

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Synkopen – Risikofaktor bei Herzinsuffizienz?

Syncopes – risk factor in heart failure?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Djawid Hashemi

aus Andernach

Datum der Promotion: 17.09.2021

I. Inhaltsverzeichnis

Datum der Promotion:	1
I. Inhaltsverzeichnis	3
II. Abstrakt auf Deutsch und Englisch	5
Abstrakt auf Deutsch	5
Abstrakt auf Englisch	7
III. Manteltext	9
Forschungsstand	9
Definition & Klassifikation der Synkopen.....	9
Epidemiologie der Synkopen	10
Risikofaktoren für Synkopen	12
Diagnostik der Synkopen	12
Definition & Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	14
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	15
Epidemiologie der Herzinsuffizienz	16
Risikofaktoren für Herzinsuffizienz	17
Prognose der Herzinsuffizienz.....	17
Diagnostik der Herzinsuffizienz	18
Fragestellung.....	19
Methodik	21
Studiendesign	21
Studienpopulation.....	21
Endpunkte.....	22
Statistische Methoden	22
Ergebnisse	23
Studienpopulation.....	23
Prävalenz der Synkopen-Anamnese	23
Gesamt- und Hospitalisierungs-freies Überleben	23
Prognose durch Synkopen	23
Einordnung der Ergebnisse & klinische Anwendung	24
Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	31
Literaturverzeichnis	32
IV. Eidesstattliche Versicherung	40
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	41
V. Auszug aus der Journal Summary List	43
VI. Promotionspublikation	46
VII. Lebenslauf	58
VIII. Komplette Publikationsliste	60
IX. Danksagung	63

II. Abstrakt auf Deutsch und Englisch

Abstrakt auf Deutsch

Einleitung:

Synkopen sind ein häufiges Symptom bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen. Sie sind gemeinhin definiert als vorübergehende Bewusstlosigkeit aufgrund einer cerebralen Minderperfusion mit plötzlichem Beginn, kurzer Dauer und vollständigem Rückgang der Symptomatik. Faktoren, die mit Synkopen einhergehen und diese bedingen, schließen kardiale Arrhythmien, vegetative Dysregulation und hämodynamische Inbalancen ein. Diese sind insbesondere bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz (HI) vorhanden. Daher glauben wir, dass eine Synkopen-Anamnese prädiktiv hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie der Zeit bis zur nächsten Hospitalisierung bei HI-PatientInnen ist.

Methoden:

Wir haben Daten prospektiver, bundesweiter und multizentrischer Studien des Kompetenznetzwerkes Herzinsuffizienz (KNHI) zusammengeführt. Das KNHI schloss 11.335 StudienteilnehmerInnen ein, hierunter befanden sich PatientInnen mit Herzinsuffizienz, PatientInnen mit bekannten Risikofaktoren und auch gesunde StudienteilnehmerInnen. Aus diesem Datenpool haben wir alle Studien mit einer Beobachtungszeit kürzer als 10 Jahre sowie StudienteilnehmerInnen mit fehlenden Kernparametern ausgeschlossen. StudienteilnehmerInnen mit der Diagnose einer HI wurden in HI mit reduzierter Auswurfraction (EF, HFrEF), mit mittelgradig eingeschränkter EF (HFmrEF) sowie mit erhaltener EF (HFpEF) eingeteilt. StudienteilnehmerInnen ohne HI werteten wir als Kontrollgruppe. Als Endpunkte wurden die Zeit bis zum Tod jeglicher Genese sowie die Zeit bis zur ersten allgemeinen Hospitalisierung definiert.

Ergebnisse:

Es wurden 3.594 StudienteilnehmerInnen analysiert, hiervon entfielen 2130 auf PatientInnen mit HI (HFrEF: n = 1564, HFmrEF: n = 314 und HFpEF: n = 252) und 1464 auf PatientInnen ohne HI, die wir als Kontrollgruppe deuteten.

14,6% der 3.594 analysierten Studienteilnehmer hatten bei Studieneinschluss eine Synkope in der Anamnese. PatientInnen mit HI zeigten häufiger eine Synkope als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). StudienteilnehmerInnen mit Synkope, unabhängig von HI, starben früher als diejenigen ohne Synkope [2,4% vs. 37,9%, hazard ratio (HR) = 1,21; 99% Konfidenzintervall (KI); 0,99; 1,46]; $p = 0,04$], sie verlebten auch eine kürzere Zeit bis zur ersten Hospitalisierung [HR = 1.39, 99% KI (1.18, 1.64), $P < 0.001$]. Die HI-Subgruppen einzeln betrachtend, konnte dieser Effekt bei HFrEF auch gezeigt werden (Überleben: HR = 1,40; 99% KI (1,12; 1,74), $P < 0,001$), bei HFmrEF und

HFrEF allerdings nicht. Die weiterführenden multivariaten Analysen zeigten, dass HFrEF-PatientInnen mit Synkope ein erhöhtes Risiko aufzeigten und häufiger an weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren litten, sodass der Effekt der Synkope sich durch diese erklären ließ.

Zusammenfassung:

In einer großen HI-Population konnte gezeigt werden, dass eine stattgehabte Synkope ein klinischer, einfach zu erfassender Prädiktor für sowohl das Gesamtüberleben als auch das Hospitalisierungs-freie Überleben der PatientInnen mit HFrEF ist.

Abstrakt auf Englisch

Background:

Syncopal episodes are a frequent complication of cardiovascular disorders, including heart failure (HF). Syncope is defined as a transient loss of consciousness due to a cerebral hypoperfusion characterized by a rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery. Factors associated with syncope include cardiac arrhythmias, autonomic dysfunction and hemodynamic disturbances. These factors are also associated with heart failure (HF). Therefore, we hypothesized that presence of a history of syncope (HoS) has an impact on overall and hospitalization-free survival in patients suffering from HF.

Methods:

We pooled the data of prospective, nationwide, multicentre studies conducted within the framework of the German Competence Network for Heart Failure including 11 335 subjects. These subjects include patients with heart failure, patients without heart failure but known risk factors and healthy subjects. We excluded studies with follow-up periods <10 years as well as patients with missing key parameters or follow-up data. Patients with HF were grouped by the ESC HF entities HF with reduced ejection fraction (EF) which include HF with reduced EF (HFrEF), HF with mid-range EF (HFmrEF) and HF with preserved EF (HF), subjects without HF were considered as controls. The endpoints were defined as time to mortality from any cause or time to first hospitalization (hospitalization-free survival).

Results:

Finally, we analyzed 3594 eligible subjects, including 2130 patients with HF (HFrEF: n = 1564; HFmrEF: n = 314; HFpEF: n = 252) and 1464 subjects without HF considered as controls.

Of all the subjects, 14.6% reported a HoS. HoS was more frequent in the overall cohort of patients with HF compared with controls ($P < 0.001$). Subjects with HoS showed a worse overall survival [42.4% vs. 37.9%, hazard ratio (HR) = 1.21, 99% confidence interval (0.99, 1.46), $P = 0.04$] and less days alive until the first hospitalization [HR = 1.39, 99% confidence interval (1.18, 1.64), $P < 0.001$] compared with subjects without HoS – independent of HF. Patients with HFrEF with HoS died earlier [30.3% vs. 41.6%, HR = 1.40, 99% confidence interval (1.12, 1.74), $P < 0.001$] and lived fewer days out of hospital than those without HoS. We could not find these changes in mortality and hospital-free survival in the HFmrEF and HFpEF cohorts. HoS represented a clinically high-risk profile within the HFrEF group – combining different risk factors. Further analyses showed that among patients with HFrEF with HoS, known cardiovascular risk factors

were more prevalent. In a large cohort of patients with HF these constellations of the risk factors explained the effect of HoS in a multivariable Cox regression models.

Conclusion:

In a large HF population, it is shown that HoS was found to be a clinically and easily accessible predictor of both overall and hospitalization-free survival in patients with HFrEF and should thus routinely be assessed.

III. Manteltext

Forschungsstand

Synkopen sind häufig und bilden ein bedeutendes Problem bei PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen.¹

Definition & Klassifikation der Synkopen

Synkopen werden aktuell sowohl von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) als auch von der europäischen Gesellschaft für Neurologie (European Academy of Neurology, EAN) als transienter Bewusstseinsverlust (transient loss of consciousness, TLOC) durch globale Hirnperfusionsminderung mit spontaner Erholung nach maximal einigen Minuten definiert.^{2,3} Zu dieser Definition kommt es durch eine Kategorisierung der TLOC, die grundsätzlich in TLOC traumatischer und nicht-traumatischer Genese unterschieden werden. Im weiteren wird die Abgrenzung von Synkopen von anderen nicht-traumatischen Ursachen eines TLOC diskutiert. Somit ist die Synkope von epileptischen und psychogenen Anfällen sowie von weiteren seltenen Ursachen abzugrenzen. Die seltenen Ursachen, die zu einem TLOC führen können, schließen unter anderem ein Subclavian-Steal-Syndrom, eine vertebrobasilare transitorisch-ischämische Attacke sowie Subarachnoidalblutungen ein. Die Unterscheidung dieser TLOC-Entitäten ist anhand der Pathophysiologie definiert. Synkopen unterscheiden sich von epileptischen Anfällen, die durch eine übermäßige epileptische Hirnaktivität ausgelöst werden, oder von psychogenen Anfällen aufgrund psychologischer Konversion, dadurch, dass sie durch eine cerebrale Minderperfusion hervorgerufen werden. Eine Unterscheidung der TLOC anhand klinischer Eigenschaften alleine schafft nicht Synkopen von den anderen Ursachen einer TLOC zu unterscheiden, da das klinische Erscheinungsbild sehr heterogen ist und Überschneidungen aufweist. Dennoch erfolgt die Diagnosestellung primär anhand einer spezifischen Anamneseerhebung.

Synkopen können folglich aus einer generellen Minderperfusion, die auch die cerebrale Durchblutung umfasst, wie bei einem plötzlich eingeschränkten Herzzeitvolumen, oder aus einem Verteilungsproblem durch eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes, durch das speziell die cerebrale Durchblutung abnimmt, resultieren. Eine Unterbrechung des cerebralen Blutflusses von 6-8 Sekunden kann bereits eine komplette Bewusstlosigkeit hervorrufen. Ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf 50-60 mmHg auf Herzhöhe entspricht einem systolischen Blutdruck von etwa 30-45 mmHg auf Höhe des Gehirns in aufrechter Position und kann ebenso eine komplette Bewusstlosigkeit hervorrufen.^{4,5}

Grundsätzlich werden Synkopen in drei Kategorien untergliedert:¹

1. Neurogene Synkopen & Reflexsynkopen.
2. Orthostatische Synkopen.
3. Kardiale Synkopen.

Synkopen neuronaler Genese umfassen auch vasovagale Synkopen als Reaktion auf Miktion oder eine gastrointestinale Stimulation (Schlucken, Defäkation), Husten, Spielen eines Blasinstrumentes

Reflexsynkopen können aus einer Hypersensitivität des Karotissinus resultieren. Diese Hypersensitivität liegt dann vor, wenn eine mindestens 3 sekundige Pause und/oder ein Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 50 mmHg sekundär zu einer Stimulation des Karotissinus auftritt.⁶⁻⁸

Kardiale Synkopen sind primär arrhythmogener und sekundär struktureller Ursache. Sowohl Brady- wie auch Tachykardien können zu Synkopen führen, da sie zu einer eingeschränkten Herzzeitvolumen beitragen. Ebenso können strukturelle Ursachen, wie Aortenstenosen, akute Myokardinfarkte oder Perikardergüsse /-tamponaden hier relevant seien. Ebenso können kardiopulmonale sowie vaskuläre Ursachen zu Synkopen führen, wie Lungenembolien, Aortendissektionen sowie pulmonale Hypertonie.¹

Eine relevante Entität im klinischen Alltag ist die *Präsynkope*, welche die Prodromi einer Synkope beschreibt und genutzt wird, wenn diese Prodromi ohne konsekutiven Bewusstseinsverlust auftreten.^{1,6}

Epidemiologie der Synkopen

Die Prävalenz von Synkopen, bezogen auf das Auftreten von mindestens einer Episode, basiert auf wenigen Studien und wird mit etwa 11-19% in der Allgemeinbevölkerung beziffert.^{9,10} Die Inzidenz der Synkopen zeigt einen Höhepunkt in jungen Jahren und einen im höheren Alter, die genaueren Angaben variieren zwischen den untersuchten Populationen. Eine Registerstudie aus Dänemark wies eine trimodale Verteilung mit einer Häufung von Erstereignissen einer Synkope um das 20., das 60. sowie das 80. Lebensjahr auf – wobei die Häufung in jungen Jahren primär auf Synkopen bei Frauen zurückzuführen war (Abb. 1).¹¹ Eine Zusammenführung von Studiendaten aus einem Konsensuspapier der ESC aus drei anderen Populationen zeigte eine etwas abweichende Verteilung der erstmaligen Manifestation einer Synkope, doch auch hier zeigt sich eine Häufung um das 20. Lebensjahr sowie eine weitere nach dem 60. Lebensjahr (Abb. 2).⁶

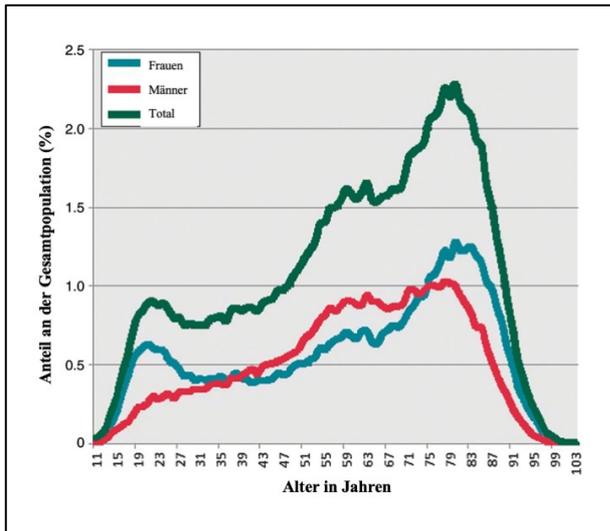


Abb. 1 – Verteilung von Synkopen über das Alter, als Gesamtpopulation sowie für die weibliche wie männliche Subpopulation. Modifiziert nach Ruwald et al.¹¹ Es wurden 127508 PatientInnen mit erstmaliger Synkope analysiert (medianes Alter 65 Jahre, Interquartilsabstand 49-81 Jahre, 52,6% Frauen).

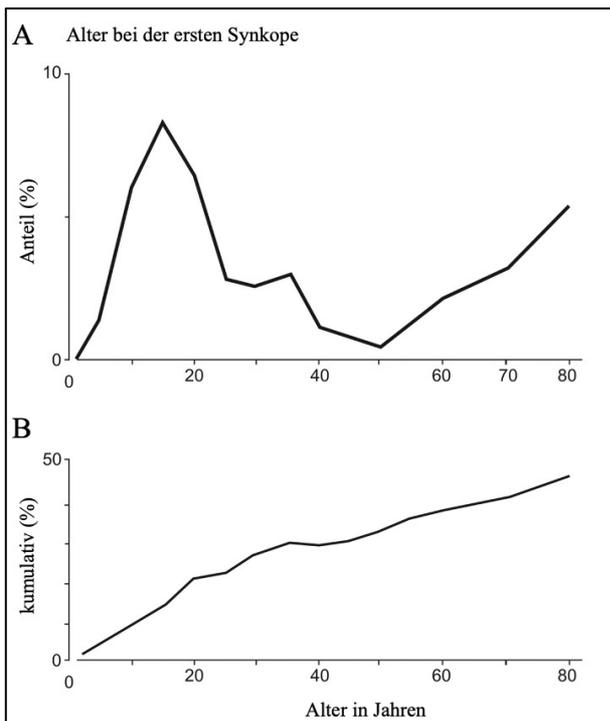


Abb. 2 – modifiziert nach der aktuellen Anleitung zur Diagnose und zum Management der Synkope der ESC gemeinsam weiteren europäischen Fachgesellschaften der Neurologie, der Inneren Medizin, der Geriatrie sowie der Notfallmedizin⁶. Sie zeigt A) die Altersverteilung, wann erstmals eine Synkope erlebt wird sowie B) das kumulative Risiko, eine Synkope zu erleben, über das Lebensalter. Die Daten für diese Abbildungen wurden aus 3 Studien (Ganzeboom et al.¹², Lombroso und Lerman¹³ sowie Soteriades et al.¹⁰) zusammengeführt.

Am häufigsten sind neurogene Synkopen, gefolgt von kardialen Synkopen und orthostatischen Synkopen – mit steigendem Alter verändert sich die Verteilung der Ursachen für Synkopen merklich (Abb. 3), soweit die Ursachen diagnostiziert werden konnten.^{10,14}

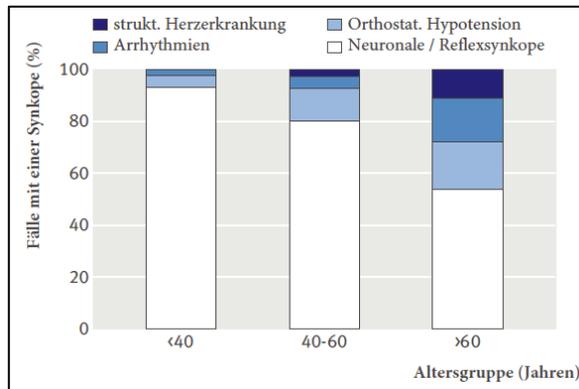


Abb. 3 – Ursachen für Synkopen in Abhängigkeit vom Alter. Strukt. Herzerkrankung: strukturelle Herzerkrankung. Orthostat. Hypotension: orthostatische Hypotension. Abbildung modifiziert nach Parry et al.¹⁴

Risikofaktoren für Synkopen

Wie bereits beschrieben ist der treibende Risikofaktor, der mit dem Auftreten von Synkopen assoziiert ist, das Alter. Einige Registerstudien konnten Risikofaktoren für das erstmalige sowie das rezidivierende Auftreten von Synkopen aufzeigen, welche bei älteren PatientInnen folgende Faktoren erbrachten: das Vorliegen einer Aortenklappenstenose, einer Niereninsuffizienz, eines atrioventrikulären Blocks, eines Linksschenkelblocks, des männlichen Geschlechts, eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), einer Herzinsuffizienz, eines Vorhofflimmerns und Blutdruck-wirksame Medikamente.^{7,11,15,16}

Diagnostik der Synkopen

Wann nach dem Auftreten einer Synkope die ärztliche Vorstellung der Patientin/ des Patienten erfolgt variiert enorm. Ebenso ist eine Vorstellung in der hausärztlichen Versorgung, bei einer Spezialistin/beim Spezialisten oder in einer Notaufnahme möglich. Grundsätzlich gilt für die Erstevaluation einer Patientin/ eines Patienten mit Synkope: die Einschätzung ob eine TLOC vorliegt und wie diese einzuordnen ist, basiert primär auf der Anamnese. Hieran schließen sich die Fragen an,

- a) ob die TLOC synkopaler oder nicht-synkopaler Ursache ist,
- b) bei einer vermuteten Synkope eine klare Ätiologie zu umreißen ist und schließlich

- c) ob ein hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder ein Mortalitätsrisiko durch das synkopale Ereignisse aufgezeigt wurde.¹

Eine TLOC lässt eine Synkope vermuten, wenn Zeichen und Symptome einer spezifischen Synkopenentität, wie einer Reflexsynkope, einer orthostatischen Synkope oder einer kardialen Synkope, vorhanden sind und Hinweise auf eine andere Genese des TLOC (z.B. Kopftrauma, epileptischer Anfall) nicht bestehen. Durch eine ausführliche Anamnese alleine kann zwischen einer Synkope und einem nicht-synkopalen Ereignis bei einer TLOC in etwa 60% der Fälle unterschieden werden.^{1,17}

Zusätzlich zur Eigen- und Fremdanamnese umschließt die basale Diagnostik eine körperliche Untersuchung mit Blutdruckmessungen sowohl im Liegen als auch im Stehen sowie die Registrierung eines Elektrokardiogramms (EKG). Abhängig von diesen Befunden ergibt sich der nächste Schritt, welcher in einer telemetrischen Überwachung bei Verdacht auf eine arrhythmische Ursache, einer echokardiographischen Untersuchung bei Hinweis auf eine strukturelle kardiale Ursache, einer manuellen Provokation des Karotissinus bei Verdacht auf eine Reflexsynkope, einem Kipptisch-Test bei Verdacht auf eine orthostatische oder Reflexsynkope oder einer erweiterten laborchemischen Diagnostik mit Blick auf eine myokardiale Ischämie, einer Hypoxämie, einer Blutung oder eines thromboembolischen Ereignisses mündet.¹ Die jeweiligen Untersuchungen erfolgen natürlich im Nachgang zum Indexereignis und sind damit auch bei Auffälligkeit nicht beweisend hinsichtlich der Ursache der Synkope – können allerdings als deutliche Indikatoren gelten.

Das Kernelement der Evaluation einer Patientin/ eines Patienten mit einer Synkope ist die Einschätzung eines impliziten Risikoprofils. Kann eine schwerwiegende Ursache festgestellt werden? Wie hoch ist das Risiko eines fatalen Ereignisses? Besteht die Indikation zur stationären Aufnahme? Die Indikation zur stationären Aufnahme wird natürlich primär davon geleitet, ob ein hohes Risiko für ein Akutereignis besteht. Vereinfacht gelten folgende Faktoren als Hinweise auf ein hohes Risiko für ein fatales Ereignis im Verlauf nach einer Synkope: neue Angina pectoris, neue Dyspnoe, neuer Bauchschmerz oder neuer Kopfschmerz, Synkope bei Belastung oder im Liegen, plötzlicher Beginn von Palpitationen, die von einer anschließenden Synkope begleitet werden, keine/kurze Prodromi, eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes, eine Synkope im Sitzen sowie eine strukturelle oder koronare Herzkrankheit (KHK).^{1,18-23} Besteht ein erhöhtes Risiko oder ist eine erweiterte Diagnostik angeraten, wird die Modalität auf die vermutete Genese der Synkope abgestimmt. Zunächst stehen nicht bzw. wenig invasive diagnostische Schritte im Vordergrund: Karotissinusmassage, eine orthostatische Belastung mittels Stehversuch oder Kipptisch-Test, die Untersuchung der autonomen Funktion

mittels Valsalva-Manöver oder einer Langzeit-Blutdruckmessung, einer Echokardiographie, einer Belastungsuntersuchung oder einer laborchemischen Untersuchung. Vermutet man eine arrhythmogene Ursache stehen elektrokardiographische Untersuchung, auch mit längerwährender zeitlicher Dauer, bis hin zur invasiven elektrophysiologischen Untersuchung eine Möglichkeit – invasiv ergibt sich auch die Möglichkeit einer Koronarangiographie, wenn eine Pathologie der Koronargefäße vermutet wird. In der Literatur beschriebene Risikoalgorithmen, die eine Einschätzung vereinfachen sollten, haben bisher ihre Überlegenheit gegenüber einer klinischen Einschätzung noch nicht zeigen können.²⁴ Da die Wahl der Modalität primär vom Verdacht, der sich aus dem Anamnesegespräch und der körperlichen Untersuchung ergibt, abhängt, ist ein Vergleich der Untersuchungsmethoden nicht hilfreich, da diese durch die bedingte Vortestwahrscheinlichkeit deutlich variieren.¹ Oft ist eine Zuordnung einer Synkope zu einer Ätiologie leider dennoch nicht möglich und bleibt unklar.¹⁰

Definition & Klassifikation der Herzinsuffizienz

Die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz (HI bzw. heart failure, HF) aus dem Jahr 2016 beschreiben die HI als klinisches Syndrom, gekennzeichnet durch typische Symptome, wie Dyspnoe, periphere Ödeme und Fatigue, bedingt durch ein reduziertes Herzzeitvolumen abhängig von intrakardialen Drücken.

Die HI kann grundsätzlich nach verschiedenen Kriterien unterschieden werden. Nach anatomischen Aspekten wird eine Links- von einer Rechtsherzinsuffizienz bzw. einer globalen Herzinsuffizienz abgegrenzt. Abhängig vom zeitlichen Verlauf ist die chronische HI, die sich über einen längeren Zeitraum entwickelt oder länger besteht, von einer akuten HI nach einem Akutereignis, wie einem akuten Myokardinfarkt oder einer bedeutenden Arrhythmie, zu unterscheiden. Etabliert hat sich allerdings im Rahmen von Therapiestudien die Klassifikation nach der Ursache der funktionellen Störung:

Die HI wird in drei Entitäten primär anhand der linksventrikulären (LV) Auswurffraktion (ejection fraction, EF – left ventricular ejection fraction, LVEF) gegliedert: a) HI mit reduzierter LVEF (LVEF < 40% - HF with reduced EF, HFrEF) und damit verknüpft reduzierter Pumpfunktion, b) HI mit erhaltener LVEF (\geq 50% - HF with preserved EF, HFpEF) und gestörter Füllung des Herzens bei weitgehend erhaltener Pumpfunktion sowie c) HI mit mittelgradig eingeschränkter LVEF (LVEF 40 – 49% - HF with mid-range EF, HFmrEF), welche sich als Mischbild der beiden anderen Entitäten darstellt.²⁵ Alle drei Entitäten scheinen in ihrer Prävalenz und Prognose vergleichbar.²⁶

Die Einteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz ermöglicht es die Prognose der PatientInnen abzuschätzen und dient als Parameter zur Verlaufsbeurteilung. Etabliert hat sich die Klassifikation nach den Empfehlungen der New York Heart Association (NYHA), welche die HI in vier Kategorien (I-IV), die sich an der Leistungsfähigkeit der Patientin/ des Patienten orientiert, einteilt. NYHA I schließt PatientInnen ein, die -möglicherweise unter einer Therapie- symptomfrei sind, NYHA II PatientInnen, die Beschwerden unter schwerer Belastung aufzeigen, NYHA III PatientInnen, die unter leichter Belastung bereits symptomatisch sind und NYHA IV PatientInnen, die bereits in Ruhe Symptome der HI aufweisen. Daher ist ein Wechsel zwischen den NYHA-Klassen im zeitlichen Verlauf bei einer Patientin/ einem Patienten sehr wohl, v.a. unter Therapie, möglich.²⁷

Die US-amerikanischen Leitlinien klassifizieren primär anhand der Progression der Erkrankung und weniger am klinischen Beschwerdebild.^{28,29} Stadium A weist hier auf PatientInnen mit erhöhtem Risiko für eine Herzinsuffizienz, die allerdings (noch) keine Manifestation aufweist. Stadium B schließt eine asymptomatische Herzinsuffizienz bei PatientInnen ein, welche auch noch nie eine HI-Symptomatik hatten. Stadium C schließt PatientInnen mit belastungsabhängigen Beschwerden ein und Stadium D PatientInnen mit Beschwerden bereits in Ruhe.

Zur genaueren Einteilung der von PatientInnen mit terminaler Herzinsuffizienz wurde die INTERMACS-Klassifikation eingeführt, welche zur Evaluation einer mechanischen Kreislaufunterstützung bzw. einer Herztransplantation dient.³⁰

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Modelle zur allgemeinen, pathophysiologischen Erklärung der HI zeigen deutliche Limitationen auf, es bestehen allerdings einige Modelle pathophysiologischer Mechanismen, die bei HI eine wesentliche Rolle spielen:

Die chronische Herzinsuffizienz aktiviert konsekutiv zur eingeschränkten LV-Funktion Gegenregulationsmechanismen. Dieser eingeschränkten LV-Funktion geht in der Regel eine myokardiale Schädigung, durch Druck- bzw. Volumenbelastung oder Gewebeverlust voraus. Die Gegenregulationsmechanismen induzieren langfristig eine weitere myokardiale Schädigung und eine Verstärkung der Herzinsuffizienz, während sie kurzfristig das Herzzeitvolumen aufrechterhalten.³¹ Diese Gegenregulationsmechanismen schließen eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ein. Ein weiterer Gegenregulationsmechanismus ist die Ausschüttung natriuretischer Peptide. Entsprechend bestehen pharmakologische Therapieansätze in der Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblocker, Betarezeptorenblockern, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten sowie einer kombinierten RAAS-Blockade und Nephrylsin-Inhibierung. Ebenso

dient hierauf begründet die Bestimmung natriuretischer Peptide als Parameter für den Ausschluss einer Herzinsuffizienz und die Abschätzung der Prognose.

Während bei der HFrEF primär die systolische Pumpfunktion aufgrund eines initialen Myokardschadens (z. B. ausgeprägte KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis) betroffen sind, ist die Pathophysiologie der HFpEF sehr heterogen und weitgehend noch nicht umfassend erklärt. Angenommen wird, dass die HFpEF wesentlich durch die chronischen Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, und eine begleitende inflammatorische Prozesse bedingt ist, welche konsekutiv zu mikrovaskulären Störungen und myokardiale Schäden, wie Hypertrophie und Myokardfibrose führen. Mit diesen Prozessen gehen primär diastolische aber auch systolische Funktionseinschränkungen einher. Daher steht bei HFpEF momentan die Therapie der Begleiterkrankung im Vordergrund.³²

Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der HI liegt bei 1–2 % der Erwachsenenbevölkerung in industrialisierten Ländern und steigt mit dem Alter und liegt bei Menschen älter als 70 Jahre bei über 10%.^{27,33}

Die Inzidenz der chronischen HI zeigt sich relativ konstant, obgleich sich Verschiebungen zwischen den HI-Entitäten registrieren lassen. Tendenziell stellt sich dies als Abnahme der HfrEF und Zunahme der HfpEF dar – die Framingham-Kohortenstudie beschrieb einen Anstieg der Prävalenz von HfpEF in den letzten 30 Jahren im Verhältnis zur Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz (von 41% auf 56%), im Vergleich zeigte sich ein Abfallen der Prävalenz von HfrEF (von 44% auf 31%) und HfmrEF (von 15% auf 13%).³⁴ In Deutschland wird die Inzidenz der HI in der volljährigen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) mit 4,7% (Frauen 5,0%; Männer 4,2%) beziffert.³⁵ Aufgrund der verbesserten Prognose u.a. bei Myokardinfarkten, Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien wird die Prävalenz der HI im zeitlichen Verlauf vermutlich deutlich zunehmen.

Die Gesamtinzidenz zeigt sich in beiden Geschlechtergruppen recht ähnlich (Abb.4), Unterschiede zeigen sich allerdings in der Altersverteilung. Die höchste Neuerkrankungsrate, bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung, liegt bei Männern bei 75-79 Jahren (Durchschnittsalter 73,8), bei Frauen hingegen im Alter von 80-84 Jahren (Durchschnittsalter 80,1). 2010 waren von allen wegen Herzinsuffizienz behandelten PatientInnen 38,6% männlich und 61,4% weiblich – a.e. aufgrund der insgesamt höheren Lebenserwartung von Frauen. Auch die Prävalenz der HI ist stark altersabhängig: Je höher das Lebensalter einer Population, desto häufiger erkranken Personen in dieser Gruppe an chronischer HI (Abb. 4).

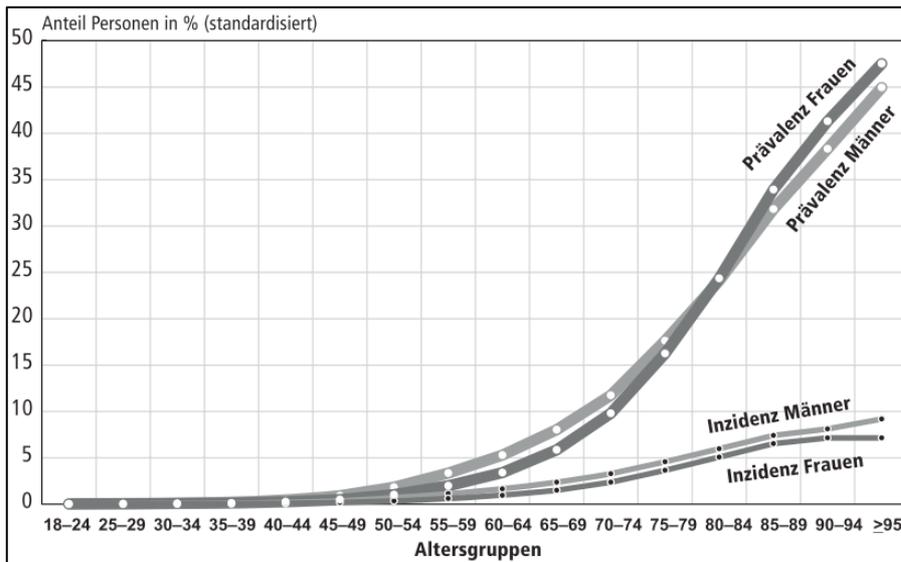


Abb. 4 – Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz in Deutschland 2010 nach Kaduszkiewicz et al.³⁵

Herzinsuffizienz gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen: 2015 wurden 5,1% aller Todesfälle auf Herzinsuffizienz zurückgeführt; damit war die Erkrankung – nach der chronischen KHK – die zweithäufigste Todesursache bei Frauen (29 795 Fälle) und die vierthäufigste Todesursache bei Männern (17 619 Fälle).^{32,36}

Woran Patienten mit Herzinsuffizienz letztendlich versterben, ist je nach HI-Entität unterschiedlich: Der Anteil kardiovaskulärer Todesursachen ist bei HF_rEF höher, während bei HF_pEF nicht-kardiovaskuläre Todesursachen dominieren.³⁷

Risikofaktoren für Herzinsuffizienz

HI ist die Endstrecke verschiedener Erkrankungen, daher sind die Risikofaktoren, die zur HI führen können sehr stark mit den Risikofaktoren dieser Erkrankungen assoziiert. Bisher haben sich arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus, Rauchen, starker Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Adipositas sowie Kardiomyopathien, Myokarditiden und auch onkologische Erkrankungen mit ihren begleitenden Therapien als Risikofaktoren einer HI gezeigt.²⁷ Dementsprechend besteht die Präventionsstrategie bei HI darin, frühe diese Begleiterkrankungen zu diagnostizieren und sie optimal zu therapieren.

Prognose der Herzinsuffizienz

Wie bereits beschrieben sind einige Parameter mit dem gehäuften Auftreten sowie einer schlechteren Prognose einer HI assoziiert, hierzu gehörten: ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, körperliche Inaktivität und eine starke Symptomatik (NYHA-Klasse). Darüber hinaus haben sich ein niedriger sozio-ökonomischer Status, eine hohe Herzfrequenz, ein niedriger systolischer Blutdruck, eine niedrige LVEF sowie eine diastolische Dysfunktion, erhöhte

Serumspiegel von natriuretischen Peptiden sowie eine hohe Last an metabolischen bzw. kardiorespiratorischen Begleiterkrankungen, wie KHK, pAVK, Diabetes mellitus, COPD, Eisenmangel oder Niereninsuffizienz. Hinzu kommt, dass eine Nicht-Adärenz hinsichtlich der empfohlenen Medikation/ Therapien oder bezüglich der Veränderung des Lebensstils (Bewegungsaktivierung, Raucherentwöhnung), ebenso die Prognose verschlechtert.

Auch der klinische Verlauf der Erkrankung deutet auf eine schlechte Prognose, wenn er häufige bzw. rezente kardiale Dekompensationen, Hospitalisierungen, Reanimationen oder ICD-Schocks miteinschließt.³²

Aus dem Kreis dieser Risikofaktoren konnten in einer Metaanalyse folgende Faktoren mit besonderer Relevanz und hoher negativer Implikaiton hinsichtlich der Prognose identifiziert werden: Alter, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, NYHA-Klasse III/IV und eine niedrige LVEF.^{27,32,38}

Diagnostik der Herzinsuffizienz

Symptome & Zeichen

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz fußt auf einer klinischen Einschätzung sowie einer apparativen sowie laborchemischen Diagnostik.

Das klinische Beschwerdebild, geprägt von Dyspnoe, verminderter Leistungsfähigkeit, trockener Husten, Nykturie und Volumenretention, ist häufig eindrücklich, jedoch nicht spezifisch.³⁹ Beschwerden, die auf eine Hypervolämie zurückzuführen sind, zeigen sich rasch unter Diuretika-Therapie regredient. Klinische Zeichen, wie ein erhöhter Jugularvenendruck oder ein dritter Herzton, zeigen höhere Spezifität, jedoch sind diese Zeichen in ihrer Sensitivität und Reproduzierbarkeit deutlich limitiert.^{27,39} Das klinische Erscheinungsbild bei jüngerem PatientInnen kann sich aufgrund der häufig unterschiedlichen Ätiologie unterscheiden.^{27,40} Der Anhalt für eine HI wird durch eine wegweisende Anamnese gestärkt. Wegweisend ist die Anamnese u.a., wenn kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer HI oder zurückliegende onkologische Therapien bekannt sind.

Aufgrund der Limitationen der klinischen Einschätzung muss die Diagnostik um den Nachweis einer systolischen/ diastolischen Funktionsstörung bzw. einer anderen strukturellen Herzerkrankung erweitert werden. Besteht nun also nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, ist die Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs sowie eine rudimentäre Labordiagnostik notwendig.²⁷ Die Labordiagnostik kann den Verdacht auf eine HI erhärten und auch Begleiterkrankungen identifizieren, die prognostisch und auch hinsichtlich des therapeutischen Managements relevant sind, wie Diabetes mellitus,

Niereninsuffizienz, Schilddrüsendysfunktionen, Dyslipidämien oder Anämie.^{27,32} Hinsichtlich der Diagnose der HI hat laborchemisch die Bestimmung des BNP bzw. des NT-proBNP einen besonderen Stellenwert hinsichtlich des Ausschlusses einer HI erhalten.²⁷ Das EKG erhöht bei Nachweis von Auffälligkeit die Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens einer HI, zeigt jedoch eine geringe Spezifität bei jedoch hoher Sensitivität. Bei einer Person ohne Auffälligkeiten im EKG ist eine HI unwahrscheinlich (Sensitivität 89%).^{27,41} Auffälligkeiten können Hinweise auf eine Ätiologie (z.B. Veränderungen nach Myokardinfarkt) oder eine erweiterte Therapie (wie Antikoagulation bei Vorhofflimmern, Indikation zur Herzschrittmacher-Therapie bei Bradykardien oder Evaluation einer CRT-Therapie bei verbreitertem QRS-Komplex) geben. Aufgrund der hohen Sensitivität und eingeschränkten Spezifität dient das EKG primär zum Ausschluss einer HI und gehört zur basalen Diagnostik.^{27,32}

Kernelement der Diagnostik bildet allerdings die Echokardiographie. Sie ist die Referenzmethode, um eine Herzinsuffizienz zu bestätigen, indem sie eine systolische oder diastolische Dysfunktion, eine myokardiale Hypertrophie, Herzklappenvitien oder eine pulmonale Hypertonie nachweist und quantifiziert sowie Hinweise auf eine Genese der HI liefert (z.B. Klappenvitien oder regionale Wandbewegungsstörungen). Die Methode hat den Vorteil, dass sie nicht-invasiv ist, keine Strahlung verursacht und breit verfügbar ist. Bei einigen PatientInnen ist die Bildqualität allerdings gestört (z.B. starke Adipositas, Zustand nach herzchirurgischem Eingriff oder schwere pulmonale Erkrankung). Hier kann es notwendig sein, auf eine andere Modalität auszuweichen.

Primär sind andere diagnostische Wege, wie mittels einer Herzkatheteruntersuchung, einer Magnetresonanztomographie, einer transösophagealen Echokardiographie oder einer Belastungsuntersuchung, zur Abklärung der Ätiologie und/oder zur Evaluation von Therapiestrategien gedacht.²⁷ Die Diagnostik bei HFpEF allerdings greift bei unklaren Befunden bereits in der Basisdiagnostik auf einen erweiterten Algorithmus, vorgeschlagen von der Sektion Herzinsuffizienz (heart failure association, HFA) der ESC, zurück.⁴²

Fragestellung

Trotz der Schnittmenge der Genese der Synkopen sowie pathophysiologischer Veränderungen der Herzinsuffizienz ist ungeklärt, ob ein Zusammenhang besteht und Synkopen etwas über den Schweregrad oder den Verlauf der HI aussagen. Da HI-PatientInnen ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen, häufig rhythmogenen Herztod aufweisen, wird eine Synkopen-Anamnese bei ihnen häufig als rhythmogener Prädiktor gedeutet.⁴³ HI-PatientInnen mit einem besonders hohen Risiko für eine fatale Arrhythmie sind diejenigen, die eine LVEF < 35 % aufweisen. Daher empfehlen die HI-Leitlinien der ESC die primärprophylaktische Therapie mittels eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) bei diesen PatientInnen.²⁵

Es zeigt sich allerdings in der Literatur auch ein Zusammenhang von Synkopen-Anamnese bei HI-PatientInnen unabhängig von der LVEF und nur schwacher Assoziation zu Arrhythmien.⁴⁴

Viele ätiologischen Faktoren und Ko-Morbiditäten, die mit Synkopen assoziiert sind, sind auch bei der Herzinsuffizienz (HI bzw. heart failure, HF) vorhanden. PatientInnen mit einer HI weisen häufig eine Synkopen-Anamnese auf.^{1,8,25}

In dieser Studie haben wir folglich das Ziel verfolgt, die prognostische Bedeutung von Synkopen-Anamnese bei HI-PatientInnen aufzuklären. Wir glaubten, dass Synkopen-Anamnese mit einer früheren Hospitalisierung sowie einem schlechteren Überleben von HI-PatientInnen assoziiert ist.

Methodik

Studiendesign

Das deutsche Kompetenzzentrum Herzinsuffizienz (KNHI) ist ein bundesweites universitäres, interdisziplinäres Netzwerk aus elf Standorten zur Erforschung der HI, welches 2003 gegründet wurde und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell unterstützt wird. Das Grundkonzept sowie das Studiendesign des Netzwerkes sind bereits publiziert.⁴⁵ Das KNHI bildet den Rahmen für prospektive, multizentrische Beobachtungs- sowie Interventionsstudien und schloss neben PatientInnen mit HI auch StudienteilnehmerInnen mit bekannten Risikofaktoren sowie Gesunde oder nicht kardiovaskulär Vorekrankte ein. Das KNHI bildet in großen Teilen die Breite der Aspekte ab, an denen HI-PatientInnen leiden, von der Wechselwirkung mit Depressionen, körperlicher Belastung und immunologischen Aspekten bis hin zu Evaluierung von diagnostischen Instrumenten, wie Serumparameter. Bei allen Studien des KNHI wurde für alle Studienteilnehmer ein gemeinsamer Basisdatensatz erhoben, der einen breiten Einblick in die Grundcharakteristika der Population gibt, und der um einen studienspezifischen Datensatz erweitert wurde. Dieser gemeinsame Basisdatensatz erlaubt es, diese Daten gepoolt bei Gewährleistung einer hohen Datenqualität zu analysieren.⁴⁵

Studienpopulation

Für die vorliegenden Analyse identifizierten wir innerhalb der Datenbank des KNHI Studien mit längerem Beobachtungszeitraum. Von 11.335 StudienteilnehmerInnen aus über 20 prospektiven Studien, wiesen 5 Studien mit 5.318 StudienteilnehmerInnen einen Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren auf. Eine Studie mit Fokus auf PatientInnen mit HIV wurde ausgeschlossen, da wir die sehr spezifischen Einflussfaktoren durch sowohl die HIV-Infektion als auch durch die Nebenwirkung der Therapeutika in unserer Analyse ausklammern wollten. In der Folge verblieben 4.443 Studienteilnehmer aus 4 Studien des KNHI (Diast-CHF, IKARIUS, CIBIS-Eld, und INH).⁴⁶⁻⁴⁹

Von diesen StudienteilnehmerInnen zeigten n = 438 eine inkomplette Verlaufsbeobachtung, weitere n = 411 wiesen fehlende Daten in Kernparametern, wie Echokardiographie, EKG, Herzklappenvitien, Serumkreatinin oder Vitalparameter, aus. Folglich verblieben zur Analyse n = 3.594 StudienteilnehmerInnen, von denen n = 2.130 an einer HI litten und n = 1.464 StudienteilnehmerInnen keine HI aufwiesen, die wir als Kontrollgruppe werteten.

Entsprechend der LVEF bei Studieneinschluss wurden die PatientInnen in die HI-Entitäten, HFrEF, HFmrEF und HFpEF, eingeteilt.

Sämtliche ausgewertete Studien entsprechen der Deklaration von Helsinki und wurden von den zuständigen Ethikkommission zugelassen – alle StudienteilnehmerInnen haben schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme dokumentiert.

Endpunkte

Es wurden zwei Endpunkte definiert, als Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (Gesamtüberleben) sowie als Zeit bis zur ersten Hospitalisierung (Hospitalisierungs-freies Überleben). Sowohl Tod als auch Hospitalisierungen wurden mit Aufenthaltsdaten und Diagnosen bei persönlichen oder Telefonvisiten dokumentiert. Wie bereits beschrieben, wurden PatientInnen ohne adäquate Verlaufsbeobachtung (lost to follow-up) ausgeschlossen.

Statistische Methoden

Die extrahierten Daten aus der KNHI-Datenbank haben wir hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des Hospitalisierungs-freien Überlebens mittels der Ereigniszeitanalyse nach Kaplan und Meier analysiert. Zum Vergleich der Gruppen nutzten wir den Logrank-Test. Häufigkeiten der Parameter wurden mittels χ^2 -Test berechnet und verglichen.

Alle eingeschlossenen Studien hatten einen Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren. Beobachtungszeiträume wurden nach 126 Monaten gestutzt (trunkiert). Hinsichtlich der Basischarakteristika und den Einfluss auf die Überlebensdaten verwendeten wir multivariate Cox-Regressions-Modelle. Die rückwärts durchgeführte Elimination nach dem Informationskriterium nach Akaike zeigte relevante Parameter zur Berechnung der Hazard Ratio (HR). Für die HR sowie der Odds Ratio berechneten wir das 99% Konfidenzintervall (KI). Für alle Tests galt ein zweiseitiger Test mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 1\%$.

Diese Berechnungen und Analysen erfolgten mit SPSS Version 25 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) und dem freien Statistikprogramm R Version 3.6 inklusive des Überleben-Paketes.

Ergebnisse

Studienpopulation

Von 11.335 StudienteilnehmerInnen der KNHI-Datenbank entsprachen 3.594 StudienteilnehmerInnen den Ein- und Ausschlusskriterien und wiesen ausreichend Daten zur Analyse vor.

1.564 von ihnen litten an HFrEF (43,5%), 314 an HFmrEF (8,7%) und 252 an HFpEF (7,0%), 1.464 StudienteilnehmerInnen (40,7%) hatten keine HI, diese werteten wir als Kontrollgruppe.

Prävalenz der Synkopen-Anamnese

14,6%, 524 der 3.594 StudienteilnehmerInnen, berichteten von einer positiven Synkopen-Anamnese. PatientInnen mit HFrEF zeigten besonders häufig eine Synkopen-Anamnese, häufiger als die Kontrollen (15,0% vs. 12,8%, $p = 0,082$), aber auch die HFmrEF-PatientInnen (15,0% vs. 12,7%, $p = 0,31$). Am häufigsten zeigten allerdings HFpEF-PatientInnen eine Synkopen-Anamnese (25,0%).

Gesamt- und Hospitalisierungs-freies Überleben

StudienteilnehmerInnen mit Synkopen-Anamnese zeigten ein niedrigeres Gesamtüberleben innerhalb von 126 Monaten gegenüber denjenigen ohne Synkopen-Anamnese [57,6% vs. 62,1%; HR = 1,17; 99% KI (0,96; 1,41), $p = 0,038$]. Auch das Hospitalisierungs-freie Überleben war bei mit Synkopen-Anamnese kürzer als ohne Synkopen-Anamnese [43,1% vs. 45,5%; HR = 1,15; 99% KI (0,98; 1,35), $p = 0,03$]. In beiden Fällen waren die Unterschiede allerdings nicht signifikant.

HFrEF-PatientInnen mit Synkopen-Anamnese allerdings zeigten ein schlechteres Gesamt- und Hospitalisierungs-freies Überleben gegenüber HFrEF-PatientInnen ohne Synkopen-Anamnese [Gesamtüberleben: 30,3% vs. 41,6%; HR = 1,40; 99% KI (1,12; 1,74); $p < 0,001$. Hospitalisierungs-freies Überleben: 21,8% vs. 31,2%; HR = 1,49; 99% KI (1,21; 1,83)].

Weder bei HFmrEF- noch bei HFpEF-PatientInnen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Synkopen-Anamnese und denen ohne Synkopen-Anamnese (HFmrEF: $p = 0,85$; HFpEF: $p = 0,48$).

Prognose durch Synkopen

Zum weiteren Verständnis der Daten haben wir natürlich auch die weiteren Basisdaten eingeschlossen und evaluiert. Unsere Analysen von Basischarakteristika und Risikofaktoren hinsichtlich der Endpunkte in den Subgruppen HFrEF, HFmrEF und HFpEF sowie Kontrollen zeigten, dass einige Parameter das Überleben negativ beeinflussen. Hierzu gehören ein höheres Alter, verminderte Leistungsfähigkeit gemessen anhand der NYHA-Klassifikation sowie höhere

NT-proBNP-Spiegel im Serum – diese sind starke Prädiktoren für ein verkürztes Gesamt- aber auch Hospitalisierungs-freies Überleben. Auch männliches Geschlecht, Rauchen, Diabetes mellitus, KHK und Anämie sind mit dem früheren Erreichen der Endpunkte verbunden. In der multivariaten Analyse dieser Parameter und ihrem Einfluss auf das Gesamt- bzw. das Hospitalisierungs-freie Überleben . Unter Berücksichtigung dieser Faktoren löst sich der prognostische Mehrwert der Synkopen-Anamnese auf, da sich dieser durch die genannten Faktoren erklärt.

Einordnung der Ergebnisse & klinische Anwendung

Diese Arbeit zeigt, dass PatientInnen mit HFrEF und Synkopen in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren eine höhere Mortalität und eine kürzere Zeit bis zur Hospitalisierung erleben als PatientInnen mit HFrEF ohne Synkopen oder PatientInnen mit HFmrEF oder HFpEF oder gar StudienteilnehmerInnen ohne HI. Unsere Studie ist in der Größe der untersuchten Population einzigartig, zumal die Daten prospektiv erhoben wurden.

Häufigkeit von Synkopen

Die Einordnung der Prävalenz der Synkopen in unserer Kohorte durch Daten aus anderen Studien ist nur eingeschränkt möglich, da Interventionsstudien in der Regel bei Studienbeginn keine Anamnese bezüglich Synkopen erhoben haben, sondern nur über das Auftreten von Synkopen während des Beobachtungszeitraumes berichten. Tab. 1 vergleicht unsere Analyse und weitere Studien, die Synkopen bei PatientInnen mit kardiologischen Krankheitsbildern untersucht haben. Hier zeigt sich, dass unsere Analyse hinsichtlich des besonders langen Beobachtungszeitraums besticht. Die prognostische Bedeutung von Synkopen ist anhand dieser Studien mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen umstritten, zumal in der Regel keine Differenzierung hinsichtlich der Bedeutung der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion vorgenommen wurde – diesen Aspekt hat unsere Analyse erstmals untersucht.

Zur Verifizierung der teils historischen Studien haben wir die Prävalenz der Synkopen mit der aus einer aktuellen HFrEF-Studie verglichen:

So weist die untersuchte Population der prospektiven, multizentrischen Interventionsstudie VICTORIA (Vericiguat vs. Placebo bei HFrEF) bei 3,7 % der 5050 StudienteilnehmerInnen eine Synkope während der medianen Beobachtungszeit von 10,8 Monaten auf.⁵⁰ Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die VICTORIA-Studie ein Hochrisiko-Kollektiv innerhalb der HFrEF-Population mit einer rezenter HF-Hospitalisierung bzw. einer rezenter intravenösen Diuretika-Therapie untersucht hat.

In ähnlicher Höhe beziffert auch die prospektive Gulf CARE Registerstudie. In einer Analyse von aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz hospitalisierte PatientInnen untersuchte diese Registerstudie die prospektive Bedeutung einer Synkope und erfragte bei Studieneinschluss eine Synkopen-Anamnese im vorangegangenen Jahr – hier zeigte sich eine Prävalenz von 5,3% der 5005 StudienteilnehmerInnen in den 12 Monaten vor der Hospitalisierung.⁴⁴ Diese Häufigkeit von Synkopen ist in ähnlicher Höhe der älteren Studien und vereinbar mit der Prävalenz in unserer Studie.

Die Gulf CARE Studie zeigt besondere Ähnlichkeiten zu unserem Studiendesign, da sie auch anamnestische Angaben einer Synkope analysierte. In den analysierten 12 Monaten zeigte sich ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer positiven vs. negativen Synkopen-Anamnese: 30,8% vs. 23,6%, $p = 0,01$. Diese Daten sind mit unseren Ergebnissen in Einklang zu bringen, wobei unser Beobachtungszeitraum 120 statt 12 Monate betrug. Ebenso hat die Gulf CARE Studie die untersuchte Kohorte nicht anhand der von den Leitlinien empfohlenen Entitäten (HFrEF, HFmrEF und HFpEF) unterschieden.

Autoren (Referenz)	Beobachtungszeitraum	Staat*	Anzahl der PatientInnen	Anteil Synkope ^s	Patientenalter (Jahre)	männlich	KHK	HF	LVEF (%)	Ergebnis
Middlekauff et al. ⁵¹	790 ± 688 Tage	Vereinigte Staaten	88	Alle	57 ± 18	N/A	75% (strukturelle Herzerkrankung)	N/A	41 ± 20	56% zeigten eine kardiale Synkope. Eingeschränkte LVEF war ein unabhängiger Prädiktor für einen SCD. Bei erhaltener LVEF auch bei Synkopen kein erhöhtes Risiko für SCD.
Link et al. ¹⁶	30 ± 18	Vereinigte Staaten	68	Alle	68 ± 11	N/A	100%	N/A	42 ± 16	Hochgradig eingeschränkte LVEF (<25%) prognostiziert eine Mortalität von 10%/Jahr bei der Synkopen-Population.
Middlekauff et al. ¹⁶	365 ± 419	Vereinigte Staaten	491	12%	50 ± 12	80%	48%	100%	20 ± 7	Unabhängig von der Genese der Synkope haben PatientInnen mit HFrEF ein hohes SCD-Risiko.
Fruhwald et al. ⁵²	2,6 Jahre	Österreich	23	10%	56 ± 8	87%	0%	100%	30 ± 7	Während die Gesamtmortalität sich nur geronfügig unterschied, zeigte die Synkopen-Gruppe ein erhöhtes Risiko für einen SCD.
Kapoor et al. ⁵³	1 Jahr	Vereinigte Staaten	470	Alle	52,5	43%	26%	10%	N/A	Synkopen waren kein unabhängiger Prädiktor. Die Komorbiditäten zeigten allerdings einen positiven prädiktive Wert. PatientInnen mit Synkopen sollten hinsichtlich zugrundeliegender Komorbiditäten untersucht werden.
Da Costa et al. ⁵⁴	31 ± 20 Monate	Frankreich	329	Alle	70 ± 15	58%	17,4% (strukturelle Herzerkrankung)	N/A	61 ± 11	EKG-Unregelmäßigkeiten verblieben in der multivariaten Analyse als einziger unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.
Soteriades et al. ¹⁰	8,6 Jahre	Vereinigte Staaten (Framingham Heart Study)	7814	11,3 %	51,1 ± 14,4	45,6%	9,5%	N/A	N/A	Die Inzidenz einer erstmalig berichteten Synkope betrug 6,2 / 1000 Patientenjahre – ansteigend im Alter. PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen haben ein verdoppeltes Risiko. PatientInnen mit kardialer Synkopen zeigten eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Gesamtmortalität.
Olshansky et al. ¹⁵	45,5 Monate	Vereinigte Staaten & Canada (Subpopulation aus der SCD-HeFT Study)	2521	19%	N/A	N/A	N/A	100%	Alle < 35	PatientInnen mit Synkopen zeigten eine höhere Gesamtmortalität (HR 1,41, p=0,002), eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,55, p=0,001). Einen Unterschied bei SCD gab es nicht (HR 1,41, p=0,13).
Ruwald et al. ¹¹	--	Dänemark	127508	Alle	65 (IQR 49-81)	47,4%	28%	5,4%	N/A	Inzidenz einer erstmaligen Synkope betrug 17,2/1000 Personenjahre. Im zeitlichen Verlauf des Nationalregisters von 1997-2009 zeigte sich eine Zunahme der Inzidenz von Synkopen von 13,8 zu 19,4 pro 1000 Personenjahre.

Edvardsson et al. ⁵⁵	10 ± 6 Monate	Schweden (PICTURE Study)	570	Alle	62 + 18 (Frauen); 60 + 17 (Männer)	46%	14,7%	5,3%	N/A	Geschlecht und Alter zeigten einen prädiktiven Wert hinsichtlich eines Synkopen-Rezidivs, allerdings nicht hinsichtlich eines Diagnostik-Erfolges mittels eines implantierbaren Ereignisrekorders.
Menozi et al. ⁵⁶	3 – 15 Monate	Italien (ISSUE Study)	35	51%	66 ± 13	89%	Alle hatten eine strukturelle Herzrekrankung	9%	47 ± 17	In der Aufzeichnung des Ereignisrekorders zeigte sich in der Beobachtungszeit eine erneute Synkope bei 6 von 35 PatientInnen. Ein Zusammenhang zur Mortalität konnte nicht beobachtet werden.
El-Menyar et al. ⁴⁴	1 Jahr	GCC (Gulf CARE Registry)	5005	5,3%	59 ± 15	62,5%	36,1%	6,8%	36,8 ± 14,7	In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine Synkopen-Anamnese bei PatientInnen mit HF mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (OR 2,5; 95% CI: 1,62-3,90, p=0,001).
Aktuelle Arbeit (Hashemi et al. ⁵⁷)	120 Monate	Deutschland	3594	14,6%	67 ± 11	60,1%	35,8%	59%	45,5 ± 16,6	Eine Synkopen-Anamnese weist bei HFrEF-PatientInnen auf eine erhöhte Gesamtmortalität sowie eine kürzere Zeit bis zur nächsten Hospitalisierung.

Tab. 1: CI: confidence interval, Konfidenzintervall. HF: heart failure, Herzinsuffizienz – Anteil an der Studienpopulation, bei der eine HF bekannt ist. HR: hazard ratio. IQR: interquartile range, Interquartilsabstand. KHK: koronare Herzkrankheit – Anteil der Studienpopulation, bei der eine KHK bekannt ist. LVEF: linksventrikuläre Auswurfraction. N/A: not available, keine Daten vorliegend. OR: odds ratio. SCD: sudden cardiac death, plötzlicher Herztod. Staat*: Staat, in dem die jeweilige Studie durchgeführt wurde. Anteil Synkope[§]: Anteil der PatientInnen mit Synkopen. Tabelle modifiziert nach El-Menyar et al.⁴⁴

Wie bereits beschrieben, ist die Diagnose und die Identifikation der Genese einer Synkope kompliziert und mit einer ausführlichen, auf die Synkope fokussierten Anamnese sowie einer begleitenden Diagnostik möglich. Obgleich es leicht zugänglich ist, eine Synkopen-Anamnese zu erfragen, bleiben kausale Hintergründe in unserer Analyse außerhalb des Greifbaren, sodass wir keine weiterführende Aussagen hinsichtlich einer inhaltlichen Risikostratifikation vornehmen können. Auch ist die Klassifikation nicht *ex ultimo robust* gegenüber einer differentialdiagnostischen Betrachtung einer TLOC, z.B. gegenüber einer neurologischen Genese. Hinsichtlich der inhaltlichen Bedeutung konnte unsere Analyse zeigen, dass das Vorhandensein einer positiven Synkopen-Anamnese mit einer verschärften Risikokonstellation bekannter einzelner Risikofaktoren einhergeht. Diese bereits in der Literatur beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie höheres Alter, Rauchen, Diabetes mellitus oder KHK, haben auch in unserer Studienpopulation ihre negative prädiktive Wirkung gezeigt. Sie erklären in Kombination den Effekt, den wir durch eine positive Synkopen-Anamnese beobachten konnten. Dieser Befund ist von bedeutender klinischer Relevanz, da ein Kernelement des Krankheitsbildes Herzinsuffizienz die Behandlung von Komorbiditäten ist, v.a. bei der heterogenen Genese der Herzinsuffizienz. Dies ist vor allem hinsichtlich der Unterschiede der Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen HI-Entitäten besonders zu würdigen. Bei HFmrEF und HFpEF beschränkt sich die Pharmakotherapie aktuell ohnehin auf die Behandlung der Komorbiditäten, da sich bisher noch keine spezifische Therapie etablieren konnte.²⁷ Bei HFrEF ist sie von elementarer Bedeutung, da die Ätiologie besonders heterogen und in großen Teilen einer ursächlichen Therapie leider noch nicht zugänglich ist. Dilatative Kardiomyopathien etwa werden primär im Rahmen der Herzinsuffizienz behandelt – ihre Begleiterkrankungen stehen häufig nicht im Vordergrund, da Begleiterkrankungen bei dilatativer Kardiomyopathie seltener beschrieben sind. Ischämische Kardiomyopathien hingegen zeigen im Rahmen der systemischen Atherosklerose häufig Komorbiditäten, welche vor allem Hyperlipoproteinämien, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Alter, Rauchen & psychosozialen Stress einschließen. Obgleich atherosklerotische Grunderkrankungen sowohl bei HFrEF als auch HFpEF vorkommen, ist deren Verlauf doch häufig sehr unterschiedlich. Eine akute myokardiale Schädigung im Sinne eines akuten Myokardinfarktes beispielhaft ist häufiger bei PatientInnen mit HFrEF. Ein Myokardinfarkt hinterlässt auch einen sekundären Schaden und schafft damit ein arrhythmogenes Substrat, welches sowohl Ursache einer Synkope, als auch eines fatalen Ausganges sein kann.

Da unsere Analyse allerdings einen prädiktiven Vorteil hinsichtlich eines erhöhten Risikoprofils aufzeigt und eine positive Synkopen-Anamnese ein leicht zu erfassendes Charakteristikum dieser PatientInnen ist, ist die klinische Implementierung dieses Ergebnisses zu Gunsten einer stärkeren

Risikoanalyse unserer Patientinnen und Patienten nicht mit relevanten Hürden verbunden. Hinsichtlich der Genese der Synkopen bei der Herzinsuffizienz, ob bei HFrEF, HFmrEF oder HFpEF, haben wir uns allerdings daher verschiedenen Entitäten genähert. Eine arrhythmogene Genese der Synkopen scheint eine relevante Rolle einzunehmen, da die Kohorte mit positiver Synkopen-Anamnese auch häufiger im Rahmen einer Gerätetherapie (z.B. Herzschrittmacher) versorgt sind. Potentiell fatale arrhythmogene Ereignisse, zumeist ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern treten gehäuft bei PatientInnen mit HI auf, vornehmlich PatientInnen mit HFrEF, d.h. eingeschränkter LVEF. Dies ist auch der Grund, weswegen die führende leitliniengerechte Indikation zur Therapie mittels eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) -Systems eine LVEF-Einschränkung kleiner als 35% ist.²⁷ Allerdings wird die LVEF als ausschlaggebendes Kriterium für ein arrhythmogenes Risiko bei HI seit längerem kritisiert, zumal es Studien gab mit Verweis darauf, dass die Genese der HI eine bedeutendere Rolle als angenommen spielt.⁵⁸ Fußend darauf allerdings, dass erfolgreiche Therapiestudien, sowohl pharmakotherapeutisch als auch Gerätetherapie-basierend die LVEF als primäres Einschlusskriterium aufboten, bleibt sie als wichtigster Parameter zunächst erhalten. Zumal sich bisher keine Therapeutika oberhalb der LVEF-Grenze von 35% bzw. 40%, d.h. bei HFmrEF oder HFpEF, hinsichtlich der Mortalität- oder Morbiditäts-Endpunkte behaupten konnten.²⁷ Eine der häufig angeführten Erklärungen hierfür ist die Heterogenität der Population mit besserer LV-Pumpfunktion, bei denen die extra-kardialen Pathomechanismen im Fokus stehen und für die noch kein adäquates Tiermodell gefunden wurde, um auch diese Komplexität abzubilden.⁵⁹ In den Daten unserer Studie sehen wir diese Diskrepanz zwischen HFrEF auf der einen und HFmrEF bzw. HFpEF auf der anderen Seite auch. Der prognostische Wert der positiven Synkopen-Anamnese ist zwar durch die Kombination mehrerer Risikofaktoren, die zu einem relevanten Teil nicht kardialer Genese aber mit kardialer Wirkung sind, ist bei HFrEF deutlich stärker als bei den beiden anderen Entitäten. Der additive prognostische Wert einer Synkopen-Anamnese bei PatientInnen mit HFrEF lässt eine kardiale Ursache für die Synkopen vermuten, obgleich ein kausaler Zusammenhang zwischen Synkopen und Herzinsuffizienz sich aus einer solchen Analyse nicht ableiten und die Assoziation sich auch als Epiphänomen anderer Veränderungen erklären lässt. Eine mögliche Erklärung in diese Richtung ist die chronotrope Inkompetenz, die mit HI häufig einhergeht.⁶⁰ Chronotrope Inkompetenz kann Leistungsbeschränkungen hervorrufen, die Symptome der Herzinsuffizienz verstärken und auch Synkopen provozieren – sie können aus einer autonomen, vegetativen Dysfunktion heraus entstehen oder iatrogen durch eine Pharmakotherapie bedingt sein. Autonome, vegetative Dysfunktionen sind ohnehin bereits Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod oder Synkopen.⁶¹ Leider haben wir in unserem Datensatz keine

Informationen, keine Langzeit-EKG-Registrierung, keine vorliegende EKG-Aufnahmen und auch keine Belastungstests zur vegetativen Dysfunktion oder chronotropen Inkompetenz. Auch orthostatische Synkopen bzw. orthostatische Blutdruckabfälle sind mit kardiovaskulären Risikofaktoren vergesellschaftet, eine Assoziation mit der Morbidität ist bereits beschrieben, eine mit der Mortalität der PatientInnen allerdings nicht.⁶² Trotz fehlender spezifischer Daten hierzu, zum Beispiel aus Schellong-Tests, halten wir den Einfluss einer orthostatischen Genese auf die von uns erfasste Synkopen-Anamnese für nachrangig, da wir einen Einfluss auf die Mortalität der PatientInnen feststellen konnten – ein Effekt, der bisher bei orthostatischen Synkopen nicht gezeigt werden konnte.

Eine relevante Komponente, die sowohl die autonome Dysfunktion wie auch die orthostatische Störung betrifft, ist die Inbalance des vegetativen Nervensystems im Rahmen der Hochregulation des Sympathikotonus sowie der inadäquaten parasympathischen Antwort bei Herzinsuffizienz.⁶³ Sowohl die Chronotropie als auch die Inotropie des Herzens sind durch die adrenerge Stimulation beeinflusst. Veränderungen in Herzfrequenz und Blutdruck können leicht zu Synkopen führen, wenn der Kreislauf vegetativ anfällig hierfür ist. Diese Veränderungen sind natürlich, wie bereits umrissen, nicht nur durch die Herzinsuffizienz, sondern auch iatrogen durch die Medikation beeinflusst. Medikamente im Verdacht, diese Veränderungen zu verstärken sind Wirkstoffklassen, die Leitlinien-gerecht bei der Therapie der HFrEF empfohlen sind, wie Betablocker und Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.^{27,64} In unseren Daten zeigte sich allerdings kein Einfluss des Blutdrucks auf die Endpunkte, in der multivariaten Analyse entfiel aus dem Risikomodell. Betablocker zeigten einen Effekt auf die Endpunkte und korrelierten mit ihrem Auftreten. Wir deuten dies primär als Assoziation im Rahmen der HFrEF-Prognose – PatientInnen mit HFrEF haben eine schlechtere Prognose als diejenigen mit HFmrEF, HFpEF oder die Kontrollgruppe, sie nehmen allerdings auch häufiger Betablocker aus Gründen der leitliniengerechten Therapie. Damit würden PatientInnen mit HFrEF auch häufiger unter unerwünschte Wirkungen der Betablockade leiden, sodass Betablocker einen Teil der Synkopen erklären könnten.

Die Veränderungen des adrenergen Systems beschränken sich allerdings nicht nur auf kardiale Effekte, sondern umfassen auch Beeinflussungen des Gefäßtonus sowie neurogene Synkopen.^{65,66} Daten, um diese Effekte zu evaluieren, fehlen leider in unserem Datensatz.

Eine Genese der Synkopen aufgrund einer schweren Herzklappenerkrankung, häufig durch eine Aortenklappenstenose, sehen wir bei unseren Patientinnen und Patienten als Ursache nicht, da hochgradige Aortenklappenstenose in den Studienprotokollen als Ausschlusskriterium geführt wurden.

In Zusammenschau dieser Befunde sehen wir in dieser Studie, dass das Erheben anamnestischer & klinischer Parameter Implikationen auf die Prognose dieser PatientInnen hat. Dieser Effekt zeigte sich besonders bei PatientInnen mit HFrEF. Dieser Befund überrascht in ihrer Reinheit nicht, weist allerdings basierend auf einem langen Beobachtungszeitraum die Grundlage für eine Bewertung der Synkopen bei Herzinsuffizienz, deren Einschätzung in der Literatur bisher heterogen war. Dieser Befund kann damit Anlass geben, die Risikofaktoren und Komorbiditäten dieser PatientInnen mit Herzinsuffizienz besonders auf einen Optimierungsbedarf hin zu überprüfen. Auch eine mögliche engmaschigere Betreuung dieser PatientInnen kann sich hieraus speisen.

Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Unsere Analyse der Synkopen-Anamnese bei Herzinsuffizienz-PatientInnen und Kontrollen des KNHI ergab den Nachweis eines erhöhten Risikos hinsichtlich eines verkürzten Gesamtüberlebens bzw. Hospitalisations-freien Überlebens, hauptsächlich für PatientInnen mit HFrEF. Diese Assoziation ist primär auf bekannte Risikofaktoren zurückzuführen, auf die Synkopen in unserem Kollektiv hindeuten. Hieraus ergeben sich folgende weiterführende Fragen:

1. Bewirkt eine klinische Intervention der Begleiterkrankungen, z.B. mittels engmaschiger Verlaufskontrollen oder Therapieintensivierung, bei dem beschriebenen Hochrisikoprofil eine Verbesserung der Endpunkte?
2. Ob sich die Daten bei HFmrEF oder HFpEF so replizieren lassen, müsste in weiteren, größeren Studien erneut untersucht werden, da sich die Definition dieser Erkrankungen zuletzt aktualisiert gestaltet hat.⁴²
3. Die Genese der Synkopen bleibt aufzuklären, um spezifische Interventionen abzuleiten.
4. Wie sich die Lebensqualität und weitere Synkopen-assoziierte Komplikationen, wie Frailty oder Sturzfolgen, bei Synkopen-Anamnese und HI darstellen, bleibt noch zu beurteilen.

Literaturverzeichnis

1. Brignole M, Moya A, Lange FJ de, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, Dijk JG van, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;**39**:1883–1948.
2. Brignole M, Moya A, Lange FJ De, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, Dijk JG Van. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;**39**:1883–1948.
3. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006;**13**:930–936.
4. Wieling W, Thijs RD, Dijk N Van, Wilde AAM, Benditt DG, Dijk JG Van. Symptoms and signs of syncope: A review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;**132**:2630–2642.
5. Dijk JG Van, Thijs RD, Zwet E Van, Tannemaat MR, Niekerk J Van, Benditt DG, Wieling W. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain* 2014;**137**:576–585.
6. Brignole M, Moya A, Lange FJ De, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, Dijk JG Van. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018;**39**:e43–e80.
7. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, Grubb BP, Hamdan MH, Krahn AD, Link MS, Olshansky B, Raj SR, Sandhu RK, Sorajja D, Sun BC, Yancy CW. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:e39–e110.
8. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, Dijk JG Van, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;**30**:2631–2671.

9. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Prevalence of Syncope in a Population Aged More Than 45 Years. *Am J Med* 2006;**119**:1–7.
10. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;**347**:878–885.
11. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Hojgaard MV, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Gislason GH. The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: A Danish nationwide study. *Europace* 2012;**14**:1506–1514.
12. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1006–1008.
13. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;**39**:563–581.
14. Parry SW, Tan MP. An approach to the evaluation and management of syncope in adults. *BMJ* 2010;**340**:c880.
15. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Syncope Predicts the Outcome of Cardiomyopathy Patients. Analysis of the SCD-HeFT Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1277–1282.
16. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: High risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* Elsevier Masson SAS; 1993;**21**:110–116.
17. Dijk N van, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, Grieken JJM van, Wilde AAM, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:48–55.
18. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective Validation of the San Francisco Syncope Rule to Predict Patients With Serious Outcomes. *Ann Emerg Med* 2006;**47**:448–454.
19. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol* Elsevier Inc.; 2010;**55**:713–721.
20. Rosso A Del, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, Santo T De, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: The EGSYS score. *Heart* 2008;**94**:1620–1626.
21. Jamjoom AAB, Nikkar-Esfahani A, Fitzgerald JEF. Operating theatre related syncope in

- medical students: A cross sectional study. *BMC Med Educ* 2009;**9**:1–6.
22. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell’Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R. Short- and Long-Term Prognosis of Syncope, Risk Factors, and Role of Hospital Admission. Results From the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:276–283.
23. Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AAM. Value of history-taking in syncope patients: In whom to suspect long QT syndrome? *Europace* 2009;**11**:937–943.
24. Costantino G, Casazza G, Reed M, Bossi I, Sun B, Rosso A Del, Ungar A, Grossman S, D’Ascenzo F, Quinn J, McDermott D, Sheldon R, Furlan R. Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: An individual patient data meta-analysis. *Am J Med Elsevier Ltd*; 2014;**127**:1126.e13-1126.e25.
25. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049–2057.
26. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2006;**355**:251–259.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Meer P van der, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 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. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:891–975.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll*

- Cardiol* 2013;**62**:e147-239.
29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:776–803.
 30. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* Elsevier Inc.; 2009;**28**:827–833.
 31. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* Elsevier Inc.; 2012;**21**:365–371.
 32. Bundesärztekammer(BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung(KBV), Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 2. 2019;DOI: 10.6101/AZQ/000468.
 33. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;**25**:1614–1619.
 34. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017;**3**:7–11.
 35. Kaduszkiewicz H, Gerste B, Eisele M, Schäfer I, Scherer M. Versorgungs-Report 2013/2014: Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, eds. *Versorgungs-Report 2013/14: Depression*. Stuttgart: Schattauer; 2014. p. 209–229.
 36. Statistisches Bundesamt (Destatis). Die 10 häufigsten Todesursachen. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2015. Herzinsuffizienz (Herzschwäche, Herzmuskelschwäche). 2015. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html
 37. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J, Benjamin EJ, Larson MG. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC*

- Cardiovasc Imaging* 2018;**11**:1–11.
38. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ V, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;**34**:1404–1413.
39. Kelder JC, Cramer MJ, Wijngaarden J van, Tooren R van, Mosterd A, Moons KGM, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;**124**:2865–2873.
40. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, Poppe KK, Earle N, Whalley GA, Squire IB, Doughty RN, McMurray JJ V, MAGGIC Investigators. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2714–2721.
41. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;**13**:1–207, iii.
42. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA de, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSPP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasana RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* Oxford University Press; 2019;**40**:3297–3317.
43. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T De, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;**114**:2766–2772.
44. El-Menyar A, Sulaiman K, AlSadawi A, AlSheikh-Ali A, AlMahameed W, Bazargani N, AlMotarreb A, Amin H, Asaad N, Habib K Al, Ridha M, Al-Jarallah M, Al-Thani H, AlFaleh H, Singh R, Panduranga P, Suwaidi J Al. Implications of a History of Syncope in Patients Hospitalized With Heart Failure: Insights From the Gulf CARE Registry. *Angiology* 2017;**68**:196–206.

45. Mehrhof F, Löffler M, Gelbrich G, Özcelik C, Posch M, Hense HW, Keil U, Scheffold T, Schunkert H, Angermann C, Ertl G, Jahns R, Pieske B, Wachter R, Edelmann F, Wollert KC, Maisch B, Pankuweit S, Erbel R, Neumann T, Herzog W, Katus H, Müller-Tasch T, Zugck C, Düngen HD, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Störk S, Siebert U, Wasem J, et al. A network against failing hearts-Introducing the German ‘competence Network Heart Failure’. *Int J Cardiol* 2010;**145**:135–138.
46. Morbach C, Marx A, Kaspar M, Güder G, Brenner S, Feldmann C, Störk S, Vollert JO, Ertl G, Angermann CE. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1166–1175.
47. Angermann, Christiane E.;Stoerk, Stefan;Gelbrich, Goetz; Faller, Hermann; Jahns, Roland; Frantz, Stefan; Loeffler, Markus; Ertl G. Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patient with Systolic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2012;**5**:25–35.
48. Düngen HD, Apostolović S, Inkrot S, Tahirović E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putniković B, Neškovi AN, Krotin M, Sakać D, Lainščak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: The CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:670–680.
49. Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen H-D, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Herrmann-Lingen C. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J* Mosby, Inc.; 2011;**161**:797–804.
50. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O’Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;**382**:1883–1893.
51. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA. Prognosis after syncope: impact of left ventricular function. *Am Heart J* 1993;**125**:121–127.
52. Fruhwald FM, Eber B, Schumacher M, Zweiker R, Watzinger N, Klein WW. Syncope in dilated cardiomyopathy is a predictor of sudden cardiac death. *Cardiology* **87**:177–180.
53. Kapoor WN, Hanusa BH. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med* 1996;**100**:646–655.

-
54. Costa A Da, Gulian JL, Romeyer-Bouchard C, Messier M, Zarqane N, Samuel B, Khiel A, Isaaz K. Clinical predictors of cardiac events in patients with isolated syncope and negative electrophysiologic study. *Int J Cardiol* 2006;**109**:28–33.
 55. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, Linker NJ. Unexplained syncope: Implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol* 2014;**37**:618–625.
 56. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;**105**:2741–2745.
 57. Hashemi D, Blum M, Mende M, Störk S, Angermann CE, Pankuweit S, Tahirovic E, Wachter R, Pieske B, Edelmann F, Düngen HD. Syncope and clinical outcome in heart failure: results from prospective clinical study data in Germany. *ESC Hear Fail* 2020;**7**:942–952.
 58. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230.
 59. Roh J, Houstis N, Rosenzweig A. Why Don't We Have Proven Treatments for HFpEF? *Circ Res* 2017;**120**:1243–1245.
 60. Shen H, Zhao J, Zhou X, Li J, Wan Q, Huang J, Li H, Wu L, Yang S, Wang P. Impaired chronotropic response to physical activities in heart failure patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:136.
 61. Tjeerdsma G, Szabó BM, Wijk LM van, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, Veldhuisen DJ van. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:33–39.
 62. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Boschetti G, Giordano N, Guidotti F, Segato F, Mazza A, Grasselli C, Saugo M, Rigoni G, Guglielmi F, Martini B, Palatini P. Orthostatic hypotension does not increase cardiovascular risk in the elderly at a population level. *Am J Hypertens* 2014;**27**:81–88.
 63. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* Elsevier Inc.; 2009;**54**:1747–1762.
 64. Boh-Oka SI, Ohmori H, Kawabe T, Tutiya Y, Shimamoto Y, Shioji SS, Obana M,

- Satani O, Wanaka Y, Hamada M, Baba A, Tsuda K, Hano T, Nishio I. Neurally mediated syncope and cardiac β -adrenergic receptor function. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
65. Ono T, Saitoh H, Atarashi H, Hayakawa H. Abnormality of alpha-adrenergic vascular response in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998;**82**:438–443.
66. Saito F, Imai S, Tanaka N, Tanaka H, Suzuki K, Takase H, Aoyama H, Matsudaira K, Ebuchi T, Akamine Y, Takahashi N, Sugino K, Kanmatsuse K, Yagi H, Kushiro T. Basic autonomic nervous function in patients with neurocardiogenic syncope. *Clin Exp Hypertens* 2007;**29**:165–173.

IV. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Djawid Hashemi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Synkopen - Risikofaktor bei Herzinsuffizienzpatienten? | Syncope – risk factor in heart failure?“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 11.02.2021

D. Hashemi

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Djawid Hashemi hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation:

Hashemi D., Blum, M., Mende, M., Störk, S., Angermann, C. E., Pankuweit, S., Tahirovic, E., Wachter, R., Pieske, B., Edelmann, F., Düngen, H. D. **Syncope and clinical outcome in heart failure: results from prospective clinical study data in Germany.** ESC Heart Fail. 2020

Beitrag von Djawid Hashemi im Einzelnen:

- Wesentlicher Anteil an der Identifikation der genuinen klinischen Problematik der unklaren Bedeutung von Synkopen bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz.
- Erstellung und Design der Studie.
- Erheblicher Anteil bei der Auswahl der sachgerechten, statistischen Methoden zur wissenschaftlichen Aufarbeitung des komplexen Datensatzes.
- Wesentlicher Anteil bei der Identifikation der relevanten Ergebnisse, der weiteren graphischen und statistischen Aufarbeitung und letztlich Festschreibung des Studienergebnisses.
- Eigenständiger Beitrag in der kollaborativen Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf das zu Grunde liegende pathophysiologische Konstrukt sowie die Einordnung der Ergebnisse im Kontext des aktuellen medizinischen Wissens und der Fachliteratur.
- Wesentlicher Anteil bei der originären Einbettung der Ergebnisse im Sinne des Erkenntniszugewinns hinsichtlich der Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz-PatientInnen.
- Wesentlicher und selbständiger Anteil bei Vorbereitung und Skizzierung des zur Publikation führenden Manuskriptes.
- Selbständiger Beitrag zur Erstellung und Ausarbeitung des Manuskriptes, Diskussion und Abstimmung des Manuskriptes mit den beteiligten Kooperationspartnern sowie deutlicher Beitrag zur Finalisierung des Manuskriptes sowie der zugehörigen Tabellen und Abbildungen.
- Engagierter Anteil bei Einreichung, Betreuung und zum erfolgreichen Abschluss des Peer-Review-Verfahrens sowie zur Korrektur und Freigabe der Druckfahnen.

- Die Aufbereitung der Daten wurde insbesondere durch Dr. Meinhard Mende unterstützt.
- Komplexe statistische Auswertungen sowie die Optimierung der Graphiken wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Meinhard Mende durchgeführt.
- Alle Autoren trugen intellektuell und kritisch der Erstellung und Revision des Manuskripts bei.

Unterschrift des Doktoranden

V. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected
 Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 136 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	57,358	23.239	0.125920
2	CIRCULATION	166,484	23.054	0.211290
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	100,986	18.639	0.193290
4	Nature Reviews Cardiology	6,301	17.420	0.018820
5	CIRCULATION RESEARCH	52,988	15.862	0.072290
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	13,107	13.965	0.027620
7	JAMA Cardiology	3,280	11.866	0.019320
8	JACC-Cardiovascular Imaging	8,801	10.975	0.026160
9	JACC-Cardiovascular Interventions	11,555	9.544	0.033640
10	JACC-Heart Failure	3,537	8.910	0.016830
11	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,828	7.014	0.021500
13	European Heart Journal- Cardiovascular Pharmacotherapy	442	6.723	0.001430
14	Circulation-Heart Failure	6,900	6.526	0.022830
15	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,137	6.470	0.005590
16	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,055	6.162	0.008860
17	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,478	6.111	0.016060
18	EUROPACE	10,908	6.100	0.025320
19	Circulation- Cardiovascular Interventions	5,289	6.060	0.016640

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

1

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	Cardiovascular Diabetology	5,392	5.948	0.011550
21	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
22	European Journal of Preventive Cardiology	4,782	5.640	0.013370
23	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,710	5.592	0.018500
24	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
25	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
26	HEART RHYTHM	12,344	5.225	0.029030
27	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,566	5.126	0.004640
28	HEART	18,063	5.082	0.030620
29	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
30	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,143	5.055	0.020450
31	Circulation-Arhythmia and Electrophysiology	6,432	4.968	0.017840
32	Clinical Research in Cardiology	3,022	4.907	0.006760
33	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,441	4.864	0.010500
34	Journal of the American Heart Association	13,230	4.660	0.060340
35	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,667	4.462	0.003930
36	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,531	4.378	0.014350
37	ATHEROSCLEROSIS	23,442	4.255	0.033500
38	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,109	4.181	0.003140
39	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,711	4.112	0.004480

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

2

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
40	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	27,828	4.048	0.022820
41	AMERICAN HEART JOURNAL	20,811	4.023	0.026780
42	EuroIntervention	6,097	4.018	0.016840
43	HEART FAILURE REVIEWS	2,598	4.015	0.005300
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	36,145	3.919	0.040630
45	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,339	3.857	0.009350
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	17,156	3.847	0.026410
47	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	1,466	3.734	0.005330
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	30,479	3.471	0.080570
49	ESC Heart Failure	680	3.407	0.002020
50	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	5,821	3.340	0.010180
51	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	574	3.333	0.000700
52	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,711	3.316	0.004430
53	Global Heart	881	3.238	0.003800
54	RESPIRATORY MEDICINE	11,846	3.237	0.015840
55	CIRCULATION JOURNAL	9,904	3.025	0.016510
56	JOURNAL OF THROMBOSIS AND THROMBOLYSIS	2,789	2.941	0.005860
57	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY	7,508	2.910	0.010700
58	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,528	2.895	0.004950
59	AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	37,275	2.843	0.044530

Selected JCR Year: 2018; Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"

3

VI. Promotionspublikation

ESC HEART FAILURE
ESC Heart Failure (2020)

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.12605

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Syncope and clinical outcome in heart failure: results from prospective clinical study data in Germany

Djawid Hashemi^{1,2}, Moritz Blum¹, Meinhard Mende⁴, Stefan Störk⁵, Christiane E. Angermann⁵, Sabine Pankuweit⁶, Elvis Tahirovic^{1,2}, Rolf Wachter^{3,7}, Burkert Pieske^{1,2,8}, Frank Edelmann^{1,2}, Hans-Dirk Düngen^{1,2*} and on behalf of the German Competence Network for Heart Failure

¹Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik m. S. Kardiologie, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany; ²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Germany; ³DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Göttingen, Göttingen, Germany; ⁴Clinical Trial Centre, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁵Comprehensive Heart Failure Center, University of Würzburg, Würzburg, Germany; ⁶Department of Cardiology, University Hospital Giessen & Marburg, Marburg, Germany; ⁷Department of Internal Medicine and Cardiology, University of Leipzig, Leipzig, Germany; ⁸Department of Internal Medicine and Cardiology, German Heart Institute Berlin (DHZB), Berlin, Germany

Abstract

Aims Whereas syncope episodes are a frequent complication of cardiovascular disorders, including heart failure (HF), little is known whether syncope impacts the prognosis of patients with HF. We aimed to assess the impact of a history of syncope (HoS) on overall and hospitalization-free survival of these patients.

Methods and results We pooled the data of prospective, nationwide, multicentre studies conducted within the framework of the German Competence Network for Heart Failure including 11 335 subjects. Excluding studies with follow-up periods <10 years, we assessed 5318 subjects. We excluded a study focusing on cardiac changes in patients with an HIV infection because of possible confounding factors and 849 patients due to either missing key parameters or missing follow-up data, resulting in 3594 eligible subjects, including 2130 patients with HF [1564 patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), 314 patients with heart failure with mid-range ejection fraction, and 252 patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)] and 1464 subjects without HF considered as controls. HoS was more frequent in the overall cohort of patients with HF compared with controls ($P < 0.001$)—mainly driven by the HFpEF subgroup (HFpEF vs. controls: 25.0% vs. 12.8%, $P < 0.001$). Of all the subjects, 14.6% reported a HoS. Patients with HFrEF in our pooled cohort showed more often syncope than subjects without HF (15.0% vs. 12.8%, $P = 0.082$). Subjects with HoS showed worse overall survival [42.4% vs. 37.9%, hazard ratio (HR) = 1.21, 99% confidence interval (0.99, 1.46), $P = 0.04$] and less days alive out of hospital [HR = 1.39, 99% confidence interval (1.18, 1.64), $P < 0.001$] compared with all subjects without HoS. Patients with HFrEF with HoS died earlier [30.3% vs. 41.6%, HR = 1.40, 99% confidence interval (1.12, 1.74), $P < 0.001$] and lived fewer days out of hospital than those without HoS. We could not find these changes in mortality and hospital-free survival in the heart failure with mid-range ejection fraction and HFpEF cohorts. HoS represented a clinically high-risk profile within the HFrEF group—combining different risk factors. Further analyses showed that among patients with HFrEF with HoS, known cardiovascular risk factors (e.g. age, male sex, diabetes mellitus, and anaemia) were more prevalent. These constellations of the risk factors explained the effect of HoS in a multivariable Cox regression models.

Conclusions In a large cohort of patients with HF, HoS was found to be a clinically and easily accessible predictor of both overall and hospitalization-free survival in patients with HFrEF and should thus routinely be assessed.

Keywords Heart failure; Syncope; Morbidity; Mortality; Survival; Prognosis

Received: 19 August 2019; Revised: 4 December 2019; Accepted: 9 December 2019

*Correspondence to: Hans-Dirk Düngen, Department of Internal Medicine and Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Klinik m. S. Kardiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. Tel: +49 (30) 450 – 665 471.
Email: hans-dirk.duengen@charite.de

Introduction

Syncopal episodes are a common medical problem in patients with cardiovascular diseases. Syncope is defined as a transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion, characterized by a rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery—often caused by alterations in pathophysiology, for example, arrhythmia, vegetative dysregulation, or haemodynamic changes.¹ All these entities are also altered in heart failure (HF).^{1–3} Patients suffering from HF account for nearly 1–2% of the adult population in developed countries, rising up to $\geq 10\%$ among people above 70 years of age with a still very poor outcome.^{2,4} Syncope associated with cardiovascular disease may have a poor prognosis.⁵ Hence, we sought to investigate whether the history of syncope (HoS) has an impact on the survival of patients suffering from HF.

Regarding the latest guidelines, patients with HF are mainly categorized into HF with reduced ejection fraction (HFrEF), HF with mid-range ejection fraction (HFmrEF), and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) due to different underlying aetiologies, demographics, co-morbidities, and response to therapies.^{2,6} All three entities present with altered systolic left ventricle (LV) function; although the left ventricle ejection fraction (LVEF) remains preserved among patients with HFpEF, their prevalence and prognoses are comparable.⁷

Observations showed that patients with HFrEF are predominantly at risk for fatal arrhythmia and sudden cardiac death.^{8,9} Data from small cohorts suggested an association of HoS of any origin with a higher burden for fatal arrhythmia and sudden cardiac death among HFrEF cohorts.¹⁰

Syncopal episodes are associated not only with arrhythmia but also with LV dysfunction—even regardless of the LVEF.¹¹ Patients with HF with syncopal episodes show more often LV dysfunction than patients with HF without HoS. Nonetheless, a previous study examining a large HFpEF cohort suggested to evaluate the impact of syncopes especially in this population based on trends they could observe.¹²

Because syncopal episodes are a widespread condition with a lifetime cumulative incidence as high as 35% in the general population⁵, further analyses challenging these findings in a cohort of patients with HF are required.

We therefore aimed to assess the prevalence and prognostic utility of HoS in patients with HF. We hypothesized that HoS is associated with worse survival and shorter time to hospitalization in patients with HF.

Methods

Study design and setting

The German Competence Network for HF (CNHF) constitutes one of Europe's largest HF research programmes. Its rationale

and design have been previously described.¹³ It is a prospective, nationwide, multicentre framework of observational cohort and interventional studies aiming to describe clinical characteristics and mechanisms leading to and accelerating HF and elucidating therapeutic implications. From the beginning of the CNHF, a uniform basic clinical dataset for all studies was complemented containing 190 predefined items that were collected by all subjects included in CNHF studies.¹³ This approach allows for pooled data analysis of study results. Standardized case report forms, centrally run databases with automated revision and consistency checks and development of standard operating procedures for all pertinent workflows, further support the process of high-quality data collection and analysis.¹³

Study sample

From a pooled database with 11 335 subjects from the 20 prospective HF studies of the German CNHF, five studies provided details of a 10 year follow-up (5318 subjects). One trial of those focused only in patients with an HIV infection and alterations of their cardiac function. Because this HIV only population might change our pooled cohort due to the con-medication and potential other confounders, we excluded this study and focused on the remaining four studies with 4443 subjects (Diast-CHF, IKARIUS, CIBIS-Eld, and INH).^{14–17} Here, 438 subjects were missing on follow-up details, and 411 were not completed in key parameters (e.g. echocardiography details such as LVEF or E/e', aortic valve stenosis, and electrocardiogram (ECG) details; for more details, see Appendix A). Therefore, we analysed 3594 subjects in total, including 2130 patients with HF (HFrEF: $n = 1564$, HFmrEF: $n = 314$, and HFpEF: $n = 252$) and 1464 subjects without HF, who we considered as controls.

Heart failure with reduced ejection fraction was defined as the diagnosis of HF and LVEF $< 40\%$, HFmrEF as the diagnosis of HF and $40\% > \text{LVEF} < 50\%$, and HFpEF as the diagnosis of HF and LVEF $> 50\%$ at the time of study inclusion.

All studies included complied with the Declaration of Helsinki; the protocols were approved by the responsible Ethics Committees, and all patients gave written informed consent.

Endpoint

The endpoints in focus were defined as time to mortality from any cause or time to first hospitalization (hospitalization-free survival).

Death and hospitalizations, including date and diagnoses, were documented and reported throughout all studies at personal or telephone visits. Patients who were lost to follow-up were excluded from the analysis.

Statistical methods

Study cohort and subgroups are described by number (%) for categorical data and by mean (standard deviation) for most scale variables. For the skew distributed N terminal pro brain

natriuretic peptide (NT-proBNP) values, median, lower quartile, and upper quartile are presented.

We compared frequencies by χ^2 test. Inverse survival curves for mortality and hospitalization were calculated and plotted by the Kaplan–Meier method. Groups were

Table 1 Baseline characteristics of the population analysed based on HF entities

	No HF		HF _r EF		HF _m rEF		HF _p EF		Total	
	n = 1464		n = 1564		n = 314		n = 252		N = 3594	
General or or	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %
	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]
History of syncope	187	12.8%	234	15.0%	40	12.7%	23	25.0%	524	14.6%
Age	65.5	8.3	66.3	13.3	70.2	9.6	72.3	7.1	66.7	11.0
Female sex	758	51.8%	435	27.8%	82	26.1%	159	63.1%	1434	39.9%
BMI	28.7	4.7	27.0	4.7	27.8	4.4	29.5	5.2	27.9	4.8
HR (at rest, 1/min)	71	12	74	13	73	13	68	12	72	12
Systolic BP	147	22	123	19	135	20	147	23	135	24
Diastolic BP	83	12	74	12	79	12	81	13	79	12
Medical history										
Diabetes mellitus	327	22.3%	480	30.7%	88	28.0%	67	26.6%	962	26.8%
Hypertension	1157	79.0%	1066	68.2%	260	82.8%	230	91.3%	2713	75.5%
Hyperlipidaemia	570	38.9%	872	55.8%	201	64.0%	147	58.3%	1790	49.8%
Hyperuricaemia	185	12.6%	626	40.0%	70	22.3%	45	17.9%	926	25.8%
Family history of MI	182	12.4%	254	16.3%	50	15.9%	41	16.3%	527	14.7%
Smoking—No	752	51.4%	682	43.8%	146	46.6%	161	64.1%	1741	48.6%
Ex-smoker	544	37.2%	635	40.8%	137	43.8%	68	27.1%	1384	38.6%
Smoker	167	11.4%	239	15.4%	30	9.6%	22	8.8%	458	12.8%
CAD	218	14.9%	792	50.6%	193	61.5%	82	32.5%	1285	35.8%
MI	102	7.0%	599	38.3%	134	42.7%	38	15.1%	873	24.3%
Primary valve disease	7	0.5%	36	2.3%	14	4.5%	3	1.2%	60	1.7%
Valve surgery	8	0.5%	57	3.6%	13	4.1%	6	2.4%	84	2.3%
RV pacemaker	17	1.2%	147	9.4%	19	6.1%	11	4.4%	194	5.4%
BV pacemaker	0	0.0%	65	4.2%	6	1.9%	0	0.0%	71	2.0%
Resuscitation	22	1.5%	117	7.5%	15	4.8%	8	3.2%	162	4.5%
PAOD	56	3.8%	137	8.8%	31	9.9%	25	10.0%	249	6.9%
Cerebro-vascular disease	88	6.0%	172	11.0%	38	12.1%	28	11.1%	326	9.1%
COPD	99	6.8%	216	13.8%	31	9.9%	21	8.3%	367	10.2%
Primary pulmonary hypertension	3	0.2%	23	1.5%	3	1.0%	3	1.2%	32	0.9%
Depression	140	9.6%	136	8.7%	12	3.8%	35	13.9%	323	9.0%
Atrial fibrillation	33	2.3%	404	25.9%	71	22.8%	35	13.9%	543	15.2%
Anaemia	91	6.5%	411	27.0%	77	26.0%	45	18.6%	624	18.1%
Laboratory										
Haemoglobin (mmol/L)	8.7	.76	8.5	1.20	8.5	1.10	8.4	0.9	8.6	1.0
Sodium (mmol/L)	140	2.45	140	3.85	140	3.84	140	3	140	3
Potassium (mmol/L)	4.32	0.53	4.32	0.51	4.44	0.57	4.20	0.49	4.32	0.53
eGFR (Cock.-Gold)	59.3	[59.8, 83.5]	59.3	[45.1, 79.5]	59.1	[47.8, 73.5]	62.4	[49.6, 75.4]	65.0	[51, 81]
NT-proBNP	91	[49, 175]	2369	[885, 6108]	832	[402, 1963]	296	[181, 616]	321	[96, 1729]
ECG										
Rhythm—Sinus	1409	96.6%	1027	65.8%	226	72.4%	206	82.1%	2868	80.1%
Atrial fibrillation	32	2.2%	389	24.9%	66	21.2%	35	13.9%	522	14.6%
Pacemaker	14	1.0%	133	8.6%	20	6.4%	8	3.2%	175	5.1%
Other	4	0.3%	11	0.7%	0	0.0%	2	0.8%	17	0.5%
Heart rate (ECG)	67	11	79	18	74	16	67	13	72	16
QT time	392	32	394	57	398	48	409	37	395	46
LBBB	23	1.6%	478	31.1%	48	15.5%	12	4.8%	561	15.8%
RBBB	72	4.9%	139	9.0%	21	6.8%	28	11.2%	260	7.3%
AV-block	173	11.9%	164	11.1%	31	10.4%	32	13.1%	400	11.5%
Echocardiography										
LVEF	61.2	6.3	29.1	7.0	42.4	2.6	60.1	7.4	45.5	16.6

BMI, body mass index; BP, blood pressure; BV pacemaker, biventricular pacemaker; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECG, electrocardiogram; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HF_mrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HF_pEF, heart failure with preserved ejection fraction; HF_rEF, heart failure with reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricle ejection fraction; MI, myocardial infarction; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; RBBB, right bundle branch block; RV pacemaker, right ventricular pacemaker; SD, standard deviation.

compared by log-rank test. Observation times were truncated at 126 months.

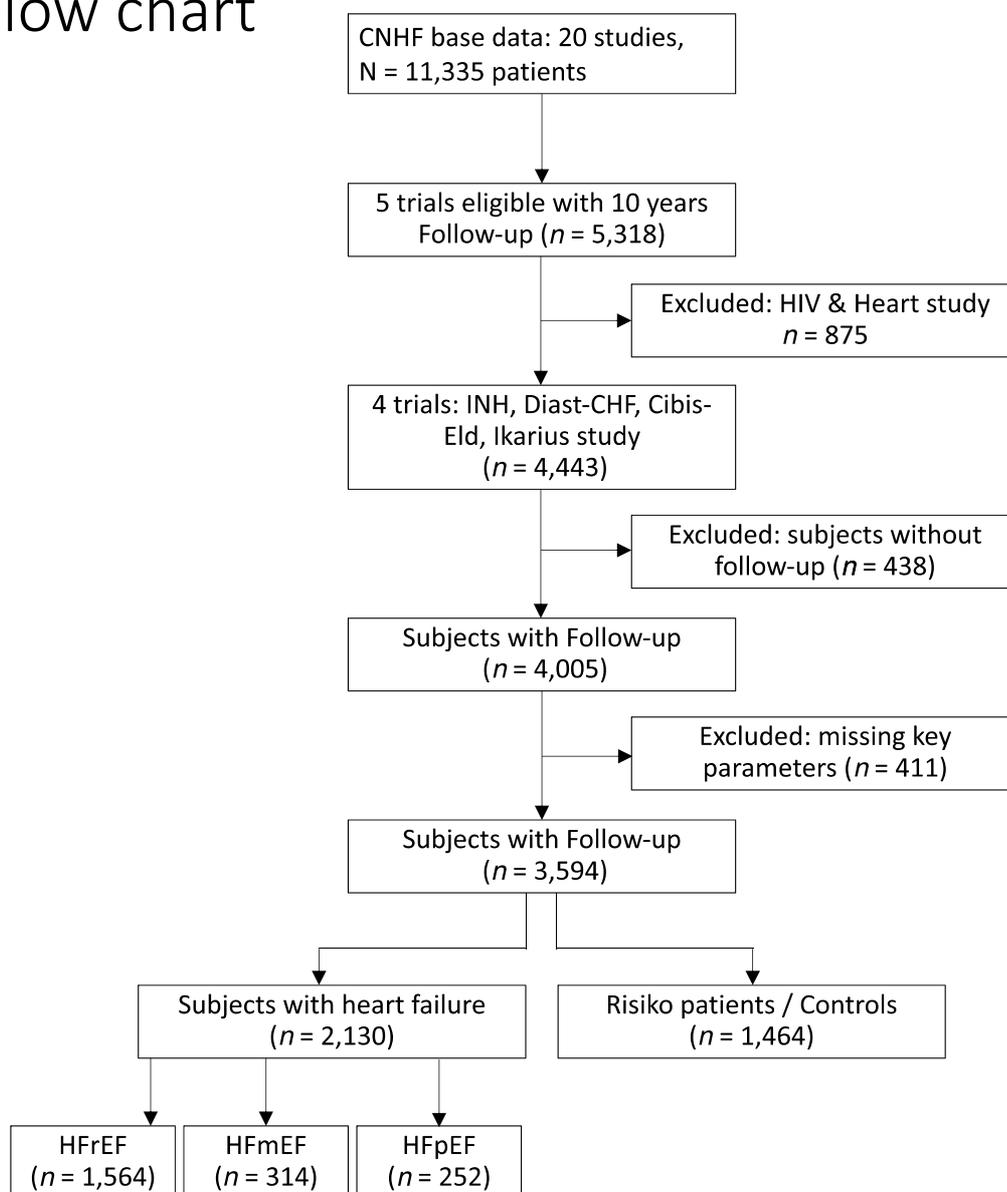
Searching baseline variables associated with (hospitalization-free) survival time, we built multivariable Cox regression models. Starting with the variables from *Table 1*, we excluded irrelevant variables by backward selection using the Akaike information criterion. Final models were built with the variables

selected that way to obtain correct estimates for the hazard ratio (HR). Odds ratios and HRs were calculated including 99% confidence interval.

All tests were performed two-tailed at significance level $\alpha = 1\%$. The analyses were carried out by means of IBM SPSS Statistics, version 25 and the free statistical software R, version 3.6 including the package *survival*.

Figure 1 Patient flow chart (patients from the pooled databases). CNHF, Competence Network for Heart Failure; HF, heart failure; HFpEF, HF with preserved ejection fraction; HFmEF, HF with reduced ejection fraction. *Not all studies provided the same inclusion and exclusion criteria; if basic data were missing according to our protocol, they were excluded (see Appendix A).

Flow chart



Results

Subject population

A total of 11 335 subjects were screened for analysis from the database; 3594 subjects were eligible and provided sufficient data for analysis (Figure 1). Of them, 1564 patients were with HFrEF (43.5%), 314 (8.7%) with HFmrEF, and 252 with HFpEF (7.0%), and 1464 were subjects without HF (40.7%). We considered the subjects without HF as controls in our study. Baseline characteristics of the different HF entities as well as the controls are described in Table 1. Table 2 describes the characteristics of the cohort with HoS versus the cohort without HoS.

Prevalence of history of syncope

Of all the subjects, 14.6% (524/3594) reported HoS (Table 2). Patients with HFrEF in our pooled cohort showed more often syncope than subjects without HF (15.0% vs. 12.8%, $P = 0.082$) and more than with patients with HFmrEF (15.0% vs. 12.7%, $P = 0.31$) but distinctly less than with patients with HFpEF (15.0% vs. 25.0%, $P < 0.001$). HoS was most prevalent among patients with HFpEF.

Overall and hospitalization-free survival

Among all subjects, those with HoS showed a worse 126 month survival [57.6% vs. 62.1%, HR = 1.17, 99% confidence interval (0.96, 1.41), $P = 0.038$] (Figure 2) and a worse hospitalization-free survival up to 126 months follow-up [43.1% vs. 45.5%, HR = 1.15, 99% confidence interval (0.98, 1.35), $P = 0.03$]. However, both are not significant at the 1% level.

Among all patients with HFrEF, those with HoS showed a worse overall survival than those without HoS [30.3% vs. 41.6%, HR = 1.40, 99% confidence interval (1.12, 1.74), $P < 0.001$; Figure 2]. Also, hospitalization-free survival was altered in the same manner in this cohort [with HoS: 21.8%, without HoS: 31.2%, HR = 1.49, 99% confidence interval (1.21, 1.83); Figure 3].

Exploring the data of patients with HFmrEF and HFpEF resulted in no significant difference in overall or hospitalization-free survival between patients with HoS and patients without HoS (HFmrEF: $P = 0.85$; HFpEF: $P = 0.48$).

Assessment of added single value to syncopes

We analysed the characteristics and risk factors associated with the endpoints in patients with HFrEF, HFmrEF, and HFpEF as well as in patients without HF separately (Table 3).

In particular, age [HR = 1.48, 99% confidence interval (1.37, 1.60), $P < 0.001$] and clinical severity of HF, measured both in higher New York Heart Association (NYHA) class [for NYHA II: HR = 1.56, 99% confidence interval (1.29, 1.91), $P < 0.001$; for NYHA III: HR = 1.98, 99% confidence interval (1.57, 2.48), $P < 0.001$; for NYHA IV: HR = 3.31, 99% confidence interval (2.11, 5.20), $P < 0.001$] and in higher NT-proBNP levels [for log₁₀(NT-proBNP) HR = 1.61, 99% confidence interval (1.43, 1.82), $P < 0.001$], were strong predictors of a reduced overall and hospitalization-free survival. Male sex, age, smoking (both smokers and ex-smokers), diabetes, coronary artery disease, and anaemia were also associated with reaching early one of the endpoints. Taking these factors into account, HoS showed no added information on the endpoints, that is, the effect of HoS is completely explained by the other factors.

Discussion

In this analysis, we show that syncopes represent clinically a high-risk profile among patients with HFrEF. Our data indicate the increased prevalence of HoS in patients with HF and a strong association of syncopes in patients with HFrEF with reduced overall and hospitalization-free survival compared with patients with HFmrEF and HFpEF as well as controls without HF within a 10 year follow-up. Our analysis is the first to focus on syncopes in a large HF population, including only pooled prospective data.

This is a highly relevant finding as risk assessment remains a main goal within HF diagnostics and therapy and the assessment of HoS adds significantly to an easily accessible characterization of this HF population.

While due to the study design the causes for syncope were not recorded, the presence of HoS provides relevant information. Our multiple model calculations showed that the value of HoS as a predictive parameter is explained by the risk profile that patients with HFrEF with HoS suffer from, including co-morbidities. They suffer from these risk factors more often and in a higher degree than patients with HFrEF without HoS, that is, patients with HFrEF with HoS are sicker than those without HoS. This highlights that HoS represents a clinically and easily accessible insight into a prognostic pattern for both the overall survival and the time to the first hospitalization.

History of syncope is like a multi-parameter risk score providing not a number at high risk but a clinical symptom.

Exploring the outcome differences between the HFrEF, HFmrEF, and HFpEF groups, further investigation of the underlying pathophysiology of the syncopes is required, so we challenged our results with different interpretations.

With stroke volume being impaired in both HFrEF and HFpEF, reduced cardiac output is unlikely to describe the mechanism of action.

Table 2 Baseline characteristics of the population analysed based on the presence of HoS

	No HoS		HoS		Total		Cohen's <i>d</i>
	<i>n</i> = 3070		<i>n</i> = 524		<i>N</i> = 3594		OR
General or or	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %	Mean Number	SD %	Probability of superiority
	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]	Median	[Quartiles]	
Age	66.5	11.0	68.1	10.9	66.7	11.0	0.15
Female sex	1208	39.3%	226	43.1%	1434	39.9%	0.86
BMI	28.0	4.8	27.7	4.8	27.9	4.8	-0.05
HR (at rest,)	72	12	71	13	72	12	-0.12
Systolic BP (mmHg)	136	24	134	25	135	24	-0.09
Diastolic BP (mmHg)	79.1	12.3	77.1	13.3	78.8	12.5	-0.16
NYHA I	110	6.1%	16	4.7%	126	5.9%	—
NYHA II	990	55.2%	165	49.0%	1155	54.3%	
NYHA III	645	36.0%	146	43.3%	791	37.2%	
NYHA IV	47	2.6%	10	3.0%	57	2.7%	
Medical history							
Diabetes mellitus	829	27.0%	133	25.4%	962	26.8%	1.09
Hypertension	2303	75.0%	410	78.2%	2713	75.5%	0.83
Hyperlipidaemia	1491	48.6%	299	57.1%	1790	49.8%	0.71
Hyperuricaemia	752	24.5%	174	33.2%	926	25.8%	0.65
Family history of MI	426	13.9%	101	19.3%	527	14.7%	0.67
Smoking—No	1471	48.1%	270	51.6%	1741	48.6%	—
Ex-smoker	403	13.2%	55	10.5%	458	12.8%	
Smoker	1186	38.8%	198	37.9%	1384	38.6%	
CAD	1084	35.3%	201	38.4%	1285	35.8%	0.88
MI	744	24.2%	129	24.6%	873	24.3%	0.98
Primary valve disease	49	1.6%	11	2.1%	60	1.7%	0.76
Valve surgery	67	2.2%	17	3.2%	84	2.3%	0.67
RV pacemaker	134	4.4%	60	11.5%	194	5.4%	0.35
BV pacemaker	48	1.6%	23	4.4%	71	2.0%	0.35
Resuscitation	96	3.1%	66	12.6%	162	4.5%	0.22
PAOD	200	6.5%	49	9.4%	249	6.9%	0.68
Cerebro-vascular disease	255	8.3%	71	13.5%	326	9.1%	0.58
COPD	295	9.6%	72	13.7%	367	10.2%	0.67
Primary pulmonary hypertension	20	0.7%	12	2.3%	32	0.9%	0.28
Depression	242	7.9%	81	15.5%	323	9.0%	0.47
Atrial fibrillation	464	15.2%	79	15.2%	543	15.2%	1.00
Anaemia	529	18.0%	95	18.6%	624	18.1%	0.94
Laboratory							
Haemoglobin (mmol/L)	8.58	1.03	8.52	0.99	8.58	1.02	-0.06
Sodium (mmol/L)	140.1	3.3	139.5	3.4	140.0	3.4	-0.17
Potassium (mmol/L)	4.34	0.52	4.25	0.53	4.32	0.53	-0.17
eGFR (Cock.-Gold, ml/min/1.73 m ²)	66 [52. 81]		63 [47. 77]		65 [51. 81]		0.45
NT-proBNP	316 [92.5. 1651]		339 [125. 2027]		321 [96. 1729]		0.53
ECG							
Rhythm—Sinus	2475	80.9%	393	75.4%	2868	80.1%	—
Atrial fibrillation	449	14.7%	73	14.0%	522	14.6%	
Pacemaker	28	0.9%	13	2.5%	41	1.1%	
Other	13	0.4%	4	0.8%	17	0.5%	
Heart rate (ECG, bpm)	73	16	72	16	72	16	-0.07
QT time	394	45	402	49	395	46	0.18
LBBB	460	15.1%	101	19.6%	561	15.8%	0.74
RBBB	211	6.9%	49	9.5%	260	7.3%	0.72
Echocardiography							
LVEF	45.5	16.5	45.8	17.4	45.5	16.6	0.02

BMI, body mass index; BP, blood pressure; BV pacemaker, biventricular pacemaker; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECG, electrocardiogram; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; HoS, history of syncope; HR, hazard ratio; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricle ejection fraction; MI, myocardial infarction; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association functional class; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; RBBB, right bundle branch block; RV pacemaker, right ventricular pacemaker; SD, standard deviation.

Regarding an arrhythmogenic genesis and potential sudden cardiac death, much has been debated about the significance of LVEF *per se* as a prognostic value, especially because the association of low LVEF with fatal arrhythmia

or death from worsening HF is not proportional and controversial.^{2,18} Recent trials showed the heterogeneous benefit from implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy within the HFrEF population, for example, no benefit in

Figure 2 Ten year overall survival in the HF and control cohorts. HF, heart failure; HFmrEF, HF with mid-range ejection fraction; HFpEF, HF with preserved ejection fraction; HFrfEF, HF with reduced ejection fraction; HoS, history of syncope.

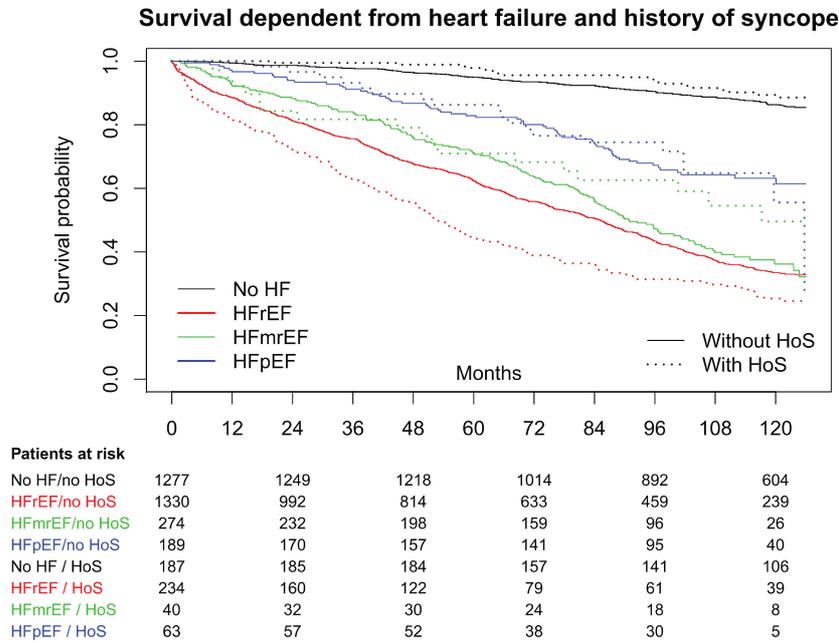


Figure 3 Hospitalization-free survival within a 10 year follow-up in all cohorts. HF, heart failure; HFmrEF, HF with mid-range ejection fraction; HFpEF, HF with preserved ejection fraction; HFrfEF, HF with reduced ejection fraction; HoS, history of syncope.

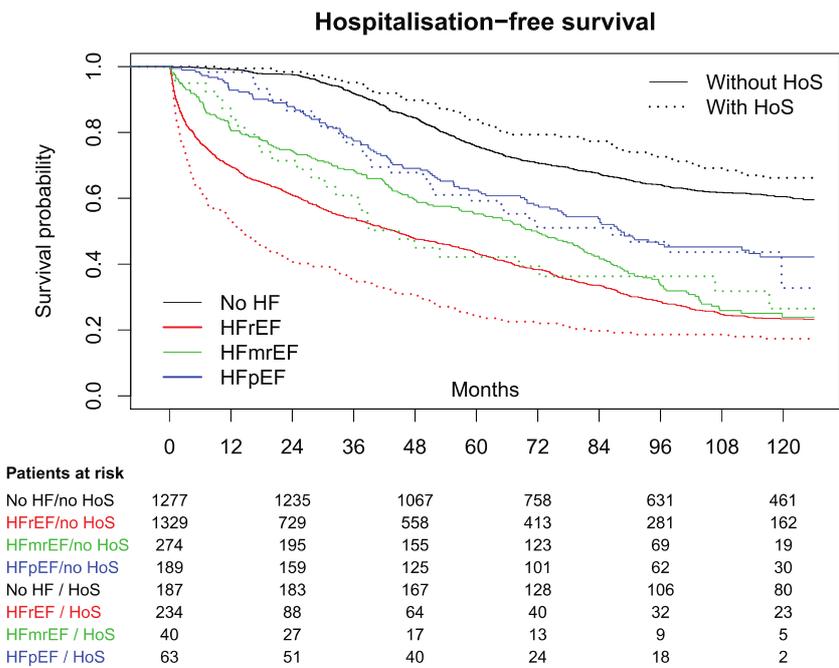


Table 3 Factors associated with mortality and hospital-free survival.

	Hazard ratio	99% confidence interval		P value
Model 1: Risk factors multiply associated with all-cause mortality				
Female sex	0.80	0.66	0.95	0.001
Age (decades)	1.74	1.57	1.92	<0.001
Smoking status (ref. non-smoker)				
Ex-smoker	1.15	0.97	1.37	0.033
Smoker	1.59	1.20	2.09	<0.001
Diabetes mellitus	1.28	1.09	1.50	<0.001
Anaemia	1.27	1.07	1.52	<0.001
log10(NT-proBNP)	2.10	1.83	2.42	<0.001
CHD	1.40	1.18	1.65	<0.001
Defibrillator	1.53	1.10	2.12	0.001
Primary valve disease	1.43	0.94	2.17	0.030
NYHA class (ref. no HF or NYHA I)				
II	1.97	1.51	2.56	<0.001
III	2.33	1.74	3.12	<0.001
IV	3.86	2.36	6.32	<0.001
Medication				
Beta-blockers	0.72	0.60	0.85	<0.001
Diuretics	1.32	1.06	1.65	0.001
Model 2: Risk factors multiply associated with all-cause mortality and hospitalization (first of both)				
Female sex	0.86	0.74	0.99	0.007
Age (decades)	1.48	1.37	1.60	<0.001
Smoking status (ref. non-smoker)				
Ex-smoker	1.08	0.94	1.25	0.158
Smoker	1.32	1.05	1.65	0.002
Diabetes mellitus	1.25	1.09	1.43	<0.001
CHD	1.23	1.02	1.48	0.005
History of MI	1.26	1.04	1.52	0.002
NYHA class (ref. no HF or NYHA I)				
II	1.56	1.29	1.91	<0.001
III	1.98	1.57	2.48	<0.001
IV	3.31	2.11	5.20	<0.001
log10(NT-proBNP)	1.61	1.43	1.82	<0.001
Primary valve disease	1.33	0.89	2.00	0.066
Defibrillator	1.38	1.02	1.88	0.006
Anaemia	1.28	1.09	1.50	<0.001
Medication with beta-blockers	0.80	0.70	0.93	<0.001

CHD, coronary heart disease; HF, heart failure; NT-proBNP, N terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

non-ischæmic cardiomyopathy, leaving the risk assessment in different cardiomyopathies to debate.¹⁸ Our analyses explain the increased risk not monocausal but in a holistic approach, which is a representative clinical symptom.

In our cohort, patients with HoS were more likely to suffer from arrhythmia clearly evident in more implanted cardiac devices (ICD, right ventricular, and LV pacemakers) as well as history of resuscitation. Ruwald *et al.*¹⁹ showed in patients with HFrEF with implanted ICDs that syncope is, irrespective of the cause, indicators for increased mortality, and we could confirm this finding.

Autonomic dysfunction (AD) plays a major role in both sudden cardiac death and syncope as well as in HF.²⁰ In addition, HF is also associated with chronotropic incompetence (CI).²¹ CI leads to the limitation of physical activity and amplifies the HF symptoms. Unfortunately, we have only ECG results and have no access to the ECG raw data, holter ECG recordings, or cardiac stress tests, which constrains us in evaluating the influence of AD and CI on our results.

Casiglia *et al.*²² showed that orthostatic hypotension (OH) correlates with cardiovascular co-morbidities and provides a morbidity burden but without any impact on survival data. Because we do not have data from tilt testing or other diagnostic tools for OH, we cannot measure the value of OH, but we consider the impact of OH on our data very low because both hospital-free and overall survival are affected in patients with HoS.

Moreover, because HF is characterized by upregulation of the sympathetic nervous system and abnormal responsiveness of the parasympathetic nervous system and that influences also AD as well as OH, we need to highlight an increase in cardiac adrenergic drive as a potential origin of syncope.²³ Both chronotropy and inotropy are altered by the level of adrenergic drive and make the circulation susceptible for sudden changes and syncope through limited response in heart rate and blood pressure. This system is altered not only by HF but also by medication. Particularly, beta-blockers aim to reduce the sympathetic effect on the

heart and are a recommended therapy for patients suffering from HFrEF. As a result, patients suffer from an iatrogenic chronotropic incompetence and reduced blood pressure, both relevant factors in the origin of syncope.²⁴ Furthermore, adrenergic receptors of the vasculature are key not only to cardiac syncope but also to neurally mediated syncope—not to differentiate in our cohort as we do not have any information on the origin.^{25,26} In our cohort, blood pressure did not show a relevant association with the endpoints and was omitted from the risk model. Beta-blockers showed an effect on the survival endpoint. We see this finding in the context of patients with HFrEF with HoS showing a worse outcome than patients with other HF entities, and beta-blockers are more frequently taken among patients with HFrEF than among others. At the same time, these patients suffer probably more often by the side-described side effects of beta-blockers; beta-blockers explain the syncope only partially in our risk model.

Furthermore, HF medication *per se*, for example, angiotensin-converting enzyme inhibitors, also triggers syncope as a side effect.²⁷ A Danish register study revealed a substantial association between cardiovascular pharmacotherapy and syncope.²⁸ Likewise, the Danish study confirmed that the cardiovascular risk factors such as chronic kidney disease, anaemia, diabetes, and other co-morbidities are associated not only with cardiovascular mortality but also with HoS, and we could show this in a prospective HF population.

Study limitations

However, as stated, the present study has several limitations. The limitations primarily involve the study population and the validity of the registered HoS. This analysis of pooled data by the German CNHF, like any other study, deals with the possibility of unmeasured confounding biases while providing access to a large number of patients. In particular, considering the total network population, although studies were harmonized within the framework, they still were different, including different inclusion and exclusion criteria, biomarker assay methods, and reported parameters. All subjects were seen at sites conducting studies of the German CNHF; therefore, the study population despite its size is not equivalent to real-world data. These effects are set against a long follow-up and a high quality of the endpoint data because they were registered in studies and were not from registries. Regarding the validity of HoS, the major limitation refers to the fact that the syncope were not categorized based on

pathophysiological causes in the databases. Hence, we do not have data on further aetiological work-up of these syncope.

Conclusions

We show for the first time that syncope represent a high-risk profile and poorer overall and hospital-free survival in a large HF cohort from several prospective studies, resulting in a higher mortality and a shorter hospital-free survival especially in the HFrEF cohort compared with the HFmrEF group, the HFpEF group, or the controls without HF.

This is highly relevant because this finding offers a better and easily accessible characterization of the HF cohort; HoS may change diagnostic and therapeutic decisions regarding closer follow-ups and further risk assessment.

The pathophysiology of HoS remains undefined, while it is a valuable predictor for overall and hospitalization-free survival in patients with HF. Noting this should include HoS in the standard evaluation of every patient. HoS shows a high-risk profile for mortality and hospitalization in the HFrEF cohort.

Acknowledgements

We wish to express our gratitude towards all participating patients and subjects, the colleagues involved in the German Competence Network for HF, and the involved personnel who supported the clinical studies. We would especially like to acknowledge the contribution of Tobias Daniel Trippel, who supported and guided this analysis substantially throughout all phases.

Conflict of interest

None declared.

Funding

This work was supported by the German Competence Network for Heart Failure, funded by the German Federal Ministry of Education and Research, and the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany.

References

- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG, Torbicki A, Moreno J, Aboyans V, Agewall S, Asteggiano R, Blanc J-J, Bornstein N, Boveda S, Bueno H, Burri H, Coca A, Collet J-P, Costantino G, Díaz-Infante E, ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; **2018**: 1–69.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 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. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**: 891–975.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, VanDijk JG, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bainersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da CA, Extramiana F, Ferro J, Gorenek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen KP, Lampert R, Molgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviele A, Roman P, Scherer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; **30**: 2631–2671.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, Stricker BHC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; **25**: 1614–1619.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; **347**: 878–885.
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghade M, Butler J. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Elsevier* 2017; **69**: 556–569.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; **355**: 251–259.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**: 891–975.
- Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients. Analysis of the SCD-HeFT Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1277–1282.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol; Elsevier Masson SAS* 1993; **21**: 110–116.
- El-Menyar A, Sulaiman K, AlSadawi A, AlSheikh-Ali A, AlMahameed W, Bazargani N, AlMotarreb A, Amin H, Asaad N, Al HK, Ridha M, Al-Jarallah M, Al-Thani H, Al-Faleh H, Singh R, Panduranga P, Al SJ. Implications of a history of syncope in patients hospitalized with heart failure: insights from the Gulf CARE registry. *Angiology* 2017; **68**: 196–206.
- Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C, Persson H, Haugen-Lofman I, Ennezat PV, Sportouch-Dukhan C, Drouet E, Daubert JC, Linde C. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014; **16**: 992–1001.
- Mehrhof F, Löffler M, Gelbrich G, Özcelik C, Posch M, Hense HW, Keil U, Scheffold T, Schunkert H, Angermann C, Ertl G, Jahns R, Pieske B, Wachter R, Edelmann F, Wollert KC, Maisch B, Pankuweit S, Erbel R, Neumann T, Herzog W, Katus H, Müller-Tasch T, Zugck C, Dungen HD, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Störk S, Siebert U, Wasem J, Neumann A, Göhler A, Anker SD, Köhler F, Möckel M, Osterziel KJ, Dietz R, Rauchhaus M, Competence Network Heart Failure. A network against failing hearts—introducing the German ‘Competence Network Heart Failure’. *Int J Cardiol* 2010; **145**: 135–138.
- Morbach C, Marx A, Kaspar M, Güder G, Brenner S, Feldmann C, Störk S, Vollert JO, Ertl G, Angermann CE. Prognostic potential of midregional proadrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017; **19**: 1166–1175.
- Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patient with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; **5**: 25–35.
- Dungen HD, Apostolović S, Inkrot S, Tahirović E, Töpper A, Mehrhof F, Prettnig C, Putniković B, Nešković AN, Krotin M, Sakač D, Lainščak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; **13**: 670–680.
- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kocksämper A, Dungen HD, Duvinae A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G, Hasenfuß G, Pieske B, Wachter R, Herrmann-Lingen C. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J Mosby, Inc* 2011; **161**: 797–804.
- Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1221–1230.
- Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutayifa V, Ruwald A-CH, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT). *Circulation* 2014; **129**: 545–552.
- Tjeerdsma G, Szabó BM, van Wijk LM, Brouwer J, Tio RA, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ. Autonomic dysfunction in patients with mild heart failure and coronary artery disease and the effects

- of add-on beta-blockade. *Eur J Heart Fail* 2001; **3**: 33–39.
21. Shen H, Zhao J, Zhou X, Li J, Wan Q, Huang J, Li H, Wu L, Yang S, Wang P. Impaired chronotropic response to physical activities in heart failure patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; **17**: 136.
 22. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Boschetti G, Giordano N, Guidotti F, Segato F, Mazza A, Grasselli C, Saugo M, Rigoni G, Guglielmi F, Martini B, Palatini P. Orthostatic hypotension does not increase cardiovascular risk in the elderly at a population level. *Am J Hypertens* 2014; **27**: 81–88.
 23. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol Elsevier Inc* 2009; **54**: 1747–1762.
 24. Boh-Oka SI, Ohmori H, Kawabe T, Tutiya Y, Shimamoto Y, Shioji SS, Obana M, Satani O, Wanaka Y, Hamada M, Baba A, Tsuda K, Hano T, Nishio I. Neurally mediated syncope and cardiac β -adrenergic receptor function. *J Cardiovasc Pharmacol Lippincott Williams and Wilkins* 2001; **38**: S75–S79.
 25. Ono T, Saitoh H, Atarashi H, Hayakawa H. Abnormality of α -adrenergic vascular response in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 438–443.
 26. Saito F, Imai S, Tanaka N, Tanaka H, Suzuki K, Takase H, Aoyama H, Matsudaira K, Ebuchi T, Akamine Y, Takahashi N, Sugino K, Kanmatsuse K, Yagi H, Kushiro T. Basic autonomic nervous function in patients with neurocardiogenic syncope. *Clin Exp Hypertens* 2007; **29**: 165–173.
 27. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G, Goulet C, Hood WB, Kohn RM, Kubo SH, Schron E, Weiss MB, Willis PW, Young JB, Probstfield J. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J* 1996; **131**: 350–355.
 28. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Højgaard MV, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Gislason GH. The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. *Europace* 2012; **14**: 1506–1514.

APPENDIX

Inclusion criteria:

- 1 Completed basic clinical dataset

Exclusion criteria:

- 1 No echocardiography details on left ventricle ejection fraction or E/e'
- 2 Aortic valve stenosis

- 3 No laboratory details on serum electrolytes, haemoglobin or creatinine
- 4 No details on blood pressure
- 5 No details on co-morbidities
- 6 No details on implanted implantable cardioverter-defibrillator or pacemaker devices
- 7 No electrocardiogram details
- 8 Previous resuscitation
- 9 Regular alcohol consumption

VII. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VIII. Komplette Publikationsliste

- **Heart failure awareness survey in Germany: general knowledge on heart failure remains poor.**
Zelenak C, Radenovic S, Musial-Bright L, Tahirovic E, Sacirovic M, Lee CB, Jahandar-Lashki D, Inkrot S, Trippel TD, Busjahn A, **Hashemi D**, Wachter R, Pankuweit S, Störk S, Pieske B, Edelmann F, Dungen HD. *ESC Heart Fail.* 2017 Aug;4(3):224-231.
- **Reliability of peripheral arterial tonometry in patients with heart failure, diabetic nephropathy and arterial hypertension.**
Weisrock F, Fritschka M, Beckmann S, Litmeier S, Wagner J, Tahirovic E, Radenovic S, Zelenak C, **Hashemi D**, Busjahn A, Krahn T, Pieske B, Dinh W, Dungen HD. *Vasc Med.* 2017 Aug;22(4):292-300.
- **Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study.**
Dungen HD, Tscholl V, Obradovic D, Radenovic S, Matic D, Musial Bright L, Tahirovic E, Marx A, Inkrot S, **Hashemi D**, Veskovc J, Apostolovic S, von Haehling S, Doehner W, Cvetinovic N, Lainscak M, Pieske B, Edelmann F, Trippel T, Loncar G. *ESC Heart Fail.* 2018 Apr;5(2):288-296.
- **CMR Tissue Characterization in Patients with HFmrEF.**
Doebelin P, **Hashemi D**, Tanacli R, Lapinskas T, Gebker R, Stehning C, Motzkus LA, Blum M, Tahirovic E, Dordevic A, Kraft R, Zamani SM, Pieske B, Edelmann F, Dungen H-D, Kelle S. *J Clin Med MDPI AG;* 2019;8:1877.
- **Range Variability in CMR Feature Tracking Multilayer Strain across Different Stages of Heart Failure.**
Tanacli R, **Hashemi D**, Lapinskas T, Edelmann F, Gebker R, Pedrizzetti G, Schuster A, Nagel E, Pieske B, Dungen H-D, Kelle S. *Sci Rep* 2019;9:16478.

- **Body fat phenotypes and treatment response to spironolactone in ambulatory patients with heart failure and preserved ejection fraction: a post-hoc analysis of the Aldo-DHF trial.**
Petutschnigg J, Ferreira JP, Holzendorf V, Trippel TD, **Hashemi D**, Wachter R, Herrmann-Lingen C, Hasenfuß G, Zannad F, Pieske B, Edelmann F. *Eur J Heart Fail* 2020;5–7.
- **Syncopes and clinical outcome in heart failure patients: results from pooled prospective clinical study data of the competence network heart failure Germany**
Hashemi D, Blum M, Mende M, Störk S, Angermann CE, Pankuweit S, Herzog W, Tahirovic E, Wachter R, Pieske B, F. Edelmann, Duengen HD on behalf of the German Competence Network Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2020;10.1002/ehf2.12605.
- **Economic impact of heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the prospective, randomized placebo-controlled ALDO-DHF trial**
Hashemi D, Dettmann L, Trippel TD, Bobenko A, Gelbrich G, Petutschnigg J, Düngen HD, Wachter R, Hasenfuß G, Pieske B, Edelmann F. *ESC Heart Fail.* 2020;10.1002/ehf2.12606.
- **Myocardial deformation assessed among heart failure entities by cardiovascular magnetic resonance imaging**
Hashemi D, Motzkus L, Blum M, Kraft R, Tanacli R, Tahirovic E, Doeblin P, Zieschang V, Zamani SM, Kelm M, Kuehne T, Pieske B, Alogna A, Edelmann F, Duengen HD, Kelle S. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb 4. doi: 10.1002/ehf2.13193.
- **The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study**
Trippel TD, Mende M, Düngen HD, **Hashemi D**, Petutschnigg J, Nolte K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Edelmann F.
ESC Heart Fail. 2021 Feb 10. doi: 10.1002/ehf2.13174.

IX. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum unter der Leitung von Herrn Professor Burkert Pieske bei Herrn Professor Hans-Dirk Düngen erarbeitet. Herrn Professor Düngen möchte ich hiermit für die Begleitung und Unterstützung des Projektes herzlich danken. Sein in mich gesetztes Vertrauen, die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, sowie sein stetes Fordern und Fördern als Arzt und Wissenschaftler haben diese Arbeit ermöglicht. Auch Herrn Professor Edelmann möchte ich besonders danken – er hat mich im wissenschaftlichen Feld der Herzinsuffizienz begleitet und mir viele Möglichkeiten klinisch und wissenschaftlich geboten, Erfahrungen zu sammeln und mich fortzuentwickeln.

Natürlich gilt mein Dank auch Herrn Professor Pieske, der mich in seine Klinik aufnahm und mich durchgehend bei meinen Anliegen unterstützt. Sein Ansatz, mir regelmäßig Perspektiven aufzuzeigen, hat mich besonders geprägt.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Doktor Tobias Trippel, der mich noch vor den ersten beruflichen Schritten als Student erkannte und mich seitdem bei allen Schritten begleitet – er hat mich als Vorbild und Freund bedeutend geformt.

Dank und Verbundenheit gilt auch Herrn Moritz Blum, als meinen langjährigen und freundschaftlichen Teampartner in der gemeinsamen Arbeitsgruppe, dessen Ideen dieses Projekt gestützt haben.

Prägung und Unterstützung habe ich in dieser Zeit durch die Beratung und Förderung durch die Studienstiftung des deutschen Volkes erhalten. Die Auslandsförderungen und das intellektuelle Heim haben mich maßgeblich geprägt.

Mein herzlicher Dank gilt ferner Herrn Jonas Lange, Herrn Georg Metternich und Herrn Paul Mertenskötter, die mich über private und akademische Hürden getragen und bei allem unterstützt haben.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Frau Seyedeh-Maliheh Nasiri und Herrn Abbas Hashemi, und meiner Schwester Fariiba Hashemi. Ihnen und meiner Frau Friederike Hashemi danke ich für ein glückliches, unterstützendes, liebevolles und vorbehaltloses ‚Zuhause‘ – aus meiner Sicht das Fundament, das diese Dissertation trägt.