

DISSERTATION

Prävalenz und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung
bei Patienten mit Schrittmacherimplantation

Prevalence and risk factors for coronary artery disease in patients
undergoing pacemaker implantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Henriette Kähler

Erstbetreuung: Prof. Dr. Philipp Attanasio

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	12
1.1 Erregungsleitungsstörungen.....	12
1.1.1 Anatomie und Physiologie des Erregungsleitungssystems.....	12
1.1.2 Einteilung der Erregungsleitungsstörungen.....	14
1.1.3 Epidemiologie	15
1.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren.....	16
1.1.5 Symptome.....	17
1.1.6 Diagnostik und Therapie.....	18
1.2 Koronare Herzerkrankung	19
1.2.1 Anatomie.....	19
1.2.2 Einteilung	19
1.2.3 Epidemiologie	20
1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren.....	21
1.2.5 Symptome.....	22
1.2.6 Diagnostik und Therapie.....	23
1.3 Zusammenhang der koronaren Herzerkrankung und Erregungsleitungsstörungen.....	26
1.3.1 Myokardinfarkt und Erregungsleitungsstörungen.....	26
1.3.2 Chronisches Koronarsyndrom und Erregungsleitungsstörungen	29
1.4 Herleitung der Fragestellungen	30
2 Methodik	32
2.1 Studiendesign.....	32
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32

2.2	Endpunkte	33
2.3	Datenerhebung	33
2.4	Definitionen	35
2.4.1	Koronare Herzkrankheit.....	35
2.4.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	35
2.4.3	Komorbidityäten.....	36
2.4.4	Aufnahmeuntersuchungen	37
2.4.5	Medikamente	37
2.4.6	Laboruntersuchung.....	37
2.5	Statistische Auswertung.....	38
2.6	Graphische Darstellung	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Charakterisierung der KHK.....	39
3.1.1	Prävalenz der KHK	39
3.1.2	Behandlung der KHK.....	42
3.2	Indikation zur Schrittmacherimplantation	42
3.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbidityäten	43
3.4	Multivariate Analyse.....	46
4	Diskussion.....	50
4.1	Vergleich mit anderen Studienergebnissen	50
4.2	Prävalenz und Charakterisierung der KHK	51
4.2.1	Charakterisierung der koronaren Herzerkrankung	52
4.3	Parameter zur Beurteilung der Prävalenz	54
4.3.1	Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	54
4.3.2	Komorbidityäten.....	60
4.3.3	Symptomatik als Risikofaktor	63
4.3.4	Art der Erregungsleitungsstörung als Risikofaktor	63
4.4	Limitation der Studie	64
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	65
	Literatur.....	66

Eidesstattliche Versicherung	85
Publikationsliste	86
Danksagung.....	87
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD- und OPS-Codes zur Selektion der Patienten.....	34
Tabelle 2: Lokalisation der Stenose und Anzahl der betroffenen Gefäße im Vergleich zwischen den Erregungsleitungsstörungen	41
Tabelle 3: Lokalisation der Stenose im Gefäß.....	42
Tabelle 4: Behandlung der signifikanten Stenose	42
Tabelle 6: Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Medikation des gesamten Patientenkollektivs	44
Tabelle 7: Unterschiede in der Symptomatik bei Aufnahme, Analyse des gesamten Patientenkollektivs	45
Tabelle 8: Laborparameter des gesamten Patientenkollektivs	46
Tabelle 9: Univariate Analyse der Risikofaktoren zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Analyse des gesamten Kollektivs.....	47
Tabelle 10: Vergleich ausgewählter Parameter mit vorherigen Studien.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und Patienten mit signifikanten Stenosen im gesamten Kollektiv; ED: Erstdiagnose	39
Abbildung 2: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und signifikanten Stenosen bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (SSS); ED: Erstdiagnose	40
Abbildung 3: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und signifikanten Stenosen bei Patienten mit AV-Block (AVB); ED: Erstdiagnose	41
Abbildung 4: Patienten mit und ohne signifikante Stenose bei Sick-Sinus-Syndrom (SSS) und AV-Block (AVB).....	43
Abbildung 5: Multivariate Analyse der Risikofaktoren zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Untersuchung des gesamten Kollektivs.....	48
Abbildung 6: Multivariate Analyse der Risikofaktoren unter Einbezug des AV-Blocks, zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Untersuchung des gesamten Kollektivs	49

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AP	Angina Pectoris
AVB	Atrioventrikulärer Block
BMS	Bare metal Stent
CABG	Coronary artery bypass graft
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CKD	Chronische Niereninsuffizienz
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DES	Drug eluting stent
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fraktionierte Flussreserve
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LPHB	Linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikulären Ejektionsfraktion
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenz Tomographie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCE	Pooled cohort equation
RCA	A. coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
RSB	Rechtsschenkelblock
SA-Block	Sinuatraler Block
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenersatz-Implantation

Zusammenfassung

Einleitung

Die Ursache eines Sick-Sinus-Syndroms (SSS) oder einer AV-Blockierung (AVB), die einer Schrittmacherimplantation benötigen, ist nicht immer zu identifizieren. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einem chronischen Koronarsyndrom und einer Erregungsleitungsstörung konnte bisher nicht gezeigt werden. Jedoch weisen viele Patienten mit Schrittmacherindikation ein kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Die Detektion einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bei diesem Kollektiv ist wichtig zur Verbesserung der Prognose und Lebensqualität. Ziel der Arbeit ist, die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Schrittmacherindikation zu bestimmen. Darüber hinaus sollen Risikofaktoren ermittelt werden, die als Prädiktoren einer koronaren Herzerkrankung bei diesem Kollektiv gelten.

Methodik

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, multizentrische Datenerhebung der Kliniken für Kardiologie und Angiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte. Es wurden alle Patienten untersucht, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 01.04.2018 eine Schrittmacherimplantation aufgrund eines AVB oder SSS und im zeitlichen Zusammenhang eine Koronarangiographie erhielten. Alle Patienten wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf oder waren symptomatisch. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Primärer Endpunkt war das Vorliegen einer stenosierenden KHK mit mindestens 70% des Lumens.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 450 Patienten eingeschlossen. 286 (63,6%) erhielten einen Schrittmacher aufgrund eines AVB, 164 (36,4%) aufgrund eines SSS. Das durchschnittliche Alter lag bei 73,7 ($\pm 11,1$) Jahren und 296 (65,8%) waren männlich. Insgesamt zeigten 116 (25,8%) eine unauffällige Koronarangiographie. Eine Koronarstenose von >50% des Lumens lag bei 242 (53,78%) und >70% bei 155 (34,4%) der Patienten vor. Die häufigsten Lokalisationen der Koronarstenose waren der proximale RIVA (n=50) und die proximale RCA (n=43). Hinsichtlich der Risikofaktoren ergaben sich in der multivariaten Analyse signifikante Unterschiede beim Vorliegen einer

arteriellen Hypertonie (OR=1,935; 95% CI=1,011-3,701; p=0,046) und Hypercholesterinämie (OR=3,083; 95% CI=1,64-5,763; p<0,001). Keine signifikanten Unterschiede konnten hinsichtlich der Art der Erregungsleitungsstörung (AVB oder SSS) und der Symptomatik gefunden werden.

Schlussfolgerung

Insgesamt besteht eine hohe Prävalenz der KHK bei Patienten mit Schrittmacherimplantation aufgrund eines SSS oder AVB. Als Prädiktoren konnten das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und Hypercholesterinämie identifiziert werden. Ungeachtet der Symptomatik und der Art der Herzrhythmusstörung, sollte erwogen werden, ob Patienten, die eine Schrittmacherimplantation benötigen und mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufzeigen, auch ein Screening auf eine koronare Herzerkrankung erhalten sollten.

Abstract

Introduction

The underlying cause of sick sinus syndrome (SSS) or atrioventricular blockage (AVB) in patients undergoing pacemaker implantation is often unknown. A causal relationship between a chronic coronary syndrome and a bradyarrhythmia has not been proven yet. Nonetheless many patients requiring pacemaker implantation show a high prevalence of cardiovascular risk factors. It is important to detect coronary artery disease in these patients to improve outcomes and quality of life. The primary goal of this study was to evaluate the prevalence of coronary artery disease in patients undergoing pacemaker implantation. Secondly the aim was to assess whether common cardiovascular risk factors can be used to predict coronary artery disease in this subpopulation.

Methods

This retrospective multicenter study was conducted between January 2012 and April 2018 at the departments for cardiology and angiology at Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin and Campus Mitte. All subjects who were admitted due to SND or AVB and were undergoing pacemaker implantation as well as a coronary angiogram were enrolled. All patients had at least one cardiovascular risk factor or were symptomatic at admission. Patients with acute coronary syndrome were excluded. Primary endpoint was an obstructive coronary artery disease with a stenosis of at least 70% of the diameter in at least one coronary artery.

Results

Out of 450 patients with permanent pacemaker implantation, 286 (63,6%) received it due to an AVB and 164 (36,4%) due to SSS. The mean age was 73,7 ($\pm 11,1$) years and 296 (65,8%) were male. 116 (25,8%) showed no coronary artery disease at all. A stenosis with >50% of the diameter was apparent in 242 (53,78%) patients and >70% in 155 (34,4%). Most common lesions were in the proximal LAD (n=50) and proximal RCA (n=43). The multivariate analysis identified arterial hypertension (OR=1,935; 95% CI=1,011-3,701; p=0,046) and dyslipidemia (OR=3,083; 95% CI=1,64-5,763; p<0,001) as independent risk factors. We could not detect significant differences depending on the indication of pacemaker implantation (SSS or AVB) and whether patients were symptomatic at time of admission.

Conclusion

This study suggests a high prevalence of cardiovascular disease in patients undergoing pacemaker implantation due to SSS or AVB with at least one cardiovascular risk factor or symptoms for coronary artery disease. Screening should be considered in all patients with at least one cardiovascular risk factor for underlying cardiovascular disease. This consideration should be made independently of the indication for pacemaker implantation (SSS or AVB) and of the patient's symptoms.

1 Einleitung

1.1 Erregungsleitungsstörungen

Um eine synchrone und zeitlich geordnete Kontraktion der Atrien und der Ventrikel zu gewährleisten, benötigt das Herz ein spezielles Reizleitungssystem. Dieses kann man in drei Abschnitte einteilen: Den Sinusknoten, die atrioventrikuläre Junctionszone, bestehend aus dem AV-Knoten und dem His-Bündel und den Tawara-Schenkeln mit den dazugehörigen Purkinje-Fasern.¹ Kommt es zu Störungen in der Erregungsbildung oder -leitung spricht man von Erregungsleitungsstörungen.

1.1.1 Anatomie und Physiologie des Erregungsleitungssystems

Der Sinusknoten ist subepikardial zwischen der Vena cava superior und dem rechten Vorhof lokalisiert.² Der Sinusknoten besteht aus einer Ansammlung spezialisierter Zellen, die durch komplexe Mechanismen spontan depolarisieren und somit ein Aktionspotential erzeugen, sowie aus Bindegewebe. Der Anteil des Bindegewebes variiert stark und nimmt während des Lebens zu.³ Der Sinusknoten unterliegt dem Einfluss des vegetativen Nervensystems.⁴ Die arterielle Versorgung des Sinusknotens erfolgt über die Sinusknotenarterie, die entweder aus der A. coronaria dextra (RCA) (ca. 60% der Fälle) oder aus der Ramus circumflexus (RCX) (ca. 40% der Fälle) entspringt.⁵ Das elektrische Signal wird über interatriale Muskelbündel zum AV-Knoten geleitet. Dieser stellt unter physiologischen Bedingungen den einzigen elektrisch-leitenden Übergang zwischen der Vorhofebene und der Ventrikel Ebene dar.⁴ Der AV-Knoten verzögert die Übertragung des elektrischen Signals aus dem Vorhof auf die Ventrikel, sodass Vorhöfe und Ventrikel im zeitlichen Abstand kontrahieren.⁴

Das elektrische Signal aus dem Vorhof wird üblicherweise über eine schnelle und langsame Bahn zum AV-Knoten übergeleitet. Diese Bahnen stellen eher eine funktionelle, manchmal jedoch auch anatomische Verbindung dar.⁶ Der langsame Anteil liegt meist am Isthmus zwischen Koronarsinus und Trikuspidalklappe. Dieser Anteil zeichnet sich durch eine eher langsame Übertragung mit jedoch kürzerer Refraktärzeit aus. Die schnelle Bahn hingegen liegt meist im interatrialen Septum und weist eine schnelle Übertragung mit längerer Refraktärzeit aus.⁶ Die physiologische Erregung, welche vom Sinusknoten kommt, wird über die schnelle Bahn übergeleitet. Schnelle Vorhoffrequenzen, wie bei Vorhofflimmern, oder Extrasystolen werden eher über den langsamen Weg aufgrund der kürzeren Refraktärzeit übertragen.⁶

Die arterielle Versorgung des AV-Knotens wird über die AV-Knotenarterie gewährleistet, welche meistens (zu 85-90%) aus dem RCA entspringt und selten (10-15%) aus dem RCX.⁵ Das untere Drittel des AV-Knotens zeigt eine duale Blutversorgung aus der AV-Knotenarterie und penetrierenden Septalästen des Ramus interventricularis anterior (RIVA).⁴

Vom AV-Knoten wird das elektrische Signal auf das His-Bündel übertragen. Dieses stellt die Verbindung zwischen dem penetrierenden Part des AV-Knotens und den Tawara-Schenkeln dar.⁴ Es in drei Abschnitte aufgeteilt werden; Der erste verläuft auf Höhe des Mitralklappenrings in das fibröse interventrikuläre Septum, der zweite verläuft am muskulären Septum und der dritte teilt sich auf Höhe des Aortenklappenrings in einen linken und rechten Schenkel.⁴ Die Blutversorgung erfolgt vorwiegend über die AV-Knotenarterie, sowie zu geringem Anteil über die septalen Äste des RIVA.⁵ Der linke Tawara-Schenkel beginnt am oberen Rand des muskulären interventrikulären Septums und führt bis zur akoronaren Tasche der Aortenklappe. Von dort teilt er sich meistens auf in einen anterioren, einen septalen und einen superioren Part, die jeweils bis zum Apex ziehen.⁴ Die Blutversorgung der anterioren Bahn wird überwiegend von den septalen Ästen des RIVA übernommen und ist besonders anfällig für Ischämien. Die Blutversorgung des proximalen Anteils des posterioren Faszikels wird, wie das His-Bündel, durch die AV-Knotenarterie, sowie Septaläste des RIVA versorgt, der distale Teil wird durch anteriore und posteriore Septaläste perfundiert.⁵

Das rechte Bündel führt vom AV-Knoten weiter intramyokardial als Verlängerung am rechten Rand des interventrikulären Septums bis zum Apex des rechten Ventrikels und der Basis der papillären Muskeln.⁴ Die Blutversorgung erfolgt überwiegend durch die Septaläste des RIVA.⁵

Die Purkinje-Fasern sind verbunden mit den Enden der Tawara-Schenkel und durchziehen netzartig das Myokard. Von dort wird der elektrische Impuls auf das Myokard übertragen und es kommt zu einer gleichmäßigen Kontraktion der Ventrikel.²

Das Herz verfügt über eine spezielle Sorte von Zellen, die in der Lage sind, spontan zu depolarisieren und damit ein Aktionspotential auszulösen, was über verschiedene Mechanismen zu einer Erregung des umliegenden Myokards führen kann. Diese Schrittmacherzellen befinden sich vor allem im Sinus-, AV-Knoten und im His-Purkinje-System.¹ Unter physiologischen Bedingungen depolarisieren die spezialisierten Zellen des Sinusknoten in Ruhe etwa 75 Mal pro Minute (60-100/Min) und erzeugen somit ein

elektrisches Signal.⁶ Andere Zellen, bspw. die des AV-Knotens und des His-Purkinje-Systems haben ebenfalls die Möglichkeit spontan zu depolarisieren, tun dies jedoch mit einer deutlich langsameren Frequenz (25-55/Minute) und sind somit dem Sinusknoten untergeordnet. Kommt es bspw. zu einem Ausfall des Sinusknotens, können diese sogenannten Ersatzrhythmen eine Erregung des Myokards und somit eine kardiale Kontraktion sicherstellen.⁶

1.1.2 Einteilung der Erregungsleitungsstörungen

Eine mögliche Einteilung der Erregungsleitungsstörungen im Herzen erfolgt anhand der Lokalisation. Es kann in Erkrankungen des Sinusknotens und des AV-Knotens, sowie intraventrikuläre Leitungsstörungen unterschieden werden.⁷

1.1.2.1 Sick-Sinus-Syndrom

Die Störungen des Sinusknotens kann man als Sick-Sinus-Syndrom zusammenfassen. Hierzu gehören: eine persistierende, symptomatische Sinusbradykardie, ektope atriale Bradykardie mit einer Herzfrequenz <50 Schläge/Minute, oder Sinuatrialer-Block (SA-Block) zudem Sinus-Pause >3 Sekunden oder ein Sinus-Arrest. Außerdem kann man noch die chronotrope Inkompetenz und die isorhythmische Dissoziation hinzuzählen. Bei ersterem kommt es unter Belastung zu einem inadäquatem oder keinem Anstieg der Herzfrequenz, bei letzterem ist die atriale Erregung langsamer als der ventrikuläre Ersatzrhythmus.⁷ Treten diese Veränderungen im Zusammenhang tachykarder Herzrhythmusstörungen (meist paroxysmales, tachykardes Vorhofflimmern) auf, spricht man von einem Brady-Tachy-Syndrom.^{8,9}

1.1.2.2 AV-Blockierungen

Unter den AV-Blockierungen versteht man eine Störung der atrioventrikulären Überleitung mit daraus resultierender Verzögerung oder Ausfall einer Signaltransduktion auf Höhe des AV-Knotens. Die Einteilung der AV-Blockierungen erfolgt wie folgt:

- Grad I
- Grad II
 - IIa (Mobitz I)
 - IIb (Mobitz II)
- Grad III ¹⁰

Grad I bedeutet eine verzögerte Überleitungszeit im AV-Knoten ohne Ausfall einer AV-Überleitung. Dies zeigt sich im oberflächlichen EKG in einer Verlängerung des PQ-Intervalls ($>200\text{ms}$). Den AV-Block II° unterteilt man in zwei Unterformen: Beim AV-Block IIa° (Mobitz I) kommt es zu einer Verlängerung des PQ-Intervalls, bis hin zu einem kompletten Ausfall einer atrioventrikulären Überleitung. Unter dem AV-Block IIb° (Mobitz II) versteht man einen intermittierenden Ausfall der AV-Überleitung, meist mit einer Regelmäßigkeit. Bspw. kommt es bei einer 2:1 Überleitung dazu, dass jede zweite Vorhoferregung nicht auf den Ventrikel übertragen wird. Beim AV-Block III° ist die Überleitung im AV-Knoten blockiert, so dass es im oberflächlichen EKG zu einer kompletten Dissoziation von P-Wellen und QRS-Komplexen kommt.^{9,10} AV-Blockierungen können auf Höhe des AV-Knotens oder distal davon auftreten (intra- und infrahissär). Letztere haben im Vergleich einen langsameren und oft instabileren Ersatzrhythmus und können prinzipiell bei jedem Grad der AV-Blockierung auftreten, werden jedoch bei AVB IIb° und III° gehäuft nachgewiesen.^{7,9} AV-Blockierungen können paroxysmal und anhaltend, also persistierend auftreten.⁹

1.1.2.3 Intraventrikuläre Erregungsleitungsstörung

Kommt es zu einer Störung der Erregungsleitung der Tawara-Schenkel spricht man von einem Schenkelblock. Die Einteilung erfolgt je nach Lokalisation und Schweregrad der Blockierung. Bei einer vollständigen Blockade des linken bzw. rechten Schenkels spricht man von einem Links- bzw. Rechtsschenkelblock (LSB bzw. RSB). Hier beträgt die QRS-Breite im Oberflächen-EKG jeweils $>120\text{ms}$. Bei einer Verzögerung der Erregungsausbreitung über den rechten Schenkel von einem inkompletten RSB (QRS 100-120ms). Wenn vom linken Schenkel jeweils nur der anteriore bzw. posteriore Teil blockiert ist, spricht man von einem linksanterioren bzw. linksposterioren Hemiblock (LAHB bzw. LPHB).¹⁰

1.1.3 Epidemiologie

Es existieren wenige und zum Teil nur ältere Studien zur genauen Inzidenz der Erregungsleitungsstörungen. Eine indirekte Bestimmung der Prävalenz lässt sich anhand der Schrittmacherimplantationen pro Jahr abschätzen, jedoch gibt es in Europa starke Schwankungen der Implantationszahlen.¹¹ Deutschland verzeichnet in Europa eine der höchsten Implantationszahlen mit 941/ 1 Million Einwohner.¹¹ Insgesamt werden weltweit

immer mehr Schrittmacher implantiert. 2016 lag die durchschnittliche Rate noch bei 1,14 Implantationen pro Million Einwohner. Für 2023 wird sie vermutlich bei 1,43 pro Millionen Einwohner liegen.¹² Dem zugrunde liegt mutmaßlich das steigende Alter der Bevölkerung, da >80% der Schrittmacher bei Menschen > 65 Jahren implantiert werden, sowie die steigende Inzidenz der mit den Erregungsleitungsstörungen assoziierten Risikofaktoren.⁹

1.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Prinzipiell spielen bei der Entstehung einer bradykarden Herzrhythmusstörung wohl vor allem ein degenerativer Mechanismus im fortgeschrittenen Alter, genetische Mutationen und atriale Myopathien eine Rolle.⁹ Potentiell reversiblen Ursachen sind beispielsweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Intoxikationen, Infektionen, Operationen und Elektrolytstörungen.⁹ Die aktuellen ESC-Leitlinien zur Schrittmachertherapie unterscheiden in drei Ursachengruppen.⁹

1. Medikamente

- a. Antihypertensiva
- b. Antiarrhythmika
- c. Psychoaktive und neuroaktive Medikamente
- d. Zytostatika
- e. Andere

2. Intrinsische Ursachen

- a. Ideopathisch/degenerativ
- b. Infiltrative Krankheiten
- c. Kollagenosen
- d. Infektiöse Erkrankungen
- e. Kardiochirurgische Operationen

3. Extrinsische Ursachen

- a. Physische Aktivität
- b. Drogen
- c. Vagaler Reflex
- d. Elektrolytstörungen
- e. Metabolische Entgleisungen
- f. Neurologische Störungen

g. Obstruktive Schlafapnoe

Für die klinische Praxis ist es jedoch wichtig eine Unterscheidung in reversible und irreversible Ursachen zu treffen, da so die Entscheidung für oder gegen die Implantation eines permanenten Schrittmachers getroffen werden kann.^{7,9}

Zu den potenziell reversiblen Ursachen einer Erregungsleitungsstörung gehören Stoffwechsellentgleisungen wie Elektrolytstörungen, insbesondere des Kaliums, Hypothermie, Hypothyreose und Hypoxämie, außerdem die Intoxikation mit verschiedenen Medikamenten wie Betablocker, Calciumkanalblocker, Digitoxin oder Lithium. Verschiedene Infektionen wie Borreliose, Legionellose oder Malaria können ebenfalls eine reversible Ursache für das Auftreten von Reizleitungsstörungen darstellen.^{7,9}

Eine weitere, reversible Ursache für Erregungsleitungsstörungen stellt ein akuter Myokardinfarkt dar. Etwa 17% der bradykarden Herzrhythmusstörungen, die in der zentralen Notaufnahme diagnostiziert werden, sind auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen.¹³ Auf die genauen Zusammenhänge von Myokardinfarkten und Erregungsleitungsstörungen wird in Abschnitt 1.3 eingegangen.

Eine Reihe verschiedener Ursachen können eine chronische Erregungsleitungsstörung hervorrufen. Jedoch liegt meist eine zunehmenden Fibrose des Gewebes des Erregungsleitungssystems vor und tritt überwiegend bei älteren Menschen auf.⁷

1.1.5 Symptome

Die klinische Präsentation von Erregungsleitungsstörungen kann sehr unterschiedlich ausfallen. Die meisten Symptome sind durch die daraus entstehende Bradykardie oder Pausen zu erklären. Klassischerweise stellen sich Betroffene mit Synkopen, Schwindel, Abgeschlagenheit, Schwäche und Hypotonie vor.¹⁴ Jedoch sind auch Symptome wie Angina pectoris oder Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz beschrieben.^{9,13} Möglich ist, dass insbesondere der AV-Block I° und IIa° asymptomatisch verlaufen und als Zufallsbefund diagnostiziert werden.¹⁵ Bei Patienten mit einem Sick-Sinus-Syndrom können auch durch paroxysmale Tachykardien Palpitationen oder Herzrasen auftreten.¹⁶

1.1.6 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose einer Erregungsleitungsstörung wird anhand eines Elektrokardiogramms (EKGs) getroffen. Hier kommen ein 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKGs, Belastungs-EKGs oder implantierte Loop-Rekorder zum Einsatz.⁹ Prinzipiell sollte bei jeder Art von Erregungsleitungsstörung versucht werden zunächst die zugrunde liegende Ursache zu beheben.^{7,17} Sofern eine irreversible Ursache der Erregungsleitungsstörung zugrunde liegt, kann eine Schrittmacherimplantation erwogen werden. Beim Vorliegen eines AV-Blocks wird abhängig vom Grad die Empfehlung zur Schrittmacherimplantation gestellt. Bei Patienten mit einem AV-Block IIa° sollte ein Schrittmacher nur bei nachgewiesenem Zusammenhang zur Symptomatik implantiert werden. Bei AV-Block IIb° und III° ist die Indikation unabhängig von der Korrelation zur Symptomatik gegeben. Eine spezifische Therapie eines asymptomatischen LSB bzw. RSB ist nicht notwendig.^{7,9}

Bei Vorliegen eines Sick-Sinus-Syndroms muss ein Zusammenhang zwischen der Rhythmusstörung und der Symptomatik gezogen werden. Wenn eine Symptomkorrelation gelingt ist eine Schrittmacherimplantation indiziert.⁹ Eine Ausnahme stellt das Brady-Tachy-Syndrom dar. Eine frequenzkontrollierende Therapie zur Behandlung der zugrundeliegenden tachykarden Rhythmusstörung kann die Bradykardie verschlechtern, sodass zwei Therapieansätze in Frage kommen: Eine frequenzkontrollierende Therapie in Kombination mit einer Schrittmacherimplantation zur Protektion von Bradykardien und Pausen und eine Rhythmuskontrollierende Therapie insbesondere mit Katheterablationen, sodass keine oder weniger tachykarde Herzrhythmusstörungen mehr auftreten.⁹

Patienten mit unbehandelter bradykarder Herzrhythmusstörung können eine verminderte Belastbarkeit erleben und Herzinsuffizienz, Synkopen und plötzlichen Herztod erleiden.^{9,18}

1.1.6.1 Herzschrittmacher

Herzschrittmacher dienen dazu, das Myokard bei zu langsamem Herzschlag bedarfsgerecht zu stimulieren und zu depolarisieren. Sie bestehen aus einer Batterie und einem Computer, welche im Gehäuse untergebracht sind, sowie aus Sonden, welche die Verbindung zwischen dem Herzmuskel und dem Gehäuse bilden. Abhängig davon, an welcher Stelle und wie viele Sonden implantiert sind, kann man die Schrittmacher einteilen.¹⁹

1. Bei 1-Kammer Schrittmachern wird eine Sonde entweder im rechten Vorhof oder im rechten Ventrikel implantiert
2. 2-Kammer-Schrittmacher verfügen über eine Sonde im rechten Vorhof und im rechten Ventrikel
 - a. Eine Sonderform stellen die VDD-Single-lead Schrittmacher dar, die eine rechtsventrikuläre Sonde besitzen, mit einem Elektrodenring zur Wahrnehmung auf Höhe des Atriums
3. 3-Kammer-Schrittmacher bzw. CRT (kardiale Resynchronisationstherapie) besitzen üblicherweise neben der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Sonde noch eine Sonde, die über den Sinus coronarius auf den linken Ventrikel eingebracht wurde

Eine weitere Sonderform stellen sondenlose Schrittmacher dar. Bei diesen Geräten sind alle Teile in Form einer kleinen Kapsel verbaut, welche direkt in den rechten Ventrikel implantiert wird.¹⁹

Neben den o.g. Indikationen zur Schrittmachertherapie gibt es zahlreiche weitere Indikationen, welche in den entsprechenden Leitlinien aufgeführt werden.^{7,9}

1.2 Koronare Herzerkrankung

1.2.1 Anatomie

Die Blutversorgung des Herzmuskels erfolgt über die Koronararterien. Meist entspringen der Aortenwurzel zwei koronare Abgänge: die linke und die rechte Koronararterie. Die linke Koronararterie teilt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX). Der RIVA gibt diagonale und septale Äste ab, die die Blutversorgung der anterioren Wand und des Septums gewährleisten. Der RCX verläuft im linken atrioventrikulären Sulcus nach inferior und gibt große Marginaläste ab, welche die freie Wand des linken Ventrikels perfundiert. Die RCA verläuft in dem rechten atrioventrikulären Sulcus und versorgt den rechten Ventrikel über Marginaläste mit Blut. Der Ramus interventricularis posterior (RIVP), welcher die posteriore und inferiore Wand perfundiert, entspringt in 80 % der Fälle der RCA und 20% dem RCX.²⁰

1.2.2 Einteilung

Unter der koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man eine kardiale Beteiligung der Atherosklerose. Hierdurch kommt es zu einer relativen Unterversorgung des Myokards

mit Blut und Sauerstoff.¹⁰ Die koronare Herzerkrankung kann grundlegend in zwei Verlaufsformen unterschieden werden. In das akute und das chronische Koronarsyndrom. Diese Einteilung ist wichtig für die Therapieentscheidung.

Das akute Koronarsyndrom (ACS) lässt sich in drei Formen einteilen. 1. Die instabile Angina pectoris, 2. Nicht-ST-Strecken Hebungsinfarkte (NSTEMI) 3. ST-Strecken Hebungsinfarkt (STEMI). Eine weitere Einteilung kann mittels der prognostischen, klinischen und pathologischen Eigenschaften getroffen werden. Anhand der vierten universellen Definition des Myokardinfarktes werden fünf Typen unterschieden. Typ 1 beschreibt einen Anstieg oder Abfall des Serum-Troponins mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Grenzwertes. Zusätzlich ist mindestens eines der folgenden Kriterien erforderlich: Symptome einer Myokardischämie, neue ischämische EKG-Veränderungen, Ausbildung einer pathologischer Q-Welle im EKG, ein Bildnachweis einer myokardialen Ischämie bzw. neuen Wandbewegungsstörungen oder Nachweis eines Thrombus in den Koronarien. Typ 2-5 beschreiben andere Situationen wie eine relative Koronarischämie ohne Nachweis einer akuten atherosklerotischen Koronarthrombose (Typ 2), Herztod in vermutetem Zusammenhang zu einer Koronarischämie (Typ 3), Myokardinfarkte in Assoziation mit einer Koronarangiographie (Typ 4) oder Bypass-OP (Typ 5).²¹

Das chronische Koronarsyndrom (CCS) bezeichnet das Vorliegen einer KHK und ist durch eine stabile Angina pectoris mit reversibler Myokardischämie gekennzeichnet, kann jedoch auch asymptomatisch verlaufen.²² Es kann infolgedessen zu einer ischämischen Kardiomyopathie mit daraus resultierender Herzinsuffizienz kommen. Weitere Folgen können unabhängig von der Verlaufsform ein plötzlicher Herztod und Herzrhythmusstörungen, insbesondere ventrikuläre Ereignisse, sein.¹⁰

1.2.3 Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung stellt weltweit die häufigste Todesursache dar.²³ Sie ist verantwortlich für etwa ein Drittel der Todesfälle bei Menschen >35 Jahren.²⁴ Die Prävalenz der KHK, die Zahl der dadurch verursachten Todesfällen und die Anzahl der Menschen, die durch die koronare Herzerkrankung eine eingeschränkte Lebensqualität und chronische Folgen erleiden, steigen seit Jahrzehnten an.²³ In Deutschland lag 2017 die Prävalenz der KHK bei der Bevölkerungsgruppe >75 Jahren bei 24,1% bei Männern und 16,0% bei Frauen.²⁵ Eine Erklärung hierfür kann die Zunahme der Inzidenz der

Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus, dem metabolischen Syndrom und das steigende Alter der Bevölkerung sein.²³

1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren

Die koronare Herzerkrankung ist eine atherosklerotische Erkrankung der Koronarien.²⁶ Sie ist durch eine fibrinöse Verdickung der arteriellen Wände charakterisiert und geht mit Lipiden durchsetzten Plaques einher, welche im Verlauf kalzifizieren.^{20,26} Die Atherosklerose gehört zu den arteriosklerotischen Erkrankungen.²⁷

Die Entstehung der Atherosklerose ist multifaktoriell und bislang noch nicht vollständig verstanden. Eine Theorie ist die Response-to-injury-Hypothese, die ein Gleichgewicht aus inflammatorischer Reaktion und Reparaturprozessen beschreibt.²⁷ Bekannte Faktoren die zur Entstehung beitragen sind Tabakkonsum, Dyslipidämie (insbesondere Erhöhung des LDL-Wertes und Erniedrigung von HDL), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, fortgeschrittenes Lebensalter, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse (Verwandte 1. Grades, männlich im Alter <55 Jahre, weiblich <65 Jahre),^{10,28–32} Adipositas und das männliche Geschlecht.^{28–32} Des Weiteren werden zunehmend Faktoren wie psychosoziale Einflüsse, Bewegungsmangel,^{28–32} diätische Gewohnheiten^{28–31}, Ethnie und chronische Niereninsuffizienz hinzugezogen.^{29,30}

Die Folgen der Atherosklerose drücken sich im kardiovaskulären Risiko aus. Ziel der Berechnung dessen ist die Primärprävention von malignen kardiovaskulären Ereignissen.²⁸ Hierrunter versteht man Erkrankungen wie einen akuten Gefäßverschluss, Schlaganfälle und Herzinfarkte. Das individuelle Risiko ist auf den kombinierten Effekt der o.g. Risikofaktoren zurückzuführen. Diese zeigen sich meist als Multiplikatoren, sodass die Anzahl der gleichzeitig existierenden Risikofaktoren maßgeblich über das kardiovaskuläre Risiko entscheidet.²⁸ Die simpelste Methode ist, die Addition der bestehenden Risikofaktoren. Es wurden jedoch eine Reihe verschiedener Scores entwickelt, deren Ziel es ist, das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu ermitteln.³³ Allerdings ist kein Score in der Lage das kardiovaskuläre Risiko für alle Patienten abzubilden, sodass verschiedene Bewertungssysteme individuell angewandt werden müssen. In der Wahl des passenden Systems zur Risikostratifizierung sollten das Alter, das Geschlecht und die Ethnie berücksichtigt werden.^{28–30} Außerdem gilt zu beachten, dass sich die Endpunkte der Scores unterscheiden können. Die meiste

Anwendung findet jedoch wie bei dem von der European Society of Cardiology (ESC) entwickelten SCORE, sowie bei dem von der American Heart Association (AHA) entwickelten PCE (pooled cohort equation) das 10-Jahres Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse.^{29,34,35}

1.2.5 Symptome

Die häufigste symptomatische Manifestationsform der koronaren Herzerkrankung ist die Angina pectoris (AP). Grundlegend werden drei Charakteristika zur Beurteilung herangezogen.

1. Ein einengendes Gefühl im frontalen Thorax, Nacken, Kiefer, Schulter oder Arm
2. Zunahme der Symptome durch körperliche Belastung
3. Sistierung der Symptome in Ruhe oder Gabe von Nitraten innerhalb von fünf Minuten

Treffen alle drei Kriterien zu, spricht man von typischer Angina pectoris. Treffen lediglich zwei zu, bezeichnet man die Symptome als atypische Angina Pectoris, wenn ein Kriterium erfüllt ist, von nicht-pectanginösen Brustschmerz.^{10,22} Insbesondere Frauen und Patienten mit Diabetes mellitus berichten häufig von atypischen pectanginösen Beschwerden.²²

Zur Beurteilung der Schwere der AP wird die Einteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS-Score) verwendet. Dies ist eine Vier-Stufen Einteilung, bei der die Umstände erfragt werden, in denen die Beschwerden auftreten. Grad I bezeichnet eine Symptomatik bei starker oder langwieriger körperlicher Belastung und Grad IV eine Symptomatik bereits in Ruhe.^{10,22,26}

Eine weitere, für die klinische Entscheidungsfindung wichtige Unterteilung ist die in eine stabile und instabile AP, da letztere wie ein akutes Koronarsyndrom zu behandeln ist, hingegen eine stabile AP eher für ein chronisches Koronarsyndrom spricht. Zur Diagnosestellung der instabilen AP muss eins der folgenden Kriterien erfüllt sein: in Ruhe auftretende Angina Pectoris, welche über eine Dauer von >20 Minuten anhält, jede erstmalig aufgetretene Angina Pectoris (innerhalb der letzten zwei Monate) und diejenigen, die in die CCS-Score-Klasse II und III fallen oder eine Zunahme der Intensität und Schwere der pectanginösen Beschwerden zeigen.^{10,22}

Neben den typischen und atypischen pectanginösen Beschwerden können Patienten mit einer KHK auch über andere Symptome berichten. Körperliche Schwäche, depressive

Symptomatik, Leistungsminderung, Dyspnoe und Übelkeit.²⁶ Manche Patienten stellen sich auch mit einer Herzinsuffizienz und den entsprechenden Symptomen als Erstmanifestation der KHK vor.^{22,26}

1.2.6 Diagnostik und Therapie

Bei der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung werden mehrere Verfahren eingesetzt.

Beispiele sind:

- Ruhe-EKG
- Serologische Bestimmung des Troponins
- Belastungstests
 - Ergometrie
 - Stressechokardiographie
 - Stress-MRT
 - Myokardperfusionsszintigraphie/SPECT
- Bildgebende Verfahren in Ruhe
 - Transthorakale Echokardiographie
 - Koronar-CT
 - Vasodilatator-MRT
 - Vasodilatator PET
- Invasive Verfahren
 - Koronarangiographie
 - Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) ¹⁰
 - Optische Kohärenz Tomographie (OCT)
 - Fraktionierte Flussreserve (FFR)
 - Instantaneous wave-free ratio (iFR) ³⁶

Therapeutische Verfahren umfassen konservative, interventionelle und chirurgische Maßnahmen. Bei allen Patienten mit einer KHK sollte die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren im Vordergrund stehen. Hierfür gibt es eine Reihe an nicht-pharmakologischen und medikamentösen Ansätzen. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Revaskularisierung eines stenosierten oder verschlossenen Gefäßes. Hierfür stehen je nach Situation verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Durch eine Koronarangiographie kann eine Ballondilatation und eine Stent-Implantation erfolgen.

Zudem gibt es die Möglichkeit einer aortokoronaren Bypass-Operation. Bei akuten Myokardinfarkten besteht darüber hinaus die Möglichkeit einer Lysetherapie.¹⁰

In der Wahl der geeigneten Diagnostik und Therapie muss zwischen akutem und chronischen Koronarsyndrom unterschieden werden.

Akutes Koronarsyndrom

Beim akuten Koronarsyndroms steht eine zeitnahe Revaskularisierung des zugrunde liegenden Gefäßverschlusses im Vordergrund. Während bei Patienten mit einem NSTEMI je nach klinischer Konstellation eine Revaskularisierung innerhalb von 2-24h³⁶ erfolgen sollte, müssen Patienten mit einem STEMI eine umgehende Koronarangiographie erhalten, um die Prognose zu verbessern.³⁷ Die Koronarangiographie stellt sowohl den Goldstandard in der Diagnostik als auch der Therapie des akuten Koronarsyndroms dar. Begleitend zu dieser Maßnahme gibt es eine Reihe von medikamentösen Ansätzen, um das Outcome zu verbessern.³⁶⁻³⁹

Chronisches Koronarsyndrom

Für asymptomatische Patienten mit einer bekannten KHK wird das individuelle Risiko abhängig von Parametern aus Koronarangiographie und funktionellen Bildgebungen und Belastungstest erhoben. Die Einteilung erfolgt in ein niedriges, mittleres und hohes Risiko und bezieht sich auf die jährliche kardiale Mortalität.²² In dieser Gruppe werden jährliche Screeninguntersuchungen empfohlen, um das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu ermitteln.²²

Für Patienten mit stabiler Symptomatik und mit Verdacht auf oder bekannter KHK, gibt es die Möglichkeit zur Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit.^{22,40,41} Hierfür gibt es verschiedene Modelle. Die in Europa empfohlene Methode gemäß der Leitlinie der ESC bezieht das Alter, das Geschlecht, sowie die Art der Symptomatik (typische Angina Pectoris, atypische Angina Pectoris, nicht anginöse Beschwerden und Dyspnoe) mit ein.²² Anhand der so ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit wird entschieden, welche weitere Diagnostik erfolgen soll. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven KHK wird in Gruppen eingeteilt. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit <5% ist normalerweise keine weitere Diagnostik vonnöten. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von 5-15% müssen das Vorliegen weiterer Risikofaktoren und ggf. Ergebnisse von Tests wie einem Belastungs-EKG oder dem im CT ermittelten Calcium-Score zu Rate gezogen

werden. Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von >15% wird in den aktuellen Leitlinien der ESC entweder die Durchführung einer nicht-invasiven funktionellen Bildgebung oder eine anatomische Darstellung mittels einer CT-Koronarangiographie empfohlen.²² Eine Ausnahme bilden Patienten, die bereits durch die erste klinische Einschätzung einen hohen Verdacht auf das Vorliegen einer KHK haben, deren Beschwerden nicht auf eine optimierte medikamentöse Therapie ansprechen oder die bereits bei leichter körperlicher Belastung pectanginöse Beschwerden erfahren. Diese Gruppe soll direkt eine Koronarangiographie erhalten.²²

Ziel bei Patienten mit einer bekannten KHK, die an einem chronischen Koronarsyndrom leiden, ist die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, die Reduktion der möglichen Folgen einer Koronarischämie wie Herzinsuffizienz und die Linderung der Symptomatik. Sie basiert auf drei Säulen.

1. Die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch Lebensstiländerung
2. Eine optimierte medikamentöse Therapie zur Einstellung der Risikofaktoren und Linderung der Symptomatik
3. Eine Revaskularisierung durch Stent-Implantation oder Bypass-Operation.²²

Grundlegend gibt es zwei Ziele der Revaskularisierung bei Patienten ohne ACS: Die Reduktion der myokardialen Ischämie und deren Konsequenzen (bspw. zunehmende Fibrosierung des Myokards, Herzinsuffizienz und akuter Myokardinfarkt) und die Reduktion der Symptomlast, wobei beide Ziele nicht immer klar voneinander zu trennen sind.²²

Die Empfehlungen veränderten sich in der letzten Dekade. Zur Prognoseverbesserung wurden in den 2010 veröffentlichten Leitlinien Stenosen ab >50% als interventionspflichtig angesehen, wenn der Hauptstamm oder der proximale RIVA betroffen war, eine 1-Gefäß Versorgung vorlag oder eine 3-Gefäß-KHK in Kombination mit einer Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) <30%. Alle Kriterien mussten in Kombination mit einer FFR<0,8 oder einem nachgewiesenem Ischämieareal in einer nicht-invasiven Ischämietestung vorliegen. Zur Reduktion der Symptomlast wurde empfohlen, jede Stenose >50% zu behandeln.⁴² Die 2020 veröffentlichten und aktuell gültigen Leitlinien empfehlen bei fehlendem nicht-invasiven Ischämienachweis eine Revaskularisierung ab einem Stenosegrad >90% (bzw. FFR <0,8 bzw. iFR <0,89). Bei nachgewiesener myokardialer Ischämie wird abhängig von der Symptomatik und der Größe des Ischämieareals (>10% des linken Ventrikels) entschieden.²²

1.3 Zusammenhang der koronaren Herzerkrankung und Erregungsleitungsstörungen

1.3.1 Myokardinfarkt und Erregungsleitungsstörungen

Wie in Abschnitt 1.1.4 beschrieben, ist ein Myokardinfarkt eine häufige Ursache für eine Erregungsleitungsstörung. Man muss bei der Betrachtung zwischen dem Sick-Sinus Syndrom und dem AV-Block unterscheiden. Während es insbesondere bei der zugrunde liegenden Pathophysiologie Überschneidungspunkte gibt, unterscheiden sie sich bezüglich der Inzidenz und Prognose.

Die bradykarden Herzrhythmusstörungen (SSS und AVB) im Rahmen eines Myokardinfarktes können auf mehrere Mechanismen zurückzuführen sein, man geht jedoch von sich addierenden Umständen aus. Zum einen besteht durch den Infarkt eine Minderperfusion des Sinusknotens bzw. des AV-Knotens. Zum anderen können im Rahmen der Reperfusion des vormals verschlossenen Gefäßes ebenfalls bradykarde Herzrhythmusstörungen auftreten.⁷ Eine weitere Möglichkeit ist der Bezold-Jarisch Reflex, bei dem durch eine Ischämie getriggerte cholinerge Reaktion der Sinusknoten bzw. AV-Knoten supprimiert werden.^{43,44} Genau genommen handelt es sich hierbei um einen Mechanismus, in dem eine mechanische und chemische Stimulation von speziellen Rezeptoren der Myokardwand zu einer Aktivierung des Vagus-Nervs führt, der über einen erhöhten Tonus dann eine Bradykardie verursacht.⁴⁵

1.3.1.1 Myokardinfarkt und Sick-Sinus-Syndrom

Die Inzidenz des SSS bei Myokardinfarkten wurde bisher mit ca. 4-6% angegeben.^{43,46} Jedoch stammen diese Zahlen aus älteren Studien, teilweise noch aus einer Zeit, bevor Herzkatheterlabore flächendeckend zur Verfügung standen und Patienten mit Myokardinfarkten frühzeitig revaskularisiert wurden. In neueren Studien wurde eine Inzidenz von 0,6% beschrieben, was a.e. durch die fortschreitende Optimierung der Versorgungsabläufe und somit eine immer frühzeitigere Revaskularisierung zu erklären ist.⁴⁴ In den meisten Fällen liegt ein inferiorer Infarkt vor, da der Sinusknoten durch Äste der RCA versorgt wird.⁴³

Ein SSS tritt im Rahmen eines Myokardinfarktes häufiger bei Patienten mit NSTEMI als mit STEMI auf.⁴⁷ Die Anzahl der Patienten die einen Schrittmacher aufgrund eines SSS benötigen, ist jedoch bei NSTEMIs und mit STEMI gleich.⁴⁷ Es existieren derzeit wenige

Studien, die die Prognose von Patienten mit einem Myokardinfarkt und Sick-Sinus-Syndrom untersucht haben. In einer Studie von Misumida et al.⁴⁷ wurde gezeigt, dass die in-Hospital Mortalität geringfügig erhöht ist bei Patienten mit SSS und NSTEMI, im Vergleich zu Patienten ohne Erregungsleitungsstörung, bei Patienten mit SSS und STEMI fiel sie gleich aus.

Über die Reversibilität des SSS nach Revaskularisierung existieren ebenfalls wenige Daten. Bisher wird davon ausgegangen, dass sich die Rhythmusstörungen innerhalb von 24 Stunden rückbilden.⁵ Die Leitlinien der ESC betonen insbesondere, dass wenn ein SSS auf dem Boden eines RCA-Verschlusses auftritt, er meist reversibel ist.⁹

1.3.1.2 Myokardinfarkt und AV-Block

Die Inzidenz des AV-Blocks als Komplikation eines STEMI ist gut untersucht und liegt bei ca. 3-4%.^{9,44,48,49} Bei Patienten mit einem NSTEMI ist sie hingegen deutlich geringer und liegt bei etwa 0,6%.⁴⁷

Die Ursachen für das Auftreten sind multifaktoriell. Zum einen geht man auch beim AV-Block davon aus, dass der oben beschriebenen Bezold-Jarisch-Reflex die bradykarde Herzrhythmusstörung begünstigt. Ein offensichtlicher Aspekt ist die Hypoperfusion des AV-Knotens durch den Infarkt. Der AV-Knoten scheint jedoch im Vergleich zum Sinusknoten weniger empfindlich für eine Ischämie zu sein. Dafür gibt es zwei Gründe: Zum einen besitzt der AV-Knoten viel intrazelluläres Glykogen, was die Zellen weniger empfindlich für Ischämien macht. Zum anderen erfolgt die Blutversorgung über die RCA und aus den Septalästen des RIVA. Somit sind zwei der großen Herzkranzgefäße an der Perfusion beteiligt, sodass ein Verschluss eines Astes zumindest teilweise durch den anderen kompensiert werden kann.⁵⁰

Allerdings muss hier unterschieden werden zwischen infrahissären und suprahissären Blockierungen. Diese Einordnung lässt Schlüsse darüber ziehen, an welcher Stelle sich der Infarkt befinden könnte, das Ausmaß des Infarktgebietes und die Prognose.⁴³

Große anteriore Infarkte gehen meist mit einem Verschluss des RIVA einher und können infrahissär einen bilateralen Schenkelblock hervorrufen.^{9,50} Diese gehen meist mit einem verbreiterten QRS-Komplex einher.⁴³ Bei anterioren Infarkten ist es weniger wahrscheinlich, dass sich die AV-Überleitung wieder erholt.⁹ So empfehlen auch die aktuellen ESC-Leitlinien zur Schrittmachertherapie bei Patienten mit anteriorem Infarkt eine frühzeitige Schrittmacherimplantation zu erwägen.⁹ Auch ist die Mortalität bei

Patienten mit anteriorem Infarkt und AV-Block höher als bei Patienten mit inferiorem Infarkt.^{7,43,51}

Wenn ein AV-Block bei einem inferioren Infarkt (RCA) auftritt, ist dieser meist intrahissär.^{9,43,52} Diese AV-Blockierungen gehen meist mit einem schmalen QRS-Komplex (<120ms) im Oberflächen-EKG einher.⁴³ Die Koinzidenz von AV-Blockierungen bei inferioren Infarkten, ist mit 4-17% höher als bei anterioren Infarkten.^{45,53}

Die Gesamtmortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt und AV-Block ist im Vergleich zu Patienten ohne AV-Block 2-3 mal größer.^{47,52} Bei Patienten mit STEMI und AV-Block wird sie mit 20,4-22,7% angegeben.^{50,54} Es konnte bislang kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit STEMI vs. NSTEMI und AV-Block gefunden werden.⁴⁷ Wenn der AV-Block reversibel ist, bildet er sich meistens innerhalb der ersten 24 Stunden zurück.^{47,50} Die aktuellen ESC-Leitlinien empfehlen jedoch erst eine Implantation eines permanenten Schrittmachers, wenn sich der AV-Block nach fünf bis zehn Tagen nicht zurückgebildet hat.⁹ Faktoren, die zur Entscheidung einer frühzeitigeren Schrittmacherimplantation führen können, sind; eine nicht erfolgreiche oder späte Revaskularisierung, das Vorliegen eines bifaszikulärer Blocks, wenn der AV-Block bereits vor dem Myokardinfarkt bestand und wenn es zu einer Progression des AV-Blocks in den ersten Tagen nach dem Infarkt kam. In diesen Fällen wird jedoch auch ein Abwarten von mindestens fünf Tagen empfohlen.⁹

Die Art des Infarktes ist ebenfalls entscheidend über die Prognose der Rhythmusstörung. Bei Patienten mit STEMI und AV-Block muss bei 11,6% der Fälle ein permanenter Schrittmacher implantiert werden. Bei Patienten mit NSTEMI ist die Rate höher, sie liegt bei 30%.⁴⁷ Die Erklärung hierfür könnte sein, dass bei Patienten mit NSTEMI der vagale Reflex (s. Bezold-Jarish-Reflex) nicht so ausgeprägt ist und diese häufiger keine oder eine verzögerte Revaskularisierung erfahren.⁵³

1.3.1.3 Myokardinfarkt und intraventrikuläre Erregungsleitungsstörungen

Wie in Abschnitt 1.1.2.3 beschrieben, können weiter distal gelegene, intraventrikuläre Leitungsstörungen auch in einem Schenkelblock resultieren. Die Inzidenz von Schenkelblöcken im Rahmen eines Myokardinfarktes, liegt bei 6-9%.^{55,56} Patienten mit pectanginösen Beschwerden und LSB, die sich in der Notaufnahme vorstellen und die klinisch stabil sind, haben nur ein gering erhöhtes Risiko auch einen Myokardinfarkt zu

haben.³⁶ Tritt jedoch ein Linksschenkelblock während eines Myokardinfarktes auf, ist dies mit einer schlechten Prognose verbunden. Es spricht vor allem für anteriore Myokardinfarkte.⁴³ Sie sind meist Zeichen eines sehr proximalen Verschluss des RIVA und bedeutet, dass ein großes Myokardareal betroffen ist.⁵² In einer Metaanalyse konnte bei diesem Kollektiv eine höhere 30 Tage und Ein-Jahres-Mortalität gefunden werden im Vergleich zu Patienten die einen STEMI bzw. NSTEMI ohne Linksschenkelblock erlitten.⁵⁷ In den aktuell Leitlinien wird die Empfehlung getroffen, dass Patienten mit LSB und hohem Verdacht auf einen Myokardinfarkt wie ein STEMI behandelt werden sollen.³⁶ Die Inzidenz des RSB bei einem akuten Myokardinfarkt wird mit 5-11% angegeben.⁵⁸ Sie ist damit höher als bei Patienten mit einem LSB und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.^{37,52,58} In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass in diesem Kollektiv die Mortalität sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr erhöht war, unabhängig davon, ob ein NSTEMI oder ein STEMI vorlag.⁵⁹ Dennoch liegt bei weniger als 50% der Patienten, die mit einem RSB und pectanginösen Beschwerden in die Rettungsstelle kommen, ein akuter Myokardinfarkt vor. Daher sollte zur Diagnosestellung die Bestimmung des Troponins zu Rate gezogen werden, um unnötige Herzkatheteruntersuchungen zu vermeiden.³⁶ Allerdings wird in den aktuellen ESC-Leitlinien aufgrund der schlechten Prognose empfohlen, dass Patienten mit persistierenden Beschwerden und RSB ebenfalls eine Koronarangiographie erhalten sollen.³⁷

1.3.2 Chronisches Koronarsyndrom und Erregungsleitungsstörungen

Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines chronischen Koronarsyndroms und Erregungsleitungsstörungen ist bisher nur wenig erforscht. Es wurde gezeigt, dass häufig eine zunehmende Fibrosierung der Strukturen im Erregungsleitungssystem mit einer Erregungsleitungsstörung einher gehen.⁷ Die Ursache dieser Fibrosierung ist häufig unklar. Ein möglicher Mechanismus könnte eine KHK der Sinus- bzw. AV-Knotenarterie sein, die durch eine Minderperfusion zu einer Fibrosierung des Gewebes führt.^{7,8,45} Die Ischämie als solche kann ebenfalls zu einer Dysfunktion des Sinusknotens bzw. AV-Knotens führen.⁶⁰ Vasovagale Reaktionen (wie beim Myokardinfarkt) spielen eine untergeordnete Rolle.⁴⁵ Bisher wurden wenige Studien veröffentlicht, die eine atherosklerotische Erkrankung der Sinusknoten- bzw. AV-Knotenarterie bei Patienten mit Erregungsleitungsstörung untersucht haben. Jedoch zeigten sich Hinweise auf einen

Zusammenhang zwischen SSS bzw. AVB und einer atherosklerotischen Erkrankung der versorgenden Blutgefäße.⁶¹⁻⁶⁴ Außerdem weisen Patienten mit SSS bzw. AVB eine hohe Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren auf.^{65,66} Dennoch konnte ein kausaler Zusammenhang bisher nicht gezeigt werden.⁶⁷

Es konnte ein negativer prognostischer Effekt bei Patienten mit SSS bzw. AV-Block und KHK gezeigt werden. Die Mortalität bei Patienten mit Schrittmacherimplantation bei SSS ist vorwiegend auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen.⁶⁸ Bezüglich der Reversibilität nach Revaskularisierung ohne Myokardinfarkt existieren derzeit nur Fallberichte, in denen sich das SSS nach Intervention rückbildete.⁶⁹

Der AVB stellt bei Patienten mit KHK einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar.⁷⁰ Über die Reversibilität des AV-Blocks nach Revaskularisierung bei einem chronischen Koronarsyndrom existieren derzeit nur kleinere Studien und fallbasierte Berichte. Yesil et al.⁷¹ untersuchten 53 Patienten mit AV-Block und CCS, sie wurden eingeteilt in eine Gruppe mit optimaler medikamentöser Therapie und eine, die eine Revaskularisierung erhielten. In einem Follow-Up von 36 Monaten konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Ferner lag die Rate an Patienten mit Sinusrhythmus nach Ablauf des Follow-Ups bei 19% bzw. 27%. Omerogul et al.⁷² untersuchten acht Patienten mit AV-Block und KHK, die eine Bypass-Operation erhielten. Nach einem Follow-Up von zehn Tagen zeigte sich bei keinem eine Reversibilität der Erregungsleitungsstörung. Bislang geht die Studienlage also davon aus, dass ein AV-Block auch nach Revaskularisierung nicht reversibel ist.⁴⁵

In den aktuellen Leitlinien besteht keine Empfehlung, ob und wann Patienten mit einem neu aufgetretenen SSS oder AVB eine Koronarangiographie bzw. ein Screening auf eine koronare Herzerkrankung erhalten sollen.^{9,22,36,37}

1.4 Herleitung der Fragestellungen

Die Inzidenz von AV-Blockierungen und Sick-Sinus-Syndromen nimmt weltweit zu. Dies drückt sich in den steigenden Zahlen der Schrittmacherimplantationen aus. Die Ursachen können in reversible und irreversible Störungen unterschieden werden. Die Gründe hierfür sind vielfältig, manche sind harmlos, manche potenziell lebensbedrohlich. Meist sind Erregungsleitungsstörungen im Rahmen eines Myokardinfarktes reversibel. Eine akute Durchblutungsstörung der Gefäße, die den AV-Knoten bzw. den Sinusknoten versorgen, sowie vasovagale Mechanismen führen hier zu einem Ausfall der jeweiligen

Funktion. Das Auftreten einer Erregungsleitungsstörung im Rahmen eines Myokardinfarktes ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Nach einer Revaskularisierung ist die Erregungsleitungsstörung meist reversibel. Diese Beobachtung legt nahe, dass auch eine chronische Minderperfusion, wie beim chronischen Koronarsyndrom, das Auftreten eines SSS bzw. AVB bedingen kann. Bislang zeigt die aktuelle Datenlage, dass eine Revaskularisierung einer KHK ohne ACS nicht zu einer Regeneration der Erregungsleitung führt, sodass eine Schrittmacherimplantation dennoch vonnöten ist. Die Detektion einer bestehenden koronaren Herzerkrankung ist jedoch essenziell für die Prognose und Lebensqualität des Patienten. In den aktuellen Leitlinien existiert keine Empfehlung, ob Patienten mit neu aufgetretener Erregungsleitungsstörung ohne akutem Koronarsyndrom eine Abklärung bezüglich des Vorliegens einer KHK erhalten sollen. Bisher existieren wenige Studien, die die Prävalenz und Risikofaktoren einer KHK in diesem Kollektiv untersucht haben. Die dort veröffentlichte Prävalenz der KHK schwankt stark (20,0 - 88,0%).^{73,74} Unklar bleibt auch, ob das Vorhandensein einer Erregungsleitungsstörung an sich als Risikofaktor für das Vorliegen einer KHK gewertet werden kann.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der KHK bei Patienten mit SSS bzw. AV-Block die eine Schrittmacherimplantation benötigen?
 - a. Wie häufig liegen interventionsbedürftige Stenosen vor?
 - b. Welche Gefäße sind betroffen?
2. Wie kann man die Prävalenz der KHK bei diesem Kollektiv vorhersagen?
 - a. Sind die herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren als Prädiktoren einer KHK in diesem Kollektiv geeignet?
 - b. Gilt das Vorliegen eines SSS bzw. AV-Blocks als unabhängiger Prädiktor?

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse der Abteilung für Kardiologie und Angiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte.

Es wurden alle Patienten eingeschlossen die zwischen dem 01.01.2012 und dem 01.04.2018 eine Schrittmacherimplantation aufgrund einer bradykarden Herzrhythmusstörung, sowie eine Koronarangiographie erhalten haben.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1.1 Bradykarde Herzrhythmusstörung

Die Erregungsleitungsstörungen wurden definiert als atrioventrikulärer Block IIb°, oder III° oder Sick-Sinus-Syndrom inklusive Brady-Tachy-Syndrom. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die aufgrund einer Erstdiagnose der oben genannten Erkrankungen eine Schrittmacherimplantation erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine iatrogene, durch Interventionen hervorgerufene Reizleitungsstörung erlitten haben. Dazu gehörte das Auftreten unmittelbar nach einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). Die Indikation für die Schrittmacherimplantation wurde nach den bestehenden Leitlinien durch das ärztliche Personal getroffen.

2.1.1.2 Koronarangiographie

Eingeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von sechs Monaten vor oder nach der Schrittmacherimplantation auch eine Koronarangiographie erhalten haben. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Typ 1 Myokardinfarkt. Dieser wurde nach der vierten universellen Definition des Myokardinfarkts wie folgt definiert: Ein Anstieg oder Abfall eines des im Serum gemessenen Troponins mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Grenzwertes in Kombination mit mindestens einem der folgenden Kriterien: Symptome einer Myokardischämie, neue ischämische EKG-Veränderungen, Ausbildung einer pathologischer Q-Welle im EKG, ein Bildnachweis einer myokardialen Ischämie bzw. neuen Wandbewegungsstörungen oder Nachweis eines Thrombus in den Koronarien.²¹ Eingeschlossen wurden Patienten mit mindestens einem der folgenden Faktoren: arterielle Hypertonie, florider oder ehemaliger

Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes und einem BMI von >25 kg/m² und pectanginösen Beschwerden.

2.2 Endpunkte

Den primären Endpunkt der Studie stellte das Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose (eine Einengung des Lumens von >70%), deren Charakterisierung (betroffenes Gefäß, Lokalisation der Stenose) und die Art der Behandlung dar. Sekundäre Endpunkte waren das Vorliegen einer nicht-interventionsbedürftigen Stenose, sowie die Häufigkeit des primären Endpunktes in Abhängigkeit von der Schrittmacherindikation und von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren.

2.3 Datenerhebung

Es erfolgte eine campusweite Datenerhebung durch das Krankenhausinformationssystem der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Fälle wurden anhand eines Suchalgorithmus erfasst, die dafür verwendeten ICD- und OPS-Codes sind in Tabelle 1 aufgeführt.

	ICD bzw. OPS-Code	Bezeichnung
Diagnosen	I44.1	Atrioventrikulärer Block 2. Grades Inkl.: Atrioventrikulärer Block 2. Grades, Typ I und II Herzblock 2. Grades, Typ I und II Mobitz-Block, Typ I und II Wenckebach-Periodik
	I44.2	Atrioventrikulärer Block 3. Grades Herzblock 3. Grades Kompletter atrioventrikulärer Block Kompletter Herzblock o.n.A.
	I44.3	Sonstiger und nicht näher bezeichneter atrioventrikulärer Block Atrioventrikulärer Block o.n.A.
	I49.5	Sick-Sinus-Syndrom Tachykardie-Bradykardie-Syndrom Sinusknoten-Syndrom
Schrittmacherimplantationen	5-377.0	Schrittmacher, n.n.bez.
	5-377.1	Schrittmacher, Einkammersystem
	5-377.2	Schrittmacher, Zweikammersystem, mit einer Schrittmachersonde
	5-377.3	Schrittmacher, Zweikammersystem, mit zwei Schrittmachersonden Ohne antitachykarde Stimulation
	5-377.30	Mit antitachykarde Stimulation
	5-377.31	

	5-377.4	Schrittmacher, biventrikuläre Stimulation [Dreikammersystem]
	5-377.40	Ohne Vorhofelektrode
	5-377.41	Mit Vorhofelektrode
	5-377.5	Defibrillator mit Einkammer-Stimulation
	5-377.50	Ohne atriale Detektion
	5-377.51	Mit atrialer Detektion
	5-377.6	Defibrillator mit Zweikammer-Stimulation
	5-377.7	Defibrillator mit biventrikulärer Stimulation
Koronarangiographie	1-275.0	Koronarangiographie ohne weitere Maßnahmen
	1-275.1	Koronarangiographie und Druckmessung im linken Ventrikel
	1-275.2	Koronarangiographie, Druckmessung und Ventrikulographie im linken Ventrikel
	1-275.3	Koronarangiographie, Druckmessung und Ventrikulographie im linken Ventrikel, Druckmessung in der Aorta und Aortenbogendarstellung
	1-275.4	Koronarangiographie, Druckmessung in der Aorta und Aortenbogendarstellung
	1-275.5	Koronarangiographie von Bypassgefäßen
	1-275.6	Ventrikulographie mit Druckmessung im linken Ventrikel und Aortenbogendarstellung
	1-275.x	Sonstige
	1-275.y	N.n.bez.

Tabelle 1: ICD- und OPS-Codes zur Selektion der Patienten ⁷⁵

Erhobene Daten wurden manuell in eine SPSS Datenmatrix eingetragen. Die dafür verwendeten 161 Variablen können in folgende Kategorien eingeteilt werden:

- Personenbezogene Daten
- Biometrische Daten
- Kardiologische und allgemeine Vorerkrankungen
 - Vorangegangene kardiochirurgische und -interventionelle Eingriffe
- Aufnahmegrund- und Status
 - EKG-Befunde
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
- Medikamente bei Aufnahme
- Laborparameter
- Echokardiographie-Befunde
- Interventionen
 - Implantationsindikation
 - Implantationsbefunde
 - Befunde der Koronarangiographie

Die Daten wurden anhand der Dokumentation in den Datenerfassungssystemen der Charité, SAP, CARDDAS und Fleischhacker, erhoben. Einbezogen wurden hierbei

Arztbriefe, Dokumentationsbefunde der Rettungsstelle, Laborbefunde, echokardiographische Befunde, Befunde von Koronarangiographien, Implantationsprotokolle, Langzeit-Blutdruckmessungen und Langzeit-EKG Aufzeichnungen. Die Informationen wurden manuell in die Datenmatrix eingetragen. Als Index-Tag wurde der Tag der Aufnahme zur Schrittmacherimplantation definiert, darauf beziehen sich alle erhobenen Parameter.

2.4 Definitionen

2.4.1 Koronare Herzkrankheit

Für diese Untersuchung wurde die koronare Herzkrankheit als eine angiographisch gesicherte Koronarstenose von über 50% definiert. Als interventionsbedürftige KHK wurde eine Stenose von mehr als 70% angenommen. Jede Stenose und Wandunregelmäßigkeit unter 50% des Gefäßdurchmessers wurde als Koronarsklerose definiert. Als Grundlage wurden die schriftlichen Befunde der Koronarangiographie herangezogen. Sofern die Lumeneinengung nicht in Prozent angegeben wurde, wurde jede Stenose, die interveniert wurde, als >70% gewertet. Als koronare Herzkrankheit wurde eine Stenose von mehr als 50% von mindestens einem der der Gefäße (RIVA, RCX, RCA) gewertet. Dabei wurden auch schon behandelte Gefäße eingeschlossen. Die Befunde wurden zum einen in die Anzahl der betroffenen Gefäße in 1-, 2- oder 3-Gefäß KHK und zum anderen anhand der in folgende Kategorien eingeteilt:

- Proximal
- Medial
- Distal
- Mehrere Segmente
- Stenose im Bypass

2.4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten wurden anhand der vorliegenden Arztbriefe oder anhand der entsprechenden Befunde in den Untersuchungen ermittelt. Die erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren sind:

- Alter
- Männliches Geschlecht
- Adipositas

- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes
- Nikotinabusus

Das Alter zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation wurde ermittelt. Adipositas wurde definiert als ein BMI ≥ 30 . Sofern nicht in den Diagnosen aufgelistet, wurde die Hypercholesterinämie durch die Einnahme von Cholesterinsenken (Statine, Ezetimib) definiert. In die Variable Diabetes mellitus, gingen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ein. In der Raucheranamnese wurde sowohl ein florider als auch ein ehemaliger Nikotingebrauch gezählt. Zur Ermittlung des 10 Jahre Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurde der SCORE, European Low-Risk-Chart verwendet. Hierfür wurden die Parameter Alter, Serumcholesterol, die Anamnese über den Nikotinabusus, sowie der systolische Blutdruck bei Aufnahme einbezogen. Patienten, bei denen einer der Werte fehlte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.4.3 Komorbiditäten

In die Untersuchung wurde die Erhebung verschiedener Komorbiditäten eingeschlossen, welche wie folgt definiert wurden:

Als Kardiomyopathie wurden folgende Krankheiten eingeschlossen: ARVC, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, HCM, HOCM, sowie myokardiale Erkrankungen mit rheumatischer, inflammatorischer, ischämischer, toxischer und idiopathischer Genese. Durch die echokardiographischen Befunde wurde neben Vitien auch die LVEF ermittelt. Eine Herzinsuffizienz wurde definiert als eine LVEF $< 50\%$. Es wurden nur Befunde einbezogen die maximal sechs Monate vor der Schrittmacherimplantation erhoben wurden. In die Variable Vorhofflimmern gingen sowohl paroxysmales, als auch persistierendes und long-standing persistent mit ein. Als Thrombose wurden tiefe Beinvenenthrombosen gewertet, als Thrombembolie Lungenarterienembolien, Schlaganfälle und Transiente ischämische Attacken. Zu den Klappenerkrankungen zählten Veränderungen von allen vier Herzklappen im Sinne einer Insuffizienz oder Stenose jeden Grades. Wenn die Patienten einen chirurgischen Ersatz einer der Herzklappen erhalten haben, wurde dies ebenfalls dokumentiert. Gesondert wurde die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) vermerkt. Wenn bereits eine koronare

Herzkrankheit bekannt war, wurden die jeweiligen Befunde erfasst, inklusive etwaiger erfolgter Behandlungen. Hierzu zählte der Einsatz von Stents oder Bypass-Operationen.

2.4.4 Aufnahmeuntersuchungen

In der Aufnahmeuntersuchung wurde die Indikation der Schrittmacherimplantation erhoben. Hierbei wurden die Patienten unterteilt in Patienten mit einer AV-Knoten Störung (AVB IIb°, AVB III°) oder mit einer Sinusknoten-Erkrankung (SSS, Brady-Tachy-Syndrom). Patienten die sowohl einen kranken Sinusknoten als auch eine AV-Blockierung aufwiesen, wurden bei der Auswertung zu den Patienten mit AV-Knoten Störungen gezählt. Zudem erfolgte eine Unterteilung in eine anhaltende und paroxysmale AV-Blockierung.

Darüber hinaus wurde der präklinische Verlauf, inklusive Symptomatik der Patienten erhoben. Hierbei wurde gesondert Angina pectoris und Dyspnoe von anderer Symptomatik wie Palpitationen, Schwindel, Synkopen etc. abgegrenzt. Als Angina pectoris wurden atypische und typische Beschwerden gewertet. Zusätzlich wurden die Aufnahme-EKGs hinsichtlich der Rhythmusstörung und ST-Strecken beurteilt.

2.4.5 Medikamente

Die Medikation wurde, wenn möglich, vom Aufnahmetag erfasst. Falls dies nicht dokumentiert war, wurde die Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung herangezogen. Die Medikamente wurden in Gruppen eingeteilt. Zu den erhobenen antihypertensiven Medikamenten zählen; Betablocker, Diuretika, Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ, ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Inhibitoren, Urapidil, Moxonidin. Zu den erhobenen Antiarrhythmika zählen: Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Calcium-antagonisten vom Phenylalkylamintyp, Dronedaron, Digitalis, Ivabradin. Zu den erhobenen Cholesterinsenkern zählen Ezetimib und Statine. Zu den erhobenen DOAKs gehören Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban.

2.4.6 Laboruntersuchung

Wenn möglich wurden Laborwerte von Aufnahmetag einbezogen. Falls dies nicht möglich war, wurden Laborwerte verwendet die maximal eine Woche vor dem Index-Tag lagen. Ausnahmen bildeten folgende Laborwerte: Troponin T, CK-MB INR, aPTT, Thrombozytenzahl. Diese Werte wurden nur vom Aufnahmetag, vor den jeweiligen

Interventionen herangezogen. Falls die GFR nicht angegeben war, wurde sie anhand der MDRD-Formel berechnet.⁷⁶

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistic Data Editor 25. Zum Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Metrische Daten (z.B. Alter, BMI, LVEF), wurden mittels Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung getestet. So ermittelte, normalverteilte Variablen konnten dann mittels T-Test verglichen werden. Handelte es sich um nicht-normalverteilte Variablen wurde bei unabhängigen Stichproben ein Rangsummentest (Mann-Whitney-U) durchgeführt. Der Unterschied zwischen ordinalen Datensätze wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-U Test ermittelt. Zur Berechnung der multivariaten Analyse, wurde das Modell der binär logistischen Regression verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von $<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Fehlende Werte wurden in die statistische Analyse nicht mit einbezogen. Variablen mit hohem Anteil fehlender Werte wurde aufgrund drohender Verzerrung aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

2.6 Graphische Darstellung

Die graphische Darstellung der Tabellen, Texte und Grafiken erfolgte mit Microsoft Office, 2019 unter Einsatz von Microsoft Office Word 2019, Microsoft Excel, sowie Microsoft Office PowerPoint 2019. Dichotome und kategoriale Variablen werden in den Tabellen in absoluter Anzahl (n), sowie Prozent angegeben. Metrische Daten werden anhand des arithmetischen Mittels (M) mit der jeweiligen Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Zur Darstellung der uni- und multivariaten Analyse wurden das Signifikanzniveau (p), sowie die Odds Ratio (OR) und das Konfidenzintervall (95% CI) verwendet.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 634 Patienten mittels des Suchalgorithmus (s. Abschnitt 2.1) detektiert. Hiervon konnten, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, 450 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden.

3.1 Charakterisierung der KHK

3.1.1 Prävalenz der KHK

Bei den 450 Patienten, wurden folgende Befunde in der Koronarangiographie erhoben:

- Unauffällige Koronarangiographie 116 (25,8%)
- Koronarsklerose, n=92 (20,4%)
- Stenose 50-70%, n=87 (19,3%)
- Stenose >70%, n=155 (34,4%)

Somit ergibt sich, dass bei insgesamt 242 Patienten (53,8%) eine koronare Herzerkrankung mit einer Stenose von mindestens 50% gefunden wurde. Von diesen Patienten wurde bei 88 (36,4%) die Erstdiagnose einer KHK gestellt. Bei 154 (63,6%) war eine koronare Herzerkrankung bereits bekannt. Wenn eine Erstdiagnose gestellt wurde, wurde bei 81,8% (n=72) eine signifikante Stenose gefunden. Bei den Patienten mit einer bereits bekannten KHK waren es lediglich 53,9% (n=83). Die Verhältnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

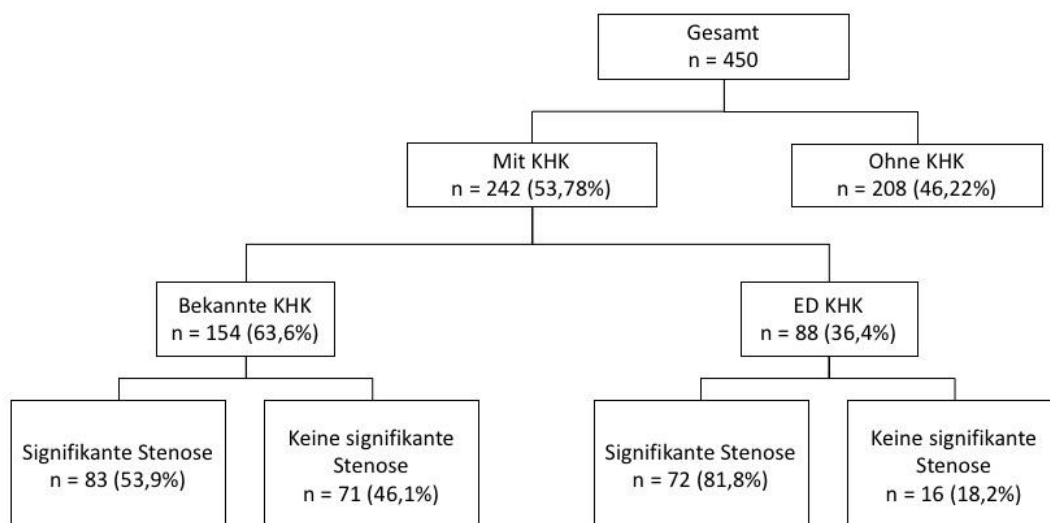


Abbildung 1: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und Patienten mit signifikanten Stenosen im gesamten Kollektiv; ED: Erstdiagnose

Wenn man diese Untersuchung nach der Art der Erregungsleitungsstörung (SSS vs. AVB) aufteilt, so findet man die in Abbildung 2 und Abbildung 3 aufgezeigten Ergebnisse. Hierbei zeigt sich, dass die Patienten mit KHK zwar häufiger eine AV-Blockierung aufweisen als ein Sick-Sinus-Syndrom, dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (148/242 (61,2%) vs. 94/242 (38,8%), $p=0,254$). Bei Patienten mit SSS und einer Erstdiagnose der KHK wurde bei 84,8% (n=28) eine signifikante Stenose gefunden, hingegen bei den Patienten mit einer bekannten KHK nur bei 52,5% (n=32). Bei den Patienten mit einer AV-Blockierung verhielt es sich ähnlich. Hier wurden bei 55 (37,2%) die Erstdiagnose gestellt. Von diesen zeigten 80% (n=44) eine signifikante Stenose. Hingegen handelte es sich bei den Patienten mit einer bekannten KHK (n=93) in nur 54,8% (n=51) der Fälle um eine signifikante Stenose.

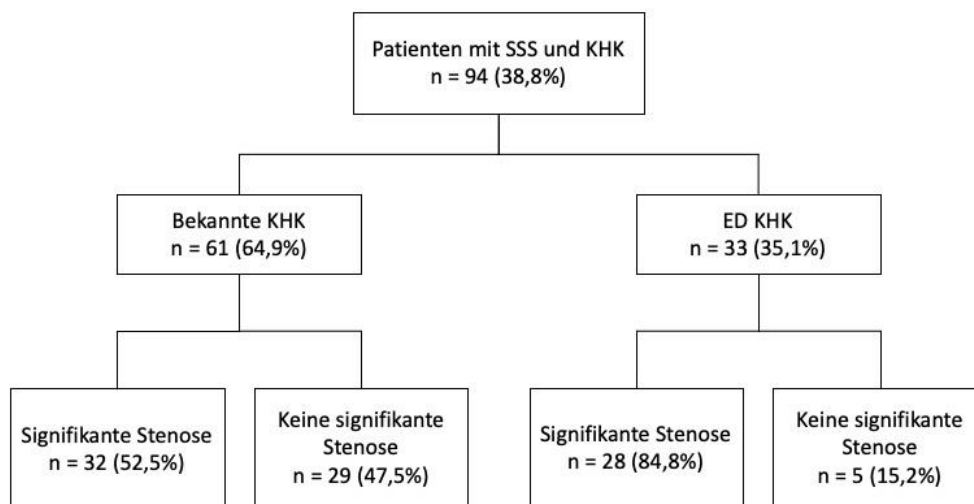


Abbildung 2: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und signifikanten Stenosen bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (SSS); ED: Erstdiagnose

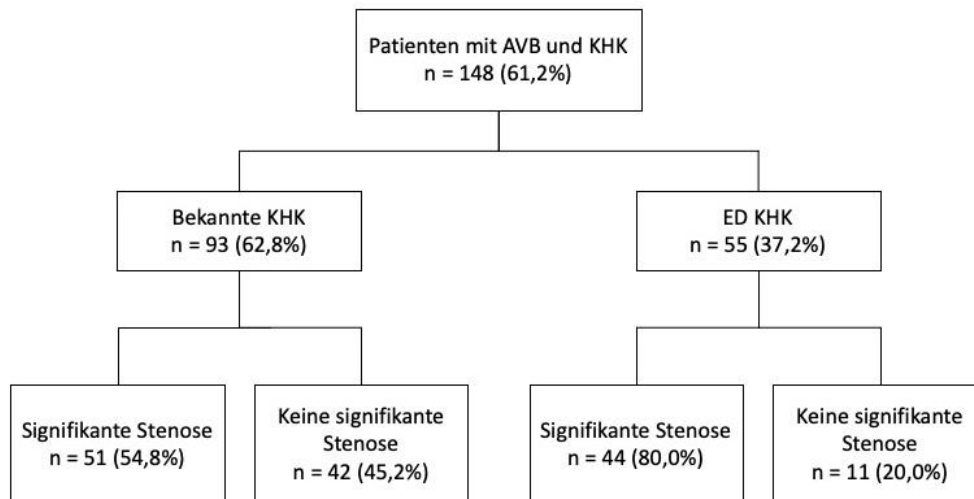


Abbildung 3: Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und signifikanten Stenosen bei Patienten mit AV-Block (AVB); ED: Erstdiagnose

Lokalisation der signifikanten Stenosen

Insgesamt wiesen 155 Patienten eine Stenose >70% des Durchmessers auf.

Bei 93 (60,0%) der Patienten war diese in dem RIVA lokalisiert, bei 48 (31,0%) in dem RCX und bei 79 (51,0%) in der RCA. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Art der Erregungsleitungsstörung. In der Verteilung auf die Anzahl der betroffenen Gefäße (1-, 2-, 3-Gefäß-KHK) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen. Die Häufigkeiten sind Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Lokalisation der Stenose und Anzahl der betroffenen Gefäße im Vergleich zwischen den Erregungsleitungsstörungen

	Total, n=155	AVB, n=95	SSS, n=60	p
RIVA, n (%)	93 (60,0)	60 (63,2)	33 (55,0)	0,31
RCX, n (%)	48 (31,0)	31 (32,6)	17 (28,3)	0,57
RCA, n (%)	79 (51,0)	45 (47,4)	34 (56,7)	0,26
1-G-KHK, n (%)	56 (36,1)	36 (37,9)	20 (33,3)	0,57
2-G-KHK, n (%)	42 (27,1)	23 (24,2)	19 (31,7)	0,31
3-G-KHK, n (%)	57 (36,8)	36 (37,9)	21 (35,0)	0,72

Am häufigsten war die Stenose bei allen drei Gefäßen im proximalen Abschnitt des Gefäßes lokalisiert, gefolgt von dem medialen Abschnitt. Die restlichen Verteilungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Lokalisation der Stenose im Gefäß

	RIVA, n=93	RCX, n=48	RCA, n=79
<i>proximal, n (%)</i>	50 (53,8)	27 (56,3)	43 (53,4)
<i>medial, n (%)</i>	22 (23,7)	8 (16,7)	11 (13,9)
<i>distal, n (%)</i>	7 (7,5)	4 (8,3)	8 (10,1)
<i>mehrere Segmente, n (%)</i>	8 (8,6)	3 (6,3)	8 (10,1)
<i>Stenose im Bypass, n (%)</i>	0	0	2 (2,5)
<i>nicht benannt, n (%)</i>	6 (6,5)	6 (12,5)	7 (8,9)

3.1.2 Behandlung der KHK

Bei 155 (34,4%) Patienten wurde eine signifikante Stenose in mindestens einer der drei Koronararterien gefunden. Bei 99 (63,9%) Patienten lag eine hochgradige Stenose mehrere Gefäße vor. Die meisten Stenosen wurden mit einem Stent oder Ballon versorgt. Ca. ein Drittel der Gefäße wurde konservativ behandelt. Die Therapiemaßnahmen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Behandlung der signifikanten Stenose

	RIVA, n=93	RCX, n=48	RCA, n=79
<i>Stent oder Ballon, n (%)</i>	59 (63,4)	28 (58,4)	49 (62,0)
<i>DES, n (%)</i>	57 (61,3)	27 (56,3)	46 (58,2)
<i>BMS, n (%)</i>	2 (2,2)	1 (2,1)	3 (3,8)
<i>Ballon, n (%)</i>	2 (2,2)	0	0
<i>CABG, n (%)</i>	4 (4,3)	4 (8,3)	2 (2,5)
<i>konservativ, n (%)</i>	28 (30,1)	16 (33,3)	28 (35,4)

DES: Drug eluting Stent; BMS: Bare-metal Stent; CABG: coronary artery bypass graft

3.2 Indikation zur Schrittmacherimplantation

Insgesamt wurden 286 Patienten (63,6%) mit einer AV-Blockierung eingeschlossen. Hiervon handelte es sich bei 83 Patienten (29,0%) um einen AV-Block IIb° und bei 203 (71,0%) um einen AV-Block III°. Bei 95 Patienten (35,2%) bei 270 vorliegenden Werten, zeigte sich eine persistierende Blockierung. 164 Patienten (36,4%) erhielten einen Schrittmacher aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms. Hiervon hatten 97 (59,2%) ein Brady-Tachy-Syndrom. Bei 7 Patienten (4,3%) handelte es sich um einen binodalen Block, also das Vorliegen eines SSS und AVB. Bei Patienten mit AV-Block wiesen 95 Patienten (33,2%) eine signifikante KHK auf. Bei Patienten mit SSS waren es 37 (22,6%). Es ergab sich in den Gruppen kein signifikanter Unterschied, die Verhältnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

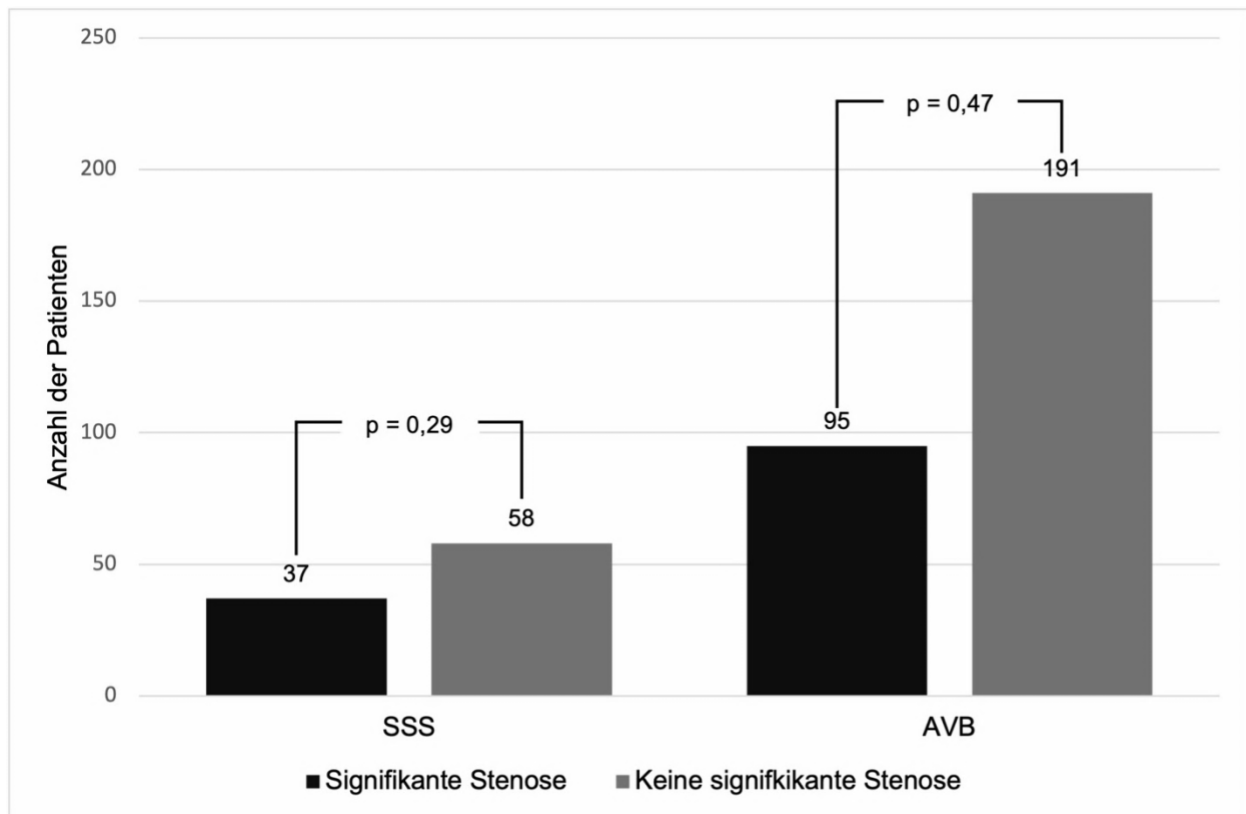


Abbildung 4: Patienten mit und ohne signifikante Stenose bei Sick-Sinus-Syndrom (SSS) und AV-Block (AVB)

Alle 450 Patienten erhielten einen Schrittmacher: 20 (4,4%) 1-Kammer Systeme, 399 (88,7%) 2-Kammer Schrittmacher und 31 (6,9%) 3-Kammer Systeme. 45 (10,0%) hatten eine ICD-Funktion. 238 (52,8%) waren von der Firma Medtronic (Minneapolis, MN, USA). 185 (41,0%) Biotronik (Berlin, Deutschland), 15 (3,3%) von der Firma Abbott (Chicago, Illinois, USA) und 12 (2,7%) von Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts, USA).

3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Das Durchschnittsalter lag bei 73,67 ($\pm 11,1$) Jahre, 296 (65,8%) waren männlich und der BMI lag im Mittel bei 24,26 ($\pm 4,88$). Die häufigsten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und männliches Geschlecht, gefolgt von Diabetes, Nikotinabusus und Adipositas. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Geschlechts. Insgesamt wiesen 363 Patienten (80,7%) eine arterielle Hypertonie auf. Bei Patienten mit signifikanter Stenose

waren es 139 (89,7%), hingegen bei der Vergleichsgruppe 234 (79,3%) ($p=0,006$). Insgesamt lag bei 348 (77,3%) der Patienten eine Hypercholesterinämie vor. Deutlich mehr waren es, in der Gruppe mit einer signifikanten Stenose ($n=140$ (40,2%) vs. $n=208$ (59,8%), $p <0,001$). Die Patienten mit einer signifikanten Stenose waren häufiger männlich (183 (61,9%) vs. 113 (38,1%), $p=0,021$).

Nicht-signifikante Unterschiede zeigten sich in den kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie dem Vorliegen von Adipositas. An Diabetes mellitus litten 131 (29,1%) der Patienten. Eine positive Raucheranamnese hatten 103 Patienten (73,0%), bei nur 141 verfügbaren Werten. Adipös waren 52 (12,1%) Patienten, bei 425 bekannten Werten. Keinen Unterschied ergab sich zwischen den Gruppen hinsichtlich des durch den SCORE ermittelten Risikos für tödliche kardiovaskuläre Komplikationen (4,08% ($\pm 2,33$) vs. 4,56% ($\pm 2,34$), $p=0,19$). Wenn bei den Patienten eine KHK bereits bekannt war, war die Wahrscheinlichkeit eine signifikante Stenose zu haben höher ($n=71$ (24,1%) vs. $n=83$ (53,5%), $p <0,001$). Weitere signifikante Unterschiede konnten in den Komorbiditäten pAVK, COPD, chronische Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, sowie bei Patienten mit einer Thrombose oder Thrombembolie in der Anamnese gezeigt werden. Es ergaben sich ebenfalls Unterschiede hinsichtlich der kardialen Vorerkrankungen und Interventionen. Patienten mit einer signifikanten Stenose haben häufiger einen Myokardinfarkt erlitten sowie häufiger eine koronare Intervention im Sinne eines Stents oder einer Bypass-Operation erhalten.

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Medikation des gesamten Patientenkollektivs

	Total, n=450	keine signifikante Stenose, n=295	signifikante Stenose, n=155	p
<i>Alter [Jahre], M (\pmSD)</i>	73,67 ($\pm 11,12$)	72,92 ($\pm 12,16$)	75,08 ($\pm 8,67$)	0,06
<i>Männlich, n (%)</i>	296 (65,8)	183 (62,0)	113 (72,9)	0,021
<i>BMI [kg/m^2], (\pmSD)</i>	24,22 ($\pm 4,88$)	24,11 ($\pm 4,94$)	24,41 ($\pm 4,79$)	0,46
<i>Adipositas, n (%)</i>	52/425 (12,1)	33/282 (11,7)	19/143 (13,3)	0,64
<i>Arterielle Hypertonie, n (%)</i>	373 (82,9)	234 (79,3)	139 (89,7)	0,007
<i>Hypercholesterinämie, n (%)</i>	348 (77,3)	208 (70,5)	140 (90,3)	<0,001
<i>Diabetes, n (%)</i>	131 (29,1)	78 (26,4)	53 (34,2)	0,085
<i>Raucher, n (%)</i>	103/141 (73,0)	56/80 (70,0)	47/61 (77,0)	0,35
<i>COPD, n (%)</i>	69 (15,3)	33 (11,2)	36 (23,2)	<0,001
<i>CKD, n (%)</i>	135 (30,0)	68 (23,1)	67 (43,2)	<0,001
<i>pAVK, n (%)</i>	47 (10,4)	16 (5,4)	31 (20,0)	<0,001
<i>Z.n. Thrombose/Thrombembolie, n (%)</i>	59 (13,1)	31 (10,5)	28 (18,1)	0,024

<i>Vorhofflimmern, n (%)</i>	153 (34,0)	89 (30,2)	64 (41,3)	0,018
<i>Kardiomyopathie, n (%)</i>	56 (12,4)	39 (13,2)	17 (11,0)	0,49
<i>Herzinsuffizienz, n (%)</i>	147 (32,7)	90 (30,5)	57 (36,8)	0,178
<i>LVEF [%], M (\pmSD)</i>	58 (\pm 12,9)	58,66 (\pm 13,19)	56,78 (\pm 12,35)	0,13
<i>KHK bekannt, n (%)</i>	154 (34,2)	71 (24,1)	83 (53,5)	<0,001
<i>SCORE [%], M (\pmSD)</i>	4,24 (\pm 2,34)	4,08 (\pm 2,33)	4,56 (\pm 2,34)	0,19
<i>Z.n. Myokardinfarkt, n (%)</i>	56 (12,4)	30 (10,2)	26 (16,8)	0,04
<i>Z.n. CABG, n (%)</i>	45 (10,0)	21 (7,1)	24 (15,4)	0,005
<i>Z.n. Stent, n (%)</i>	102 (22,7)	56 (19,0)	46 (29,7)	0,007
<i>Klappenerkrankung, n (%)</i>	312/396 (78,8)	202/257 (78,6)	110/139 (71,0)	0,90
<i>Z.n. operativem Klappenersatz, n (%)</i>	20 (3,4)	15 (5,1)	5 (3,2)	0,69
<i>Z.n. TAVI, n (%)</i>	8 (1,8)	1 (0,3)	7 (4,5)	0,001
<i>Antihypertensive Therapie, n (%)</i>	429 (95,3)	278 (94,2)	151 (97,4)	0,32
<i>Antiarrhythmika, n (%)</i>	37 (8,2)	27 (9,2)	10 (6,5)	0,32
<i>DOAK, n (%)</i>	89 (19,8)	54 (18,3)	35 (22,5)	0,42
<i>VKA, n (%)</i>	59 (13,1)	33 (11,2)	26 (16,8)	0,09

CKD: Chronische Niereninsuffizienz; pAVK: periphere Arterielle Verschlusskrankheit; LVEF: Links Ventrikuläre Ejektionsfraktion; KHK: Koronare Herzkrankheit; CABG: Koronararterielle Bypass-Operation; TAVI: Transkatheter-Aortenklappenimplantation; DOAK: Direkte orale Antikoagulantien; VKA: Vitamin-K Antagonisten

Ein Großteil der Patienten (99,3%) waren bei Aufnahme symptomatisch. Passend zu den AV-Blockierungen oder zum SSS, klagten über 50% der Patienten bei Aufnahme über Schwindel oder Synkopen. 98 Patienten (21,8%) gaben an, eine Angina Pectoris erlebt zu haben. 150 Patienten (33,3%) litten an einer Dyspnoe. Es ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der Symptomatik zwischen den Gruppen. Die Verteilung und Häufigkeiten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Unterschiede in der Symptomatik bei Aufnahme, Analyse des gesamten Patientenkollektivs

	Total, n=450	keine signifikante Stenose, n=295	signifikante Stenose, n=155	P
<i>Symptomatik, n (%)</i>	447 (99,3)	293 (99,3)	154 (99,4)	0,97
<i>Synkope, n (%)</i>	147 (32,7)	101 (34,2)	46 (29,7)	0,37
<i>Schwindel, n (%)</i>	92 (20,4)	54 (18,3)	38 (24,5)	0,12
<i>Palpitationen, n (%)</i>	7 (1,6)	6 (2,0)	1 (0,6)	0,26
<i>Präsynkope, n (%)</i>	35 (7,8)	22 (7,5)	13 (8,4)	0,73
<i>sonstige, n (%)</i>	164 (36,4)	108 (36,6)	56 (36,1)	0,92
<i>Angina Pectoris, n (%)</i>	98 (21,8)	64 (21,7)	34 (21,9)	0,95
<i>Dyspnoe, n (%)</i>	150 (33,3)	102 (34,6)	48 (31,0)	0,44

ST-Senkungen konnten in insgesamt 47 (11,7%) von 401 verfügbaren EKGs bei Aufnahme gefunden werden. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (n=29/256 (11,3%) vs. n=18/145 (12,4%), p=0,75).

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und Verteilung der Laborparameter zusammengefasst. Patienten mit einer signifikanten Stenose haben sowohl höhere Triglyceride (123,38mg/dl (\pm 70,66mg/dl) vs. 140,57mg/dl (\pm 82,90mg/dl), p=0,04), als auch ein höheres Kreatinin (1,21mg/dl (\pm 0,87) vs. 1,40mg/dl (\pm 0,95mg/dl), p<0,001).

Tabelle 7: Laborparameter des gesamten Patientenkollektivs

	Total, n=450	keine signifikante Stenose, n=295	signifikante Stenose, n=155	p
CK-MB [U/l], M (\pm SD)	24,00 (\pm 28,03)	25,91 (\pm 30,16)	20,47 (\pm 23,30)	0,06
Cholesterin [mg/dl], M (\pm SD)	171,56 (\pm 42,41)	172,38 (\pm 40,78)	169,89 (\pm 45,77)	0,81
LDL [mg/dl], M (\pm SD)	104,66 (\pm 42,85)	103,21 (\pm 35,61)	107,38 (\pm 45,08)	0,76
HDL [mg/dl], M (\pm SD)	54,98 (\pm 18,53)	55,57 (\pm 18,49)	53,84 (\pm 18,69)	0,24
TGZ [mg/dl], M (\pm SD)	129,98 (\pm 18,53)	123,38 (\pm 70,66)	140,57 (\pm 82,90)	0,04
INR, M (\pm SD)	1,25 (\pm 0,55)	1,77 (\pm 6,44)	1,28 (\pm 0,51)	0,61
aPTT [s], M (\pm SD)	42,87 (\pm 34,06)	43,98 (\pm 38,15)	40,73 (\pm 24,29)	0,054
Thrombozyten [nl], M (\pm SD)	205,06 (\pm 69,76)	208,09 (\pm 68,53)	199,34 (\pm 71,89)	0,32
CRP [mg/l], M (\pm SD)	13,09 (\pm 33,10)	12,15 (\pm 31,21)	14,86 (\pm 36,42)	0,15
Kreatinin [mg/dl], M (\pm SD)	1,28 (\pm 0,90)	1,21 (\pm 0,87)	1,40 (\pm 0,95)	<0,001
GFR >60 [ml/min], n (%)	181/378 (47,9)	121/240 (50,4)	60/138 (43,5)	0,06
GFR 30-60 [ml/min], n (%)	160/378 (42,3)	103/240 (42,9)	57/138 (41,3)	
GFR 15-30 [ml/min], n (%)	28/378 (7,4)	10/240 (4,2)	18/138 (13,0)	
GFR <15 [ml/min], n (%)	9/378 (2,4)	6/240 (2,5)	3/138 (2,2)	
HBA1C [%], M (\pm SD)	6,00 (\pm 0,80)	5,96 (\pm 0,77)	6,08 (\pm 0,87)	0,69

3.4 Multivariate Analyse

In dem Abschnitt 3.3 wurden die Patientencharakteristika und Komorbiditäten dargestellt.

Die untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren sind:

- Alter
- Geschlecht
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Diabetes

- Nikotinabusus

Um herauszufinden, ob man diese Risikofaktoren als Prädiktoren für das Vorliegen einer signifikanten Stenose nutzen kann, wurde eine univariate und eine anschließende multivariate Analyse durchgeführt. Hierfür diente ein binär logistisches Regressionsmodell, indem die abhängige Variable das Vorliegen einer signifikanten Stenose darstellte.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie, konnte nicht von allen Patienten Informationen über das Vorhandensein einer Adipositas oder über einen aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus gesammelt werden. Wegen einer drohenden Verzerrung bei Einschluss von Variablen mit vielen fehlenden Werten, wurden der Risikofaktor Nikotinabusus aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

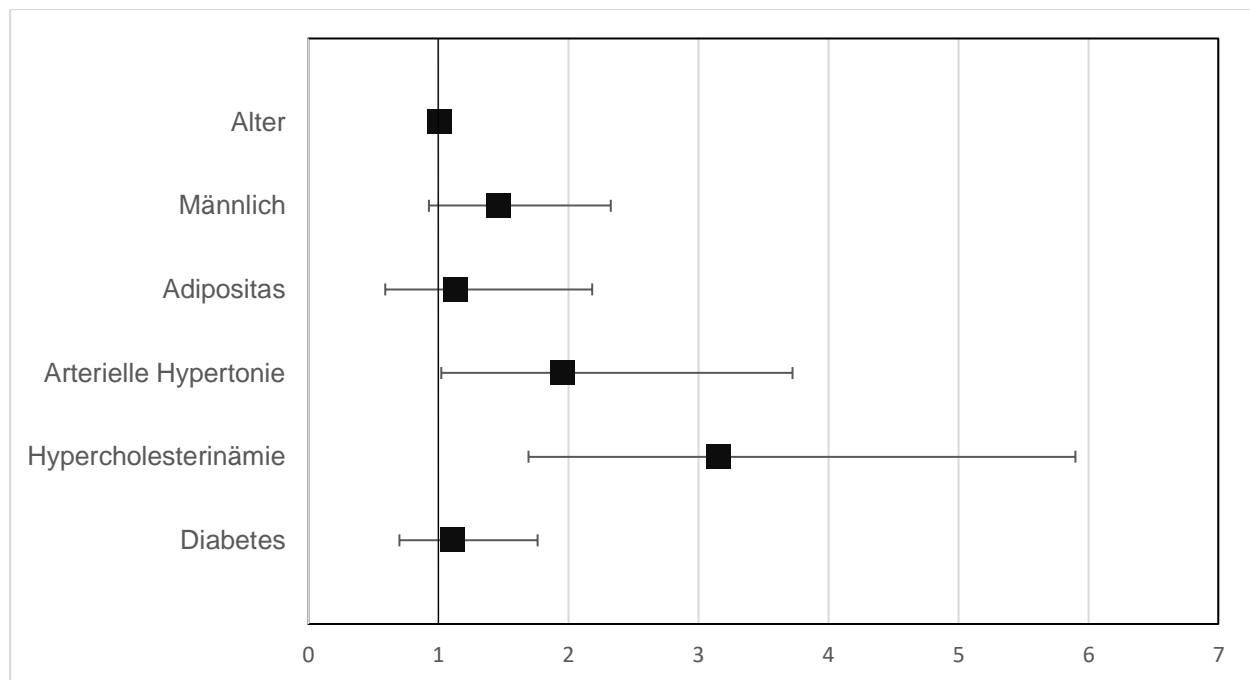
In der binär logistischen, multivariaten Regression wurde untersucht, ob das Vorhandensein einer signifikanten Stenose durch die Risikofaktoren beeinflusst wird. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse dargestellt. Hierbei zeigt sich dass, das männliche Geschlecht, eine arterielle Hypertonie sowie das Vorliegen einer Hypercholesterinämie Risikofaktoren für eine relevante koronare Herzkrankheit darstellen.

Tabelle 8: Univariate Analyse der Risikofaktoren zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Analyse des gesamten Kollektivs

	OR	95% CI	p
<i>Alter [Jahre]</i>	1,018	1,000-1,037	0,056
<i>Männlich</i>	1,650	1,080-2,520	0,020
<i>Adipositas</i>	1,156	0,632-2,115	0,638
<i>Arterielle Hypertonie</i>	2,270	1,260-4,080	0,007
<i>Hypercholesterinämie</i>	3,900	2,17-7,03	<0,001
<i>Diabetes</i>	1,150	0,950-2,20	0,090
<i>Nikotinabusus</i>	1,439	0,67-3,091	0,351

In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass zwei der drei Risikofaktoren aus der univariaten Analyse auch unabhängig sind. Die Verhältnisse sind in Abbildung 5 dargestellt. Arterielle Hypertonie (Odds Ratio=1,935; 95% CI=1,011-3,701; p=0,046) und die Hypercholesterinämie (Odds Ratio=3,083; 95% CI=1,64-5,763; p<0,001) stellten unabhängige Risikofaktoren dar. Das Alter, Geschlecht, Adipositas und Diabetes mellitus sind nicht mit einer signifikanten Stenose assoziiert.

Abbildung 5: Multivariate Analyse der Risikofaktoren zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Untersuchung des gesamten Kollektivs

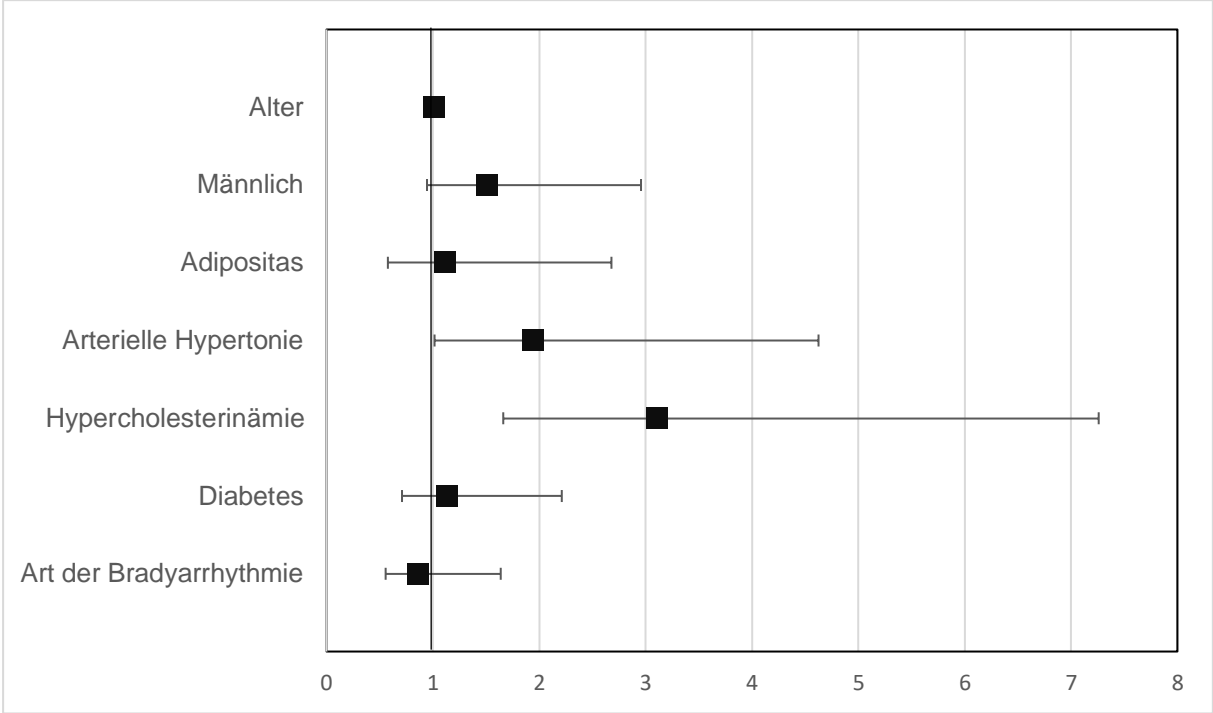


Art der Erregungsleitungsstörung als Risikofaktor

Aus der univariaten Analyse geht hervor, dass die Art der Erregungsleitungsstörung (SSS oder AV-Block) keinen Einfluss auf die Prävalenz einer signifikanten Stenose hat.

In Abbildung 6 ist ein weiteres Modell zur Untersuchung der unabhängigen Risikofaktoren dargestellt. Hierbei wurde die Art der Erregungsleitungsstörung als Faktor mit einbezogen. Als Referenzvariable wurde der AV-Block verwendet. Dabei kann gezeigt werden, dass sich die unabhängigen Risikofaktoren nicht von denen des Gesamtkollektivs (s. Abbildung 5) unterscheiden. Somit stellt die Art der Erregungsleitungsstörung, adjustiert nach den anderen Faktoren, keinen unabhängigen Risikofaktor dar.

Abbildung 6: Multivariate Analyse der Risikofaktoren unter Einbezug des AV-Blocks, zwischen den Gruppen mit und ohne signifikante Stenose, Untersuchung des gesamten Kollektivs



4 Diskussion

Die Ätiologie der Erregungsleitungsstörungen kann in vielen Fällen nicht geklärt werden. Eine mögliche Ursache ist eine kardiale Ischämie.^{7,9} Zur Beurteilung der Prävalenz der koronaren Herzerkrankung und den Prädiktoren in diesem Patientenkollektiv wurde diese Arbeit angefertigt.

4.1 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

Bisher wurden mehrere Studien mit ähnlichen Fragestellungen veröffentlicht. Eine Übersicht ist in Tabelle 9 zu finden. Die Anzahl der Probanden in den bisherigen Arbeiten lag zwischen 100⁷⁷ und 929⁷⁸. Die vorliegende Studie weist nach Wissen der Autorin die zweitgrößte Fallzahl (n=450) auf und die Größte mit einer westlichen Population. Vyas et al.⁷⁸ schlossen nur Patienten aus Indien ein. Dort gibt es eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere in der jüngeren Bevölkerung. Es existieren keine genauen Daten zur Prävalenz der KHK,⁷⁹ jedoch ist die Wahrscheinlichkeit an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben mehr als doppelt so groß als in Europa.⁸⁰ In allen Vergleichsstudien wurden Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom und AV-Block eingeschlossen. Allerdings unterschied sich der Anteil der zugrundeliegenden Erregungsleitungsstörung stark. Während bei Brueck et al.⁷⁴ 48,2% der Patienten ein Sick-Sinus-Syndrom hatten, waren es bei Alai et al.⁷⁷ lediglich 11,0%. In der vorliegenden Studie hatten 36,4% der Patienten ein Sick-Sinus-Syndrom. Darüber hinaus, wurden bei Alai et al.⁷⁷ auch Patienten mit einem Bi- und Trifaszikulären Block und bei Brueck et al.⁷⁴ Patienten mit einem Karotissinussyndrom in die Analyse eingeschlossen. Alle Vergleichsstudien hatten einen prospektiven Ansatz, jedoch wurden alle Daten an jeweils nur einem Zentrum erhoben.

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter Parameter mit vorherigen Studien

Variable	Diese Studie	Brueck et al.⁷⁴	Alai et al.⁷⁷	Hsueh et al.⁷³	Vyas et al.⁷⁸
<i>Sudienpopulation, n</i>	450	212	100	113	929
<i>Charakterisierung der KHK</i>					
<i>Auffällige Koronarangiographie, % *</i>	74,2	88,0	45,0	n.a.	51,8
<i>Stenose >50%, % *</i>	53,7	80,0	29,0	n.a.	34,4
<i>Stenose >70%, % *</i>	34,4	n.a.	n.a.	20,0	29,4
<i>1-G-KHK, % **</i>	36,1	17,0	53,3	n.a.	15,3
<i>2-G-KHK, %**</i>	27,1	20,0	15,6	n.a.	10,2
<i>3-G-KHK, % **</i>	36,8	34,0	31,1	n.a.	8,9
<i>Schrittmacherindikation</i>					
<i>AVB, %</i>	63,3	36,8	67,0	39,0	76,8
<i>SSS, %</i>	36,4	48,2	11,0	61,0	13,1
<i>Risikofaktoren</i>					
<i>Alter, years M (±SD)</i>	73,7 (±11,1)	70,0 (±9,0)	64,6 (±10,7)	70,4 (±8,2)	67,8 (±24,7)
<i>Männlich, %</i>	65,8	67,0	53,0	60,2	54,1
<i>BMI, M (±SD)</i>	24,2 (±4,8)	27,7 (±4,7)	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Adipositas, %</i>	12,1	n.a.	6,0	n.a.	1,5
<i>Arterielle Hypertonie, %</i>	82,9	84,0	88,0	47,8	31,0
<i>Hypercholesterinämie, %</i>	77,3	29,7	32,0	30,1	18,9
<i>Diabetes, %</i>	29,1	30,7	25,0	15,0	13,9
<i>Nikotinabusus, %</i>	73,0	16,5	39,0	30,9	20,9
<i>Symptomatik</i>					
<i>Symptomatisch, %</i>	99,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Angina Pectoris, %</i>	21,8	65,1	25,0	44,3	n.a.
<i>Dyspnoe, %</i>	33,3	n.a.	18,0	n.a.	n.a.

* Prozentzahl bezieht sich auf das Gesamtkollektiv der Studie; ** Prozentzahl bezieht sich auf alle Patienten mit KHK; n.a.=nicht angegeben

4.2 Prävalenz und Charakterisierung der KHK

Die erste Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist die nach der Prävalenz der KHK bei Patienten mit Schrittmacherindikation aufgrund eines SSS bzw. AVB. Daraus ergeben sich zwei weitere Fragestellungen; Wie häufig interventionsbedürftige Stenosen vorliegen und welche Gefäße betroffen sind. Dies wurde untersucht und soll im Folgenden diskutiert werden.

In der vorliegenden Studie zeigten 74,2% der Patienten eine auffällige Koronarangiographie. Eine Obstruktion von >50% des Durchmessers lag bei etwa der Hälfte (53,8%) vor. Eine relevante Stenose von >70% konnte bei 34,4% der Patienten gezeigt werden. In den vergleichbaren Studien lag die Prävalenz nur bei Brueck et al.⁷⁴ (88,0%) höher. In den anderen Vergleichsstudien war sie niedriger.^{73,77,78}

Zum einen war zwar in allen Studien die Prävalenz der KHK ein Endpunkt, jedoch wurde dieser unterschiedlich definiert. Während bei Brueck et al.⁷⁴ und Alai et al.⁷⁷, eine KHK als eine Stenose von >50% gewertet wurde, setzten Hsueh et al.⁷³ einen höheren Grenzwert von >75% an, diese Studie weist auch die niedrigste Prävalenz auf.

Vyas et al. teilten wie in der vorliegenden Arbeit, die Stenosen in verschiedene Grade ein. Es wurde eine zusätzliche Kategorie mit einer Stenose >90% des Lumens eingeführt. Hierrunter fielen 16,3% der Patienten.⁷⁸

Zum anderen gab es unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien in vornehmlich zwei Punkten. Bei Brueck et al.⁷⁴ wurden nur Patienten eingeschlossen, die vor der Koronarangiographie auch eine nicht-invasive Ischämiediagnostik erhalten haben, was die Höhe der Inzidenz erklären würde. Bei Alai et al.⁷⁷ und Brueck et al.⁷⁴ wie in der vorliegenden Arbeit, wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufzeigten.^{74,77} Dadurch könnte es zu einem Selektionsbias gekommen sein. Bei Hsueh et al.⁷³ und Vyas et al.⁷⁸ bekamen alle Patienten, die eine Schrittmacherimplantation erhielten, auch eine Koronarangiographie unabhängig ihres kardiovaskulären Risikoprofils. Es lagen ebenfalls deutliche Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren vor, welche in Abschnitt 4.3.1 diskutiert werden.

Trotz der unterschiedlichen Ansätze in den Untersuchungen zeigt sich eine hohe Prävalenz sowohl in den Vergleichsstudien als auch in der vorliegenden Arbeit. Somit liegt die Annahme nahe, dass Patienten mit Schrittmacherimplantation und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor eine hohe Prävalenz einer KHK aufweisen.

4.2.1 Charakterisierung der koronaren Herzerkrankung

Bei den Patienten mit einer signifikanten Stenose lag in etwa zu gleichen Teilen eine 1-, 2- oder 3-Gefäß Erkrankung vor. In den Vergleichsstudien wurden andere Häufigkeiten beobachtet (s. Tabelle 9). Allerdings konnten Mosseri et al.⁶³ zeigen, dass sich Patienten mit einer Erregungsleitungsstörung eher in der Lokalisation der Stenose als der Anzahl

und Schwere der Stenosen von Patienten ohne Erregungsleitungsstörung unterscheiden. In dieser Studie wurde bereits 1997 die Verteilung der Stenosen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Schrittmacherimplantation untersucht. Es wurde eine Klassifikation eingeführt, in der verschiedene Verteilungsmuster von Koronarstenosen beschrieben wurden. Typ IV nach Mosseri et al.⁶³ lag am häufigsten vor, gefolgt von Typ II. Typ IV beschreibt einen durch eine Stenose bedingten eingeschränkten Blutfluss in die septalen Äste des RIVA und der AV- oder Sinusknotenarterie und somit Stenosen im proximalen RIVA und im RCA. Typ II beschreibt einen alleinigen kompromittierten Blutfluss in den septalen Ästen des RIVA ohne Beteiligung der Sinusknoten- oder AV-Knotenarterie, somit also eine alleinige proximale RIVA-Stenose. Diese Ergebnisse wurden in mehreren Studien bestätigt.^{60,64} Allerdings wurden bei Mosseri et al.⁶³ überwiegend Patienten mit infranodaler Erregungsleitungsstörung eingeschlossen. Daher sind die Ergebnisse besonders in Bezug auf diese Herzrhythmusstörung zu betrachten.

Zur Untersuchung der Verteilungsmuster der KHK bei Patienten mit SSS existieren nur ältere Studien mit geringer Fallzahl. Jedoch unterstützen sie ebenfalls die Ergebnisse von Mosseri et al.⁶³, dass eine Stenose der Sinusknotenarterie eine mögliche Ursache in der Pathogenese eines SSS sein könnte.^{61,62}

In den vorliegenden Vergleichsstudien untersuchten sowohl Alai et al.⁷⁷ als auch Vyas et al.⁷⁸ die Lokalisation der Koronarstenosen anhand der Klassifikation von Mosseri et al.⁶³ und kamen zu den gleichen Ergebnissen. Typ IV stellte das häufigste Verteilungsmuster dar, gefolgt von Typ II. Bei Vyas et al.⁷⁸ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Stenose der Sinusknotenarterie und einem SSS gezeigt werden. Keine Signifikanz hingegen wurde jedoch bei einer Stenose der AV-Knotenarterie und einem AV-Block erreicht.

Einen weiteren prospektiven Ansatz verfolgten Hsueh et al.⁷³ In der Studie wurde ebenfalls der proximale RIVA als häufigste Lokalisation der Stenose identifiziert. Es erfolgte zusätzlich eine Darstellung der Sinusknoten- und AV-Knotenarterie. Allerdings konnten in je nur einem Fall (SSS=8%, AVB=9%) eine Beteiligung einer dieser Arterien gefunden werden. Durch die kleine Fallzahl bleibt die Aussagekraft eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit war bei 60,0% der Patienten mit einer relevanten Koronarstenose der RIVA betroffen und stellt damit die häufigste Lokalisation dar. In etwa der Hälfte der Fälle (51,0%), war die RCA betroffen und der RCX in nur etwa einem Drittel (31,0%). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Sick-Sinus-

Syndrom und AV-Block. Insgesamt lag die häufigste Stenose im proximalen RIVA und der proximalen RCA. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, war eine Klassifikation nach Mosseri et al.⁶³ nicht möglich, daher ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Jedoch reiht sich dieses Ergebnis in die vergangenen Untersuchungen ein. Eine KHK als Ursache der Erregungsleitungsstörung erscheint somit plausibel, ist jedoch anhand der vorliegenden Studie nicht sicher zu beantworten.

4.3 Parameter zur Beurteilung der Prävalenz

Die zweite Fragestellung, die in dieser Arbeit beantwortet werden soll, welche Parameter zur Vorhersage einer relevanten KHK bei Patienten mit Erregungsleitungsstörung geeignet sind, gliedert sich in mehrere Unteraspekte. Es wurde untersucht ob die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren angewandt werden können, welche weiteren Komorbiditäten damit verbunden sind, ob anhand der Symptomatik ein Unterschied gezogen werden kann und ob die Art der Erregungsleitungsstörung das Vorliegen einer KHK vorhersagen kann.

4.3.1 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren

In der vorliegenden Studie wurden mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf deren Anwendbarkeit als Prädiktoren einer relevanten KHK bei Patienten mit Schrittmacherimplantation untersucht. Es wurden die von der ESC als wichtigste modifizierbare klassifizierten Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas)²⁹ übernommen und um das Alter sowie das männliche Geschlecht als nicht-modifizierbare Risikofaktoren erweitert. In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts, der arteriellen Hypertonie und der Hypercholesterinämie. Die letzten beiden Faktoren blieben in der multivariaten Regression signifikant.

Auch in drei der Vergleichsstudien wurde eine Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren vorgenommen, jedoch unterschied sich die Definition dieser. Während alle Patienten auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Dyslipidämie untersuchten, analysierten Alai et al.⁷⁷ außerdem das Vorhandensein einer Adipositas und positiven Familienanamnese und Hshue et al.⁷³ bezogen das Alter und das Geschlecht in die Untersuchung mit ein. Vyas et al.⁷⁸ untersuchten alle genannten Faktoren.

4.3.1.1 Arterielle Hypertonie

In der vorliegenden Studie hatten 82,9% der Patienten eine arterielle Hypertonie. Im Vergleich konnte gezeigt werden, dass es in der Gruppe mit relevanter Koronarstenose mehr Patienten waren ($p=0,007$). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ein unabhängiger Prädiktor für eine signifikante Koronarstenose war.

In zwei der Vergleichsstudien lag der Anteil ebenfalls bei $>80\%$.^{74,77} Nur bei Hsueh et al.⁷³ (47,8%) und Vyas et al.⁷⁸ (31,0%) waren weniger Patienten betroffen. Letztere konnten die arterielle Hypertonie ebenfalls als Prädiktor identifizieren. Bei Alai et al.⁷⁷ und Hsueh et al.⁷³ gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne obstruktiver KHK. In den Studien wurde der Grad der arteriellen Hypertonie nicht berücksichtigt. Jedoch wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks und dem kardiovaskulären Risiko gibt.^{81,82} Besonders bei älteren Patienten scheint dies ein relevanter Aspekt zu sein.⁸³ Allerdings sind sich die Gesellschaften einig, dass allein das Vorliegen einer arterielle Hypertonie einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung darstellt.^{30,33} Dabei ist wichtig zu beachten, dass die arterielle Hypertonie nicht nur alleine einen relevanten Risikofaktor darstellt, sondern auch die Entstehung von anderen Krankheiten begünstigt.⁸⁴ In der vorliegenden Studie zeigte sich die arterielle Hypertonie auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren signifikant.

4.3.1.2 Hypercholesterinämie

In der vorliegenden Studie wiesen 77,3% der Patienten eine Hypercholesterinämie auf. Es waren signifikant mehr in der Gruppe mit signifikanter Koronarstenose ($p<0,001$). In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass der Einfluss der Hypercholesterinämie auch unabhängig zu den anderen Risikofaktoren ist. In den Vergleichsstudien lag der Anteil an Patienten mit Hypercholesterinämie deutlich niedriger (s. Tabelle 9). Diese große Differenz ist erklärbar durch die Definition der Hypercholesterinämie. In der vorliegenden Studie wurde diese entweder durch die dokumentierte Diagnose oder durch die Einnahme von Lipidsenkern definiert. Nun wurde, wenn möglich, zur Erhebung der Basismedikation die Aufnahmemedikation herangezogen, jedoch wurde bei fehlender Dokumentation dieser die empfohlene Medikation zur Entlassung genutzt. Da es die Empfehlung gibt, dass alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit, unabhängig von ihrem

Lipidprofil, auch einen Lipidsenker einnehmen,⁸⁵ könnte es hier zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein. Daher sind die Ergebnisse in der vorliegenden Studie kritisch zu betrachten. Jedoch wurden bei Alai et al.⁷⁷ als auch bei Hsueh et al.⁷³ ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne signifikanter Koronarstenose gefunden. Dieser Unterschied blieb in der multivariaten Analyse bei Hsueh et al.⁷³ erhalten, sodass dies einen Hinweis darauf gibt, dass die Hypercholesterinämie auch bei Patienten mit Schrittmacherimplantation einen unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer relevanten Koronarstenose darstellt.

Diese Ergebnisse passen auch zu der allgemeinen Annahme, dass die Hypercholesterinämie einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose darstellt.³¹ Jedoch muss man zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos nicht nur das Gesamtcholesterin, sondern auch die einzelnen Lipoproteine betrachten. Aus den ESC-Leitlinien zur Behandlung der Dyslipidämie geht hervor, dass sowohl ein erhöhter LDL-Wert, als auch ein erniedrigtes HDL mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Atherosklerose assoziiert sind.⁸⁶ In der vorliegenden Studie können keine Unterschiede in den LDL- bzw. HDL-Werten zwischen den Gruppen mit und ohne signifikanter Koronarstenose gefunden werden ($p=0,76$ bzw. $p=0,24$). Die fehlenden Unterschiede könnten durch den Einsatz von Lipidsenkern erklärt sein. Jedoch finden sich erhöhte Triglyzeride bei Patienten mit Koronarstenose ($p=0,04$). Dies ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose assoziiert.⁸⁶ Nicht untersucht wurde der Effekt weiterer Parameter wie Lipoprotein (a), ApoB, nicht-HDL Cholesterin, worunter verschiedene Komponenten des Cholesterins zusammengefasst sind (LDL, IDL, VLDL, Chylomikronen und LDL-Remnants), welche ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer KHK assoziiert sind.⁸⁶

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Hypercholesterinämie auch bei Patienten mit Schrittmacherindikation einen Prädiktor für das Vorliegen einer obstruktiven KHK darstellen könnte.

4.3.1.3 Alter

In der vorliegenden Studie stellt das Alter keinen unabhängigen Prädiktor dar.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Hsueh et al.⁷³ Hierfür könnte es verschiedene Gründe geben. Insgesamt zeigt die Patientengruppe ein hohes Durchschnittsalter von 73,67($\pm 11,12$) Jahren auf. Dies ist ähnlich hoch wie in den Vergleichsstudien. Eine

Erklärung könnte sein, dass ein höheres Alter ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten eines AV-Blocks und Sick-Sinus-Syndroms ist.^{65,66} Zusätzlich nimmt die Prävalenz der KHK mit dem Alter exponentiell zu. In Deutschland liegt sie in der Bevölkerungsgruppe der 65–74 Jährigen bei 7,1% der Frauen und 14,0% der Männer. Bei den >75 jährigen doch bereits bei 24,1% der Männer und 16% der Frauen²⁵, sodass dies ein Hinweis darauf ist, dass das Alter nicht als unabhängiger Risikofaktor in dieser Gruppe betrachtet werden kann, da es sich um eine ohnehin ältere Population handelt. Bei Vyas et al.⁷⁸ wurde das Alter als Risikofaktor für das Vorliegen einer KHK identifiziert, jedoch wurde in der Analyse der Cut-Off für den Risikofaktor „Alter“ bereits bei 50 Jahren gesetzt, sodass der oben beschriebene Effekt nicht auftreten würde.

Das Alter wird gemeinhin als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet.^{29,30} Es spielt bei der Ermittlung des kardiovaskulären Risikos eine wichtige Rolle, obwohl der genaue Mechanismus noch umstritten ist.³³ Es wird davon ausgegangen, dass das Alter einen wichtigen Kofaktor darstellt, da die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren im Laufe des Lebens zunehmen.^{87,88} Die Wahrscheinlichkeit steigt, Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas zu entwickeln.⁸⁹ Außerdem wird vermutet, dass die Dauer der Exposition zu einem Risikofaktor eine wichtige Rolle spielt.⁹⁰ Jedoch scheint das Alter neben diesen additiven Effekten in Kombination mit anderen Risikofaktoren auch eine unabhängige Rolle zu spielen. Mehrere Mechanismen auf zellulärer Ebene erhöhen mit zunehmendem Alter den oxidativen Stress, sodass es zu einer Veränderungen der Struktur des Gewebes und der Zellaktivität kommt, die die Entstehung einer KHK begünstigen.⁸⁹ Darüber hinaus kommt es zu einer Abnahme der Geschlechtshormone, für welche ein protektiver Effekt bezüglich einer Atherosklerose beschrieben wurde.⁸⁹

Zusammenfassend stellt das Alter einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor in der Allgemeinbevölkerung dar. Ob dieser ein Prädiktor bei Patienten mit Schrittmacherindikation ist, bleibt angesichts des hohen Alters dieser Population noch fraglich und muss weiter erforscht werden.

4.3.1.4 Geschlecht

Von den 450 eingeschlossenen Patienten waren 65,8% männlich. In der Gruppe mit einer signifikanten Stenose gab es einen höheren Anteil als in der Vergleichsgruppe ($p=0,021$). Nach Adjustierung für die anderen Risikofaktoren stellte das Geschlecht jedoch keinen

unabhängigen Risikofaktor dar. In den Vergleichsstudien lagen die Anteile an Männern zwischen 53,0%⁷⁷ und 67,0%⁷⁴. Hsueh et al.⁷³ und Vyas et al.⁷⁸ untersuchten das Geschlecht als Risikofaktor. Bei Hsueh et al.⁷³ konnte nach Adjustierung für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne obstruktive KHK gefunden werden. Bei Vyas et al.⁷⁸ zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied, jedoch erfolgte keine Adjustierung nach den anderen Einflussfaktoren.

In der Allgemeinbevölkerung, gilt das männliche Geschlecht als kardiovaskulärer Risikofaktor.⁹¹ Die Erklärungen dafür sind vielschichtig und noch nicht vollständig verstanden. Jedoch muss man diese Annahme in Bezug auf Patienten mit SSS bzw. AVB kritisch betrachten, da andere Studien gezeigt haben, dass das Risiko nur im Vergleich zu prämenopausalen Frauen erhöht ist.³¹ Grund hierfür sind die abnehmenden Spiegel der Geschlechtshormone, welche insgesamt einen protektiven Effekt aufzeigen.⁸⁹ In der vorliegenden Arbeit liegt jedoch ein hohes Durchschnittsalter vor, sodass möglicherweise das männliche Geschlecht nicht als geeigneter Prädiktor dient.

4.3.1.5 Adipositas/BMI

In der Allgemeinbevölkerung gilt der BMI bzw. das Vorliegen von Adipositas als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor.^{29,92} Die Ursachen liegen zum einen in der Förderung der Entwicklung weiterer Erkrankungen wie Hyperlipidämie, Diabetes und arterielle Hypertonie⁹³ zum anderen in einen proinflammatorischen Effekt auf zellulärer Ebene, der die Entstehung einer KHK begünstigt.⁹⁴

In der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche BMI bei 24,2. Adipositas hatten nur 12%. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne signifikanter Koronarstenose. In den Vergleichsstudien wurden dieser Parameter meist nicht erhoben. Lediglich Brueck et al.⁷⁴ gaben einen BMI von 27,7 bei den Patienten an und Alai et al.⁷⁷ beschrieben, dass 6% unter Adipositas litten, bei Vyas et al.⁷⁸ waren es nur 1,5%. Auch hier kam es zu keinem signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne relevanter KHK. In den Vergleichsstudien ergibt sich ebenfalls kein Anhalt darauf, dass Adipositas als geeigneter Prädiktor für das Vorliegen einer obstruktiven KHK bei Patienten mit Schrittmacherindikation ist.

4.3.1.6 Diabetes mellitus

Es ist bekannt, dass Diabetes mellitus mit einer erhöhten Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist.^{95,96} Es besteht eine Koprävalenz mit anderen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas.⁹⁷ Die aktuellen Leitlinien der ESC zu Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen geben an, dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor ist.⁹⁸ Dabei beziehen sie sich auf eine 2010 im Lancet veröffentlichte Metaanalyse mit knapp 700.000 Probanden, in der gezeigt wurde, dass das Vorliegen von Diabetes mellitus das Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln unabhängig von anderen Faktoren verdoppelt.⁹⁹

In der vorliegenden Studie litten insgesamt 29,1% der Patienten an Diabetes mellitus. In den Vergleichsstudien lag der Anteil zwischen 13,9%⁷⁸ und 30,7%⁷⁴. Im Vergleich liegt die Prävalenz von Diabetes mellitus in der Allgemeinbevölkerung bei 7,2%.¹⁰⁰ Eine Erklärung für die höhere Prävalenz in diesem Kollektiv könnte sein, dass Diabetes mellitus selbst ein Risikofaktor zur Entstehung einer Erregungsleitungsstörung darstellen könnte. Zwar konnte in einer Kohortenstudie mit >20.000 Teilnehmern Diabetes mellitus nicht als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung eines SSS nachgewiesen werden,⁶⁵ jedoch zeigte sich Diabetes als unabhängiger Risikofaktor zur Entwicklung eines AV-Blocks auch nach Adjustierung für das Vorliegen einer KHK.¹⁰¹

Diabetes mellitus konnte jedoch nicht als Prädiktor für eine signifikante KHK identifiziert werden ($p=0,085$). Sowohl Alai et al.⁷⁷ und Hsueh et al.⁷³ kamen zu dem gleichen Ergebnis. Lediglich Vyas et al.⁷⁸ konnte Diabetes mellitus mit einer KHK assoziieren. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Höhe des HbA1c als auch die Dauer des Vorliegens von Diabetes mellitus mit dem Risiko eine KHK zu entwickeln korrelieren.²⁹ Letzteres konnte in dem vorliegenden retrospektiven Studiendesign nicht ermittelt werden, jedoch zeigte sich bei allen Patienten ein gut eingestellter HbA1c ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($5,96(\pm 0,77)$ vs. $6,08(\pm 0,87)$ $p=0,69$). In den Vergleichsstudien wurden hierzu keine Angaben gemacht. Dies könnte eine Erklärung bieten, warum in der vorliegenden Studie Diabetes mellitus kein unabhängiger Prädiktor ist.

4.3.1.7 Nikotinabusus

Insgesamt wiesen 73,0% der Patienten einen ehemaligen oder aktiven Nikotinabusus auf. In den Vergleichsstudien lagen die Angaben zwischen 39,0%⁷⁷ und 16,5%⁷⁴. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und des nicht standardmäßig dokumentierten Rauchverhaltens der Patienten, konnte nur bei 103 Patienten der

Raucherstatus erhoben werden. Es wurde nur dokumentiert, wenn explizit erwähnt war, ob der Risikofaktor Rauchen vorlag oder nicht. Wenn keine Angaben dazu gemacht wurden, wurde der Wert als fehlend angegeben. Insgesamt erscheint es denkbar, dass in der klinischen Praxis nur dokumentiert wird, wenn der Patient einen aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus angibt. Wenn er nie geraucht hat, wird dies auch nicht dokumentiert. Dadurch ist der hohe Anteil der Patienten mit Nikotinabusus im Vergleich zu den Vorstudien, die einen prospektiven Ansatz hatten, erklärbar. Nur bei Alai et al.⁷⁷ konnte Rauchen als Risikofaktor für das Vorliegen einer KHK bei diesem Kollektiv gezeigt werden. Eine Erklärung für diese Unterschiede könnte sein, dass es keine einheitliche Definition darüber gibt, wie der Nikotinabusus erhoben wird. Bei Hsueh et al.⁷³, waren es mehr als zehn Zigaretten pro Tag über mindestens zehn Jahre. Bei Brueck et al.⁷⁴ waren es nur Patienten mit einem aktiven Nikotinabusus. Bei Alai et al.⁷⁷ wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Zigarette am Tag über sechs Monate geraucht oder vor weniger als zwei Jahren aufgehört haben. Eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist somit kaum möglich. Es lässt sich die Rolle des Nikotinabusus als unabhängigen Prädiktor bei diesem Patientenkollektiv abschließend nicht klären.

4.3.2 Komorbiditäten

Die in Abschnitt 4.3.1 diskutierten Punkte, stellen nicht nur Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, sondern auch für verschiedene andere Krankheiten dar. Damit können teilweise die signifikanten Unterschiede in den Komorbiditäten zwischen den Patienten mit und ohne signifikanter Stenose erklärt werden.

Aufgrund der gemeinsamen Pathophysiologie erhöht sich auch das Risiko für andere Erkrankungen die mit einer Atherosklerose verbunden sind.³¹ So können die Unterschiede zwischen den Gruppen in den Parametern pAVK, einem früheren Myokardinfarkt, einer bereits bekannten KHK, damit verbundenen Eingriffen wie Bypass-Operationen, Stent-Implantationen, sowie bei einer stattgehabten Thrombose oder Thromboembolie und Schlaganfällen erklärt werden.¹⁰²

Ebenso können sich so auch die signifikanten Unterschiede in Bezug auf Transkatheter-Aortenklappenersatz-Implantationen erklären lassen. Es ist bekannt, dass Patienten die eine TAVI erhalten haben, in bis zu 60% der Fälle auch eine Koronarstenose

aufweisen.¹⁰³ Dieser Zusammenhang könnte durch die gemeinsame Pathophysiologie von der Aortenstenose und Atherosklerose erklärt werden.¹⁰⁴

In der vorliegenden Arbeit litten signifikant mehr Patienten mit einer relevanten KHK an Vorhofflimmern als Patienten ohne relevante KHK ($p=0,018$), sodass sich die Frage stellt, ob Vorhofflimmern ein geeigneter Parameter zur Risikostratifizierung ist. In der Allgemeinbevölkerung haben Patienten mit KHK insgesamt eine niedrige Prävalenz von Vorhofflimmern (0,1-0,5%). Jedoch weisen Patienten mit Vorhofflimmern häufig eine KHK auf (17,0-46,5%).^{105,106} Dies liegt daran, dass sich die Pathogenese des Vorhofflimmerns und der KHK ähneln. Die Risikofaktoren zur Entwicklung eines Vorhofflimmerns sind teilweise identisch zu den kardiovaskulären Risikofaktoren.¹⁰⁵ Allerdings kann auch eine koronare Herzerkrankung als Ursache des Vorhofflimmerns vorliegen.¹⁰⁷ Krlev et al.¹⁰⁸ führten eine prospektive Studie durch, in der 261 Patienten die wegen Vorhofflimmern stationär behandelt wurden eine Koronarangiographie erhalten haben. Hier zeigte sich eine hohe Prävalenz von KHK (61,0%). Es hatten signifikant mehr Patienten eine interventionspflichtige Stenose (13,0% vs. 21,0%). Dies stützt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass mehr Patienten mit Vorhofflimmern eine relevante KHK aufweisen. Es lässt sich annehmen, dass dieser Effekt auch auf Patienten mit Erregungsleitungsstörung übertragbar ist.

Ein weiterer signifikanter Unterschied, konnte hinsichtlich des Vorliegens einer COPD gefunden werden. Insgesamt litten 15,3% der Patienten an einer COPD. Es waren 11,2% ohne im Vergleich zu 23,2% mit relevanter Koronarstenose ($p<0,001$).

Einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung einer COPD ist eine langjährige Exposition gegenüber toxischen Aerosolen, insbesondere durch Tabakkonsum.^{29,109} Zusätzliche wichtige Risikofaktoren zur Entwicklung einer COPD sind Alter, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes.^{110,111} Weitere Mechanismen auf zellulärer Ebene wie eine erhöhte Inflammation oder durch chronische Hypoxämie erhöhten oxidativen Stress, welche mit einer COPD einher gehen, können die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigen.¹¹¹

Durch die Kombination dieser verschiedenen Faktoren lässt sich die hohe Koinzidenz von COPD und KHK erklären (20-60%).¹¹¹ In den aktuellen ESC-Leitlinien wird empfohlen alle Patienten mit COPD auf das Vorliegen einer KHK zu screenen.²⁹

In den Vergleichsstudien wurde COPD als Risikofaktor nicht untersucht. Jedoch liegt nahe, dass aufgrund der starken Korrelation der Erkrankungen auch bei Patienten mit Schrittmacherindikation eine Untersuchung auf KHK erfolgen sollte.

Insgesamt wiesen 30,0% der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) vor der Schrittmacherimplantation auf. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (ohne signifikante KHK 23,1% vs. 43,2%. mit signifikanter KHK, $p < 0,001$). Ebenso ergab sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des Kreatinins am Aufnahmetag. Bei Brueck et al.⁷⁴ hatten ebenfalls ca ein Drittel eine chronische Nierenerkrankung. In den anderen Studien wurden keine Angaben dazu gemacht. Es ist bekannt, dass die chronische Niereninsuffizienz oft mit anderen Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie und Diabetes einher geht, die das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung erhöhen.¹¹² Nikotinabusus, Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie stellen darüber hinaus ebenfalls Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz dar.¹¹³ Gleichzeitig wurde gezeigt, dass die Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Schwere der CKD korreliert.¹¹⁴ Außerdem führt ein Progress der chronischen Niereninsuffizienz durch verschiedene Mechanismen wie Urämietoxine, chronische Inflammation und erhöhten oxidativen Stress zu einer Progression der KHK.¹¹⁵ Daher wird die CKD mittlerweile als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit betrachtet.¹¹⁶ Zusammenfassend scheint das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz ein Prädiktor einer relevanten KHK bei Patienten mit Schrittmacherindikation zu sein. Eine Unabhängigkeit gegenüber den anderen Risikofaktoren wurde jedoch nicht überprüft und gilt zu beweisen.

Zusammenfassend zeigen sich mehrere weitere signifikante Unterschiede in den Komorbiditäten zwischen Patienten mit und ohne relevanter KHK und Schrittmacherindikation. Es bleibt offen, ob es sich dabei um unabhängige Prädiktoren handelt oder um einen kombinierten Effekt durch den Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren.

4.3.3 Symptomatik als Risikofaktor

In der vorliegenden Studie waren fast alle Patienten symptomatisch (99,3%). Die häufigsten Symptome waren Synkopen, Schwindel, passend zu den bradykarden Herzrhythmusstörungen. Bei Aufnahme gaben 21,8% pectanginöse Beschwerden und 33,3% Dyspnoe an. In beiden Fällen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne relevanter Koronarstenose. In den Vergleichsstudien lag der Anteil von Patienten mit pectanginösen Beschwerden höher. Bei Brueck et al.⁷⁴ wiesen 65,1% diese Symptomatik auf, bei Hsueh et al.⁷³ 44,3% und Alai et al.⁷⁷ 25,0%.

Auffällig war, dass weder in der vorliegenden Arbeit noch in den Vergleichsstudien ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne relevanter KHK beobachtet werden konnte. Somit konnte die Art der Symptomatik, insbesondere das Vorliegen einer Angina pectoris nicht als Prädiktor für eine relevante Koronarstenose identifiziert werden.

Weitere Studien sind notwendig, um diese Erkenntnis zu prüfen. Unklar bleibt auch, ob Patienten mit pectanginösen Beschwerden eine Reduktion der Symptomatik nach Schrittmacherimplantation berichten.

4.3.4 Art der Erregungsleitungsstörung als Risikofaktor

Zur Beantwortung der Frage, welche Faktoren das Vorliegen einer relevanten KHK begünstigen, wurde untersucht, ob die Art der Erregungsleitungsstörung einen Prädiktor darstellt. In der vorliegenden Studie wurden 36,4% der Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom und 63,6% mit AV-Block eingeschlossen. In den Vergleichsstudien lag die Rate von Sick-Sinus-Syndrom zwischen 13,3%⁷⁸ und 61,0%⁷³, die von AV-Blockierungen zwischen 36,8%⁷⁴ und 76,8%⁷⁸. In die Studie von Brueck et al.⁷⁴ wurden auch Schrittmacherimplantationen bei Karotissinussyndrom und bei Vyas et al.⁷⁸ zusätzlich auch Patienten mit Bi- und Trifaszikulärem Block einbezogen.

Nur Alai et al.⁷⁷ untersuchten die Art der Erregungsleitungsstörung als Risikofaktor für eine relevante KHK. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der univariaten Analyse der vorliegenden Arbeit.

Aufgrund der hohen Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit SSS und AVB ist eine Analyse nach Adjustierung der Risikofaktoren notwendig. Hier konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die Art der Erregungsleitungsstörung nicht als unabhängiger Faktor identifiziert werden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass bei Patienten

mit AVB bzw. SSS die einen Schrittmacher benötigen, die Indikation nicht als Prädiktor für eine relevante KHK geeignet ist.

4.4 Limitation der Studie

Die größten Limitationen der Arbeit ergeben sich durch den retrospektiven Ansatz. Durch eine fehlende Kontrollgruppe bleibt die Aussage wie hoch die Prävalenz und welche Risikofaktoren vorliegen nur eingeschränkt beurteilbar. Es wäre notwendig den Koronarstatus aller Patienten zu kennen, die eine Schrittmacherimplantation erhalten haben. In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Koronarangiographie erhalten habe. Die Gründe für die Entscheidung zur Durchführung dessen kann retrospektiv nur bedingt ermittelt werden, jedoch kam es so mutmaßlich zu einem Selektionsbias, was die hohe Prävalenz der KHK gegenüber der Allgemeinbevölkerung erklären könnte. Darüber hinaus kommt es durch die retrospektive Erhebung der Daten zu fehlenden Werten, die eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse hervorrufen.

Durch die uneinheitliche Definition der KHK entstehen verschiedene Endpunkte. Die Ergebnisse können daher nur bedingt mit anderen Studienergebnissen verglichen werden. Welche Faktoren eine KHK in der Allgemeinbevölkerung begünstigen ist aktuell noch Gegenstand weiterer Forschung. Es existieren zwar nachgewiesene kardiovaskuläre Risikofaktoren, jedoch gab es in den Vergleichsstudien keine einheitliche Definition welche Faktoren dafür berücksichtigt werden. In den Vergleichsstudien wurden unterschiedliche Faktoren analysiert, sodass die Vergleichbarkeit hier ebenfalls eingeschränkt ist.

Darüber hinaus ist die Anwendung der Faktoren bei Patienten mit bereits etablierter KHK kritisch zu betrachten. Ziel der Sekundärprävention ist es, die modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren so gut wie möglich medikamentös einzustellen, sodass es zu keinem weiteren Progress kommt. In der vorliegenden Arbeit war bei etwa einem Drittel bereits eine koronare Herzerkrankung bekannt. Die Einstellung des vorliegenden kardiovaskulären Risikoprofils wurde nicht hinreichend untersucht, sodass dies ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte.

Ein Schwachpunkt in der statistischen Aufarbeitung der Daten liegt darin, dass nicht nach multiplen Tests korrigiert wurde, sodass die Aussagen dieser Arbeit nur Hypothesengenerierend sein können.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Zahlen der Schrittmacherimplantationen nehmen in Europa stetig zu. Die Ursache sind Störungen des Reizleitungssystems des Herzens. Die Ursache hierfür kann in den meisten Fällen nicht eruiert werden. Eine zunehmende Fibrosierung des Sinus- und AV-Knotens liegt dem häufig zu Grunde. Eine mögliche Ursache hierfür kann eine, durch ein chronisches Koronarsyndrom verursachte, Ischämie sein. Die frühzeitige Detektion einer koronaren Herzerkrankung ist wichtig, da zur Prognoseverbesserung eine Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und unter Umständen eine Revaskularisierung empfohlen ist. Eine bisher noch nicht ausreichend untersuchte Fragestellung, die sich der vorliegenden Arbeit anschließt, bezieht sich auf die Reversibilität der Erregungsleitungsstörung nach Revaskularisierung, wenn kein akutes Koronarsyndrom vorliegt. Eine prospektive Studie mit entsprechendem Follow-Up wäre notwendig.

Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit Indikation zur Schrittmacherimplantation mit AV-Block oder Sick-Sinus-Syndrom eine hohe Prävalenz der koronaren Herzerkrankung besteht. Dieses Ergebnis wird durch weitere Studiendaten gestützt. Als unabhängige Prädiktoren wurden eine arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie identifiziert. Es zeigte sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Symptomatik. Ebenfalls kein Unterschied konnte hinsichtlich der Art der Erregungsleitungsstörung gefunden werden. Auch wenn in dieser Arbeit kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer KHK und der Erregungsleitungsstörung gezogen werden kann, sollte erwogen werden bei allen Patienten, die eine Schrittmacherimplantation erhalten und mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen, ein Screening auf eine koronare Herzerkrankung durchzuführen. Dies sollte ungeachtet der Symptomatik und Art der Erregungsleitungsstörung passieren. Hierfür eignen sich nicht-invasive Diagnostikmethoden. Einige funktionelle Bildgebungsverfahren wurden auch unter Schrittmacherstimulation für wertig erachtet.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Dennoch weist die vorliegende Arbeit relevante Limitationen auf und die Ergebnisse sind durch weitere, prospektive Studien zu bestätigen.

Literatur

1. F. Waller B, E. Gering L, D. Slack J, A. Branyas N. Anatomy, histology, and pathology of the cardiac conduction system: Part I. *Clin Cardiol.* 1993 Mar 1;16(3):249–52.
2. Spragg DD, Tomaselli GF. Grundlagen der Elektrophysiologie. In 2016 [cited 2019 Feb 8]. p. 1–8.
3. John RM, Kumar S. Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation.* 2016 May 10;133(19):1892–900.
4. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021 Jan 1;44(1):15–25.
5. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2003 Oct 7;348(10):933–40.
6. Laske TG, Iuzzo PA. The cardiac conduction system. *Handb Card Anatomy, Physiol Devices.* 2005;123–36.
7. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: 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.* 2019 Aug 20;74(7):e51–156.
8. Adan V, Crown LA. Diagnosis and Treatment of Sick Sinus Syndrome. *Am Fam Physician.* 2003 Apr 15;67(8):1725–32.
9. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM, Leyva F, Linde C, Abdelhamid M, Aboyans V, Arbelo E, Asteggiano R, Barón-Esquivias G, Bauersachs J, Biffi M, Birgersdotter-Green U, Bongioanni MG, Borger MA, Čelutkienė J, Cikes M, Daubert JC, Drossart I, Ellenbogen K, Elliott PM, Fabritz L, Falk V, Fauchier L, Fernández-Avilés F, Foldager D, Gadler F, De Vinuesa PGG, Gorenek B, Guerra JM,

- Hermann Haugaa K, Hendriks J, Kahan T, Katus HA, Konradi A, Koskinas KC, Law H, Lewis BS, Linker NJ, Løchen ML, Lumens J, Mascherbauer J, Mullens W, Nagy KV, Prescott E, Raatikainen P, Rakisheva A, Reichlin T, Ricci R Pietro, Shlyakhto E, Sitges M, Sousa-Uva M, Sutton R, Suwalski P, Svendsen JH, Touyz RM, Van Gelder IC, Vernooy K, Waltenberger J, Whinnett Z, Witte KK, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
10. Herold G. *Innere Medizin*. Innere Medizin 2019. Köln: Gerd Herold; 2019.
 11. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadas N, Flather M, Wilkins E, Wright L, Vos R, Bax J, Blum M, Pinto F, Vardas P, Group ESD, Goda A, Demiraj AF, Weidinger F, Metzler B, Ibrahimov F, Pasquet AA, Claeys M, Thorton Y, Kusljugic Z, Smajic E, Velchev V, Ivanov N, Antoniadou L, Agathangelou P, Táborský M, Gerdes C, Viigima M, Juhani PM, Juilliere Y, Cattan S, Aladashvili A, Hamm C, Kuck KH, Papoutsis K, Bestehorn K, Foussas S, Giannoulidou G, Varounis C, Kallikazaros I, Kiss RG, Czétényi T, Becker D, Gudnason T, Kearney P, McDonald K, Rozenman Y, Ziv B, Bolognese L, Luciolli P, Boriani G, Berkinbayev S, Rakisheva A, Mirrakhimov E, Erglis A, Jegere S, Marinskis G, Beissel J, Marchal N, Kedev S, Xuereb RG, Tilney T, Felice T, Popovici M, Bax J, Mulder B, Simoons M, Elsendoorn M, Steigen TK, Atar D, Kalarus Z, Tendera M, Cardoso JS, Ribeiro J, Mateus C, Tatu-Chitoiu G, Seferovic P, Beleslin B, Simkova I, Durcikova P, Belicova V, Fras Z, Radelj S, Gonzalez Juanatey JR, Legendre S, Braunschweig F, Kaufmann UP, Rudiger-Sturchler M, Tokgozoglu L, Unver A, Kovalenko V, Nesukay E, Naum A, de Courtelary PT, Martin S, Sebastiao D, Ghislain D, Bardinet I, Logstrup S. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018 Feb 14;39(7):508–77.
 12. Pacemakers market volume worldwide in units 2023 forecast | Statista [Internet]. [cited 2022 Oct 9].
 13. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, Vlcek M, Laggner AN. Compromising bradycardia: Management in the emergency department. *Resuscitation*. 2007 Apr 1;73(1):96–102.
 14. Stockburger M, Möckel M. Klinisches Bild bei Sinusknotenerkrankungen. In:

- Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 20. Auflag. ABW Verlag; 2020.
15. Edgerton JR, Lee R, Marine JE. 2018 ACC / AHA / HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. 2019;74(7).
 16. SHORT DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J.* 1954;16(2):208–14.
 17. Members AF, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, (CPG) ESCC for PG, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Reviewers D, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. ESC GUIDELINES 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2013 Aug 1;34(29):2281–329.
 18. Ishikawa T, Umemura S. [Atrioventricular block/sick sinus syndrome]. *Nihon Rinsho.* 2002;60(7):1401–7.
 19. Jakob M, Morschhäuser D, Fischer W, Jakob M, Morschhäuser D, Fischer W, Jakob M. *Praxis der Herzschritt-macher-Nachsorge. Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge.* Springer Berlin Heidelberg; 2019.
 20. Hammer GDGD, McPhee SJ. *Pathophysiology of Diseases, an introduction to clinical medicine [Internet]. Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 8e.* New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
 21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Corbett S, Chettibi M, Hayrapetyan H, Roithinger FX, Aliyev F, Sujayeva V, Claeys MJ, Smajčić E, Kala P, Iversen KK, Hefny E El, Marandi T, Porela P, Antov S, Gilard M, Blankenberg S, Davlouros P, Gudnason T, Alcalai R, Colivicchi F, Elezi S, Baitova G, Zakke I, Gustiene O, Beissel J, Dingli P, Grosu A, Damman P,

- Juliebo V, Legutko J, Morais J, Tatu-Chitoiu G, Yakovlev A, Zavatta M, Nedeljkovic M, Radsel P, Sionis A, Jemberg T, Müller C, Abid L, Abaci A, Parkhomenko A. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018 Nov 13;138(20):e618–51.
22. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, Chieffo A, Crea F, Czerny M, Delgado V, Dendale P, Knuuti J, Wijns W, Flachskampf FA, Gohlke H, Grove EL, James S, Katritsis D, Landmesser U, Lettino M, Matter CM, Nathoe H, Niessner A, Patrono C, Petronio AS, Pettersen SE, Piccolo R, Piepoli MF, Popescu BA, Räber L, Richter DJ, Roffi M, Roithinger FX, Shlyakhto E, Sibbing D, Silber S, Simpson IA, Sousa-Uva M, Vardas P, Witkowski A, Zamorano JL, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, Capodanno D, Cuisset T, Deaton C, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Funck-Brentano C, Gersh BJ, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Prescott E, Saraste A, Storey RF, Svitil P, Valgimigli M, Aboyans V, Baigent C, Collet JP, Dean V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee DE, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Juni P, Katus HA, Leclercq C, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen S, Touyz RM, Benkhedda S, Metzler B, Sujayeva V, Cosyns B, Kusljagic Z, Velchev V, Panayi G, Kala P, Haahr-Pedersen SA, Kabil H, Ainla T, Kaukonen T, Cayla G, Pagava Z, Woehrle J, Kanakakis J, Toth K, Gudnason T, Peace A, Aronson D, Riccio C, Elezi S, Mirrakhimov E, Hansone S, Sarkis A, Babarskiene R, Beissel J, Cassar Maempel AJ, Revenco V, de Grooth GJ, Pejkov H, Juliebø V, Lipiec P, Santos J, Chioncel O, Duplyakov D, Bertelli L, Dikic AD, Studencan M, Bunc M, Alfonso F, Back M, Zellweger M, Addad F, Yildirim A, Sirenko Y, Clapp B, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
23. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Suwaidi SKBM AI, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Darmaki RS AI, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7).

24. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul 1;4(13).
25. Busch MA, Kuhnert R. 12-Month prevalence of coronary heart disease in Germany. Vol. 2. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
26. Antman EM, Loscalzo J, Möckel M, Schröder M, Gollasch M, Hausberg M, Kröger K. Abschnitt 5: Koronare und periphere Gefäßerkrankungen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 20. Auflag. ABW Verlag; 2020 [cited 2022 Feb 2].
27. Dihlmann S, Peters AS, Hakimi M. Development of arteriosclerosis. *Pathologe.* 2019 Sep 1;40(5):559–72.
28. Organization WH. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. 2007;
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With . *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
30. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):e177–232.
31. Kröger K. 291e Pathogenese, Prävention und Behandlung der Atherosklerose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrison Innere Medizin.* 19. Auflag. ABW Verlag; 2016.
32. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views.* 2016;17(2):78.
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML,

- Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, De Backer G, Roffi M, Aboyans V, Bachl N, Bueno H, Carerj S, Cho L, Cox J, De Sutter J, Egidi G, Fisher M, Fitzsimons D, Franco OH, Guenoun M, Jennings C, Jug B, Kirchhof P, Kotseva K, Lip GY, Mach F, Mancia G, Bermudo FM, Mezzani A, Niessner A, Ponikowski P, Rauch B, Rydén L, Stauder A, Turc G, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Metzler B, Najafov R, Stelmashok V, De Maeyer C, Dilic M, Gruev I, Milicic D, Vaverkova H, Gustafsson I, Attia I, Duishvili D, Kostova N, Ferrières J, Klimiashvili Z, Hambrecht R, Tsioufis K, Szabados E, Andersen K, Vaughan C, Zafrir B, Novo S, Davletov K, Jashari F, Kerimkulova A, Mintale I, Saade G, Petrulioniene Z, Delagardelle C, Magri CJ, Rudi V, Oukerraj L, Çölkesen BE, Schirmer H, Jankowski P, dos Reis RP, Gherasim D, Nedogoda S, Zavatta M, Giga V, Filipova S, Padial LR, Kiessling A, Mach F, Mahdhaoui A, Ural D, Nesukay E, Gale C. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
34. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Sperling LS, Virani SS, Blumenthal RS. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):E1162–77.
35. collaboration S working group and EC risk, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, Xu Z, Kee F, Chung R, Wood A, McEvoy JW, Veronesi G, Bolton T, Achenbach S, Aleksandrova K, Amiano P, Sebastian DS, Amouyel P, Andersson J, Bakker SJL, Da Providencia Costa RB, Beulens JWJ, Blaha M, Bobak M, Boer JMA, Bonet C, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, Braaten T, Brenner H, Brunner F, Brunner EJ, Brunström M, Buring J, Butterworth AS, Capkova N, Cesana G, Chrysohoou C, Colorado-Yohar S, Cook NR, Cooper C, Dahm CC, Davidson K, Dennison E, Di Castelnuovo A, Donfrancesco C, Dörr M, Doryńska A, Eliasson M, Engström G, Ferrari P, Ferrario M, Ford I, Fu M, Gansevoort RT, Giampaoli S, Gillum RF, Gómez de la Cámara A, Grassi G,

Hansson PO, Huculeci R, Hveem K, Iacoviello L, Ikram MK, Jørgensen T, Joseph B, Jousilahti P, Wouter Jukema J, Kaaks R, Katzke V, Kavousi M, Kiechl S, Klotsche J, König W, Kronmal RA, Kubinova R, Kucharska-Newton A, Läll K, Lehmann N, Leistner D, Linneberg A, Pablos DL, Lorenz T, Lu W, Luksiene D, Lyngbakken M, Magnussen C, Malyutina S, Ibañez AM, Masala G, Mathiesen EB, Matsushita K, Meade TW, Melander O, Meyer HE, Moons KGM, Moreno-Iribas C, Muller D, Münzel T, Nikitin Y, Nordestgaard BG, Omland T, Onland C, Overvad K, Packard C, Pająk A, Palmieri L, Panagiotakos D, Panico S, Perez-Cornago A, Peters A, Pietilä A, Pikhart , Hynek, Psaty BM, Quarti-Trevano F, Garcia JRQ, Riboli E, Ridker PM, Rodriguez B, Rodriguez-Barranco M, Rosengren A, Rousset R, Sacerdote C, Sans S, Sattar N, Schiborn C, Schmidt B, Schöttker B, Schulze M, Schwartz JE, Selmer RM, Shea S, Shipley MJ, Sieri S, Söderberg S, Sofat R, Tamosiunas A, Thorand B, Tillmann T, Tjønneland A, Tong TYN, Trichopoulou A, Tumino R, Tunstall-Pedoe H, Tybjaerg-Hansen A, Tzoulaki J, van der Heijden A, van der Schouw YT, Verschuren WMM, Völzke H, Waldeyer C, Wareham NJ, Weiderpass E, Weidinger F, Wild P, Willeit J, Willeit P, Wilsgaard T, Woodward M, Zeller T, Zhang D, Zhou B, Dendale P, Ference BA, Halle M, Timmis A, Vardas P, Danesh J, Graham I, Salomaa V, Visseren F, De Bacquer D, Blankenberg S, Dorresteijn J, Di Angelantonio E. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021 Jul 1;42(25):2439–54.

36. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Najafov R, Stelmashok VI, Claeys M, Kušljugić Z, Gatzov PM, Skoric B, Panayi G, Mates M, Sorensen R, Shokry K, Marandi T, Kajander OA, Commeau P, Aladashvili A, Massberg S, Nikas D, Becker D, Guðmundsdóttir IJ, Peace AJ, Beigel R, Indolfi C, Aidargaliyeva N, Elezi S, Beishenkulov M, Maca A, Gustiene O, Degrell P, Cassar Maempel A, Ivanov V, Damman P, Kedev S, Steigen TK, Legutko J, Morais J, Vinereanu D, Duplyakov D, Zavatta M, Pavlović M, Orban M, Bunc M, Ibañez B, Hofmann R, Gaemperli O, Marjeh YB, Addad F, Tutar E, Parkhomenko A, Karia N, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment

- elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
37. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Collet JP, Kristensen SD, Aboyans V, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Windecker S, Aboyans V, Agewall S, Barbato E, Bueno H, Coca A, Collet JP, Coman IM, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Hindricks G, Jung B, Jüni P, Katus HA, Knuuti J, Lancellotti P, Leclercq C, McDonagh T, Piepoli MF, Ponikowski P, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Zamorano JL, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen PJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Iakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H Ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timóteo AT, Tatu-Chițoiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studenčan M, Bunc M, García de Castro AM, Petursson P, Jeger R, Mourali MS, Yildirim A, Parkhomenko A, Gale CP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119–77.
 38. Möckel M. Behandlung: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt und instabile Angina pectoris). In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 20. Auflag. ABW Verlag; 2020.
 39. Möckel M. 269 ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. 20. Auflag. ABW Verlag; 2020.
 40. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. Anwendungsgebiete der kardialen Bildgebung nach Indikation. In: 20. Auflag. ABW Verlag; 2020.
 41. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP,

- Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):e187–285.
42. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel De La Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SAM, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010 Oct 1;31(20):2501–55.
 43. Rotman M, Wagner GS, Wallace AG. Bradyarrhythmias in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1972;45(3):703–22.
 44. Misumida N, Ogunbayo GO, Catanzaro J, Etaee F, Kim SM, Abdel-Latif A, Ziada KM, Elayi CS. Contemporary practice pattern of permanent pacing for conduction disorders in inferior ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2019 Aug 1;42(8):728–34.
 45. Cardoso R, Alfonso CE, Coffey JO. Reversibility of High-Grade Atrioventricular Block with Revascularization in Coronary Artery Disease without Infarction: A Literature Review. *Case reports Cardiol*. 2016;2016:1971803.
 46. Parameswaran R, Ohe T, Goldberg H. Sinus node dysfunction in acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1976;38:93–6.
 47. Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, Abdel-Latif A, Ziada KM, Elayi CS. Frequency and Significance of High-Degree Atrioventricular Block and Sinoatrial Node Dysfunction in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. 2018

- Nov 15;122(10):1598–603.
48. Auffret V, Loirat A, Leurent G, Martins RP, Filippi E, Coudert I, Hacot JP, Gilard M, Castellant P, Rialan A, Delaunay R, Rouault G, Druelles P, Boulanger B, Treuil J, Avez B, Bedossa M, Boulmier D, Le Guellec M, Daubert JC, Le Breton H. High-degree atrioventricular block complicating ST segment elevation myocardial infarction in the contemporary era. *Heart*. 2016 Jan 1;102(1):40–9.
 49. Gang UJO, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jons C, Abildstrom SZ, Haarbo J, Jensen JS, Thomsen PEB. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace*. 2012 Nov;14(11):1639–45.
 50. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, Brieger D, Fox KAA, López-Sendón J, Yan RT, Eagle KA, Steg PG, Budaj A, Goodman SG. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2015 Apr 21;36(16):976–83.
 51. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2005 Apr 1;149(4):670–4.
 52. Trappe HJ. Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and acute coronary syndromes. *J Emergencies, Trauma Shock*. 2010 Jul 1;3(2):137.
 53. Misumida N, Ogunbayo GO, Kim SM, Abdel-Latif A, Ziada KM, Elayi CS. Frequency and Significance of High-Degree Atrioventricular Block and Sinoatrial Node Dysfunction in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122(10):1598–603.
 54. Epstein AE. Complete Heart Block Complicating ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Has Not Gone Away. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015 Dec 1;1(6):539–41.
 55. Stenstrand U, Tabrizi F, Lindbäck J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1896–902.
 56. Go AS, Barron H V., Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 1;129(9):690–7.

57. Al Rajoub B, Nouredine S, El Chami S, Haidar MH, Itani B, Zaiter A, Akl EA, Rajoub B Al, Nouredine S, Chami S El, Haidar MH, Itani B, Zaiter A, Akl EA. The prognostic value of a new left bundle branch block in patients with acute myocardial infarction : A systematic review and. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2017 Mar 1;46(2):85–91.
58. Figueroa-Triana JF, Mora-Pabón G, Quitian-Moreno J, Álvarez-Gaviria M, Idrovo C, Cabrera JS, Peñuela JAR, Caballero Y, Naranjo M. Acute myocardial infarction with right bundle branch block at presentation: Prevalence and mortality. *J Electrocardiol*. 2021 May 1;66:38–42.
59. Xiang L, Zhong A, You T, Chen J, Xu W, Shi M. Prognostic Significance of Right Bundle Branch Block for Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2016 Mar 27;22:998.
60. Yesil M, Arikan E, Postaci N, Bayata S, Yilmaz R. Locations of coronary artery lesions in patients with severe conduction disturbance. *Int Heart J*. 2008 Sep;49(5):525–31.
61. Shaw DB, Linker NJ, Heaver PA, Evans R. Chronic sinoatrial disorder (sick sinus syndrome): a possible result of cardiac ischaemia. *Br Heart J*. 1987;58(6):598.
62. Jordan J, Yamaguchi I, Mandel WJ. Characteristics of sinoatrial conduction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1977;55(4):569–74.
63. Mosseri M, Izak T, Rosenheck S, Lotan C, Rozenman Y, Zolti E, Admon D, Gotsman MS. Coronary Angiographic Characteristics of Patients With Permanent Artificial Pacemakers. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):809–15.
64. Tandoğan I, Yetkin E, Akin Y, Aksoy Y, Sezgin A, Ozdemir R, Cehreli S, Saşmaz A. Distribution of coronary artery lesions in patients with permanent pacemakers. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003;2:279–83.
65. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, Defilippi C, Heckbert SR, Alonso A. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12;64(6):531–8.
66. Kerola T, Eranti A, Aro AL, Haukilahti MA, Holkeri A, Junttila MJ, Kentta T V., Rissanen H, Vittinghoff E, Knekt P, Heliovaara M, Huikuri H V., Marcus GM. Risk factors associated with atrioventricular block. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):1–13.
67. Peters RW. Heart block and conduction disturbances. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999 12. 1999 Aug;1(2):153–65.

68. Bigger JT, Reiffel JA. Sick Sinus Syndrome. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.30020179000515>. 2003 Nov 28;30:91–118.
69. Fadah K, Yohannan S, Cartagena J, Montanez R, Roongsritong C. Resolution of Symptomatic Intermittent Sinoatrial Exit Block Associated With Unstable Angina Following Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Res*. 2022 Jun 1;13(3):172.
70. Alpert MA, Katti SK. Natural history of high-grade atrioventricular block following permanent pacemaker implantation. *J Chronic Dis*. 1982;35(5):341–9.
71. Yesil M, Bayata S, Arikan E, Yilmaz R, Postaci N. Should We Revascularize Before Implanting a Pacemaker? *Clin Cardiol*. 2008 Oct 1;31(10):498–501.
72. Omeroglu SN, Ardal H, Erdogan HB, Eren E, Erentug V, Balkanay M, Akinci E, Ipek G, Yakut C. Can Revascularization Restore Sinus Rhythm in Patients with Acute Onset Atrioventricular Block? *J Card Surg*. 2005 Mar 1;20(2):136–41.
73. Hsueh CW, Lee WL, Chen YT, Ting CT. The Incidence of Coronary Artery Disease in Patients with Symptomatic Bradyarrhythmias. *Jpn Heart J*. 2001;42(4):417–23.
74. Brueck M, Bandorski D, Kramer W. Incidence of coronary artery disease and necessity of revascularization in symptomatic patients requiring permanent pacemaker implantation. *Med Klin*. 2008 Dec 20;103(12):827–30.
75. ICD-10-GM-2023 Code Suche [Internet]. [cited 2023 May 5].
76. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007 Apr 1;53(4):766–72.
77. Alai MS, Beig JR, Kumar S, Yaqoob I, Hafeez I, Lone AA, Dar MI, Rather HA. Prevalence and characterization of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias requiring pacemaker implantation. *Indian Heart J*. 2016 Dec 1;68:S21–5.
78. Vyas P, Meghnathi H, Joshi H, Brahmabhatt J, Dake R, Satpute A, Patel K. Coexistent coronary artery disease in Indian patients undergoing permanent pacemaker implantation (PPI) for symptomatic bradyarrhythmia. *Indian Heart J*. 2021 Sep 1;73(5):577–81.
79. Prabhakaran D, Jeemon P, Roy A. Cardiovascular Diseases in India: Current Epidemiology and Future Directions. *Circulation*. 2016 Apr 19;133(16):1605–20.

80. Patel AP, Wang M, Kartoun U, Ng K, Khera A V. Quantifying and understanding the higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease among South Asians — results from the UK Biobank prospective cohort study. *Circulation*. 2021 Aug 8;144(6):410.
81. Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Meta-Analysis of Cohort Studies of Baseline Prehypertension and Risk of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 15;112(2):266–71.
82. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, Gidding SS, Bress AP, Greenland P, Muntner P, Lloyd-Jones DM. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018 Nov 6;320(17):1774.
83. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
84. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899–911.
85. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, Van Der Wall EE, Vrints CJM, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni A, Piepoli, Romeo F, Rydén L, Simoons-Sel A, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
86. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badieris C, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser

- U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, Mueller C, Drexel H, Aboyans V, Corsini A, Doehner W, Farnier M, Gigante B, Kayikcioglu M, Krstacic G, Lambrinou E, Lewis BS, Masip J, Moulin P, Petersen S, Petronio AS, Piepoli MF, Pintó X, Räber L, Ray KK, Reiner Ž, Riesen WF, Roffi M, Schmid JP, Shlyakhto E, Simpson IA, Stroes E, Sudano I, Tselepis AD, Viigimaa M, Vindis C, Vonbank A, Vrablik M, Vrsalovic M, Zamorano JL, Collet JP, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, John Chapman M, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet JP, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee D, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Jüni P, Katus HA, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen S, Petronio AS, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Touyz RM, Nibouche D, Zelveian PH, Siostrzonek P, Najafov R, van de Borne P, Pojskic B, Postadzhiyan A, Kypris L, Špinar J, Larsen ML, Eldin HS, Viigimaa M, Strandberg TE, Ferrières J, Agladze R, Laufs U, Rallidis L, Bajnok L, Gudjónsson T, Maher V, Henkin Y, Gulizia MM, Mussagaliyeva A, Bajraktari G, Kerimkulova A, Latkovskis G, Hamoui O, Slapikas R, Visser L, Dingli P, Ivanov V, Boskovic A, Nazzi M, Visseren F, Mitevska I, Retterstøl K, Jankowski P, Fontes-Carvalho R, Gaita D, Ezhov M, Foscoli M, Giga V, Pella D, Fras Z, de Isla LP, Hagström E, Lehmann R, Abid L, Ozdogan O, Mitchenko O, Patel RS. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
87. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1736–43.
88. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245–9.
89. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, Karia K, Panguluri SK. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Jun 1;6(2).

90. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. Vol. 371, *The Lancet*. Elsevier Limited; 2008. p. 1547–9.
91. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743–53.
92. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25):2985–3023.
93. Vollert JO, Möckel M. 266e Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 19. Auflag. ABW Verlag; 2016.
94. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:89.
95. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The Independent Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Ischemic Heart Disease, Stroke, and Death. *Arch Intern Med*. 2004 Jul 12;164(13):1422.
96. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8–13.
97. Janßen OE, Janßen OH. 422 Das metabolische Syndrom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 19. Auflag. ABW Verlag; 2016.
98. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri H V, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, Piepoli MF, Birkeland KI, Adamopoulos S, Ajjan R, Avogaro A, Baigent C, Brodmann M, Bueno H, Ceconi C, Chioncel O, Coats A, Collet JP, Collins P, Cosyns B, Di Mario C, Fisher M, Fitzsimons D, Halvorsen S, Hansen D, Hoes A, Holt RIG, Home P, Katus HA, Khunti K, Komajda M, Lambrinou E, Landmesser U, Lewis BS, Linde C, Lorusso R, Mach F, Mueller C, Neumann FJ, Persson F, Petersen SE, Petronio AS, Richter DJ, Rosano GMC, Rossing P, Rydén L, Shlyakhto E, Simpson IA, Touyz RM, Wijns

- W, Wilhelm M, Williams B, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri H V, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet JP, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee DE, Halvorsen S, Hindricks G, Iung B, Jüni P, Katus HA, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen SE, Petronio AS, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Touyz RM, Zelveian PH, Scherr D, Jahangirov T, Lazareva I, Shivalkar B, Naser N, Gruev I, Milicic D, Petrou PM, Linhart A, Hildebrandt P, Hasan-Ali H, Marandi T, Lehto S, Mansourati J, Kurashvili R, Siasos G, Lengyel C, Thrainsdottir IS, Aronson D, Di Lenarda A, Raissova A, Ibrahimi P, Abilova S, Trusinskis K, Saade G, Benlamin H, Petrulioniene Z, Banu C, Magri CJ, David L, Boskovic A, Alami M, Liem AH, Bosevski M, Svingen GFT, Janion M, Gavina C, Vinereanu D, Nedogoda S, Mancini T, Ilic MD, Fabryova L, Fras Z, Jiménez-Navarro MF, Norhammar A, Lehmann R, Mourali MS, Ural D, Nesukay E, Chowdhury TA. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255–323.
99. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215–22.
100. Tönnies T, Röckl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, Scheidt-Nave C, Brinks R. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med*. 2019 Oct 1;36(10):1217–25.
101. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Increased Prevalence of Third-Degree Atrioventricular Block in Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Chest*. 2005 Oct 1;128(4):2611–4.
102. Huck K. Erkrankungen der Arterien – spezieller Teil. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W, Ernst S, Fischer-Rasokat U, Fischli S, Fleck R, Fritze D, Fießl H, Hahn JM, Hamm C, Harenberg J, Hengstmann JH, Herzog W, Hinkelbein J, Hofmann T, Holstege A, Huck K, Kähler J, Keller M, Kim WK, Klingmüller D, Knaevelsrud I, Köster R, Kuck KH, Liebetrau C, Löwe B, Loßnitzer N, Mann WA, Matzdorff A, Müller-Tasch T, Nienaber CA, Nikendei C, Nürnberg M, Pausch J, Petzsch M, Pfeifer M, Rösch

- W, Sauer N, Schäfer J, Scherbaum H, Scheurich C, Schlehofer B, Schmidt M, Schneider H, Schöffauer M, Schork J, Schuchert A, Schwab M, Schweikert HU, Spannagl M, Stern H, Stocker H, Usadel KH, Veelken R, Voll RE, Wahl P, Wißner E, Zastrow A, Zeuzem S, Ziegler R, Zipfel S, editors. 4., überar. Georg Thieme Verlag KG; 2018.
103. Stefanini GG, Stortecky S, Wenaweser P, Windecker S. Coronary artery disease in patients undergoing TAVI: why, what, when and how to treat. *EuroIntervention*. 2014 Sep;10(U):U69–75.
 104. Stangl K, Möckel M. Aortenstenose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrison Innere Medizin*. 19. Auflag. ABW Verlag; 2016.
 105. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018 Mar 1;63(1):30–5.
 106. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4482.
 107. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2000 Jan 15;72(2):133–6.
 108. Kravec S, Schneider K, Lang S, Süselbeck T, Borggreffe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS One*. 2011 Sep 21;6(9).
 109. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular Disease in COPD: Mechanisms. *Chest*. 2013 Mar 1;143(3):798–807.
 110. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest*. 2005 Oct 1;128(4):2640–6.
 111. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan 19;12.
 112. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339–52.
 113. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephrol*. 2014;3(3):99.

114. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular Risk Factor Profiles and Kidney Function Stage in the US General Population: The NHANES III Study. *Mayo Clin Proc.* 2005 Oct 1;80(10):1270–7.
115. Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev.* 2019 Jul 11;15(1):55.
116. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, De Backer G, Roffi M, Aboyans V, Bachl N, Bueno H, Carerj S, Cho L, Cox J, De Sutter J, Egidi G, Fisher M, Fitzsimons D, Franco OH, Guenoun M, Jennings C, Jug B, Kirchhof P, Kotseva K, Lip GY, Mach F, Mancia G, Bermudo FM, Mezzani A, Niessner A, Ponikowski P, Rauch B, Rydén L, Stauder A, Turc G, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol Ç, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Metzler B, Najafov R, Stelmashok V, De Maeyer C, Dilic M, Gruev I, Milicic D, Vaverkova H, Gustafsson I, Attia I, Duishvili D, Kostova N, Ferrières J, Klimiashvili Z, Hambrecht R, Tsioufis K, Szabados E, Andersen K, Vaughan C, Zafrir B, Novo S, Davletov K, Jashari F, Kerimkulova A, Mintale I, Saade G, Petrulioniene Z, Delagardelle C, Magri CJ, Rudi V, Oukerraj L, Çölkesen BE, Schirmer H, Jankowski P, dos Reis RP, Gherasim D, Nedogoda S, Zavatta M, Giga V, Filipova S, Padial LR, Kiessling A, Mach F, Mahdhaoui A, Ural D, Nesukay E, Gale C. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
117. Pavon AG, Porretta AP, Arangalage D, Domenichini G, Rutz T, Hugelshofer S, Pruvot E, Monney P, Pascale P, Schwitter J. Feasibility of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging in patients with MR-conditional transvenous permanent pacemakers and defibrillators. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2022 Dec 1;24(1):1–11.
118. Van Kuijk JP, Valentijn TM, Flu WJ, Poldermans D. Detection of Coronary Artery Disease in Patients with a Permanent Pacemaker. *Cardiology.* 2010

Aug;116(3):226–8.

119. Yoon HJ, Her SH, Do KR, Lee JM, Jin SW, Youn HJ, Lee MY, Seung KB, Rho TH, Kim JH. Noninvasive Pacemaker Stress Echocardiography as a Screening Test for Coronary Artery Disease in Patients With Atypical Angina and Permanent Pacemaker. *Korean Circ J.* 2008 Mar 31;38(3):140–3.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nora Henriette Kähler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prävalenz und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Schrittmacherimplantation“ (Englisch: „Prevalence and risk factors for coronary artery disease in patients undergoing pacemaker implantation“) 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 Erstbetreuer, 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

Unterschrift

Publikationsliste

Publikationen als Koautorin:

- 1 Attanasio P, Huemer M, **Kaehler N**, Keller T, Schreiber T, Niehues R, Katsani-Potempa D, Klein RM, Landmesser U, Deisenhofer I, Tutdibi O, Bourier F. Safe procedures despite ultra low radiation doses during catheter ablations of atrial and ventricular arrhythmias-A multicenter experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021 May;44(5):807-813. doi: 10.1111/pace.14205. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33665850.
- 2 Schreiber T, **Kähler N**, Biewener S, Tscholl V, Nagel P, Attanasio P, Landmesser U, Huemer M. Results from a real-time dosimetry study during left atrial ablations performed with ultra-low dose radiation settings. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2021 Jun;32(2):244-249. doi: 10.1007/s00399-021-00762-7. Epub 2021 May 11. PMID: 33977306; PMCID: PMC8166725.
- 3 Schreiber T, **Kähler N**, Tscholl V, Nagel P, Landmesser U, Huemer M, Attanasio P. Update zum Strahlenschutz bei der Katheterablation von Vorhofflimmern [Update on radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2020 Mar;31(1):84-90. German. doi: 10.1007/s00399-019-00660-z. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758249.
- 4 Schreiber T, **Kähler N**, Tscholl V, Nagel P, Blaschke F, Landmesser U, Attanasio P, Huemer M. Correlation of P-wave properties with the size of left atrial low voltage areas in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol.* 2019 Sep-Oct;56:38-42. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.06.008. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31255952.

Danksagung

Zu erst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Philipp Attanasio bedanken, der mir stets mit viel Geduld für Fragen zur Verfügung stand und konstruktive Kritik übte. Er ermöglichte mir nicht nur den Einstieg in die klinische Forschung sondern ebnete mir auch den Weg in meine klinische Ausbildung. Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Saba Suhail Arain für ihre Unterstützung an dem Projekt und den Beistand bedanken. Besonderer Dank gilt meinem Freund und Kollegen Dr. Tobias Schreiber mit dem ich stets in konstruktivem Austausch stand und der mir half in schwierigen Phasen Motivation zu finden. Bedanken möchte ich mich auch bei der gesamten Arbeitsgruppe der Rhythmologie die mich mit offenen Armen empfangen hat und ihren Teil zu meiner Begeisterung für das Fach beigetragen hat.

Besonderen Dank gilt meinen Eltern die mir nicht nur mein Studium ermöglichten sondern mich auch durch ihre eigene Erfahrung bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützten. Zuletzt bedanke ich mich bei meinem Partner, meinen Freunden und meinen Geschwistern, die mir halfen nicht den Mut zu verlieren und den Rücken frei hielten wenn ich es benötigte.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Name, Vorname: Kähler, Nora
Emailadresse: nora.kaehler@charite.de
Matrikelnummer: 217829
PromotionsbetreuerIn: Prof. Philipp Attanasio
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Kardiologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Nora Kähler* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 22.06.2018
- Termin 2: 26.06.2018
- Termin 3: 20.01.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Auswahl der Parameter für multivariate Analyse.
- Wahl geeigneter statistischer Tests.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters\ der Beraterin:

Jil Kollmus-
Heege

Digital unterschrieben von Jil
Kollmus-Heege
Datum: 2023.01.05 10:10:47
+01'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

