-Studie

Die AFHRI-Studie ist Teil der Clinical Cohort Studies (CCS) des Universitären Herzzentrums in Hamburg. Eine Neuevaluation und die Verbesserung der bestehenden Risikoprädiktionen von Herz- und Kreislauferkrankungen sind die Hauptziele der CCS. Im Fokus stehen zudem die Aufklärung von Krankheitsverläufen und Ursachen von Herz-Kreislauferkrankungen. Außerdem werden etwaige Komorbiditäten, wie beispielsweise Erkrankungen der Lunge, Niere oder Stoffwechselerkrankungen, mit in Betracht gezogen.

Des Weiteren besteht ein Ziel der CCS darin, eine Biobank zu etablieren. Gesammelt und verarbeitet werden hierfür unter anderem DNA, RNA, Zellen, Vorhofgewebe, Serum/Plasma für umfassende Genexpressions- und Proteomstudien.

Die Forschungsergebnisse sollen zu einer Verbesserung und Neuentwicklung diagnostischer Ansätze sowie potenziell zu neuen therapeutischen Ansätzen führen.

Um die statistische Aussagekraft zu steigern wurden in dieser Arbeit Daten aus zwei Kohorten der AFHRI-Studie genutzt.

2.1.1 AFHRI-A

2.1.1.1 Studiendesign

Die AFHRI-A Studie ist eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie zur Verbesserung der Vorhersage des persönlichen Risikos, an Vorhofflimmern zu erkranken.

Das primäre Ziel der Studie ist es, das Verständnis über potentielle Ätiologien und den Verlauf des Vorhofflimmerns bei Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen zu verbessern.

Die eben beschriebenen Ziele sollen unter anderem mithilfe einer Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes sowie einer venösen Blutentnahme und der Abgabe einer Urinprobe erreicht werden. Des Weiteren unterziehen sich die Probanden einer 7-Tage-Rythmusüberwachung durch einen Eventrecorder.

Ferner unterteilt sich die AFHRI-A Kohorte in einige Subkohorten (AFHRI-CONTEST; AFHRI-ABLATION; AFHRI-HFpEF), welche mit jeweils spezifischen Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, verbunden sind.

Teilnehmer der AFHRI-A Kohorte wurden primär im Rahmen eines stationären Aufenthaltes im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eingeschlossen.

2.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienabbruchskriterien

Die Teilnahme an den Studien war nur mittels einer persönlich unterzeichneten Einwilligungserklärung möglich. Das Mindestalter betrug 18 Jahre.

Personen mit unzureichenden Deutschkenntnissen, psychologischer oder körperlicher Unfähigkeit (z.B. gesetzliche Betreuung, Aphasie) oder einer Isolationspflicht wurden ausgeschlossen.

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Die Einwilligungserklärung kann jederzeit, sowohl schriftlich als auch mündlich und ohne Angaben von Gründen, widerrufen werden.

2.1.2 AFHRI-B

2.1.2.1 Studiendesign

Die AFHRI-B Studie ist, genau wie die AFHRI-A Studie, eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie zur Verbesserung der Vorhersage des persönlichen Risikos, an Vorhofflimmern zu erkranken.

Die Probanden wurden auf den herzchirurgischen Stationen des UKE akquiriert. Grundvoraussetzung für die Teilnahme war die Durchführung einer aortenkoronaren Bypassoperation (ACB) mithilfe einer Herz-Lungen Maschine und ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern.

Im Rahmen der AFHRI-B Studie erfolgte ein ausführliches Interview zur Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, eine Urinentnahme sowie eine venöse Blutentnahme. Sofern nicht kontraindiziert, erfolgte zusätzlich ein Kardio-MRT.

Während des ACB wurde zudem eine Gewebeprobe aus dem Vorhof entnommen.

2.1.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Studienabbruchskriterien

Eine Teilnahme an den Studien war nur mittels einer persönlich unterzeichneten Einwilligungserklärung möglich. Eingeschlossen wurden Probanden mit einer geplanten ACB. Das Mindestalter betrug 18 Jahre.

Personen mit unzureichenden Deutschkenntnissen, psychologischer oder körperlicher Unfähigkeit (z.B. gesetzliche Betreuung, Aphasie) oder einer Isolationspflicht wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden keine Patienten in Notfallsituationen und keine Individuen mit geplanten oder bereits durchgeführten Klappenoperationen eingeschlossen.

Ausschlusskriterien für die Durchführung des MRT waren Klaustrophobie, ein unbekannter Nierenstatus oder eine bestehende Schwangerschaft.

2.1.3 Einwilligungserklärung

Die Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme wurde dem Probanden in schriftlicher Form vorgelegt, zusätzlich erfolgte eine ausführliche mündliche Aufklärung.

Den Probanden wurden der Studienablauf, das Studienziel und die Verarbeitung und Lagerung der Daten und abgegebenen Proben erläutert.

Zudem willigten die Probanden schriftlich ein, dass

1. Medizinische und persönliche Daten in der allgemeinen Biobank des Universitären Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg in pseudonymisierter Form in der Studiendatenbank der klinischen Kohortenstudien gespeichert, verwendet und analysiert werden.
2. Entnommene Blut- und Urinproben, im Falle der AFHRI-B Studie zusätzlich das gewonnene Vorhofgewebe, in pseudonymisierter Form in der Biomaterialbank des Universitären Herz- und Gefäßzentrums UKE Hamburg asserviert und analysiert werden dürfen.
3. Vorgenannte Daten in doppelt pseudonymisierter Form an akademische und industrielle Kooperationspartner weitergeben werden dürfen, unter anderem zur genetischen Analyse des Genoms.
4. Der Stammdatenverwalter kurzfristig personenbezogene Daten an Behandlungsassistenten weitergeben darf, damit diese Vorbehandlungen und Diagnosen bei behandelnden Ärzten (Hausarzt, Facharzt oder andere gesundheitliche Institutionen) anfordern dürfen. Zudem sollten letztgenannte von Ihrer Schweigepflicht hinsichtlich studienrelevanter Erkrankungen entbunden werden.
5. Probanden zu einem späteren Zeitpunkt erneut für Follow-Up Fragebögen oder Unterstudien kontaktiert werden dürfen.
6. Auf jegliche entstehenden wirtschaftlichen Urheberrechte verzichtet wird, wobei die Persönlichkeitsrechte der Probanden hiervon unberührt bleiben.
7. Die Teilnahme freiwillig ist und die Einwilligung ohne Angabe von Gründen jederzeit zurückgezogen werden kann.

2.1.4 Datenschutz und Datenmanagement

Zum Schutz der personenbezogenen Daten erhielten die Probanden, mittels einer Pseudonymisierungsmethode, eine randomisiert zugewiesene Studien-ID. Diese lässt keine Rückschlüsse auf den Namen, Geburtsdatum oder die Herkunft der Probanden zu. Zugriff auf personenbezogene Daten hat lediglich der Stammdatenverwalter. Diesem war es gestattet, sofern die Probanden Ihr Einverständnis hierfür gaben, den Behandlungsassistenten kurzfristig Auskunft über persönliche Daten zu geben.

Die Aufbewahrung der Einwilligungserklärungen und Stammdaten, der Baselinedaten, sonstiger klinischer Daten und der entnommenen Biomaterialien wurde getrennt voneinander durchgeführt. Die Dateneingabe erfolgte manuell in eine vorprogrammierte Datenmaske, zudem findet ein unmittelbarer Plausibilitätscheck der Eingaben statt. Im Anschluss werden die Daten automatisch in die Studiendatenbank transferiert. Abschließend werden die Daten vom Datenmanager gesichtet und qualitätskontrolliert.

2.1.5 Ethische Aspekte

Die Durchführung der AFHRI-A (PV5705) und AFHRI-B (PV3892) Studie wurde im Rahmen der CCS von der unabhängigen Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer genehmigt.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Rekrutierung der Probanden

Die Probanden der AFHRI-A Studie wurden während eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes im UKE rekrutiert. Passende Kandidaten wurden von Studienassistenten mündlich grob über das Studienziel und die im Rahmen der Studie bevorstehenden diagnostischen Tests informiert. Außerdem wurde die Bedeutung der Teilnahme erläutert. Nachdem etwaige Rückfragen besprochen wurden, gab es bei Bedarf auch die Möglichkeit über die Teilnahme in Ruhe nachzudenken.

Teilnehmer der AFHRI-B wurden auf den herzchirurgischen Stationen des UKE akquiriert. Grundvoraussetzung für die Teilnahme war die Durchführung einer ACB, mithilfe einer Herz-Lungen-Maschine und ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern. Die Kontaktaufnahme zu potentiellen Probanden erfolgte wie bei der AFHRI-A Studie.

2.2.2 Baseline-Daten

Die Erhebung der Baseline-Daten erfolgte mittels eines standardisierten, ausführlichen Fragebogens gemäß des Standard Operating Procedures (SOP) der CCS. Die Fragen wurden den Probanden vorgelesen, diese konnten dann mit „ja“, „nein“ und „nicht bekannt“ antworten. Zudem war es den Studienassistenten möglich, Kommentare unter die Fragen zu notieren, um beispielsweise eine vorhandene Diagnose zu spezifizieren.

Das Hauptaugenmerk des Fragebogens lag auf der Dokumentation von bereits bekannten medizinischen Diagnosen. Gefragt wurde zum Beispiel nach Bluthochdruck, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie oder einem stattgefundenen Schlaganfall. Zudem wurde eine Liste mit allen aktuell eingenommenen Medikamenten erstellt. Des Weiteren wurden besonders jene Parameter erfragt, die potenziell zu einer Steigerung des kardiovaskulären Risikoprofils beitragen können. Dazu zählten unter anderem ein gesteigerter Nikotin- und Alkoholgenuss, Übergewicht sowie psychosoziale Faktoren. Anschließend wurde ein weiterer, standardisierter Fragebogen vom Studienassistenten erhoben. Dieser war dem oben beschriebenen Fragebogen inhaltlich sehr ähnlich. Anders als zuvor wurde dieser allerdings mithilfe der elektronischen Patientenakte, welche im SOARIAN® CLINICALS, dem elektronischen Arbeitsplatz des UKE, hinterlegt war, ausgefüllt. Die entnommenen Blut- und Urinproben wurden im Labor, gemäß der SOP der CCS, verarbeitet und anschließend bei -80°C asserviert.

Zur Berechnung des NT-proBNP wurde das NT-proBNP Assay von Roche genutzt.

2.2.3 Elektrokardiogramm (EKG)

Teil eines Probandeneinschlusses war es auch, alle vorhandenen EKGs aus dem SOARIAN® CLINICALS auszudrucken, welche im Verlauf von zwei erfahrenen Untersuchern in Bezug auf Rhythmus und Zeiten ausgewertet wurden.

2.2.4 Echokardiographie

Während ihres stationären Aufenthalts durchliefen die meisten Probanden eine Transthorakale Echokardiographie (TTE). Untersucht wurden die Teilnehmer von erfahrenen Ärzten der jeweiligen Stationen in Seiten- oder Rückenlage.

Folgende Parameter wurden hier grundsätzlich untersucht:

- systolische linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) sowie rechtsventrikuläre (RV) Pumpfunktion
- Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion
- Dilatation von Vorhöfen und Kammern (LV-Dilatation, LA-Dilatation (linksatrial), RA-Dilatation (rechtsatrial), RV-Dilatation)
- LV-Hypertrophie
- regionale Wandbewegungsstörungen
- Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie
- Perikarderguss und Klappenfunktion.

2.2.5 Follow-up

Neben der Erhebung des Baseline-Fragebogens erhielten die Probanden jährlich postalisch einen standardisierten Follow-up Fragebogen. Ziel war es, mindestens drei Follow-ups der Probanden zu erreichen.

Hierbei wurde auf neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder eine KHK), Veränderungen der pharmakologischen Therapie, dem grundsätzlichen Wohlbefinden sowie neu diagnostizierten Begleiterkrankungen Wert gelegt. Erfolgte keine Antwort der Probanden, wurden diese erneut auf postalischem oder telefonischem Wege um Rücksendung der Follow-up Bögen gebeten. In manchen Fällen kam es zu einer telefonischen Auskunft der Probanden und/oder Angehörigen, deren Informationen wurden dann entsprechend durch einen Studienmitarbeiter in den Fragebogen eingetragen. Sofern eine Schweigepflichtsentbindung durch die Probanden vorab vorlag, wurden behandelnde Ärztinnen und Ärzte der Probanden für weitere Informationen kontaktiert. Während des Follow-up wurden folgende kombinierte Endpunkte ermittelt: Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA (transitorische ischämische Attacke), Myokardinfarkt/AP sowie KHK. Diagnosen wie KHK, Herzinsuffizienz und/oder Schlafapnoe, die bereits vor Einschluss in die Studie bestanden, wurden nicht als erneutes Ereignis im Follow-up bewertet und entsprechend nicht für die jeweiligen Kohorten im kombinierten Endpunkt berücksichtigt.

2.2.6 Definition der Endpunkte

Kardiale und nicht-kardiale Todesursachen wurden für diese Arbeit zusammengeführt um den kleineren Stichprobenumfang zu verringern, während die Teststärke erhalten bleibt. Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten folgender Ereignisse erfasst: Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Herzinfarkt oder Angina pectoris sowie das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Die entsprechenden Angaben wurden durch den Follow-up-Fragebogen sowie die Auswertung der Patientenakten ermittelt (vgl. Abschnitt 2.2.5).

2.2.7 Definition der HF-Phänotypen

Herzinsuffizienz wurde durch mehrere Quellen und diagnostische Kriterien definiert:

- Eigenanamnese: Patienten, die im Erstinterview Angaben an einer Herzinsuffizienz zu leiden, wurden entsprechend ihrer Diagnose eingruppiert.
- Dokumentierte Diagnose: Eine bereits in Entlassungsberichten oder Vorbefunden festgehaltene Diagnose von Herzinsuffizienz wurde ebenfalls berücksichtigt.
- Diagnose gemäß ESC-Leitlinien: Eine zusätzliche Diagnose konnte gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien gestellt werden, wenn die klinischen Symptome, Echokardiographie-Ergebnisse sowie Laborwerte (insbesondere NT-proBNP) die Diagnose stützten.

Entsprechend der ESC Guidelines von 2021 unterteilten wir eine bestehende Herzinsuffizienz in die HFpEF (LVEF \geq 50 %), HFmrEF (LVEF 41-49 %) sowie HFrEF (LVEF \leq 40 %) (McDonagh et al. 2021).

Die HF-Kohorte bildeten nun Probanden mit echokardiographischem Nachweis einer HFmrEF oder HFrEF, die zusätzlich klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz aktuell oder in der Vergangenheit anamnestisch angaben (Luftnot oder Ödemen) und/oder medikamentös mittels Schleifendiuretikum oder Aldosteron-Rezeptor Antagonisten behandelt wurden. Bei echokardiographischem Verdacht auf eine HFpEF (z.B. LA-Dilatation, LV-Hypertrophie oder diastolische Dysfunktion) nutzten wir neben den bereits erwähnten klinischen und pharmakologischen Kriterien einer Herzinsuffizienz ein laborchemisch erhöhtes NT-proBNP >125 pg/ml zur Diagnosesicherung einer vorliegenden HFpEF.

Je nach Kombination von LVEF-Wert und unter Berücksichtigung klinischer Kriterien erfolgte die Zuordnung:

- HFrEF: LVEF ≤ 40 %
- HFmrEF: LVEF 41–49 %
- HFpEF: LVEF ≥ 50 %.

2.2.8 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden in Anzahl (N) und prozentualer Verteilung (%) und alle kontinuierlichen Variablen in Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben.

Der Zusammenhang zwischen einer nominal Variablen und einer intervallskalierten Variablen wurden mit dem Korrelationskoeffizient Pearson berechnet.

Das Zusammenhangsmaß zwischen zwei dichotomen Variablen wurde durch den Phi-Korrelationskoeffizienten getestet. Für den Korrelationskoeffizient Pearson wurde die Interpretation der Effektstrecke (r) nach Cohens D durchgeführt. Diese bezeichnet die Werte von Effektgrößen als klein (r = 0.1), mittel (r = 0.3) und groß (r = 0.6), basierend auf den von Cohen (1988) vorgeschlagenen Richtwerten.

Der Phi-Koeffizient ist eine Normierung des Chi-Quadrat, deshalb bewegt sich Phi im Bereich zwischen 0 (keine Korrelation) und 1 (perfekte Korrelation).

Endpunkte sind in 2.2.6 erläutert. Für die Assoziation Mortalität und kombinierter Endpunkt wurden Cox-Regressionen durchgeführt. Als Kovariaten wurden Alter, Geschlecht sowie das Vorliegen einer HF in das Modell einbezogen. Die Annahme proportionaler Hazards wurde mithilfe von Cox-Modellen überprüft. Für die Regressionsmodelle wurden Ausreißer bei kontinuierlichen Variablen durch grafische Darstellungen in Boxplots und Streudiagrammen identifiziert. Darüber hinaus betrachteten wir einen Z-Score von +/- 2,6 oder mehr als Ausreißer. Ausreißer wurden nach zusätzlicher Überprüfung der Verteilungsdiagramme von der Analyse ausgeschlossen. Zudem wurden kontinuierliche Variablen logarithmiert um eine normale Verteilung zu erreichen.

Die statistische Güte der Kaplan-Meier-Modelle wurden durch einen Log-Rank-Test ermittelt. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM Corp. (Released 2023. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Unterstützung von Daniel Engler (Universitäres Herzzentrum Hamburg).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analysen

3.1.1 Gesamte Kohorte

Die Gesamtkohorte (n=1780) war im Median 64,1 Jahre alt und zu 30,3 % weiblich. Der mittlere Body Mass Index betrug 26,8 kg/m², 18,4 % der Teilnehmenden waren aktive Raucher und 43,2 % ehemalige Raucher. Häufigste Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie (73,1 %), Koronare Herzerkrankung (44,4 %) und Vorhofflimmern (41,9%).

Tabelle 1a: *Baseline-Charakteristika der AFHRI-Kohorte*

| Variable | N missings, (%) | Gesamtkohorte | No HF | HF | Test - Statistik | p-Wert |
|--|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| N, (%) | | 1780 (100) | 792 (44.5) | 988 (55.5) | | |
| <u>Risikofaktoren</u> | | | | | | |
| Alter, Jahre | - | 64.1 (52.9, 71.9) | 57.8 (47.6, 68.6) | 67.4 (59.1, 74.2) | 0.318 ^b | <0.001 |
| Frauen, N (%) | 5 (0.3) | 539 (30.3) | 240 (30.3) | 299 (30.3) | 0.003 ^a | 0.916 |
| Body Mass Index, kg/m ² | 5 (0.3) | 26.8 (24.2, 30.1) | 26.4 (24.0, 30.1) | 27.1 (24.3, 30.1) | -0.210 ^b | <0.001 |
| Aktive Raucher, N (%) | | 326 (18.4) | 156 (19.8) | 170 (17.2) | 0.084 ^a | 0.006 |
| Ex-Raucher, N (%) | | 766 (43.2) | 303 (38.5) | 463 (47.0) | | |
| Hochschulbildung (Gymnasium, Hochschule und hohes Gehalt), N (%) | 30 (1.7) | 627 (35.2) | 300 (37.9) | 327 (33.5) | 0.051 ^a | 0.033 |
| Müdigkeit am Tag, N (%) | 5 (0.3) | 704 (39.6) | 323 (40.8) | 381 (38.6) | 0.025 ^a | 0.289 |
| <u>Vorerkrankungen</u> | | | | | | |
| Diabetes mellitus, N (%) | 5 (0.3) | 350 (19.7) | 125 (15.9) | 225 (22.8) | 0.086 ^a | <0.001 |
| Vorhofflimmern, N (%) | 5 (0.3) | 745 (41.9) | 282 (35.6) | 463 (46.9) | 0.111 | <0.001 |
| Dyslipidämie, N (%) | 5 (0.3) | 925 (52.0) | 358 (45.5) | 567 (57.4) | 0.086 ^a | <0.001 |
| Nierenfunktionsstörung, N (%) | 5 (0.3) | 180 (10.1) | 52 (6.6) | 128 (13.0) | 0.104 ^a | <0.001 |
| Schlafapnoe, N (%) | 5 (0.3) | 176 (9.9) | 58 (7.4) | 118 (11.9) | 0.076 ^a | <0.001 |
| Schlafbezogene Atmungsstörungen | 5 (0.3) | 890 (50.0) | 405 (51.5) | 485 (49.1) | -0.024 | 0.321 |

| Variable | N missings, (%) | Gesamtkohorte | No HF | HF | Test - Statistik | p-Wert |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|--------|
| Lungenerkrankung, N (%) | 5 (0.3) | 243 (13.7) | 74 (9.3) | 169 (17.1) | 0.111 ^a | <0.001 |
| Myokardinfarkt, N (%) | 5 (0.3) | 704 (39.6) | 247 (31.2) | 457 (46.3) | 0.151 ^a | <0.001 |
| Hypertension, N (%) | 5 (0.3) | 1302 (73.1) | 515 (65.4) | 787 (79.7) | 0.160 ^a | <0.001 |
| Koronare Herzkrankheit, N (%) | 5 (0.3) | 790 (44.4) | 223 (28.3) | 567 (57.4) | 0.290 ^a | <0.001 |
| Schlaganfall/TIA, N (%) | 5 (0.3) | 412 (23.1) | 250 (31.8) | 162 (16.4) | 0.181 ^a | <0.001 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit N (%) | 5 (0.3) | 118 (6.6) | 30 (3.8) | 88 (8.9) | 0.102 ^a | <0.001 |
| <u>Kardiovaskuläre Interventionen</u> | | | | | | |
| Koronare-Bypass-Operation, N (%) | 5 (0.3) | 383 (21.5) | 103 (13.0) | 280 (28.3) | 0.185 ^a | <0.001 |
| Perkutane Koronarintervention (PCI), N (%) | 5 (0.3) | 1182 (66.4) | 389 (49.1) | 793 (80.3) | 0.328 ^a | <0.001 |
| PCI mit Stenting, N (%) | 5 (0.3) | 420 (23.6) | 120 (15.2) | 300 (30.4) | 0.178 ^a | <0.001 |
| Schrittmacher, N (%) | 5 (0.3) | 66 (3.7) | 14 (1.8) | 52 (5.3) | 0.092 ^a | <0.001 |
| <u>Klinische Parameter</u> | | | | | | |
| Dyspnoe, N (%) | 5 (0.3) | 801 (45.0) | 287 (36.5) | 514 (52.0) | 0.155 ^a | <0.001 |
| Periphere Ödeme, N (%) | 5 (0.3) | 384 (21.6) | 127 (16.0) | 257 (26.1) | 0.121 | <0.001 |
| Angina pectoris, N (%) | 5 (0.3) | 704 (39.6) | 247 (31.4) | 457 (46.3) | 0.151 ^a | <0.001 |
| Palpitationen, N (%) | 5 (0.3) | 748 (42.0) | 347 (44.1) | 401 (40.6) | 0.035 ^a | 0.137 |
| Vorübergehender Bewusstseinsverlust, N (%) | 5 (0.3) | 158 (8.9) | 65 (8.3) | 93 (9.4) | 0.020 ^a | 0.396 |
| Systolischer Blutdruck, mm Hg, N (%) | 44 (2.5) | 134 (120, 146) | 134 (121, 147) | 134 (120, 145) | -0.044 ^b | <0.001 |
| Diastolischer Blutdruck, mm Hg, N (%) | 46 (2.6) | 80 (70, 85) | 80 (71, 86) | 80 (70, 85) | -0.096 ^b | <0.001 |
| Herzfrequenz N (%) | 65 (3.7) | 69 (61, 78) | 70 (62, 78) | 68 (61, 78) | 0.013 ^b | 0.596 |

Hinweis: Daten werden als Prozentsätze für kategoriale Variablen und als Median (1. Quartil, 3. Quartil) für kontinuierliche Variablen dargestellt. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind entsprechend hervorgehoben. TIA, transitorische ischämische Attacke.

^a Korrelationskoeffizient Phi für no-HF vs HF

^b Korrelationskoeffizient Pearson für no HF vs HF

3.1.2 Baseline- und Follow-up-Charakteristika der HF-Kohorte

In der HF-Kohorte (n=988) betrug das mittlere Alter 67,4 Jahre (HFpEF 68,0; HFrEF 65,1 Jahre) bei einem Anteil an Frauen von 30,3 %. Der Frauenanteil war in der HFpEF-Gruppe am höchsten (34,9 %) und in der HFrEF-Gruppe am niedrigsten (17,8 %). 57,4 % aller HF-Patienten hatten eine koronare Herzerkrankung (am höchsten: 76,7 % bei HFrEF). Diabetes mellitus lag bei 27,8 % vor (33,6 % in der HFrEF vs. 20,1 % in der HFpEF-Gruppe). Weitere Merkmale sind in Tabelle 1b (im Anhang) dargestellt.

Im Follow-up der Herzinsuffizienz-Kohorte zeigte sich, dass 113 der ursprünglich 864 Probanden verstarben. In den Subgruppen verstarben 25,2 % der Patienten mit HFrEF, verglichen mit lediglich 9,3 % bei bestehender HFpEF, was einen signifikanten Unterschied darstellt.

Einen Herzinfarkt im Zeitraum des Follow-up erlitten 5,7 % der HF-Kohorte, wobei der Anteil bei Probanden mit HFrEF mit 8,2 % signifikant höher war als in den anderen Subgruppen. Einen kombinierten Endpunkt erreichten 55,5 % der HF-Kohorte, innerhalb der Subgruppen zeigte sich mit 64,4 % der höchste Anteil in der HFmrEF-Subkohorte. Weitere Follow-up-Charakteristika der HF-Kohorte sowie deren Subkohorten sind in Tabelle 1b im Anhang aufgeführt.

3.2 Assoziationsanalysen

3.2.1 Korrelation von HF und no-HF

Die Gesamtkohorte wurde in HF und no-HF (Kohorte ohne Herzinsuffizienz) unterteilt und mittels einer Assoziationsanalyse verglichen (Vgl. Tabelle 1a). Begonnen bei den Risikofaktoren zeigte sich das Alter der HF-Kohorte mit einem medianen Alter von 67,4 Jahren beim Studieneinschluss signifikant höher verglichen mit der no-HF Kohorte ($r = 0,318$; $p < 0,001$). Ebenfalls zeigte sich der BMI mit $27,1 \text{ kg/m}^2$ in der HF-Kohorte signifikant erhöht ($r = 0,210$; $p < 0,001$). In der no-HF Kohorte gaben 37,9 % der Probanden an, sich einem hohen Bildungsgrad (Abitur, Studium und höheres Einkommen) zuordnen zu können, was sich im Vergleich zur HF-Kohorte ebenfalls als signifikant herausstellte ($p = 0,033$). Hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen zeigte sich in der HF Kohorte ein signifikant höheres Auftreten von Diabetes Mellitus ($p < 0,001$), Vorhofflimmern ($p < 0,001$), Dyslipidämie ($p < 0,001$), chronische Niereninsuffizienz ($p < 0,001$), Schlaf-Apnoe ($p < 0,001$), Lungenerkrankungen ($p < 0,001$), Myokardinfarkt ($p < 0,001$), arterieller Hypertonus ($p < 0,001$) sowie das

Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) verglichen mit der no-HF Kohorte. Ebenso ist ein relevanter Unterschied beim Vorliegen einer KHK ersichtlich mit 57,4 % in der HF-Kohorte verglichen mit 28,3 % in der no-HF Kohorte ($r = 0.290$; $p = <0.001$). Das Vorliegen eines Schlaganfalls/TIA zeigte sich in der no-HF Kohorte signifikant erhöht ($r = 0.181$; $p = <0.001$). Bei bereits stattgehabten kardiovaskulären Interventionen (CABG, PCI, PCI mit Stenting und/oder Schrittmacher-Anlage) zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil in der HF-Kohorte (jeweils $p = <0.001$). Betrachtet man die klinischen Parameter so traten in der HF-Kohorte Luftnot, Beinödeme sowie Angina pectoris signifikant häufiger auf (jeweils $p = <0.001$).

3.2.2 Assoziation der HF-Kohorte und HF-Subkohorten (HFpEF; HFmrEF; HFrEF)

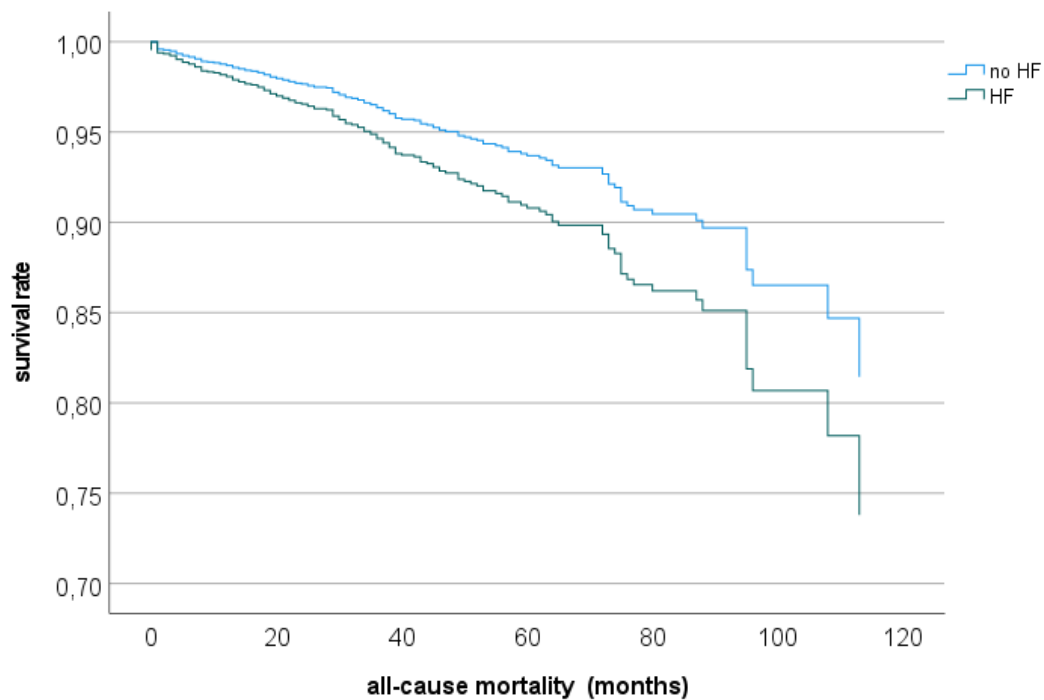
Im Weiteren betrachten wir nun die Assoziationen der HF-Kohorte und den jeweiligen HF-Subkohorten. Mit 34,9 % zeigte sich der Anteil von Frauen in der HFpEF-Subkohorte im Vergleich signifikant erhöht ($p = <0.001$). Ebenfalls signifikant höher zeigte sich der Anteil der Probanden der HFpEF-Subkohorte mit höherem Bildungsabschluss ($p = 0.026$). Betrachtet man relevante Vorerkrankungen in den HF-Kohorten, so zeigte sich im Vergleich ein signifikant erhöhtes Vorkommen eines Diabetes Mellitus ($p = 0.002$), Dyslipidämie ($p = 0.026$), chronische Niereninsuffizienz ($p = <0.001$), Lungenerkrankungen ($p = <0.001$) sowie eine KHK ($p = <0.001$) in der HFrEF-Subkohorte. Bei stattgehabten kardiovaskulären Interventionen zeigte sich im Hinblick auf das Vorliegen einer CABG mit 40,9 % in der HFmrEF sowie 39,7 % in der HFrEF-Subkohorte eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu HFpEF-Patienten ($p = <0.001$). Ein ähnliches Bild präsentierte sich hinsichtlich stattgehabter PCIs mit oder ohne Stenting (jeweils $p = <0.001$) oder Z.n. (Zustand nach) Schrittmacher-Implantation ($p = 0.003$), hier gelang im Vergleich ebenfalls der Nachweis einer signifikanten Prävalenz in den HFrEF sowie HFmrEF-Kohorten. Bezogen auf klinische Parameter zeigte sich der Anteil der Probanden, die pectanginöse Beschwerden angaben, in der HFrEF-Subkohorte (52,1 %) sowie in der HFmrEF-Subkohorte (55 %) im Vergleich signifikant erhöht ($p = 0.010$). Betrachtete man den systolischen Blutdruck, so zeigte sich in der HFrEF-Subkohorte ein im Vergleich zu weiteren HF-Kohorten ein signifikant niedrigerer systolischer Blutdruck ($p = <0.001$). Weitere Werte können entsprechend der Tabelle 1b im Anhang entnommen werden.

3.2.3 Regressionsanalysen hinsichtlich der 10-Jahres-Mortalität

In multivariaten Regressionsanalysen wurden nun die 10-Jahres-Überlebensraten für die Gesamtmortalität anhand dreier Variablen berechnet: Geschlecht (sex), Alter (age) sowie Herzinsuffizienz-Status (HF-Status) (siehe Abbildung 3-12).

Abbildung 3 vergleicht das statistische Überleben der Probanden im Hinblick auf das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz. Betrachtet man die Variable Geschlecht mit einem errechneten Beta-Koeffizient von 0.187 sowie einem Standardfehler (SE) von 0.184 und einem p-Wert von 0.310 so zeigte sich, dass das Geschlecht alleine keinen signifikanten Einfluss auf die 10-Jahres-Mortalität darstellt. Es gelang lediglich der nicht-signifikante Nachweis einer leicht erhöhten Überlebensrate von Frauen im Vergleich zu Männern (Hazard Ratio (HR) 1.205; 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) 0.841 bis 1.727). Im Hinblick auf die Variable Alter zeigte sich, dass das Alter signifikant mit der 10-Jahres-Mortalität assoziiert ist (Beta-Koeffizient = 0.068; SE = 0.009; $p = <0.001$). Zunehmendes Alter der Probanden führte zu einem signifikant höheren Risiko zu versterben (HR = 1.07; CI von 1.05 bis 1.09). Im Hinblick auf das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz belegten die Daten, dass eine Herzinsuffizienz zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit führt (Beta-Koeffizient = -0.393; SE = 0.193; $p = 0.042$). Insgesamt zeigte das Modell in Abbildung 3 eine hohe statistische Signifikanz (Log Likelihood: 1943.7; $\text{Chi}^2 = 71.8$; $\text{df} = 3$; p-Wert = <0.001).

Abbildung 3: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und bei Patienten mit Herzinsuffizienz.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 1943.7; $\text{Chi}^2 = 71.8$; $\text{df} = 3$; p-Wert = **<0.001**.

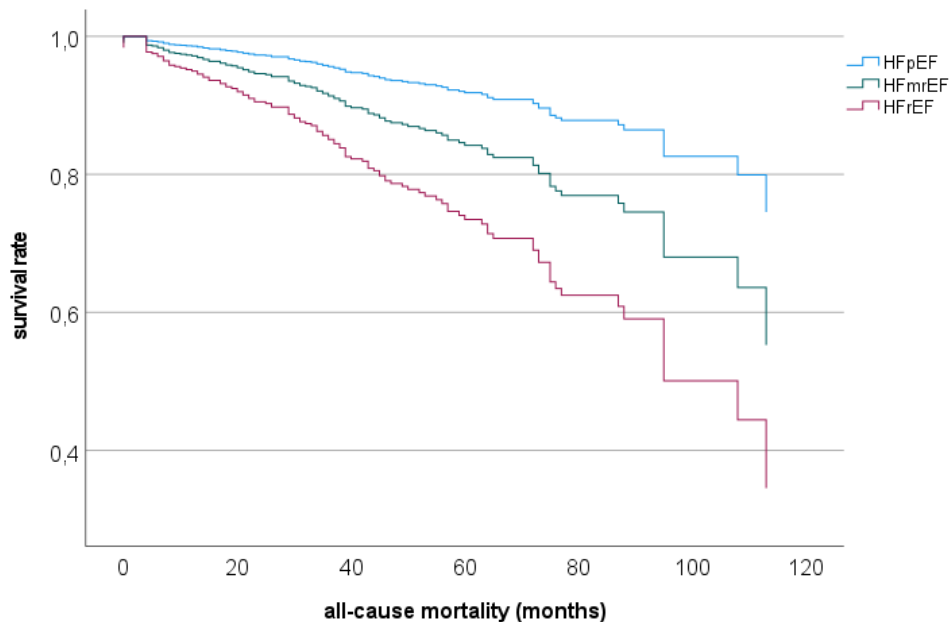
| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p-Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|--------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.187 | 0.184 | 1.033 | 1 | 0.310 | 1.205 | 0.841 | 1.727 |
| Alter | 0.068 | 0.009 | 52.926 | 1 | 0.001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

Notiz: SE, Standardfehler; df, Anzahl der Freiheitsgrade; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall. Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität).

In Abbildung 4 wurde die 10 Jahre Überlebensrate für die Gesamtmortalität bei Probanden mit vorliegender Herzinsuffizienz mit den entsprechenden HF-Subkohorten verglichen. Grundsätzlich zeigte das Modell in Abbildung 4 eine hohe statistische Signifikanz (Log Likelihood: 1943.7; $\text{Chi}^2 = 71.8$; $\text{df} = 3$; p-Wert = **<0.001**). Wie in Abbildung 3 bereits beschrieben, zeigte die Variable Geschlecht keine (HR = 1.112; p = 0.611), jedoch das Alter (HR = 1.081; p = **<0.001**) wie auch der HF-Status (p = **<0.001**) einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität der Probanden. Die Variable „HF-Status“ wurde in diesem Modell als kategoriale Variable mit drei Ebenen (HFpEF, HFmrEF, HFrfEF) verwendet. Betrachtet man nun die Variable HFpEF/HFmrEF, zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf

die 10 Jahres Überlebensrate: die Gesamtmortalität der HFpEF Probanden war nachweislich signifikant niedriger als das der HFmrEF Probanden (SE = 0.225; Beta = -1.286; HR = 0.276; $p = < 0,001$). Berechnet man nun die HFmrEF/HFrEF Variable so zeigte sich, dass die Gesamtmortalität der HFrEF-Kohorte signifikant höher war als die der HFmrEF Kohorte (SE = 0.281; Beta = -0.584; HR = 0.558; $p = 0.038$). Das höchste Mortalitätsrisiko, verglichen mit HFpEF und HFmrEF Probanden, bestand also letztlich für die HFrEF Subkohorte.

Abbildung 4: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



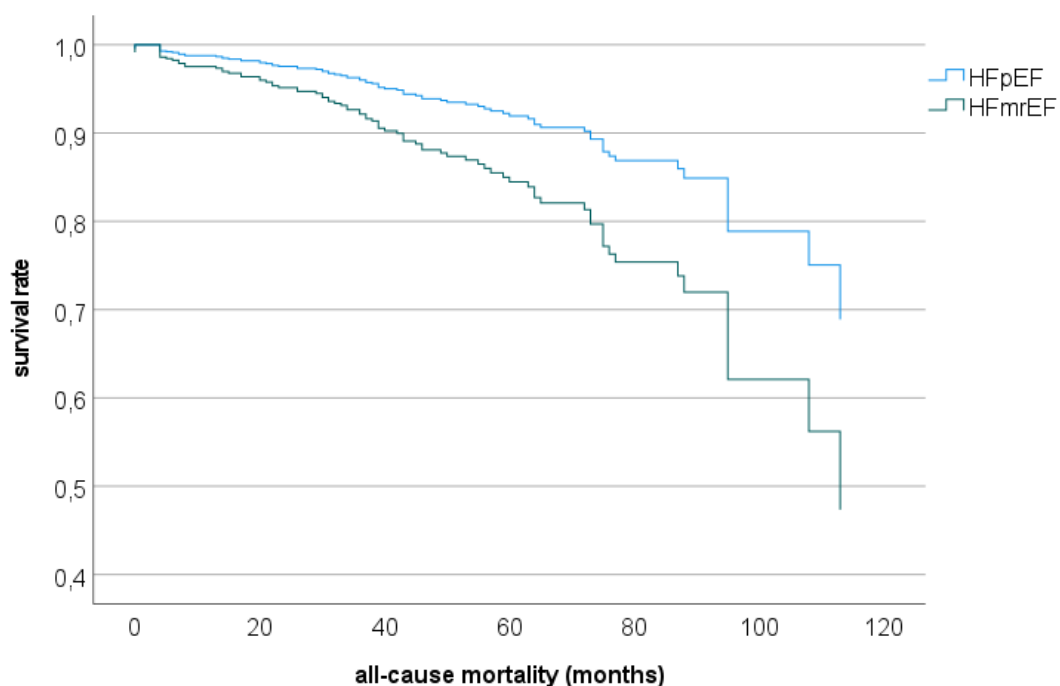
Gesamtmodell: Log Likelihood: 1943.7; $\text{Chi}^2 = 71.8$; $\text{df} = 3$; $p\text{-Wert} = < 0.001$.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p-Wert | HR | 95 % CI | |
|-----------------------|--------|-------|--------|----|------------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.115 | 0.227 | 0.258 | 1 | 0.611 | 1.122 | 0.719 | 1.752 |
| Alter | 0.078 | 0.012 | 39.594 | 1 | <0.001 | 1.081 | 1.055 | 1.108 |
| HF Status | - | - | 33.461 | 2 | <0.001 | | | |
| HFpEF / HFmrEF | -1.286 | 0.225 | 32.694 | 1 | <0.001 | 0.276 | 0.178 | 0.429 |
| HFmrEF / HFrEF | -0.584 | 0.281 | 4.311 | 1 | 0.038 | 0.558 | 0.321 | 0.968 |

Notiz: SE, Standardfehler; df, Anzahl der Freiheitsgrade; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall. Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität).

In Abbildung 5 wurde die 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität bei HFpEF im Vergleich zur HFmrEF ersichtlich. Auch diese Regressionsanalyse zeigte sich statistisch signifikant (Log Likelihood: 905.9; $\text{Chi}^2 = 33.7$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$). Die Variable Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss auf die 10 Jahre Überlebensrate ($\text{HR} = 1.136$; $\text{p} = 0.619$), jedoch zeigten die Variablen Alter ($\text{HR} = 1.078$; $\text{p} = <0.001$) sowie HF-Status ($\text{HR} = 0.498$; $\text{p} = 0.007$) einen signifikanten Einfluss auf das Model.

Abbildung 5: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit gering reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 905.9; $\text{Chi}^2 = 33.7$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$.

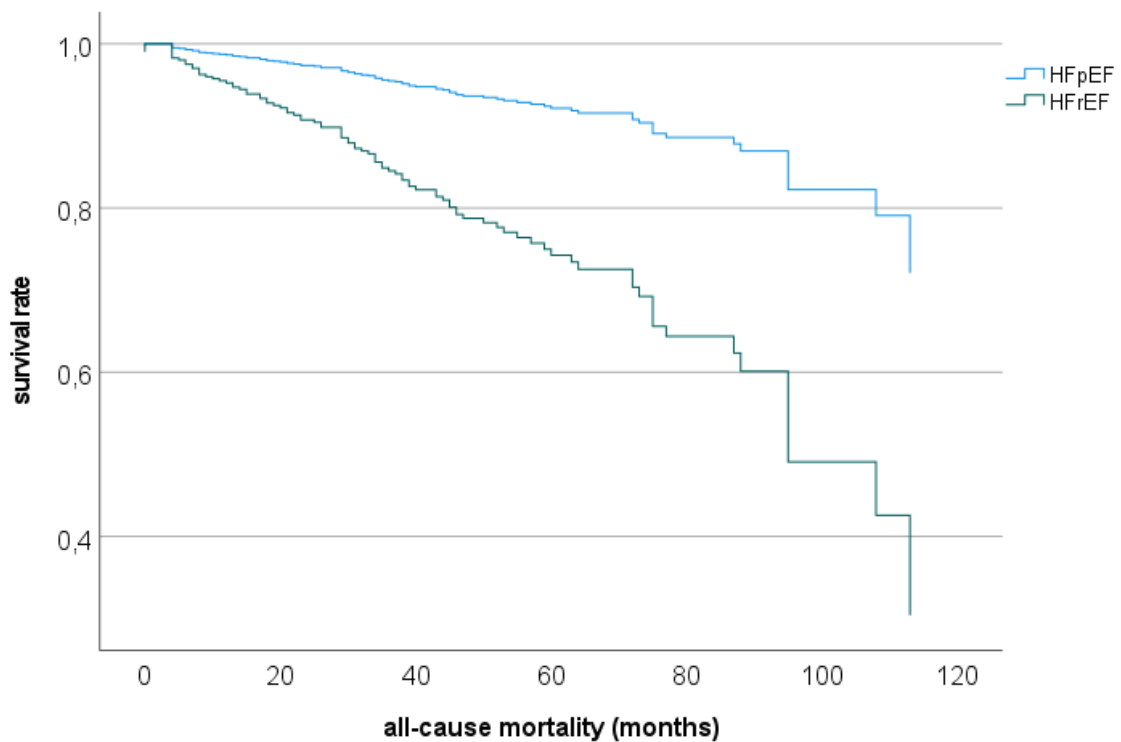
| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p-Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|------------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.127 | 0.256 | 0.247 | 1 | 0.619 | 1.136 | 0.687 | 1.877 |
| Alter | 0.075 | 0.015 | 25.816 | 1 | <0.001 | 1.078 | 1.047 | 1.110 |
| HF Status | -0.697 | 0.260 | 7.162 | 1 | 0.007 | 0.498 | 0.299 | 0.830 |

Notiz: SE, Standardfehler; df, Anzahl der Freiheitsgrade; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall. Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität).

In weiteren Analysen (Abbildung 6) erfolgte die Berechnung der 10-Jahres-Gesamtmortalität der HFpEF-Probanden im Vergleich zu denen der HFmrEF-Subkohorte. Wiederum konnte die Variable Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Modell nehmen ($\text{HR} = 1.159$; $\text{p} =$

0.544). Alter (HR = 1.089; p = <0.001) sowie der HF-Status (HR = 0.275; p = <0.001) hatten jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität der HF-Subkohorten. Anhand der graphischen Darstellung zudem wird deutlich, dass Probanden mit HF_rEF eine deutlich höhere Mortalität, verglichen mit der HF_pEF-Subkohorte, aufweisen. Insgesamt zeigte das Modell eine hohe statistische Signifikanz (Log Likelihood: 1095.8; Chi² = 67.8; df = 3; p-Wert = <0.001).

Abbildung 6: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 1095.8; Chi²= 67.8; df = 3; p-Wert = <0.001.

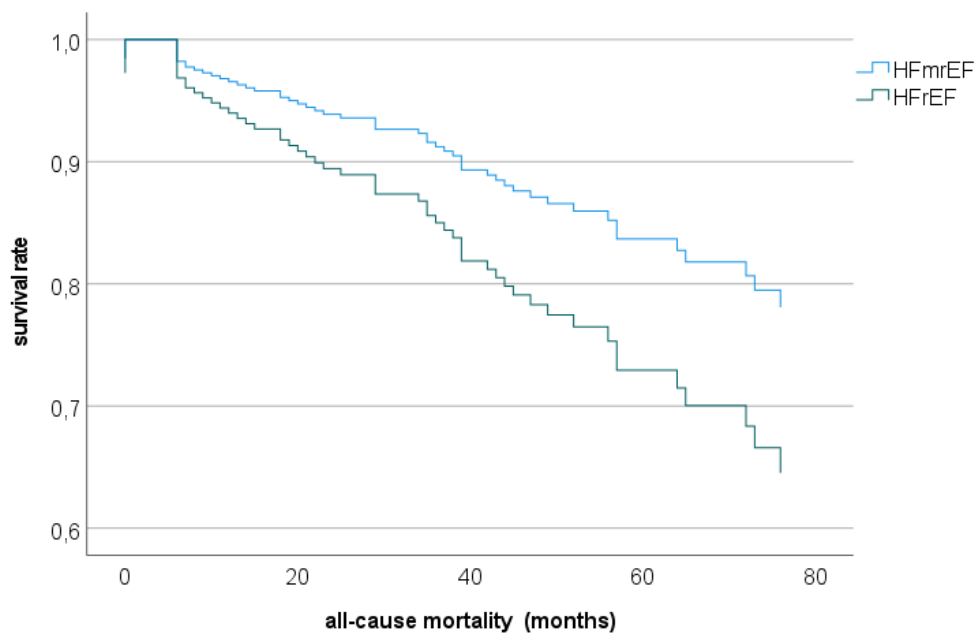
| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|---------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.148 | 0.244 | 0.368 | 1 | 0.544 | 1.159 | 0.719 | 1.869 |
| Alter | 0.086 | 0.014 | 36.504 | 1 | <0.001 | 1.089 | 1.060 | 1.120 |
| HF Status | -1.292 | 0.226 | 32.834 | 1 | <0.001 | 0.275 | 0.177 | 0.427 |

Notiz: SE, Standardfehler; df, Anzahl der Freiheitsgrade; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall. Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität).

In Abbildung 7 wurden nun die 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität zwischen Probanden mit HF_rEF sowie HF_mrEF verglichen. Erneut erfolgte der Nachweis einer

statistischen Signifikanz im Hinblick auf das Alter (HR = 1.072; p = <0.001) sowie den HF-Status (HR = 0.325; p = 0.042). Probanden mit bestehender HF_rEF zeigten eine höhere Sterblichkeit als Probanden mit HF_mrEF. Das Gesamtmodell weist ebenfalls eine statistische Signifikanz auf (Log Likelihood: 515.6; Chi² = 21.2; df = 3; p-Wert = <0.001).

Abbildung 7: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 515.6; Chi² = 21.2; df = 3; p-Wert = <0.001.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|--------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.005 | 0.385 | 0.000 | 1 | 0.990 | 1.005 | 0.473 | 2.136 |
| Alter | 0.069 | 0.017 | 17.108 | 1 | <0.001 | 1.072 | 1.037 | 1.107 |
| HF Status | -0.572 | 0.281 | 4.130 | 1 | 0.042 | 0.565 | 0.325 | 0.980 |

Notiz: SE, Standardfehler; df, Anzahl der Freiheitsgrade; HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall. Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität).

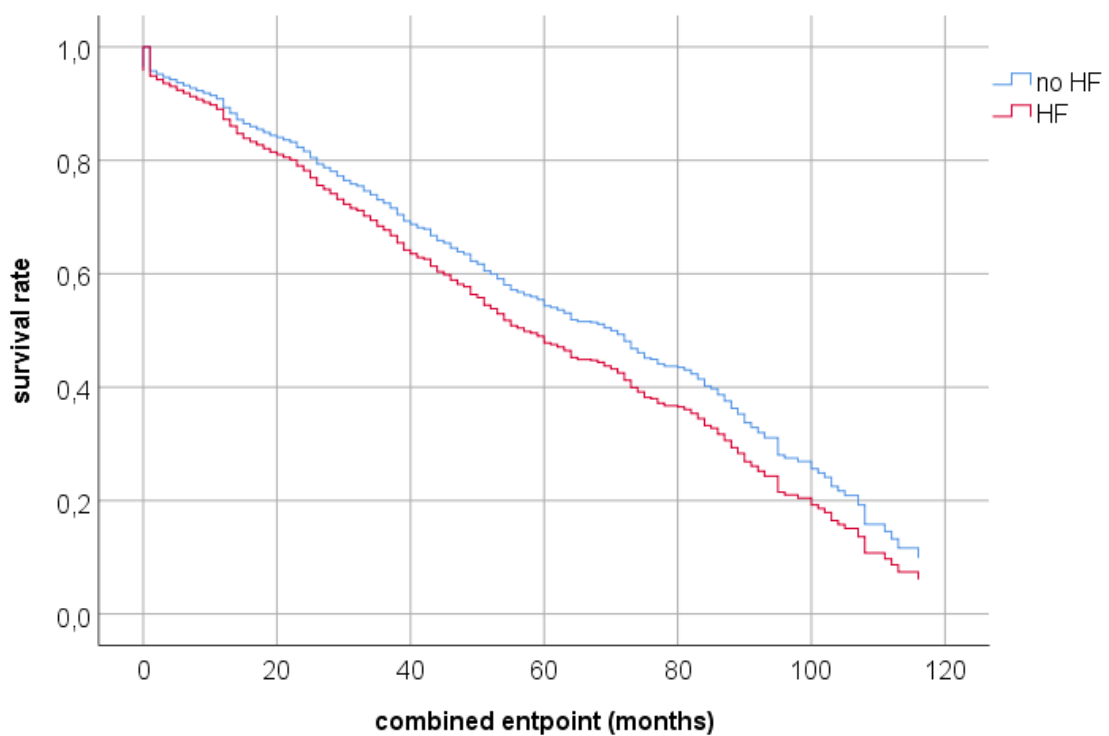
3.2.4 Regressionsanalysen im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt

In weiteren multivariaten Regressionsanalysen wurde nun das Erreichen eines kombinierten Endpunktes in Bezug auf eine bestehende HF sowie HF-Subkohorten untersucht.

In Abbildung 8 wurde das Auftreten der kombinierten Endpunkte für Probanden mit und ohne HF verglichen. Ähnlich wie in vorherigen Berechnungen zeigte das Geschlecht keine

statistische Signifikanz auf das Model (HR = 1.076; p = 0.357), wohingegen sich das Alter (HR = 1.025; p = <0.001) wie auch der HF-Status (HR = 0.827; p = 0.017) signifikant auf das Model auswirkten. Insgesamt erreichten Patienten der HF-Kohorte vorzeitig einen der kombinierten Endpunkte im Vergleich zur no-HF Kohorte. Insgesamt konnte eine statistische Signifikanz für das Gesamtmodell nachgewiesen werden (Log Likelihood: 9946.7; Chi² = 83.1; df = 3; p-Wert = <0.001).

Abbildung 8: 10-Jahres-Überlebensrate für kombinierte Endpunkte, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und mit Herzinsuffizienz.



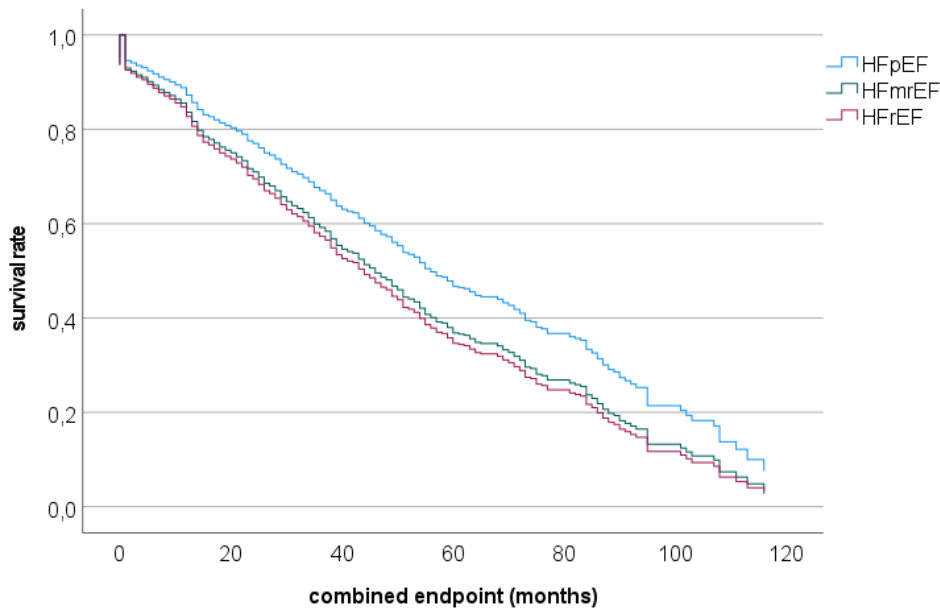
Gesamtmodell: Log Likelihood: 9946.7; Chi² = 83.1; df = 3; p-Wert = <0.001.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|---------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.073 | 0.079 | 0.850 | 1 | 0.357 | 1.076 | 0.921 | 1.256 |
| Alter | 0.025 | 0.003 | 57.155 | 1 | <0.001 | 1.025 | 1.018 | 1.031 |
| HF Status | -0.190 | 0.080 | 5.716 | 1 | 0.017 | 0.827 | 0.708 | 0.966 |

Notiz: Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamt mortalität). Kombiniertes Endpunkt: Gesamt mortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, koronare Herzkrankheit.

Abbildung 9 vergleicht die 10 Jahres Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, adjustiert für Alter, Geschlecht und HF-Status, bei den HF-Subkohorten. Ähnlich wie in zuvor beschriebenen Modellen, zeigte sich die Variable Geschlecht ohne statistisch signifikanten Einfluss auf das Model ($HR = 0.986$; $p = 0.890$), wohingegen das Alter der Probanden einen signifikanten Einfluss zeigte ($HR = 1.027$; $p = <0.001$): mit zunehmendem Alter stieg das Risiko einen kombinierten Endpunkt zu erreichen. Die Variable „HF-Status“ wurde in diesem Modell als variable Kategorie verwendet. Vergleich man nun HFpEF mit den HFmrEF Probanden so zeigte sich, dass Probanden der HFmrEF-Subkohorte mit höherer Wahrscheinlichkeit einen kombinierten Endpunkt erreichten ($HR = 0.718$; $p = 0.009$).

Abbildung 9: 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 5940.6; $\text{Chi}^2 = 43.1$; $\text{df} = 4$; $\text{p-Wert} = <0.001$.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|-----------------------|--------|-------|--------|----|------------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | -0.014 | 0.100 | 0.019 | 1 | 0.890 | 0.986 | 0.810 | 1.201 |
| Alter | 0.027 | 0.005 | 34.910 | 1 | <0.001 | 1.027 | 1.018 | 1.036 |
| HF Status | - | - | 9.707 | 2 | 0.008 | | | |
| HFpEF / HFmrEF | -0.331 | 0.126 | 6.879 | 1 | 0.009 | 0.718 | 0.561 | 0.920 |
| HFmrEF / HFrEF | -0.060 | 0.156 | 0.146 | 1 | 0.702 | 0.942 | 0.694 | 1.280 |

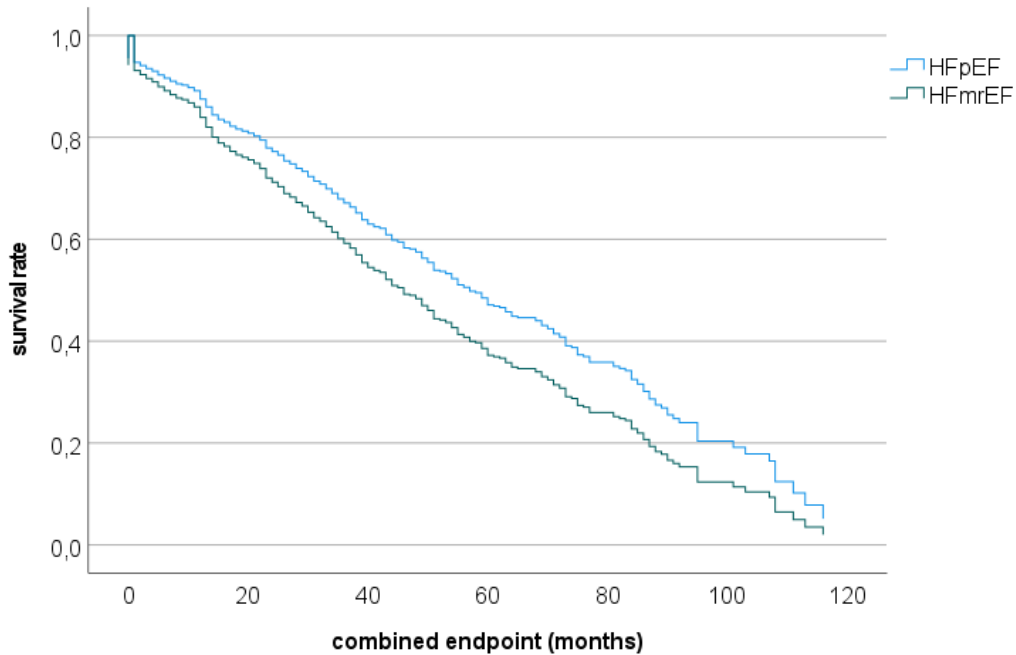
Notiz: Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität). Kombiniertes Endpunkt: Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, koronare Herzkrankheit.

Beim Vergleich der HFmrEF mit der HFrEF-Subkohorte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Erreichen eines kombinierten Endpunktes dokumentiert werden ($\text{HR} = 0.942$; $\text{p} = 0.702$). Das Gesamtmodell zeigte wiederum eine hohe statistische Signifikanz (Log Likelihood: 5940.6; $\text{Chi}^2 = 43.1$; $\text{df} = 4$; $\text{p-Wert} = <0.001$).

Abbildung 10 vergleicht nun die 10 Jahre Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, adjustiert für Alter Geschlecht und HF-Status, bei Probanden mit HFpEF sowie HFmrEF. Das Gesamtmodell zeigte eine hohe statistische Signifikanz (Log Likelihood: 4844.1; $\text{Chi}^2 = 29.0$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$). Das Geschlecht zeigte keine statistische Signifikanz auf das Modell

(HR = 0.962; p = 0.720), wohingegen sich das Alter (HR = 1.025; p = <0.001) wie auch der HF-Status (HR = 0.761; p = 0.027) signifikant auf das Model auswirkten. Grundsätzlich erreichte die Gruppe der HFmrEF-Probanden früher einen kombinierten Endpunkt.

Abbildung 10: 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 4844.1; Chi² = 29.0; df = 3; p-Wert = <0.001.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|---------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | -0.038 | 0.107 | 0.128 | 1 | 0.720 | 0.962 | 0.780 | 1.187 |
| Alter | 0.024 | 0.005 | 23.893 | 1 | <0.001 | 1.025 | 1.015 | 1.035 |
| HF Status | -0.273 | 0.123 | 4.916 | 1 | 0.027 | 0.761 | 0.597 | 0.969 |

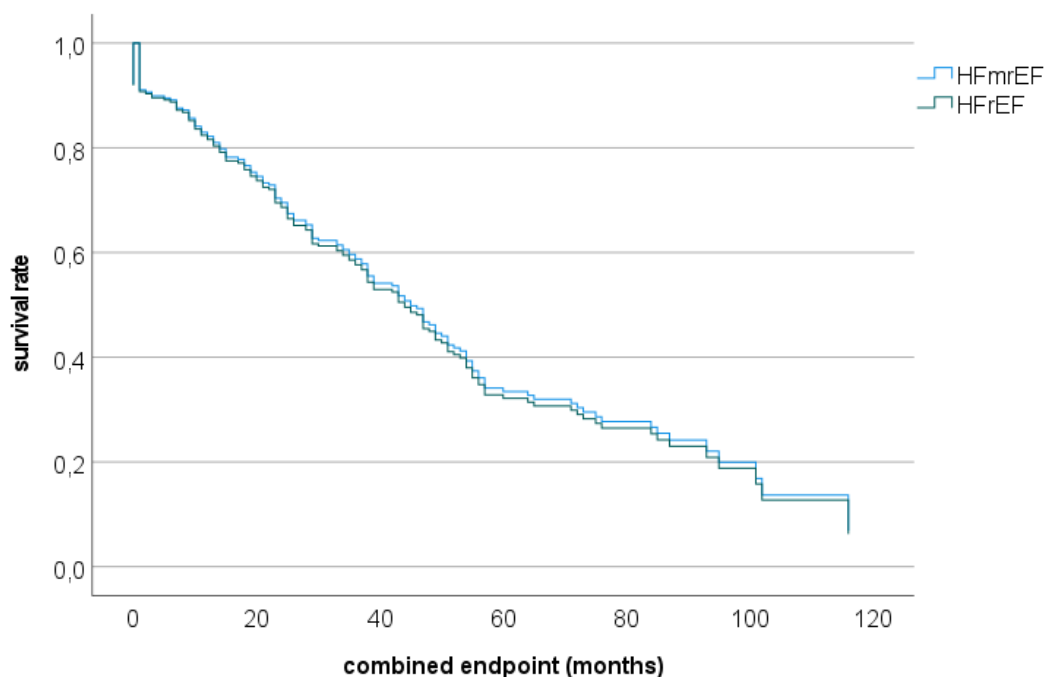
Notiz: Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamt mortalität). Kombiniertes Endpunkt: Gesamt mortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, koronare Herzkrankheit.

Abbildung 11, welche im Anhang zu finden ist, vergleicht die 10 Jahres Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, adjustiert für Alter Geschlecht und HF-Status, bei Probanden mit HFpEF sowie HFrEF. Es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie in Abbildung 10 bereits beschrieben: Geschlecht ohne Einfluss, Alter und HF-Status mit signifikantem Einfluss auf das

Erreichen eines kombinierten Endpunktes. Grundsätzlich erreichen HFrEF-Probanden einen kombinierten Endpunkt deutlich früher als HFpEF-Probanden.

Abschließend (Abbildung 12) erfolgte der statistische Vergleich der HFmrEF sowie der HFrEF-Subkohorten. Das Gesamtmodell konnte eine statistische Signifikanz nachweisen (Log Likelihood: 1590.4; $\text{Chi}^2 = 5.5$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$). Weder Geschlecht ($\text{HR} = 0.979$; $\text{p} = 0.917$), noch der HF-Status ($\text{HR} = 0.965$; $\text{p} = 0.820$) wirkten sich signifikant auf das Model aus. Lediglich das Alter ($\text{HR} = 1.018$; $\text{p} = 0.023$) zeigte wiederum einen statistisch signifikanten Einfluss. Im Hinblick auf das Erreichen eines kombinierten Endpunktes zeigte sich, dass das Risiko der HFrEF-Probanden minimal höher war verglichen mit dem der HFmrEF-Probanden.

Abbildung 12: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 1590.4; $\text{Chi}^2 = 5.5$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95 % CI | |
|------------|--------|-------|-------|----|--------------|-------|---------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | -0.021 | 0.203 | 0.011 | 1 | 0.917 | 0.979 | 0.657 | 1.458 |
| Alter | 0.017 | 0.008 | 5.155 | 1 | 0.023 | 1.018 | 1.002 | 1.033 |
| HF Status | -0.036 | 0.157 | 0.052 | 1 | 0.820 | 0.965 | 0.709 | 1.313 |

Notiz: Survival rate (Überlebensrate). All-cause mortality (Gesamtmortalität). Kombiniertes Endpunkt: Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, koronare Herzkrankheit.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die verschiedenen HF-Subtypen (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) aus der AFHRI-Kohorte zu charakterisieren und differenzieren, jedoch vor allem im Hinblick auf die Mortalitätsraten sowie Komorbiditäten zu analysieren. Betrachtet man Risikofaktoren so zeigte sich, dass die erhobenen Daten eine ähnliche Verteilung im Vergleich zur allgemeinen Population aus früheren Studien, z.B. aus der Framingham Heart Study oder dem EuroHeart Failure Survey aufwiesen (Niemenen et al. 2006). Es treten jedoch auch Unterschiede im Hinblick auf die relative Gewichtung der Komorbiditäten auf: In der AFHRI-Studie belegte das Vorhandensein einer Hypertonie eine höhere Signifikanz als in vergleichbaren Studien (siehe Tabelle 1a). Betrachtete man die HF-Kohorte im Vergleich zur no-HF-Kohorte genauer, so fiel auf, dass die Studienteilnehmer mit bestehender HF deutlich älter sind, einen höheren BMI haben, einen niedrigeren Bildungsstand haben sowie deutlich häufiger an relevanten Komorbiditäten litten. In der bereits zitierten Framingham-Heart Study finden sich Hinweise darauf, dass das Alter einen zentralen Risikofaktor darstellt und das Risiko für eine HF mit zunehmendem Alter exponentiell steigt, insbesondere ab dem 65. Lebensjahr (Lloyd-Jones et al. 2002). Ein weiterer, signifikanter Risikofaktor in der HF-Kohorte war der erhöhte BMI mit einem Median von 27,1 kg/m² ($r = 0,210$; $p < 0,001$). Diese Beobachtung stimmt mit Studien überein die zeigen, dass Adipositas ein unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung von Herzinsuffizienz ist (Kenchaiyah et al. 2002).

Die no-HF-Kohorte zeigte einen höheren Anteil an Personen mit hohem Bildungsstand (37,9 %; $p = 0,033$). Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein niedrigerer sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz, assoziiert ist (Stringhini et al. 2017).

In der AFHRI-Kohorte zeigte sich zudem (Vgl. Abbildung 1a) eine hohe Inzidenz von Vorhofflimmern und Schlafapnoe in der HF-Kohorte. Auch in anderen Studien gelingt der Nachweis einer engen Beziehung zwischen einer gestörten Atemregulation sowie einer kardialen Dysfunktion. Die Sleep Heart Health Study, eine epidemiologische Studie mit 6.424 Teilnehmern, stellt fest, dass Patienten mit OSA (obstruktive Schlafapnoe) ein 4-fach erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern aufweisen. Bedauerlicherweise existieren bislang wenige Studien, die die Auswirkungen beziehungsweise die Prognose von Patienten mit bekannter AF sowie OSA im Hinblick auf HF untersucht haben.

Unter der Annahme, dass Patienten mit HF vermehrt an kardiovaskulären Komorbiditäten leiden (u.a. KHK oder Vorhofflimmern) überrascht es, dass die Anzahl an Patienten mit abgelaufenem Schlaganfall oder TIA in der no-HF häufiger auftraten (Vgl. Tabelle 1a). In der SICFAIL-Studie der Universität Würzburg und Duisburg-Essen konnte nachgewiesen werden, dass nach stattgehabtem Schlaganfall das Risiko im weiteren Verlauf eine Herzinsuffizienz zu entwickeln signifikant steigt (Bieber et al. 2017). Die PRAISE-Studie konnte gar belegen, dass bei 20 % der Schlaganfall Patienten in der untersuchten Kohorte gleichzeitig ein Herzinfarkt vom Typ 1 vorlag, der umgehend therapiert werden musste (Nolte et al. 2024, S. 1).

Abschließend zeigten die Daten aus der AFHRI-Studie, dass Probanden mit bestehendem HF deutlich häufiger an relevanten Komorbiditäten leiden. Unter anderem zeigte sich ein signifikant erhöhtes Vorkommen in der HF-Kohorte von Diabetes mellitus ($p < 0,001$), Vorhofflimmern ($p < 0,001$), Dyslipidämie ($p < 0,001$), chronischer Niereninsuffizienz ($p < 0,001$), Schlafapnoe ($p < 0,001$), Lungenerkrankungen ($p < 0,001$), Myokardinfarkt ($p < 0,001$), arterieller Hypertonie ($p < 0,001$), pAVK ($p < 0,001$) sowie koronaren Herzerkrankungen (KHK; $r = 0,290$; $p < 0,001$). In anderen Studien zeigen sich diesbezüglich ähnlich signifikante Ergebnisse, insbesondere Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes sowie das Vorliegen einer KHK scheinen treibende Faktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu sein (Heidenreich et al. 2022). Klajda et al. fanden gar Hinweise darauf, dass Patienten mit Diabetes eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz über einen 10-Jahres-Beobachtungszeitraum, selbst bei Fehlen einer diastolischen Dysfunktion, aufwiesen (Klajda et al. 2020).

In multivariaten Regressionsanalysen (Vgl. Tabelle 1a) konnte nachgewiesen werden, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz in der AFHRI-Kohorte eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate ($p < 0,05$) bedeutet, was den Stellenwert einer frühzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer entsprechenden medikamentösen und/oder interventionellen Therapie unterstreicht. Zur Reduktion der Mortalität erscheint jedoch auch die regelmäßige Nachsorge, z.B. mittels Telemedizin, unabdingbar. Angermann et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Mortalität von regelmäßig telemedizinisch betreuten Probanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (120 Monate; 33 % vs. 40 %, $p = 0,043$) signifikant sank (Angermann et al. 2023).

Ein zunehmendes Alter wurde ebenfalls mit einem Anstieg der Mortalitätsrate assoziiert, unabhängig davon, ob HF vorlag ($p < 0,01$). In der Literatur wird dies als „altersabhängige Sterblichkeit“ beschrieben. Diese wird zum einen mit einer altersbedingten Zunahme an

chronischen Erkrankungen begründet, zum anderen mit einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit für eine Multimorbidität (Martina Rabenberg und Dr. Livia Ryl 2012).

Analysiert man die Variable Geschlecht anhand der Regressanalysen, ist dies kein entscheidender Faktor für die 10-Jahres Mortalität in der AFHRI-Studie ($p = 0.310$). Lv et al. konnten in ihrer Studie jedoch eine erhöhte Mortalität von Männern im Vergleich zu Frauen, sowohl bei der Gesamtmortalität wie auch bei der kardiovaskulär-assoziierten Mortalität, nachweisen (Lv et al. 2024). Letztgenannte Studie konnte erhöhte Harnsäurespiegel als treibenden Faktor für die Gesamtmortalität identifizieren. Andere Faktoren, die zu einem geschlechtsspezifischen Unterschied der Sterblichkeitsrate beitragen sind Rauchen sowie das Vorliegen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung. Trotz potentiell protektiver Faktoren bei Männern (u.a. sozialer Status oder bewusste Lifestyle-Entscheidungen) blieb der Unterschied in der Sterblichkeit bestehen, was abschließend darauf hindeutet, dass weitere biologische oder genetische Faktoren eine wichtige Rolle spielen könnten.

Betrachtet man Abbildung 8 so zeigte sich, dass das Alter und der HF-Status, aber eben erneut nicht das Geschlecht, einen entscheidenden Einfluss auf das Erreichen eines kombinierten Endpunktes (Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, Koronare Herzkrankheit) haben. Dies deckt sich mit Daten der EMPEROR-Preserved Studie, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Ereignisse wie Vorhofflimmern, Schlaganfälle oder Myokardinfarkte bei Probanden mit HF nachweisen konnten, speziell bei HFrEF-Patienten (Anker et al. 2021).

4.1 Subgruppenanalysen (HFpEF, HFmrEF und HFrEF)

4.1.1 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Betrachtet man zunächst die Inzidenz von Komorbiditäten und klinischen Merkmalen bei den HF-Subgruppen, so zeigte sich, dass Diabetes Mellitus bei der HFrEF-Kohorte am häufigsten auftritt (siehe Tabelle 1b; $p = 0.002$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die bereits zitierte Studie von Mentz et al. welche aufzeigen konnte, dass Diabetes einen zentralen Risikofaktor für die Entstehung einer HFrEF darstellt (Mentz et al. 2014b). Hintergrund scheint ein enger Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und systolischer Dysfunktion zu sein. Bei HFpEF scheint Diabetes seltener aufzutreten, bleibt jedoch ein relevanter prognostischer Faktor. Auch eine renale Dysfunktion trat bei HFrEF-Patienten in der AFHRI-Studie signifikant häufiger auf als bei anderen HF-Subtypen ($p < 0.001$). Andere Studien wie die Swedish Heart Failure

Registry zeigten, anders als die AFHRI-Kohorte, dass die höchste Inzidenz bei HFpEF-Patienten (56-62 % vs. 45 %) vorlag. Unabhängig der HF-Subklassen ist eine CKD (chronic kidney disease) immer mit einer schlechteren Prognose assoziiert, wobei es bislang keinen klaren wissenschaftlichen Konsens gibt, welcher HF-Subtyp am häufigsten von einer CKD betroffen ist (Beltrami et al. 2022). Abschließend stellt laut Beltrami et al. die CKD bei HFpEF-Patienten eine bedeutende Komorbidität dar, die die allgemeine Prognose beeinflusst, jedoch nicht relevant Einfluss auf eine Verschlechterung des HF-Status zu nehmen scheint. Bei HFrEF-Patienten scheint letzteres jedoch gegeben, was pathophysiologisch auf die reduzierte Herzleistung und die infolgedessen hämodynamische Minderperfusion des Nierenparenchyms mit gesteigerter sympathischer und neurohormoneller Aktivierung zurückzuführen ist. Lungenerkrankungen (z.B. COPD) waren ebenfalls in der HFrEF-Kohorte signifikant erhöht im Vergleich zu anderen HF-Subtypen ($p < 0.001$). Dies deckt sich mit der bestehenden Literatur und kann wohl durch die Assoziation einer chronischen Hypoxie mit einer erhöhten pulmonalen Nachlast erklärt werden (Neder et al. 2022).

Im Hinblick auf Vorhofflimmern zeigte sich, dass es in allen HF-Subklassen häufig auftrat, etwas häufiger bei HFrEF und HFpEF-Probanden. Weitere Studien berichten eine ähnliche Verteilung von Vorhofflimmern in den HF-Subtypen, mit der höchsten Inzidenz bei HFpEF (HFrEF: 30 %; HFmrEF: 36 %; HFpEF: 42 %) (Kroshian et al. 2024). Der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Mortalität konnte ebenfalls, unabhängig des Subtypes der HF, in diversen Studien nachgewiesen werden: Beispielsweise führt laut Mansur et al. das Vorliegen von persistierendem Vorhofflimmern zu einem 2,4-fachen Anstieg der Gesamtmortalität im Vergleich zu Patienten mit einem Sinusrhythmus (Mansur et al. 2024). Die KHK mit einer Gesamtprävalenz von 57,4 % zeigte sich wiederum signifikant erhöht in der HFrEF Subkohorte (76,7 %; $p < 0.001$), wobei sich die Prävalenz der HFmrEF nochmal deutlich von der HFpEF unterscheidet (HFmrEF 71,1 %; HFpEF 50,4 %). Letztgenannte Daten bestätigten sich u.a. in der bereits zitierten Swedish Heart Failure Registry (Beltrami et al. 2022).

4.1.2 Mortalität und Hospitalisierungsraten der HF-Subtypen

Betrachtet man nun das Follow-up (siehe Tabelle 2) so zeigte sich eine Gesamtmortalität von 12,6 % in der HF-Kohorte. Auffallend ist, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit HFrEF 25,2 % betrug und damit signifikant höher lag als in den anderen HF-Subgruppen. Lam et al. zeigen in ihrer Studie mit 2039 Patienten (28 % mit HFpEF, 13 % HFmrEF und 59 % HFrEF), dass

sich die Mortalität zwischen den HF-Subtypen innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren unterscheidet: Insgesamt 17 % der eingeschlossenen Probanden verstarben, 19 % der eingeschlossenen HFrEF-Probanden (Lam et al. 2018). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und klinische Risikofaktoren konnte ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für HFrEF gezeigt werden (HFpEF vs. HFrEF: HR 0,62 (95 % CI 0,46-0,85), HFmrEF vs. HFrEF: HR 0,55 (95 % CI 0,36-0,84)). Nach Adjustierung des NT-proBNP waren die Mortalitätsunterschiede zwischen den Subtypen nicht mehr signifikant. Hieraus lässt sich ableiten, dass NT-proBNP ein zentraler Marker für die Schwere einer kardialen Erkrankung ist. HFrEF-Patienten zeigen in der Regel höhere NT-proBNP-Werte als HFpEF und HFmrEF-Patienten.

Während Naing et al. in einer vergleichsweise kleinen Kohorte keine signifikanten Unterschiede in der Hospitalisierungsrate zwischen HFpEF und HFrEF fanden (Naing et al. 2019), zeigt das ESC Heart Failure Long-Term Register in einer großen europäischen Patientengruppe sowohl die höchste Hospitalisierungsrate als auch die höchste Mortalität bei HFrEF-Patienten (Kapłon-Cieślicka et al. 2022). Bei genauerer Betrachtung dieser Daten fällt auf, dass die Gesamtmortalität in der HFrEF-Gruppe nur moderat über der von HFpEF- und HFmrEF-Patienten lag (22 vs. 17 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Deutlicher wird der Unterschied jedoch bei der kardiovaskulären Mortalität, die in der HFrEF-Kohorte 12 gegenüber 8,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre betrug. Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der Herzinsuffizienz-Subtypen die Häufigkeit akuter kardialer Ereignisse und Dekompensationen maßgeblich beeinflussen. Während bei HFpEF insbesondere diagnostische und therapeutische Herausforderungen eine Rolle spielen, scheint bei HFrEF die häufige ischämische Genese die höheren Mortalitäts- und Hospitalisationsraten zu erklären.

Auch in weiterführenden Regressionsanalysen zur 10-Jahres-Mortalität der AFHRI-Kohorte in Abhängigkeit der HF-Subtypen bestätigt sich dieses Bild letztlich auch in Langzeitdaten: Probanden mit HFrEF wiesen die höchste Mortalität auf, gefolgt von HFmrEF, während HFpEF-Probanden die günstigste Prognose hatten.

Andere Studien liefern jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So berichtet Kitai et al. im JAMA Open Network bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 470 Tagen keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen den HF-Subtypen (Kitai et al. 2020).

Die Metaanalyse von Liang et al. kommen hingegen zu einer signifikant höheren kardiovaskulären Mortalität bei HFmrEF-Patienten mit 21,07 % (HFmrEF 13,52 %; HFpEF 11,41 %), während die Gesamtmortalität bei HFpEF-Patienten mit 47,3 % (HFpEF 43,69 %; HFmrEF 37,49 %) am höchsten liegt (Liang et al. 2022). Dies deutet darauf hin, dass HFpEF-Patienten häufiger an nicht-kardiovaskulären Ursachen versterben und unterstreicht die Notwendigkeit eines multimodalen Therapieansatzes.

Zusammenfassend zeigen sich Diskrepanzen der Mortalitätsraten zwischen den HF-Subtypen vor allem in Abhängigkeit von Nachbeobachtungsdauer, Stichprobengröße und Studienanzahl. Die unterschiedlichen Ergebnisse von Kitai et al. (3717 Patienten, medianes Follow-up 470 Tage) und Liang et al. (27 prospektive Studien, > 90.000 Patienten, Follow-up > 1 Jahr) verdeutlichen diesen Einfluss. Die signifikanten Mortalitätsunterschiede in der AFHRI-Kohorte lassen sich daher plausibel mit der langen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren erklären. Zukünftige Studien sollten die Mortalität der HF-Subtypen in noch längeren und größeren Kollektiven systematisch untersuchen, um Unterschiede zuverlässig zu erfassen.

4.1.3 HFmrEF: Dynamik und pathophysiologische Marker

In der AFHRI-Kohorte erreichten 64,4 % der HFmrEF-Probanden einen kombinierten Endpunkt, gegenüber 62,5 % der HFpEF-Probanden und 52 % der HFmrEF-Probanden. Damit zeigt sich, dass sich das Risiko einen kombinierten Endpunkt bei HFmrEF-Probanden deutlich näher an dem der HFpEF-Probanden orientiert im Vergleich zur HFpEF-Kohorte, was die klinische Nähe von HFmrEF und HFpEF unterstreicht und eine vergleichbare therapeutische Strategie nahelegt. Ein ähnliches Bild zeigt sich in einer Studie in *Frontiers in Cardiovascular Medicine*: Li et al. zeigen in ihrer Studie, dass HFmrEF-Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und der Prävalenz ischämischer Ereignisse Ähnlichkeiten zu HFpEF-Patienten aufweisen - sowohl im Hinblick auf bereits abgelaufene als auch auf zukünftige ischämische Ereignisse (Li et al. 2021).

Betrachtet man den Verlauf von HFmrEF in der CHART-2-Studie so zeigt sich, dass nach einem Jahr Follow-up 44 % der HFmrEF-Patienten in die HFpEF-Gruppe und lediglich 16 % in die HFpEF-Gruppe neu eingruppiert wurden (Tsuji et al. 2017). Die Autoren sehen HFmrEF folglich eher als Übergangszustand oder Überlappungszone zwischen HFpEF und HFpEF statt als eigene Entität. Anhand des Studiendesigns wird jedoch nicht ersichtlich, ob bzw. inwieweit auch Patienten nach einem akuten kardialen Ereignis in die Studie eingeschlossen wurden.

Sollte letzteres der Fall sein, so kann man postulieren, dass die hohe Inzidenz von Neueingruppierungen von HFmrEF in die HFpEF-Kohorte beispielsweise auf einen akuten MI mit infolgedessen relevant eingeschränkter LVEF zurückzuführen ist, die sich in der Regel rasch nach PCI und leitliniengerechter medikamentöser Therapie erholen kann. Letzteres deckt sich mit dem Konzept der HFimpEF, was neue Ansätze für das Monitoring und die Therapie dieser Patientengruppe ermöglicht und helfen kann, die Dynamik innerhalb der HFmrEF-Kohorte besser zu verstehen.

Bei der Betrachtung des klinischen Profils (ischämischen Genese, PCI- und CABG-Historie sowie die Prävalenz pectanginöser Beschwerden) der HFrEF und HFmrEF-Probanden fällt auf, dass sowohl in der AFHRI-Kohorte wie auch in der Literatur die bereits beschriebene enge klinische Nähe der beiden HF-Entitäten bestätigt. Auch das Modell der Übergangzone der HFmrEF galt lange als wissenschaftlicher Konsens. Aktuelle Daten von HFmrEF-Patienten in der PROTECT-Studie sprechen jedoch zunehmend für eine eigenständige klinische und therapeutische Relevanz. Die Analyse von 37 Biomarkern aus verschiedenen pathophysiologischen Domänen wird folgendes deutlich: Bei HFpEF-Patienten stehen vor allem entzündliche Prozesse im Vordergrund, während bei HFrEF-Patienten hauptsächlich Biomarker-Interaktionen auf eine kardiale Dehnung hinweisen (Tromp et al. 2017). HFmrEF-Patienten zeigen interessanterweise ein intermediäres Risiko im Hinblick auf entzündliche Prozesse wie auch bei der kardialen Dehnung auf. Wenngleich klinische und prognostische Marker in Richtung HFrEF oder HFpEF deuten, unterstreichen Biomarker-Analysen die Hypothese einer eigenständigen pathophysiologischen Entität der HFmrEF.

4.2 Prognostische Bedeutung

Analysiert man die AFHRI-Kohorte so zeigt sich (n = 988 HF-Patienten), dass der Großteil der Fälle eine HFpEF aufwies (693 Patienten, 70,1 %), gefolgt von HFmrEF (149 Patienten, 15,1 %) und HFrEF (146 Patienten, 14,8 %). Die Gesamtmortalität betrug nach 10 Jahren Follow-up 12,6 % in der gesamten HF-Kohorte, wobei die HFrEF-Gruppe mit 25,2 % deutlich am höchsten lag, die HFmrEF zeigte mit 18,1 % ein intermediäres Risiko. Dies deckt sich mit Befunden zahlreicher Studien und Metaanalysen: HFrEF-Patienten haben in der Regel die schlechteste Prognose, während HFmrEF-Patienten oft eine günstigere Überlebensrate aufweisen (Altaie und Khalife 2018). Ähnliches bestätigt die CHARM-Studie von Lund et al., 15,9 pro 100 Personenjahren bei HFrEF, 8,5 bei HFmrEF und 8,9 bei HFpEF erreichten einen

der primären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod oder HF Hospitalisation) (Lund et al. 2018). Hagiwara et al. konnten ebenfalls zeigen, dass HFmrEF-Patienten eine bessere Prognose als HFrEF aufweisen, jedoch schlechtere Outcomes als HFpEF-Patienten zeigen (Hagiwara et al. 2024). Auch in der AFHRI-Kohorte bestätigt sich diese intermediäre Position der HFmrEF. Relevant, anders als in der AFHRI-Kohorte, scheint das Geschlecht im Hinblick auf die Mortalität bei HFpEF wie auch bei HFmrEF Patienten zu sein: eine umfassende Metaanalyse von 14 Kohorten mit mehr als 52.000 Patienten konnte nachweisen, dass männliche Patienten eine signifikant höhere Gesamtmortalität aufwiesen (HR: 1,24 bzw. 1,21) (Deng et al. 2024). Ein solcher geschlechtsspezifischer Unterschied war in der AFHRI-Kohorte nicht nachweisbar. Die Diskrepanz der Ergebnisse der AFHRI-Kohorte und etablierten Studien (beispielsweise MAGGIC-Metaanalyse oder der Framingham-Studie) ist am Ende durch die Charakteristika der Probanden zu erklären: der hohe Anteil an HFpEF-Probanden ist auf die Tertiärstruktur des universitären Herzzentrums zurückzuführen, die geprägt ist von multimorbiden Patienten. Die niedrige Frauenquote bei HFpEF kann zum einen durch regionale Unterschiede, jedoch insbesondere durch den Ausschluss von Biomarkern (NT-proBNP) in der AFHRI Kohorte erklärt werden: Milde HFpEF Verläufe, die häufig bei Frauen vorkommen, sind hierdurch deutlich schwerer zu detektieren. Dies zeigt erneut die Notwendigkeit zukünftiger populationsbasierter Studien zur Validierung der Daten.

In der AFHRI-Kohorte zeigten HFrEF- und HFmrEF-Patienten eine deutlich höhere Angina pectoris-Prävalenz (52,1 % bzw. 55 % vs. 39,6 % bei HFpEF) und korrespondierend eine höhere KHK-Prävalenz (76,7 % bzw. 71,1 % vs. 50,4 %). Damit bestätigt sich der enge Zusammenhang zwischen eingeschränkter LVEF, ischämischer Genese und pectanginösen Beschwerden. Diese Beobachtung deckt sich mit Befunden anderer Studien: Mentz et al. fanden bei HFpEF-Patienten eine Angina pectoris-Prävalenz von 40 % (Mentz et al. 2014a), während Shahim et al. in einem europäischen Register höhere KHK-Raten bei HFrEF/HFmrEF gegenüber HFpEF nachweisen konnten (Shahim et al. 2023).

Betrachtet man die Prävalenz von Vorhofflimmern in der AFHRI-Kohorte (HFpEF 47,9 %, HFmrEF 40,9 %, HFrEF 47,9 %), zeigen sich vergleichbare Befunde in der Swedish Heart Failure Registry: Sartipy et al. beobachteten bei 41446 Patienten mit Herzinsuffizienz eine Prävalenz von AF mit 65 % bei HFpEF, 60 % HFmrEF und 53 % bei HFrEF-Patienten (Sartipy et al. 2017). In allen HF-Subtypen war AF mit einer erhöhten Gesamtmortalität (HFpEF: HR1,11; HFmrEF: HR1,22; HFrEF: HR1,17), einem höheren Risiko für Hospitalisierung

aufgrund Herzinsuffizienz oder Tod (HFpEF: HR1,17; HFmrEF: HR1,29; HFrEF: HR1,15) sowie einem gesteigerten Risiko für Schlaganfall/TIA oder Tod (HFpEF: HR1,15; HFmrEF: HR1,23; HFrEF: HR1,19) vergesellschaftet. In der AFHRI-Kohorte zeigte sich ebenfalls, dass AF mit einer erhöhten Mortalität verknüpft war, insbesondere in der HFrEF-Kohorte. Bei einer zunehmend alternden Bevölkerung und einem zu erwartenden Anstieg der HFpEF-Patienten wird folglich auch die Anzahl an AF-Patienten zunehmen, entsprechend gewinnt die frühzeitige Erkennung von AF sowie die Einleitung einer leitliniengerechten antithrombotischen und antiarrhythmischen Therapie weiter an Bedeutung.

Blickt man abschließend auf die therapeutischen, insbesondere die medikamentösen Fortschritte, so zeigt eine Vielzahl an Metaanalysen der letzten Jahre eine deutliche Reduktion an kardiovaskulärem Tod oder HF-bedingter Hospitalisierung. Zu nennen ist hier beispielsweise die PARADIGM HF Studie, welche mit der Gabe von Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril eine 21%ige Reduktion einer HF-Hospitalisierung sowie eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität belegen konnte (HR 0,80; 95 % CI 0,73–0,87; $p < 0,001$) (McMurray et al. 2014). SGLT-2-Inhibitoren stellen eine weitere etablierte Substanzklasse in der Herzinsuffizienz-Therapie dar. In der DAPA-HF konnte Dapagliflozin das Risiko für einen kardiovaskulären Tod oder HF-Hospitalisierung um 25 % senken (HR 0,75; 95 % CI 0,65–0,85; $p < 0,001$) (McMurray et al. 2019), ähnliche Ergebnisse konnte Empagliflozin in der EMPEROR-Reduced Studie nachweisen (HR 0,75; 95 %; CI 0,65–0,86; $p < 0,001$) (Packer et al. 2020). In der AFHRI-Kohorte konnten eben genannte Substanzklassen in der Routinetherapie noch kaum eingesetzt werden, da der Beobachtungszeitraum noch vor der breiten Implementierung dieser Medikamente lag. Dies erklärt möglicherweise auch, warum die Mortalitätsraten besonders in der HFrEF-Kohorte vergleichsweise hoch ausfielen.

In der AFHRI-Kohorte erfolgte zwar keine gesonderte Analyse von HFimpEF-Probanden, jedoch ist angesichts der langen Nachbeobachtungszeit und der aus großen Kohortenstudien (z.B. CHART-2) bekannten Dynamik der EF-Verläufe anzunehmen, dass auch in der AFHRI-Studie ein Anteil von Probanden mit im Verlauf verbesserter EF-Subtypisierung enthalten war. Dies könnte letztlich auch eine Erklärung für die prognostische Heterogenität innerhalb der HFmrEF darstellen.

Zusammenfassend belegen die AFHRI-Daten in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur und auch der ESC-Leitlinie von 2023, dass HFmrEF-Patienten prognostisch zwischen HFpEF und HFrEF einzuordnen sind. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu

berücksichtigen, dass der hohe HFpEF-Anteil und die spezifische Patientenselektion im universitären Setting die Zusammensetzung der Kohorten beeinflussen. Entsprechend ergibt sich die Notwendigkeit, die Generalisierbarkeit der Ergebnisse in zukünftigen populationsbasierten Studien weiter zu prüfen.

4.3 Limitationen

Die HF-Subtypisierung orientierte sich primär an den ESC-Leitlinien (LVEF \geq 50 % = HFpEF, 41–49 % = HFmrEF, \leq 40 % = HFrEF) und ergänzte für HFpEF den einmaligen NT-proBNP-Cutoff von >125 pg/ml. Im Gegensatz zur ESC-Empfehlung wurden jedoch echokardiographische Nachweise struktureller Auffälligkeiten (LVH, LAE) sowie die Bewertung der diastolischen Dysfunktion in der aktuellen Analyse nicht systematisch angewandt. Der niedrige Frauenanteil in der HFpEF-Subkohorte könnte durch das vergleichsweise insgesamt jüngere Alter der weiblichen Probanden bedingt sein. Vergleichbare Studien wie die PARAGON-HF-Studie zeigen beispielsweise, dass der Frauenanteil bei HFpEF Patienten in der Regel bei über 50 % lag (Solomon et al. 2018). Da HFpEF typischerweise bei älteren Personen auftritt, war eine Diagnose in der jüngeren weiblichen Subgruppe entsprechend seltener zu erwarten was letztlich die Notwendigkeit geschlechtsspezifischer Biomarker- und Echoparameter-Erhebungen in zukünftigen Studien unterstreicht.

Betrachtet man die HF-Subgruppenverteilung so dominiert die HFpEF 70 %, HFmrEF und HFrEF wiesen mit jeweils 15 % eine deutliche geringe Fallzahl auf, was die statistische Aussagekraft und insbesondere die valide Interpretation der erfolgten Assoziationsanalysen der HF-Subtypen einschränkt.

In den erfolgten Assoziationsanalysen für Mortalität wurde ausschließlich die Gesamtmortalität herangezogen, zwischen kardiovaskulärem und nicht-kardiovaskulärer Todesursache wurde entsprechend nicht unterschieden aufgrund zu geringer statistischer Power. Folglich sind Rückschlüsse auf die HF-Subtyp-spezifischen Mortalitätsmuster nur eingeschränkt möglich, welche beispielsweise für Therapieempfehlungen notwendig wären. Erschwerend für den Vergleich der Gesamtmortalität ist, dass die AFHRI-Probanden an einem universitären Herzzentrum mit leitliniengerechter Therapie und hochspezialisierter Diagnostik betreut wurden, während z.B. die Studien in der Metaanalyse von Liang et al. Patienten aus Primär und Sekundärversorgung mit uneinheitlicher Nachsorge einschließen – ein Umstand, der die

deutlich niedrigere HFpEF-Sterblichkeit im AFHRI-Follow-up zumindest teilweise erklärt (Liang et al. 2022).

Die initiale Datenerfassung während des Studieneinschlusses erfolgte einerseits durch das gemeinsame Ausfüllen des Fragebogens mit den Probanden, hiernach wurde zusätzlich ein erneuter Bogen nach Durchsicht der Patientenakte vorgenommen. Bei Kodierungs- und/oder ärztlichen Dokumentationsfehlern in der Akte können relevante Diagnosen bzw. Komorbiditäten fehlen, was zu einem Ausschluss oder einer falschen Eingruppierung des Probanden führen kann.

Eine weitere Limitation besteht im Fehlen einer Medikamentenanalyse. Da sich die Leitlinien im Verlauf des 10-jährigen Follow-ups deutlich verändert und die Medikation verbessert haben, könnte dies die Prognose von HF-Patienten maßgeblich beeinflusst haben. Trotz der genannten Einschränkungen zeigten sich die Ergebnisse der Analysen, insbesondere bei den Mortalitätsraten zwischen HFpEF und HFrEF als robust: begründet wird dies durch den stabilen HR-Werten zwischen 0,28 und 0,32 in mehreren Sensitivitätsanalysen ($p < 0,01$; Abbildung 6). Blickt man nun anschließend auf die Bedeutung der monozentrischen AFHRI-Kohorte, so liefert sie trotz methodischer Einschränkungen äußerst wertvolle Einblicke in Bezug auf die prognostische Bedeutung und die Diversität der HF-Subtypen und bestätigt dabei zentrale internationale Forschungsergebnisse. Die identifizierten Limitationen können wiederum Ansätze darstellen für weitere prospektive, multizentrische Studien.

4.4 Implikationen der Ergebnisse und zukünftige Forschungsansätze

Nach Auswertung der Ergebnisse der AFHRI-Kohorte kann eine weitgehende Differenzierung der drei HF-Subtypen (besonders im Hinblick auf Komorbiditäten, Prognose und klinische Charakteristika) postuliert werden. Die multivariaten Analysen der AFHRI-Kohorte zeigten einen signifikanten Unterschied bei der 10-Jahres-Mortalität ($\text{HFrEF} > \text{HFmrEF} > \text{HFpEF}$). Das Risiko, einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen (Abbildung 9), war in der HFmrEF-Subkohorte erhöht, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei HFrEF-Patienten. Unter anderem diese Ergebnisse bestätigen eine der zentralen Thesen dieser Arbeit: die prognostisch intermediäre Position der HFmrEF.

Betrachtet man die Baseline-Charakteristika so lässt sich die klinische Heterogenität belegen: HFpEF-Probanden waren unter anderem häufiger weiblich, älter und litten vermehrt an Hypertonie und Vorhofflimmern (Tabelle 1b). Im Gegensatz hierzu waren HFrEF-Probanden

häufiger männlich, jünger und litten vermehrt an einer KHK und/oder Myokardinfarkten. Betrachtet man im Hinblick auf eben genannten Charakteristika die HFmrEF-Kohorte, so zeigt diese auch hier erneut eine intermediäre Position, jedoch insbesondere bei der Prävalenz von KHK und CABG eine Nähe zur HFrfEF-Kohorte.

Die erhobenen Befunde stimmen weitgehend mit der internationalen Studienlage überein: Unter anderem Savarese et al. in der SwedeHF-Register Studie weisen der HFmrEF eine ähnlich intermediäre Rolle zu, ebenfalls mit einer Nähe zur HFrfEF in Bezug auf eine KHK (Savarese et al. 2019). Ähnlich wie das SwedeHF-Register konnten Lyu et al. in einem chinesischem Kohortenregister nachweisen, dass HFmrEF-Probanden eine signifikant bessere 1-Jahres Überlebenschance aufwiesen im Vergleich zu HFrfEF-Probanden, wobei sich die Daten zwischen HFmrEF und HFpEF ähnelten (Lyu et al. 2019). Diese wie auch die Daten der AFHRI-Kohorte belegen die Eigenständigkeit der HFmrEF, die eine spezifische Diagnostik und Therapie rechtfertigt. Neue Therapiedaten (z.B. zu SGLT-2 Inhibitoren) sollten dabei berücksichtigt werden.

Insbesondere für HFpEF aber auch HFmrEF-Patienten ist für die Prognose eine subtypspezifische Diagnostik und folglich korrekte Eingliederung in die entsprechende HF-Entität unabdingbar. Hierzu zählen laut ESC-Leitlinie unter anderem eine standardisierte Echokardiographie, Biomarker-Bestimmung, eine ausführliche Anamnese sowie gegebenenfalls zusätzliche bildgebende Verfahren (Kardio-MRT) oder Belastungsuntersuchungen (McDonagh et al. 2021). Zur klinischen Entscheidungsfindung sollte zudem die Dynamik der EF (z.B. Übergänge zu HFimpEF) regelmäßig dokumentiert und in Analysen separat ausgewertet werden, da die EF-Veränderungen prognostische Implikationen haben. Für die HFmrEF empfiehlt sich - sofern indiziert - eine zügige interventionelle Revaskularisation sowie eine konsequente medikamentöse Sekundärprävention unter anderem mit dem Einsatz von RAS-Inhibitoren (ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern oder Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren) und Betablockern (Stolfo et al. 2023).

Außerdem ist die adäquate Therapie von relevanten Komorbiditäten (Hypertonie, Diabetes Mellitus oder Vorhofflimmern) für die Prognose der HF entscheidend (Bavishi und Patel 2020). Auch eine personalisierte medikamentöse Therapie mit beispielsweise höherer Dosierung der eben genannten Medikamente kann die Prognose einzelner Individuen verbessern. Abschließend ist die Identifikation von Hochrisiko-Patienten (unter anderem multiple

Komorbiditäten, hohe NT-proBNP-Werte, rezidivierende kardiale Dekompensationen) hervorzuheben: Hohe BNP-Werte und eine erhöhte Last an Komorbiditäten führen zu einem relevant verschlechterten HF-Outcome (Lai et al. 2019). Außerdem sollte in zukünftigen Studien verstärkt Wert auf Patienten-relevante Ergebnisse gelegt werden: Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit (z.B. gemessen mit dem KCCQ) sollten häufiger als Endpunkte in klinischen Studien integriert werden.

Zukünftig bedarf es weiterer groß angelegter, prospektiver Kohortenstudien sowie multizentrische randomisierte kontrollierte Versuche mit dem Ziel, insbesondere die Heterogenität der HFpEF jedoch auch von HFmrEF-Patienten genauer zu erfassen.

Letzteres sollte beispielsweise mit Hilfe von umfassenden Biomarker-Analysen, Gentests oder fortschrittlichen bildgebenden Verfahren erfolgen. Zukünftige Studien sollten HFpEF und HFmrEF nicht nur anhand klinischer Variablen, sondern auch mit modernen Methoden charakterisieren, wie beispielsweise mit einer Kombinationen aus microRNA-Panels (z.B. miR-21 und miR-214) und etablierten Biomarkern wie NT-proBNP und neueren Aspiranten (z.B. sST2, GDF-15) was möglicherweise eine präzisere Risikostratifizierung ermöglichen wird. Betrachtet man fortgeschrittene bildgebende Verfahren (z.B. Kardio-MRT mit T1 Mapping) so zeigen unter anderem Hao et al., dass eine mittels MRT-gestützte Strain-Analyse (Kardio-MRT T1 Mapping) eine HFpEF-Diagnose in einem vergleichsweise frühen Stadium möglich ist (Hao et al. 2024). Scores wie der HFA-PEFF-Score dienen nicht nur als diagnostisches Hilfsmittel, sondern können auch eine relevante prognostische Komponente haben, wie Sun et al. in ihrer Studie nachweisen konnten (Sun et al. 2021).

Künstliche Intelligenz (KI) sollte vermehrt zum Einsatz kommen: So können beispielsweise komplexe Risikomodelle erstellt werden, die automatisch multimodale Daten aus Laborparametern, Bildgebung und Wearables auswerten und zukünftige kardiale Dekompensationen präziser vorhersagen können (McGilvray et al. 2022). Vor dem Routineeinsatz müssen diese Algorithmen jedoch in realen elektronischen Gesundheitsakten extern validiert und auf Nachvollziehbarkeit getestet werden. Insbesondere Datenschutz, Datenqualität sowie etwaige Verzerrungen (Bias) müssen dabei zudem gezielt berücksichtigt werden.

Außerdem können KI-gesteuerte telemedizinische Überwachungsprogramme, die von geschulten Hausärzten geführt werden, sowohl die Gesamtmortalität wie auch die Hospitalisierungsrate signifikant reduzieren (Scholte et al. 2023).

Von zentraler Bedeutung bleibt der interdisziplinäre Therapieansatz, insbesondere angesichts einer zunehmend alternden und multimorbiden Gesellschaft. Gleichzeitig gilt es, den individualisierten Behandlungsansatz stärker in den Mittelpunkt zu rücken. Nur durch konsequente fachübergreifende Zusammenarbeit und personalisierte Medizin lassen sich die komplexen Gesundheitsbedürfnisse unserer Zeit angemessen adressieren und vor allem eine optimale Patientenversorgung dauerhaft sicherstellen.

Abschließend bestätigen die AFHRI-Daten die zentrale Fragestellung dieser Arbeit: Die HF-Subtypen sind klinisch differenzierbar und weisen unterschiedliche 10-Jahres-Prognosen auf ($\text{HF}_{\text{rEF}} > \text{HF}_{\text{mrEF}} > \text{HF}_{\text{pEF}}$), wobei HF_{mrEF} eine intermediäre Position zwischen HF_{pEF} und HF_{rEF} einnimmt. Aufgrund des monozentrischen Studiendesigns, der relativen Subgruppenstärke und der über die Beobachtungszeit veränderten Therapiepraktiken sollten diese Ergebnisse in multizentrischen Langzeitstudien verifiziert werden.

5. Zusammenfassung

Die monozentrische, prospektive AFHRI-Studie an einem tertiären, universitären Herzzentrum umfasste $n = 988$ Patienten mit bestätigter Herzinsuffizienz: in sehr umfassender Phänotypisierung wurden 693 Teilnehmer der HFpEF, 149 der HFmrEF und 146 der HFrEF-Subkohorte zugeordnet und bis zu 10 Jahre nachbeobachtet.

Baseline-Charakteristika, Komorbiditäten und klinische Unterschiede wurden erhoben: Für die prognostische Analyse dienten Mortalität und ein kombinierter Endpunkt (Tod oder erstmaliges Auftreten von Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt/Angina pectoris, Schlafapnoe, Schlaganfall/TIA oder KHK). HFpEF-Probanden waren im Median älter (68 Jahre) und häufiger weiblich (35 %) als HFrEF-Probanden (65 Jahre, 18% Frauen-Anteil) und hatten eine geringere Last an Komorbiditäten. HFrEF-Probanden litten deutlich häufiger an einer koronaren Herzerkrankung (76,7 %) und Diabetes mellitus (33,6 % vs. 20,1 % bei HFpEF). HFmrEF zeigte überwiegend intermediäre Charakteristika, näherte sich jedoch in mehreren klinischen Merkmalen, beispielsweise der Prävalenz von Angina pectoris und der Häufigkeit koronarer Revaskularisationen, der HFrEF an.

Im 10-Jahres-Follow-up ($n = 864$) verstarben 12,6 % der HF-Kohorte (HFrEF 25,2 %, HFpEF 9,3 %, HFmrEF 14,1 %). Mehr als die Hälfte (55,5 %) erreichte mindestens einen kombinierten Endpunkt, am häufigsten war dies bei HFmrEF der Fall (64,4 %). Multivariate Cox-Regressionen (adjustiert für Alter und Geschlecht) identifizierten den HF-Subtyp als unabhängigen Prädiktor für die 10-Jahres-Sterblichkeit ($p < 0,001$). HFpEF-Patienten hatten im Vergleich zu HFmrEF ein signifikant niedrigeres Sterberisiko (HR 0,28; $p < 0,001$), der direkte Vergleich HFpEF vs. HFmrEF ergab HR 0,50 ($p = 0,007$).

Die Ergebnisse der AFHRI-Studie belegen die ausgeprägte Heterogenität der Herzinsuffizienz. HFpEF ist mit der günstigsten Prognose verbunden, während HFrEF die höchste Krankheitslast und Sterblichkeit aufweist. HFmrEF nimmt eine intermediäre Stellung ein, zeigt jedoch viele klinische Gemeinsamkeiten mit HFrEF.

Eine präzise HF-Subtypisierung sowie eine darauf abgestimmte, leitliniengerechte Diagnostik und Therapie sind unerlässlich, um durch individualisierte Behandlungsstrategien und ein gezieltes Management relevanter Komorbiditäten die Versorgung von HF-Patienten nachhaltig zu verbessern. Die vorliegenden Ergebnisse sollten in multizentrischen, populationsbasierten Studien weiter validiert werden.

Summary

The mono-centric, prospective AFHRI study at a tertiary university heart centre included $n = 988$ patients with confirmed heart failure: after careful phenotyping, 693 were assigned to the HFpEF subcohort, 149 to HFmrEF and 146 to HFrEF, and were followed for up to ten years. Baseline characteristics, comorbidities and clinical differences were recorded: prognostic analyses used all-cause mortality and a composite endpoint (death or first occurrence of heart failure, atrial fibrillation, myocardial infarction/angina pectoris, sleep apnoea, stroke/TIA, or coronary artery disease).

HFpEF participants were older (median 68 years) and more often female (35%) than HFrEF participants (median 65 years: 18% female) and exhibited a lower overall comorbidity burden. HFrEF patients had a markedly higher prevalence of coronary artery disease (76.7%) and diabetes mellitus (33.6 % vs. 20.1% in HFpEF). HFmrEF predominantly exhibited intermediate characteristics, but in several clinical features - such as the prevalence of angina pectoris and the rate of coronary revascularisation - it resembled HFrEF.

At ten-year follow-up ($n = 864$), overall mortality was 12.6% (HFrEF 25.2%, HFmrEF 14.1%, HFpEF 9.3%). More than half of the cohort (55.5%) experienced at least one component of the composite endpoint: this was most frequent in the HFmrEF subgroup (64.4%).

Multivariable Cox regression analyses adjusted for age and sex identified HF subtype as an independent predictor of ten-year mortality ($p < 0.001$). HFpEF patients had a significantly lower risk of death compared with HFmrEF (HR 0.28; $p < 0.001$), the direct comparison HFpEF versus HFmrEF yielded HR 0.50 ($p = 0.007$).

The AFHRI results demonstrate the pronounced heterogeneity of heart failure: HFpEF is associated with the most favourable prognosis, HFrEF with the greatest disease burden and mortality, and HFmrEF occupies an intermediate prognostic position while sharing multiple clinical features with HFrEF. Accurate HF subtyping together with guideline-directed, entity-specific diagnostics and therapies is essential to improve care for HF patients through individualised treatment strategies and targeted comorbidity management. These results should be further validated in multicentre and population-based studies.

6. Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACB | Aortokoronare Bypass-Operation |
| ACS | Akutes Koronarsyndrom |
| AF | Atrial fibrillation (Vorhofflimmern) |
| AFHRI | Atrial fibrillation in high risk individuals |
| ARVC | Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie) |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CABG | Coronary artery bypass grafting (Koronararterien-Bypass-Operation) |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| CI | Confidence interval (Konfidenzintervall) |
| CKD | Chronic kidney disease (Chronische Nierenerkrankung) |
| EF | Ejection fraction (Ejektionsfraktion) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESC | European society of cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie) |
| Hb | Hämoglobin |
| HF | Heart failure (Herzinsuffizienz) |
| HFimpEF | Heart failure with improved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit verbesserter Ejektionsfraktion) |
| HFmrEF | Heart failure with mildly-reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion) |
| HFpEF | Heart failure with preserved ejection fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) |
| HFrfEF | Heart failure with reduced ejection fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion) |
| HR | Hazard ratio |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LA | Left atrium (linker Vorhof) |
| LAE | Left atrial enlargement (Vorhof-Dilatation) |

| | |
|---------------|--|
| LV | Left ventricle (linker Ventrikel) |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) |
| LVH | Left ventricular hypertrophy (linksventrikuläre Hypertrophie) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| No-HF Kohorte | Kohorte ohne Herzinsuffizienz |
| OSA | Obstructive sleep apnea (obstruktive Schlafapnoe) |
| pAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention) |
| RA | Right atrium (rechter Vorhof) |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RV | Right ventricle (rechter Ventrikel) |
| SE | Standard error (Standardfehler) |
| SNS | Sympathetic nervous system (Sympathisches Nervensystem) |
| SOP | Standardvorgehensweise |
| ST2 | Suppression of tumorigenicity 2 (lösliches ST2-Protein) |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| Z.n. | Zustand nach |

6.2 Literaturverzeichnis

1. Altaie S, Khalife W (2018): The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 5, 1008–1016
2. Angermann CE, Sehner S, Faller H, Güder G, Morbach C, Frantz S, Wegscheider K, Ertl G, Störk ST (2023): Longer-Term Effects of Remote Patient Management Following Hospital Discharge After Acute Systolic Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 11, 191–206
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner–La Rocca H-P, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, et al. (2021): Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385, 1451–1461
4. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi D, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, et al. (2017): Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *European J of Heart Fail* 19, 201–208
5. Bavishi A, Patel RB (2020): Addressing Comorbidities in Heart Failure. *Heart Failure Clinics* 16, 441–456
6. Beltrami M, Milli M, Dei LL, Palazzuoli A (2022): The Treatment of Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: Doubts and New Developments from the Last ESC Guidelines. *JCM* 11, 2243
7. Bieber M, Werner RA, Tanai E, Hofmann U, Higuchi T, Schuh K, Heuschmann PU, Frantz S, Ritter O, Kraft P, Kleinschnitz C (2017): Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity. *Annals of Neurology* 82, 729–743
8. Bunniger M: Kardiale Ultraschall-Elastographie zur Bestimmung der linksventrikulären Wandspannung vor und nach transfemoralem Aortenklappenersatz. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin 2018

9. Coles AH, Fisher K, Darling C, Yarzebski J, McManus DD, Gore JM, Lessard D, Goldberg RJ (2014): Long-Term Survival for Patients With Acute Decompensated Heart Failure According to Ejection Fraction Findings. *The American Journal of Cardiology* 114, 862–868
10. Deng Y, Zhang J, Ling J, Hu Q, Song T, Xu Y, Liu M, Wu Y, Mei K, Chen J, et al. (2024): Sex differences in mortality and hospitalization in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Cardiovasc Med* 10, 1257335
11. Hagiwara H, Okamoto T, Homma Y, Katano R, Morimoto J, Komoriyama H, Kato Y, Anzai T (2024): LONG-TERM PROGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS FOLLOWING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AMONG PATIENTS WITH PRESERVED, MILDLY REDUCED OR REDUCED EJECTION FRACTION. *Journal of the American College of Cardiology* 83, 1251
12. Hao Y, Zhang R, Chen L, Fan G, Liu B, Jiang K, Zhu Y, Zhang M, Guo J (2024): Distinguishing heart failure subtypes: the diagnostic power of different cardiac magnetic resonance imaging parameters. *Front Cardiovasc Med* 11, 1291735
13. Hartupee J, Mann DL (2017): Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 14, 30–38
14. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. (2022): 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145
15. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A, Alexanian C, Januzzi

- JL (2019): Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Failure* 6, 784–792
16. Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, Filippatos G, Ruschitzka F, Hage C, Drożdż J, et al. (2022): A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction – insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *European J of Heart Fail* 24, 335–350
 17. Kenchaiah S, Benjamin EJ, Vasani RS (2002): Obesity and the Risk of Heart Failure.
 18. Kim S-E, Yoo B-S (2023): Treatment Strategies of Improving Quality of Care in Patients With Heart Failure. *Korean Circ J* 53, 294
 19. Kitai T, Miyakoshi C, Morimoto T, Yaku H, Murai R, Kaji S, Furukawa Y, Inuzuka Y, Nagao K, Tamaki Y, et al. (2020): Mode of Death Among Japanese Adults With Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Netw Open* 3, e204296
 20. Klajda MD, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH (2020): Diabetes Mellitus Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings* 95, 124–133
 21. Lai M-Y, Kan W-C, Huang Y-T, Chen J, Shiao C-C (2019): The Predictivity of N-Terminal Pro b-Type Natriuretic Peptide for All-Cause Mortality in Various Follow-Up Periods among Heart Failure Patients. *JCM* 8, 357
 22. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD, Ong HY, Jaufeerally F, Ng TP, Cameron VA, et al. (2018): Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *European Heart Journal* 39, 1770–1780

23. Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA, Birner C (2017): Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 11, 183–192
24. Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, Wu J-R (2015): Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Fail Rev* 20, 643–653
25. Li P, Zhao H, Zhang J, Ning Y, Tu Y, Xu D, Zeng Q (2021): Similarities and Differences Between HFmrEF and HFpEF. *Front Cardiovasc Med* 8, 678614
26. Liang M, Bian B, Yang Q (2022): Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology* 45, 5–17
27. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002): Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068–3072
28. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, et al. (2018): Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European J of Heart Fail* 20, 1230–1239
29. Lv Y, Cao X, Yu K, Pu J, Tang Z, Wei N, Wang J, Liu F, Li S (2024): Gender differences in all-cause and cardiovascular mortality among US adults: from NHANES 2005–2018. *Front Cardiovasc Med* 11, 1283132
30. Lyu S, Yu L, Tan H, Liu S, Liu X, Guo X, Zhu J (2019): Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China. *BMC Cardiovasc Disord* 19, 209

31. Mansur A, Del Carlo CH, Avakian SD, Nascimento GB, Machado GS, Pereira-Barreto AC (2024): Influence of persistent atrial fibrillation on the prognosis of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in women and men. *European Heart Journal* 45, ehae666.3080

32. Martina Rabenberg, Dr. Livia Ryl (2012): Demografische Alterung und Folgen für das Gesundheitswesen. Robert-Koch Institut

33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 42, 3599–3726

34. McGilvray MMO, Heaton J, Guo A, Masood MF, Cupps BP, Damiano M, Pasque MK, Foraker R (2022): Electronic Health Record-Based Deep Learning Prediction of Death or Severe Decompensation in Heart Failure Patients. *JACC: Heart Failure* 10, 637–647

35. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR (2014): Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 371, 993–1004

36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, et al. (2019): Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381, 1995–2008

37. Mentz RJ, Broderick S, Shaw LK, Fiuzat M, O’Connor CM (2014a): Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 251–258

38. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, et al. (2014b): Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American*

39. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL (2020): Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 324, 488
40. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A (2008): Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 10, 165–193
41. Naing P, Forrester D, Kangaharan N, Muthumala A, Myint SM, Playford D (2019): Heart failure with preserved ejection fraction: A growing global epidemic. *Aust J Gen Pract* 48, 465–471
42. Nair A, Tuan LQ, Jones-Lewis N, Raja DC, Shroff J, Pathak RK (2024): Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction—A Phenotype Waiting to Be Explored. *JCDD* 11, 148
43. Neder JA, Phillips DB, O’Donnell DE, Dempsey JA (2022): Excess ventilation and exertional dyspnoea in heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 60, 2200144
44. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, et al. (2006): EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal* 27, 2725–2736
45. Nolte CH, von Rennenberg R, Litmeier S, Leistner DM, Szabo K, Baumann S, Mengel A, Michalski D, Siepmann T, Blankenberg S, et al. (2024): Type 1 Myocardial Infarction in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurology* 81, 703–711
46. Oommen SG, Man RK, Talluri K, Nizam M, Kohir T, Aviles MA, Nino M, Jaisankar

- LG, Jaura J, Wannakuwatta RA, et al. (2024): Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Prevalence, Predictors, and Guideline-Directed Medical Therapy. *Cureus*
47. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, et al. (2020): Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383, 1413–1424
 48. Pastena P, Frye JT, Ho C, Goldschmidt ME, Kalogeropoulos AP (2023): Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options. *Heart Fail Rev* 29, 287–299
 49. Paulus WJ, Tschöpe C (2013): A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 263–271
 50. Piccirillo G, Moscucci F, Sciomer S, Magri D (2023): Chronic Heart Failure Management: Monitoring Patients and Intercepting Exacerbations. *Rev Cardiovasc Med* 24, 208
 51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
 52. Salem K, ElKhateeb O (2017): Gender-adjusted and age-adjusted economic inpatient burden of congestive heart failure: cost and disability-adjusted life-year analysis: Cost and disability-adjusted life-year analysis of congestive heart failure. *ESC Heart Failure* 4, 259–265
 53. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH (2017): Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 5,

54. Savarese G, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Lund LH, Division of Cardiology, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Department of Cardiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden (2017): Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 03, 7
55. Savarese G, Vasko P, Jonsson Å, Edner M, Dahlström U, Lund LH (2019): The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Upsala Journal of Medical Sciences* 124, 65–69
56. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH (2022): Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 19, 100–116
57. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, De Boer RA, Van Der Boon RMA, Brugts JJ (2023): Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal* 44, 2911–2926
58. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH (2023): Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev* 9, e11
59. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV (2020): Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells* 9, 242
60. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, Shi VC, Gong J, Anavekar N, Anker SD, Arango JL, Arenas JL, Atar D, et al. (2018): Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ: Heart Failure* 11, e004962

61. Stolfo D, Lund LH, Sinagra G, Lindberg F, Dahlström U, Rosano G, Savarese G (2023): Heart failure pharmacological treatments and outcomes in heart failure with mildly reduced ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 9, 526–535
62. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S (2017): Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 106, 913–922
63. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, Lang CC, Metra M, Ng LL, et al. (2018): Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology* 271, 132–139
64. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, Ricceri F, d’Errico A, Barros H, Bochud M, et al. (2017): Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. *The Lancet* 389, 1229–1237
65. Sun Y, Si J, Li J, Dai M, King E, Zhang X, Zhang Y, Xia Y, Tse G, Liu Y (2021): Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 8, 656536
66. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ, O’Connor CM, Metra M, Dittrich HC, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison B, et al. (2017): Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 5, 507–517
67. Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, Metra M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. (2018): Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 72, 1081–1090

68. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, et al. (2017): Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART -2 Study. *European J of Heart Fail* 19, 1258–1269
69. van Empel V, Brunner-La Rocca H-P (2015): Inflammation in HFpEF: Key or circumstantial? *International Journal of Cardiology* 189, 259–263
70. van Heerebeek L, Paulus WJ (2016): Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J* 24, 227–236
71. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, Braun OÖ, Savarese G, Dahlström U, Lund LH (2017): Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ: Heart Failure* 10, e003875
72. Webb J, Draper J, Fovargue L, Sieniewicz B, Gould J, Claridge S, Barton C, Smith S, Tondel K, Rajani R, et al. (2018): Is heart failure with mid range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group? *IJC Heart & Vasculature* 21, 1–6
73. Yang M, Kondo T, Adamson C, Butt JH, Abraham WT, Desai AS, Jering KS, Køber L, Kosiborod MN, Packer M, et al. (2023): Impact of comorbidities on health status measured using the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *European J of Heart Fail* 25, 1606–1618
74. Zhou Q, Li P, Zhao H, Xu X, Li S, Zhao J, Xu D, Zeng Q (2021): Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage? *Front Cardiovasc Med* 8, 678121

6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Risikofaktoren zur Entstehung einer HFpEF, besonders im Hinblick auf entzündliche Prozesse im Körper (eigene Grafik, modifiziert nach van Empel und Brunner-La Rocca 2015).
- Abb. 2: Pathophysiologische Mechanismen der Herzinsuffizienz, die HFmrEF als intermediäre Form zwischen HFrEF und HFpEF im Hinblick auf gemeinsame Risikofaktoren, spezifische Biomarker, myokardiale Fibrose sowie das Fortschreiten zu Symptomen einer Herzinsuffizienz durch neurohumorale Aktivierung, reduziertes Herzzeitvolumen sowie negativem Remodelling (Nair et al. 2024, veröffentlicht unter CC BY 4.0).
- Abb. 3: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und bei Patienten mit Herzinsuffizienz.
- Abb. 4: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit mäßig reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 5: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit gering reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 6: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 7: 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.

- Abb. 8:** 10-Jahres-Überlebensrate für kombinierte Endpunkte, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und mit Herzinsuffizienz.
- Abb. 9:** 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 10:** 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 11:** 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.
- Abb. 12:** 10-Jahres-Überlebensrate für die Gesamtmortalität, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit gering reduzierter Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.

6.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1a: Baseline-Charakteristika der AFHRI-Kohorte

Tab. 1b: Baseline-Charakteristika der Herzinsuffizienz-Kohorte (siehe Anhang)

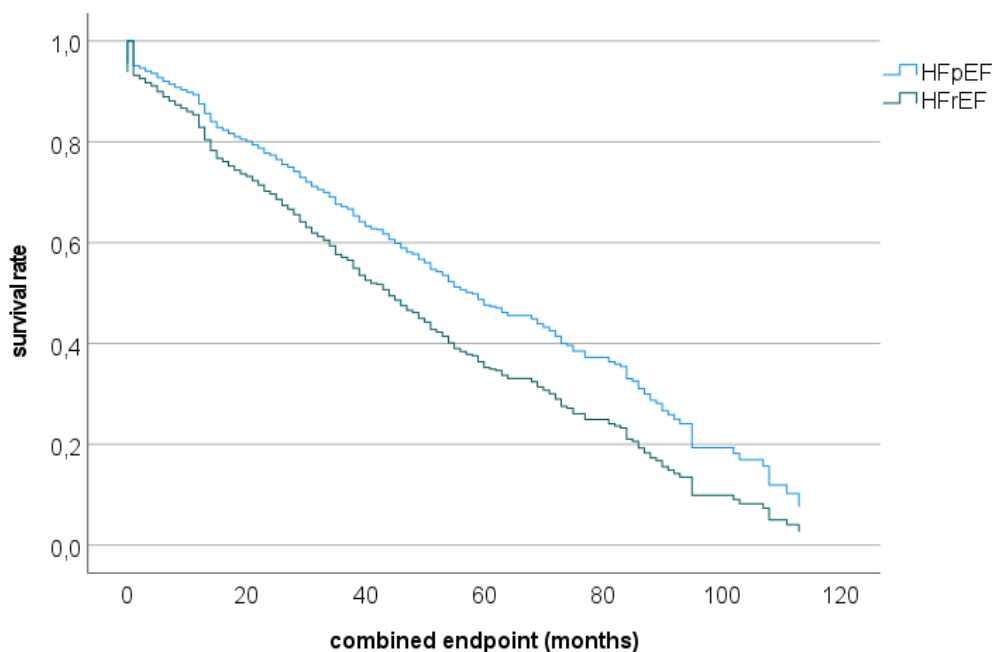
Tab. 2: Follow-up-Charakteristika der HF-Kohorte (siehe Anhang)

7. Anlagen

7.1 Weitere Abbildungen und Tabellen

Im Folgenden sind Abbildungen und Tabellen aufgeführt, welche nicht bereits im Ergebnisteil gezeigt wurden.

Abbildung 11: 10-Jahres-Überlebensrate für den kombinierten Endpunkt, alters- und geschlechtsadjustiert, bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion und mit reduzierter Ejektionsfraktion.



Gesamtmodell: Log Likelihood: 4780.3; $\text{Chi}^2= 48.7$; $\text{df} = 3$; $\text{p-Wert} = <0.001$.

| Variablen | Beta | SE | Wald | df | p- Wert | HR | 95% CI | |
|-------------------|--------|-------|--------|----|------------------|-------|--------|-------|
| | | | | | | | Low | Up |
| Geschlecht | 0.016 | 0.108 | 0.021 | 1 | 0.885 | 1.016 | 0.823 | 1.254 |
| Alter | 0.033 | 0.005 | 43.204 | 1 | <0.001 | 1.033 | 1.023 | 1.044 |
| HF Status | -0.342 | 0.126 | 7.304 | 1 | 0.007 | 0.711 | 0.555 | 0.910 |

Kombinierter Endpunkt: Gesamt mortalität, Herzinsuffizienz, Schlafapnoe, Vorhofflimmern, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt/Angina pectoris, koronare Herzkrankheit.

Tabelle 1b: Baseline-Charakteristika der Herzinsuffizienz-Kohorte

| Variable | N missings, (%) | HF Gesamtkohorte | HFpEF | HFmrEF | HFrEF | Test Statistik | p-wert |
|--|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| N, (%) | | 988 (100.0) | 693 (70.1) | 149 (15,1) | 146 (14,8) | | |
| <u>Risikofaktoren</u> | | | | | | | |
| Alter, Jahre | - | 67.4 | 68.0 (60.1, 74.6) | 65.9 (55.5, 72.3) | 65.1 (57.6, 71.9) | 0.098 ^b | 0.391 |
| Frauen, N (%) | - | 299 (30.3) | 242 (34.9) | 31 (20.8) | 26 (17.8) | 0.156 ^a | <0.001 |
| Body mass index, kg/m ² | - | 27.1 (24.3, 30.1) | 26.6 (24.2, 29.6) | 27.7 (25.0, 31.7) | 27.6 (24.7, 31.1) | 0.129 ^b | 0.229 |
| Aktive Raucher, N (%) | | 170 (17.2) | 103 (14.9) | 33 (22.1) | 34 (23.3) | 0.110 ^a | 0.063 |
| Ex-Raucher, N (%) | - | 463 (47.0) | 325 (47.0) | 74 (49.7) | 64 (43.8) | | |
| Hochschulbildung (Gymnasium, Hochschule und hohes Gehalt), N (%) | 16 (1.6) | 327 (33.5) | 248 (36.3) | 40 (26.8) | 39 (26.7) | 0.087 ^a | 0.026 |
| Tagesmüdigkeit, N (%) | - | 381 (38.6) | 271 (39.1) | 56 (37.6) | 54 (37.0) | 0.017 ^a | 0.861 |
| <u>Vorerkrankung</u> | | | | | | | |
| Diabetes Mellitus, N (%) | - | 225 (22.8) | 139 (20.1) | 37 (24.8) | 49 (33.6) | 0.114 ^a | 0.002 |
| Vorhofflimmern, N (%) | - | 463 (46.9) | 332(47.9) | 61 (40.9) | 70 (47.9) | 0.050 | 0.291 |
| Dyslipidämie, N (%) | - | 567 (57.4) | 380 (54.8) | 90 (60.4) | 97 (66.4) | 0.086 ^a | 0.026 |
| Renal dysfunction, N (%) | - | 128 (13.0) | 72 (10.4) | 19 (12.8) | 37 (25.3) | 0.156 ^a | <0.001 |
| Schlafbezogene Atmungsstörungen, N (%) | - | 485 (49.1) | 358 (48.3) | 78 (52.3) | 72 (49.3) | 0.028 | 0.673 |
| Lungenerkrankung, N (%) | - | 169 (17.1) | 91 (13.1) | 37 (24.8) | 41 (28.1) | 0.163 ^a | <0.001 |
| Myokardinfarkt, N (%) | - | 457 (46.3) | 299 (43.1) | 82 (55.0) | 76 (52.1) | 0.097 ^a | 0.010 |
| Hypertonie, N (%) | - | 787 (79.7) | 548 (79.1) | 121 (81.2) | 118 (80.8) | 0.022 ^a | 0.784 |
| Koronare Herzkrankheit, N (%) | - | 567 (57.4) | 349 (50.4) | 106 (71.1) | 112 (76.7) | 0.220 ^a | <0.001 |
| Schlaganfall/TIA, N (%) | - | 162 (16.4) | 109 (15.7) | 26 (17.4) | 27 (18.5) | 0.029 ^a | 0.666 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), N (%) | - | 88 (8.9) | 66 (9.5) | 7 (4.7) | 15 (10.3) | 0.063 ^a | 0.141 |

| Variable | N missings, (%) | HF Gesamtkohorte | HFpEF | HFmrEF | HFrEF | Test Statistik | p-wert |
|--|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------|----------------|
| Koronare Bypass-Operation (CABG), N (%) | - | 280 (28.3) | 161 (23.2) | 61 (40.9) | 58 (39.7) | 0.176 ^a | < 0.001 |
| Perkutane Koronarintervention (PCI), N (%) | - | 793 (80.3) | 524 (75.6) | 133 (89.3) | 136 (93.2) | 0.181 ^a | < 0.001 |
| PCI mit Stenting, N (%) | - | 300 (30.4) | 180 (26.0) | 61 (40.9) | 59 (40.4) | 0.146 ^a | < 0.001 |
| Karotis - Stenting (CAS) | - | 16 (1.6) | 13 (1.9) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0.034 ^a | 0.560 |
| Schrittmacher, N (%) | - | 52 (5.3) | 31 (4.5) | 5 (3.4) | 16 (11.0) | 0.108 ^a | 0.003 |
| <u>Klinische Parameter</u> | | | | | | | |
| Dyspnoe N (%) | - | 514 (52.0) | 332 (47.9) | 88 (59.1) | 94 (64.4) | 0.130 ^a | <0.001 |
| Periphere Ödeme, N (%) | - | 257 (26.1) | | | | 0.059 | 0.183 |
| Angina pectoris, N (%) | - | 457 (46.3) | 299 (43.1) | 82 (55.0) | 67 (52.1) | 0.097 ^a | 0.010 |
| Fatigue/eingeschränkte Leistungsfähigkeit, N (%) | - | 56 (5.7) | 37 (5.3) | 14 (9.4) | 5 (3.4) | 0.113 ^a | 0.690 |
| Palpitationen, N (%) | - | 401 (40.6) | 292 (42.1) | 54 (36.2) | 55 (37.7) | 0.049^a | 0.306 |
| Vorübergehender Bewusstseinsverlust (TLC), N (%) | - | 93 (9.4) | 57 (8.2) | 17 (11.4) | 19 (13.0) | 0.064 ^a | 0.131 |
| Systolischer Blutdruck, mmHg, N (%) | 15 (1.5) | 134 (120, 145) | 136 (122, 148) | 130 (120, 145) | 123 (110, 140) | 0.191 ^b | < 0.001 |
| Diastolischer Blutdruck, mmHg, N (%) | 14 (1.4) | 80 (70, 85) | 80 (70, 85) | 79 (70, 81) | 75 (67, 82) | 0.114 ^b | 0.256 |
| Herzfrequenz N (%) | 19 (1.9) | 68 (61, 78) | 68 (61, 78) | 65 (60, 72) | 70 (62, 79) | 0.363 ^b | 0.993 |

Hinweis: Daten werden als Prozentsätze für kategoriale Variablen und als Median (1. Quartil, 3. Quartil) für kontinuierliche Variablen dargestellt. Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) sind entsprechend hervorgehoben. TIA, transitorische ischämische Attacke.

^a Korrelationskoeffizient Phi für HFpEF vs HFmrEF vs HFrEF

^b Korrelationskoeffizient Pearson für HFpEF vs HFmrEF vs HFrEF

Tabelle 2: Follow-up-Charakteristika der HF-Kohorte

| Variable | N missings overall | Gesamt-kohorte | HF | HFpEF | HFmrEF | HFrEF |
|--|--------------------|----------------|------------|------------|-----------|-----------|
| N(mean) | 214 | 1580 | 864 | 624 | 126 | 113 |
| Gesamt mortalität N (%) | 180 (10.1) | 150 (8.4) | 113 (12.6) | 59 (9.3) | 21 (14.1) | 32 (25.2) |
| Herzinsuffizienz N (%) | 223 (12.5) | 128 (7.2) | 96 (11.1) | 67 (10.7) | 16 (12.7) | 11 (9.7) |
| Herzinsuffizienz, die innerhalb der letzten 12 Monate behandelt wurde 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, 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) |
| Coronary heart disease, N (%) | 222 (12.5) | 32 (1.8) | 19 (2.2) | 14 (2.2) | 3 (2.4) | 2 (1.4) |
| Kombinierte Endpunkte (Gesamt mortalität, 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) |

Hinweis: Daten werden als Anzahl und Prozentsätze für kategoriale Variablen dargestellt. TIA, transitorische ischämische Attacke.

7.2 Patientenfragebögen

Neben einem Baseline-Fragebogen, welcher zum Studieneinschluss durch einen erfahrenen Studienassistenten mit den Probanden ausgefüllt wurde, wurde im weiteren Verlauf ein ähnlicher Fragebogen von einem Studienassistenten ausgefüllt, nun allerdings nach den Angaben der elektronischen Patientenakte aus dem Soarian. Zudem erhielten die Patientin in jährlichen Abständen einen Follow-up Fragebogen. Hier ein Auszug relevanter 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/Atenaussetzer während des Schlafens (Schlaf-Apnoe-syndrom)

8. Erklärung des Eigenanteils

Meine Beteiligung an der AFHRI-Studie erstreckte sich über ein komplettes Kalenderjahr in Vollzeit Beschäftigung (Dezember 2020 bis Dezember 2021) und bildete die Grundlage für die vorliegende Promotion. Meine Aufgabe war es zunächst adäquate Probanden zu rekrutieren. Daraufhin führte ich das initiale Screening sowie das strukturierte Baseline-Anamnese Interview anhand eines Fragebogens durch und erfasste umfassende klinische Daten. Mittels des klinischen Informationssystems (Soarian Clinical) extrahierte ich gezielt relevante Komorbidität, echokardiographische Parameter sowie elektrokardiographische Befunde aus den elektronischen Patientenakten.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Gewinnung und Aufarbeitung von Biomaterialien gemäß SOP: Blutproben wurden zentrifugiert, aliquotiert und kryokonserviert. Urin- und Stuhlproben wurden ebenfalls standardisiert aufbereitet. Zusätzlich unterstützte ich die Probengewinnung aus dem Mundraum in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Zahnmedizinischen Klinik. Dabei stellte ich durch strikte Einhaltung aller Verarbeitungsrichtlinien die Qualität und Unversehrtheit der Proben sicher.

Ein weiterer Teil meiner Arbeit beinhaltete die Follow-up Datenerhebung, die sowohl postalisch als auch über strukturierte Telefoninterviews realisiert wurde. Die hierbei gewonnenen Daten wurden von mir in die Studiendatenbank eingepflegt und einer ständigen Qualitätssicherung unterzogen.

Die wissenschaftliche Konzipierung der Dissertation entwickelte ich in enger Abstimmung mit Frau Professorin Schnabel (Universitäres Herz – und Gefäßzentrum), wobei sowohl die Problemstellung als auch die methodische Herangehensweise gemeinsam erarbeitet wurden. Die Ausarbeitung des statistischen Analysekonzepts erfolgte initial durch mich und wurde nachfolgend durch die methodische Expertise von D. Engler (MSC, Universitäres Herz – und Gefäßzentrum) optimiert.

Die Dissertation wurde von mir eigenständig verfasst. Nach Abschluss der statistischen Analysen habe ich die Ergebnisse ausgewertet und fachlich interpretiert. Die Diskussion der Befunde und ihre Einordnung in den aktuellen Forschungsstand stammen vollständig von mir. Abschließend habe ich den Fließtext anhand des Feedbacks von D. Engler und Prof. R. Schnabel überarbeitet und finalisiert.

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Renate Schnabel meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Sie hat mich während der gesamten Zeit mit großem Engagement begleitet und mir durch ihre Erfahrung und ihr Wissen wertvolle Einblicke in die wissenschaftliche Arbeit ermöglicht. Durch diese Einblicke konnte ich lernen, klinische Studien besser zu verstehen, kritisch einzuordnen und mögliche Fallstricke zu erkennen - Fähigkeiten, die mich bis heute in meiner täglichen klinischen Tätigkeit bereichern. Gleichzeitig hat mir die Arbeit an diesem Projekt immer wieder gezeigt, dass ich die für mich richtige Fachrichtung gewählt habe, da sie mein Interesse wie kein anderes Gebiet weckt.

Ebenso danke ich Daniel Engler, der mich kontinuierlich unterstützt hat. Seine Sorgfalt beim Korrekturlesen, seine statistische Expertise und seine beständige Unterstützung haben entscheidend dazu beigetragen, dass diese Arbeit in ihrer jetzigen Form entstehen konnte.

Ein weiterer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe. Durch die offene, kollegiale und unterstützende Atmosphäre habe ich mich stets willkommen und wohl gefühlt. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Mitdoktoranden. Die Zusammenarbeit war für mich sowohl fachlich als auch menschlich eine große Bereicherung.

Von Herzen danke ich meiner Familie, die mir während des gesamten Prozesses stets den Rücken gestärkt hat. Sie war mir immer ein Vorbild darin, auch anspruchsvolle Ziele konsequent zu verfolgen, und hat mich gleichzeitig in ganz praktischer Weise unterstützt - sei es durch Korrekturlesen, hilfreiche Anmerkungen oder einfach durch ihr unerschütterliches Vertrauen in mich.

Zum Schluss möchte ich meiner Freundin, Eliza Quintscher, von Herzen danken. Sie hat mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit getragen, mir in belastenden Phasen Halt gegeben und mir immer wieder die Kraft und Zuversicht vermittelt, dranzubleiben. Ihre Geduld, ihr Verständnis und ihr fortwährender Rückhalt haben entscheidend dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit letztlich vollenden konnte.

Mein Dank gilt all denjenigen, die dazu beigetragen haben, dass ich dort stehe, wo ich heute bin und die auch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Das sind Familie und Freunde, aber besonders auch Angehörige, die leider bereits verstorben sind. All diesen für mich besonderen Menschen möchte ich diese Arbeit widmen.

10. 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.