

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

DISSERTATION

Implantierbare Ereignisrekorder bei Patienten mit Synkopen
unklarer Genese – Prädiktoren für die
Herzschrittmacherimplantation und diagnostische Möglichkeiten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Kristin Becker

aus Hamburg

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abstrakt	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Definition und Epidemiologie von Synkopen	4
1.2 Ursachen von Synkopen	5
1.2.1 Reflexvermittelte Synkopen.....	5
1.2.2 Synkopen aufgrund orthostatischer Hypotonie	6
1.2.3 Kardial und kardiovaskulär bedingte Synkopen	6
1.2.3.1 Bradykarde Herzrhythmusstörungen	7
1.2.3.2 Tachykarde Herzrhythmusstörungen	8
1.2.3.3 Ionenkanalerkrankungen.....	9
1.2.3.4 Strukturelle Herzerkrankungen	9
1.3 Diagnostik von Synkopen.....	10
1.4 Implantierbare Ereignisrekorder (ILRs) und ihr Stellenwert.....	14
1.5 Therapie von Synkopen	17
1.5.1 Konservative Therapie	17
1.5.2 Herzschrittmacherimplantation	18
1.5.3 ICD-Implantation	19
1.5.4 Katheterablation	19
1.5.5 Invasive Verfahren bei strukturellen Herzerkrankungen	20
2 Fragestellung.....	21
3 Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.1.1 ILR-Implantation.....	23
3.1.2 Nachsorge der Patienten.....	24
3.1.3 Indikation für eine Katheterablation, Herzschrittmacher- und ICD-Implantation ..	24
3.1.4 Endpunkte der Studie.....	25
3.2 Erstellen der Datenmatrix.....	26

3.3	Erheben der Datenbasis.....	26
3.3.1	Definition von Parametern.....	27
3.3.2	Nachsorgeberichte.....	28
3.3.3	Episodenauswertung.....	28
3.3.4	Episodenklassifikation.....	30
3.4	Statistische Analyse.....	30
3.5	Graphische Darstellung.....	31
3.6	Ethische Aspekte.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Studienkollektiv.....	32
4.1.1	Prävalenz von Synkopen.....	33
4.1.2	Voruntersuchungen und Vorerkrankungen.....	34
4.2	Ausgewertete Episoden.....	36
4.3	Gestellte Diagnosen.....	40
4.4	Herzschrittmacherimplantationen.....	43
4.4.1	Patientenkollektiv mit Herzschrittmacherimplantation.....	44
4.4.2	Herzrhythmusstörungen, die zur Herzschrittmacherimplantation führten.....	45
4.5	Übersicht über detektierte Herzrhythmusstörungen.....	47
4.6	Prädiktoren für die Herzschrittmacherimplantation.....	50
5	Diskussion.....	56
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	56
5.2	Rechtsschenkelblock und Herzschrittmacherimplantation.....	56
5.3	GFR und Herzschrittmacherimplantation.....	57
5.4	Adipositas, metabolisches Syndrom und Herzschrittmacherimplantation.....	58
5.5	Vergleich mit anderen Studienergebnissen.....	60
5.5.1	Prädiktoren für eine notwendige Herzschrittmacherimplantation.....	60
5.5.2	Diagnostischer Wert von ILRs.....	62
5.5.3	Episodendetektion.....	63
5.6	Studienlimitationen und Verbesserungsmöglichkeiten.....	64
5.7	Ausblick und klinische Einordnung der Ergebnisse.....	65
	Literaturverzeichnis.....	IX
	Eidesstattliche Versicherung.....	XXVII
	Lebenslauf.....	XXVIII

Publikationsliste	XXIX
Danksagung	XXX

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ILR ST. JUDE CONFIRM MONITOR (ST. JUDE MEDICAL, ST. PAUL, MN, USA).....	14
ABBILDUNG 2: EPISODENZÄHLER EINES REVEAL DX (MEDTRONIC, MINNEAPOLIS, MN, USA).....	29
ABBILDUNG 3: EPISODENLISTE EINES REVEAL DX (MEDTRONIC, MINNEAPOLIS, MN, USA).....	29
ABBILDUNG 4: FALSCH DETEKTIERTE HOCHFREQUENZEPISODE. URSÄCHLICH FÜR DIE FALSCH E DETEKTION WAREN HOCHFREQUENTE ARTEFAKTE, DIE FÄLSCHLICHERWEISE VON DEM ILR ALS QRS-KOMPLEXE REGISTRIERT WURDEN.....	38
ABBILDUNG 5: KORREKT DETEKTIERTE SELBSTLIMITIERENDE VT-EPISODE. NACH 2 NORMAL KONFIGURIERTEN QRS-KOMPLEXEN FOLGT EINE SELBSTLIMITIERENDE VT-EPISODE MIT 19 SCHLÄGEN, DIE VON DEM ILR KORREKT DETEKTIERT WURDE. AM ENDE DES RHYTHMUSSTREIFENS IST IM ANSCHLUSS AN DIE VT EIN NORMAL KONFIGURIERTER QRS-KOMPLEX SICHTBAR.	38
ABBILDUNG 6: FALSCH DETEKTIERTE ASYSTOLIE-EPISODE AUFGRUND VON <i>UNDERSENSING</i> . INSGESAMT 4 AUF EINANDERFOLGENDE QRS-KOMPLEXE (ROTE KREISE) WURDEN VON DEM ILR NICHT WAHRGENOMMEN, SODASS DIESER EINE PAUSE > 2000 MS UND SOMIT EINE ASYSTOLIE REGISTRIERTE.....	39
ABBILDUNG 7: KORREKT DETEKTIERTE ASYSTOLIE-EPISODE. AUF 2 QRS-KOMPLEXE ZU BEGINN DES RHYTHMUSSTREIFENS FOLGT EINE PAUSE VON 4 S. DER ILR DETEKTIERTE NACH > 2000 MS EINE ASYSTOLIE. AM ENDE DES RHYTHMUSSTREIFENS IST EIN ERNEUTER QRS-KOMPLEX SICHTBAR.	40
ABBILDUNG 8: PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN, BEI DENEN EINE DIAGNOSESTELLUNG MÖGLICH WAR. IM LINKEN KREISDIAGRAMM IST ABGEBILDET, BEI WELCHEM PROZENTSATZ DER PATIENTEN EINE DIAGNOSESTELLUNG MÖGLICH WAR. DIE HÄUFIGKEIT DER DIAGNOSEN MIT ANGABE DER ZUGRUNDE LIEGENDEN HERZRHYTHMUSSTÖRUNG BZW. DES AUSSCHLUSSES EINER RHYTHMOGENEN URSACHE IST IM RECHTEN KREISDIAGRAMM ABGEBILDET.	41
ABBILDUNG 9: DAUER BIS ZUR DIAGNOSESTELLUNG DER RELEVANTEN BRADYKARDEN EREIGNISSE BEI DEN PATIENTEN MIT ANSCHLIEßENDER HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION.....	42
ABBILDUNG 10: DAUER BIS ZUM AUFTRETEN EINER RE-SYNKOPE OHNE EIN ENTSPRECHENDES RHYTHMUSEREIGNIS BEI DEN PATIENTEN, BEI DENEN EINE RHYTHMOGENE SYNKOPE AUSGESCHLOSSEN WERDEN KONNTE.	43
ABBILDUNG 11: ASYSTOLIE AM EHESTEN IM RAHMEN EINES SINUSARRESTS. AUF DEN ERSTEN QRS-KOMPLEX FOLGT EINE PAUSE ÜBER 8,3 S, DIE VON DEM ILR KORREKT DETEKTIERT WURDE. AM ENDE DES RHYTHMUSSTREIFENS SIND IM ANSCHLUSS AN DIE PAUSE 2 WEITERE QRS-KOMPLEXE SICHTBAR.	47
ABBILDUNG 12: AV-BLOCK III°. IM ANSCHLUSS AN EINEN INITIALEN QRS-KOMPLEX SIND 8 P-WELLEN OHNE NACHFOLGENDEN QRS-KOMPLEX (ROTE KREISE) SICHTBAR. DER ILR DETEKTIERT DIE VORLIEGENDE ASYSTOLIE. ES HANDELT SICH HIERBEI AM EHESTEN UM EINEN AV-BLOCK III°. AM ENDE DES RHYTHMUSSTREIFENS IST EIN ERNEUTER QRS-KOMPLEX SICHTBAR.	47

ABBILDUNG 13: ÜBERSICHT ÜBER RELEVANTE, NEU DIAGNOSTIZIERTE HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN.....	49
ABBILDUNG 14: PATIENTENANTEIL MIT DEN EINZELNEN RISIKOFAKTOREN IM PATIENTENKOLLEKTIV MIT BZW. OHNE EINE HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION	52
ABBILDUNG 15: ANTEIL AN HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATIONEN NACH VORLIEGEN DER EINZELNEN RISIKOFAKTOREN.	53
ABBILDUNG 16: ANTEIL AN PATIENTEN MIT EINER HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION. DIE ERSTE SÄULE STELLT DEN ANTEIL AN HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATIONEN IM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV DAR. DIE SÄULEN 2-4 BESCHREIBEN DEN ANTEIL DER HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATIONEN BEI VORLIEGEN DES JEWEILIGEN RISIKOFAKTORS.....	54
ABBILDUNG 17: PROZENTUALER ANTEIL DER PATIENTEN MIT EINER HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL AN JEWEILS VORLIEGENDEN RISIKOFAKTOREN.	55

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: TECHNISCHE EIGENSCHAFTEN VON AUSGEWÄHLTEN ILRS, GENANNT SIND DIE STANDARDEINSTELLUNGEN ^{8,57-60}	15
TABELLE 2: EINSATZ VON ILRS BEI SYNKOPEN UNKLARER GENESE NACH SCIARAFFIA <i>ET AL.</i> ⁷⁶	16
TABELLE 3: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
TABELLE 4: PATIENTENCHARAKTERISTIKA DES STUDIENKOLLEKTIVS.....	32
TABELLE 5: ANGABEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS ZU SYNKOPEN UND PRODROMI VOR DER ILR-IMPLANTATION	33
TABELLE 6: KLINISCHE VORUNTERSUCHUNGEN DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	34
TABELLE 7: VORERKRANKUNGEN UND MEDIKATION DES PATIENTENKOLLEKTIVS	35
TABELLE 8: LABOR- UND EKG-PARAMETER DES PATIENTENKOLLEKTIVS	36
TABELLE 9: ANZAHL DER EPISODEN MIT ZUGEHÖRIGEM EKG UND ANTEIL KORREKT DETEKTIERTER EPISODEN.....	37
TABELLE 10: AUSGEWÄHLTE PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN MIT HERZSCHRITTMACHER-IMPLANTATION.....	46
TABELLE 11: AUFTRETEN VON RE-SYNKOPEN UND PRODROMI NACH DER ILR-IMPLANTATION	48
TABELLE 12: SIGNIFIKANT UNTERSCHIEDLICHE PARAMETER IN DEN PATIENTENGRUPPEN DER PATIENTEN MIT UND OHNE HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION	50
TABELLE 13: UNI- UND MULTIVARIATE ANALYSE DER SIGNIFIKANT UNTERSCHIEDLICHEN PARAMETER IN DEN PATIENTENGRUPPEN DER PATIENTEN MIT UND OHNE HERZSCHRITTMACHERIMPLANTATION.....	51
TABELLE 14: VERGLEICH AUSGEWÄHLTER PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER VORLIEGENDEN STUDIE MIT DENEN VON AHMED <i>ET AL.</i> ⁹³ UND PALMISANO <i>ET AL.</i> ¹¹	61

Abkürzungsverzeichnis

AF	<i>Atrial fibrillation</i>
AT	Atriale Tachykardie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVNRT	Atrioventrikuläre-Knoten-Reentrytachykardie
AVRT	Atrioventrikuläre-Reentrytachykardie
BMI	Body-Mass-Index
Bpm	<i>Beats per minute</i>
CI	Konfidenzintervall
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FVT	Schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HVF	Hohe ventrikuläre Frequenz
ICD	Interner Kardioverter-Defibrillator
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Version 10 (2012)</i>
ILR	Implantierbarer Ereignisrekorder
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
M	Mittelwert
OH	Orthostatische Hypotonie
OR	Odds Ratio
PSVT	Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
RBBB	<i>Right bundle branch block</i>
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
SM	Herzschrittmacher
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
T-LOC	<i>Transient loss of consciousness</i>
VHFli	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Abstrakt

Einleitung und Fragestellung: Synkopen sind ein häufiger Grund für die Hospitalisierung von Patienten. Trotz vieler diagnostischer Möglichkeiten bleiben die Ursachen von Synkopen oftmals ungeklärt. Implantierbare Ereignisrekorder (ILR) sind eine Möglichkeit bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese kardiale Ursachen zu diagnostizieren oder auszuschließen. Primäres Ziel dieser Studie ist es, bei Patienten mit ILRs aufgrund von Synkopen unklarer Genese Risikofaktoren für eine Herzschrittmacherimplantation bei bradyarrhythmischen Ereignissen zu identifizieren. Weiterhin soll eine Einschätzung des diagnostischen Wertes von ILRs bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese erfolgen.

Methodik und Ergebnisse: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Alle Patienten erhielten aufgrund von Synkopen unklarer Genese zwischen Februar 2009 und August 2014 einen ILR. Der nachverfolgte Zeitraum erstreckte sich vom 01.02.2009 bis zum 20.10.2014. Die mittlere Beobachtungszeit betrug $19,8 \pm 15,4$ (0,1-58,8) Monate. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Herzschrittmacherimplantation infolge von bradyarrhythmischen Events definiert.

Es konnten 106 Patienten (50 männlich) eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter betrug 59 ± 17 (21-89) Jahre. Eine Diagnosestellung gelang bei 43 Patienten (40,6%). Hiervon wiesen 22 Patienten (51%) bradykarde und 2 Patienten (5%) tachykarde Herzrhythmusstörungen auf. Bei 19 Patienten (44%) gelang der Ausschluss von Herzrhythmusstörungen als Ursache der Synkopen. 22 Patienten (20,8%) erhielten einen Herzschrittmacher (10 männlich). Der häufigste Grund war bei 10 Patienten (45,5%) ein Sinusarrest, gefolgt von einem AV-Block III° bei 7 Patienten (31,8%) und einem AV-Block II° bei 2 Patienten (9,1%). 1 Patient (0,9%) litt an einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom. Im Durchschnitt vergingen 81 ± 88 (2-350) Tage bis zum ersten bradykarden Ereignis. Für alle durchgeführten Analysen wurde eine statistische Signifikanz von $p < 0,05$ angenommen.

In der multivariaten Analyse konnten drei unabhängige Risikofaktoren für eine Herzschrittmacherimplantation identifiziert werden. Dabei handelt es sich um einen RSB (OR: 9,401; 95% CI. 1,357-65,117; $p = 0,023$), eine moderat eingeschränkte

GFR < 60 ml/min (OR: 6,420; 95% CI. 1,156-35,655; p = 0,035) und ein BMI > 30 kg/m² (OR: 7,388; 95% CI. 1,495-36,506; p = 0,014).

Schlussfolgerung: ILRs sind ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, um bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese eine Diagnosestellung zu ermöglichen. Ein RSB, eine eingeschränkte GFR und ein BMI > 30 kg/m² sind unabhängige Risikofaktoren für bradykarde Herzrhythmusstörungen, die eine Herzschrittmacherimplantation erfordern.

Abstract

Introduction and aims: Syncope is a common reason for hospitalization. Yet its causes often remain unknown, despite the existence of several diagnostic tools. Implantable loop recorders (ILR) are investigative tools which can either diagnose or exclude cardiac syncope. The primary aim of the present study was to identify independent risk factors for bradyarrhythmic events requiring a pacemaker implantation and to determine the diagnostic value of ILRs in patients with unexplained syncope.

Methods and results: This study is a retrospective Single-Center-Study by the Charité – Universitätsmedizin Berlin. The patients received an ILR between February 2009 and August 2014 after having experienced unexplained syncopes. The follow-up time was from 2/1/2009 to 10/20/2014. Median follow-up time was 19.8 ± 15.4 (0.1-58.8) month. The implantation of a pacemaker due to bradyarrhythmic events was defined as primary endpoint.

The study included 106 patients, of which 50 were male. Age ranged from 21 to 89 years, with the average age being 59 ± 17 years. A diagnosis was reached in 43 patients (40.6%). 22 patients (51%) had bradyarrhythmic events, 2 patients (5%) had tachyarrhythmic events. 19 patients (44%) suffered from recurrent syncopes without experiencing any arrhythmia. Pacemaker implantation was performed in 22 patients (20.8%). The most common cause were sinus arrest in 10 patients (45.5%) and third degree atrioventricular block in 7 patients (31.8%). 2 patients (9.1%) suffered from a second degree atrioventricular block. Only 1 patient (0.9%) received a pacemaker because of bradykardia-tachykardia syndrome.

The average time until the first bradyarrhythmic event was 81 ± 88 (2-350) days. A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant. We identified three independent risk factors for pacemaker implantation using multivariate regression analyses: an RBBB (OR: 9.401; 95% CI. 1.357-65.117; $p = 0.023$), a moderately reduced GFR < 60 ml/min (OR: 6.420; 95% CI. 1.156-35.655; $p = 0.035$), and a BMI > 30 kg/m² (OR: 7.388; 95% CI. 1.495-36.506; $p = 0.014$).

Conclusion: ILRs are an important diagnostic tool for the improvement of diagnostic rates in patients with syncopes. An RBBB, a renal failure with a decreased GFR and a BMI > 30 kg/m² are independent predictive factors for bradyarrhythmic events which require the implantation of a pacemaker.

1 Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie von Synkopen

Eine Synkope ist definiert als ein vorübergehender Bewusstseinsverlust (*T-LOC: Transient loss of consciousness*) aufgrund einer zeitweisen globalen Minderperfusion des zentralen Nervensystems.¹ Charakteristisch sind dabei ein abrupter Beginn, eine kurze Dauer und eine vollständige und spontane Erholung.¹ Diese Definition unterscheidet sich von früheren Definitionen durch die Einführung der global bestehenden zentralen Minderperfusion als grundsätzliche Ursache für eine Synkope, wodurch andere Ursachen eines zeitweiligen Bewusstseinsverlustes, wie beispielsweise ein epileptischer Anfall oder eine psychogene Pseudosynkope, hiervon abgegrenzt werden können.^{1,2}

Vor einer Synkope kann es zu Warnsymptomen, sogenannten Prodromi, kommen. Hierzu zählen vor allem Herzrasen, Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen und Schweißausbrüche.^{2,3} Prodromi mit starkem Schwindel jedoch ohne nachfolgenden Bewusstseinsverlust werden als Präsynkope bezeichnet.⁴

Synkopen sind ein weit verbreitetes Symptom⁵ und ein häufiger Grund für die stationäre Aufnahme von Patienten in Krankenhäuser. Bezug nehmend auf die Gesundheitsberichterstattung des Bundes war die ICD-10-Hauptdiagnose R55 *Synkope und Kollaps* im Jahr 2012 insgesamt der neunt häufigste Grund für die stationäre Aufnahme von Patienten.⁶ Von insgesamt 158.418 vollstationär aufgenommenen Patienten waren Frauen mit einem Anteil von 54,3% (85.979 Fälle) häufiger betroffen als Männer.⁶ 2002 beschrieben Soteriades *et al.* 6,2 Synkopen pro 1000 Lebensjahre und eine zunehmende Auftretenswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter.⁷ Während bei den 60- bis 69-jährigen Männern 5,7 bzw. bei Frauen 5,4 Synkopen pro 1000 Lebensjahre auftraten, waren es bei den 70- bis 79-jährigen bereits bei beiden Geschlechtern 11,1 Synkopen und 16,5 bzw. 19,5 Synkopen bei den Patienten ab 80 Jahren.⁷ Ganzeboom *et al.* postulierten 2006 eine Lebenszeitprävalenz von 35% in der Allgemeinbevölkerung, wobei Frauen signifikant häufiger von Synkopen betroffen waren als Männer (41% vs. 28%).⁵

Nach einer erstmalig aufgetretenen Synkope beträgt das Risiko innerhalb eines Jahres ein erneutes Ereignis zu erleiden 10-15,4%.⁸ Anschließend steigt das Risiko für weitere

Synkopen mit der Frequenz und Anzahl bisheriger Ereignisse an und erreicht bei ≥ 10 Synkopen in den vorangegangenen 2 Jahren eine 85,6%ige Wahrscheinlichkeit für eine wiederholte Synkope innerhalb eines Jahres.^{8,9} Kapoor *et al.* beschrieben bereits 1990, dass mehr als ein Drittel der Patienten mit Synkopen innerhalb der folgenden 5 Jahre abermals synkopieren.¹⁰ Mehr als 2 Synkopen im vorausgegangen Jahr¹¹ sowie eine hohe Frequenz und Anzahl⁹ derselben stellen Risikofaktoren für wiederholte Synkopen dar.

1.2 Ursachen von Synkopen

Synkopen lassen sich nach ihrem Pathomechanismus in drei übergeordnete Kategorien einteilen:⁴

- Reflexvermittelte Synkopen
- Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie
- Kardial und kardiovaskulär bedingte Synkopen

Dabei resultiert aus allen Ursachen eine kurzzeitige zerebrale Minderperfusion, die den Bewusstseinsverlust verursacht.^{4,12} Soteriades *et al.* werteten 2002 die Ergebnisse der Framingham-Herz-Studie aus. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen stellten vasovagale Synkopen mit 19,8% bzw. 22,2% die häufigste Entität dar, gefolgt von kardialen Synkopen mit 13,2% bzw. 6,7% und orthostatischen Synkopen mit 8,6% bzw. 9,9%. In 31,0% bzw. 40,7% der Fälle blieben die Ursachen ungeklärt.⁷ In dieser Studie wurden zusätzliche Ursachen wie Schlaganfälle oder Medikamenteneinnahmen aufgeführt und anstelle von Reflexsynkopen vasovagale Synkopen erfasst.⁷

1.2.1 Reflexvermittelte Synkopen

Reflexvermittelte Synkopen stellen vor allem bei jungen Patienten die häufigste Entität dar.¹³ Sie lassen sich in kardiainhibitorische, vasodepressive Formen und Mischbilder einteilen¹⁴ und führen aufgrund einer Vasodilatation, Bradykardie oder einer Kombination aus beidem zum Bewusstseinsverlust.¹³ Unter reflexvermittelten Synkopen werden in den aktuellen ESC-Leitlinien vier Untergruppen zusammengefasst.⁴

Häufigste Unterform sind vasovagale Synkopen,¹⁵ die einerseits einen emotionalen Trigger haben können, andererseits orthostatisch vermittelt werden können.³ Eine weitere Gruppe bilden die situativen Synkopen. Hierzu zählen Synkopen, die durch Husten, Niesen, gastrointestinale Stimulation, Miktion und andere Trigger ausgelöst werden

können. Die Karotis-Sinus-Synkope stellt eine eigene Gruppe dar.⁴ Definitionsgemäß resultiert hierbei durch den Druck auf den Karotis-Sinus eine Asystolie von ≥ 3 Sekunden und/oder ein Blutdruckabfall von ≥ 50 mmHg.¹⁶ Darüber hinaus existieren atypische Formen, die mit oder ohne auslösende Faktoren zu Synkopen führen.⁴

1.2.2 Synkopen aufgrund orthostatischer Hypotonie

Orthostatische Synkopen sind vor allem bei älteren Patienten häufig¹⁷ und durch ein unphysiologisches Absinken des systolischen Blutdruckes während des Stehens charakterisiert.⁴ Diese orthostatische Hypotonie (OH) kann unterschiedliche Ursachen haben und Synkopen verursachen. Die klassische OH verursacht einen Abfall des systolischen Blutdruckes um ≥ 20 mmHg oder des diastolischen Blutdruckes um ≥ 10 mmHg während der ersten 3 Minuten nach dem Aufstehen aus liegender Position. Hierfür sind häufig autonom vermittelte Blutdruckabfälle (primäre Ursachen: z.B. Parkinson-Syndrome; sekundäre Ursachen: z.B. Diabetes mellitus, Rückenmarkverletzungen) verantwortlich.⁴

Davon abzugrenzen sind medikamentös induzierte Hypotonien (durch Vasodilatoren, Diuretika oder Alkohol) und eine Hypotonie aufgrund eines Volumenmangels.⁴ Weitere Formen bilden die initiale OH (Blutdruckabfall ≥ 40 mmHg direkt nach dem Aufstehen für maximal 30 Sekunden), die progressive OH (langsam, progredienter Blutdruckabfall) und das posturale orthostatische Tachykardie Syndrom (Anstieg der Herzfrequenz um ≥ 30 bpm oder auf ≥ 120 bpm).⁴

1.2.3 Kardial und kardiovaskulär bedingte Synkopen

Kardiale Pathologien sind vor allem bei älteren Patienten häufig für Synkopen verantwortlich.^{10,18} Dabei machen Herzrhythmusstörungen, deren Diagnosestellung mittels EKG erfolgt,¹⁶ den Großteil der kardial und kardiovaskulär bedingten Synkopen aus.⁴ Des Weiteren kommen strukturelle Veränderungen des Herzens wie zum Beispiel Klappenfehler, Myokardischämien oder Aortendissektionen als Synkopenursache in Frage.⁴ Auslöser dieser ist bei bradykarden^{4,16} und tachykarden¹⁹ Arrhythmien ebenso wie bei strukturellen Ursachen⁴ ein Abfall des systemischen Blutdruckes mit daraus folgender zerebraler Minderperfusion. Die Mortalität von Patienten mit kardialen Synkopen ist gegenüber Patienten mit nicht-kardial verursachten Synkopen erhöht.^{7,10} Zusätzlich leiden diese Patienten signifikant häufiger an einer Herzinsuffizienz und erleiden häufiger einen plötzlichen Herztod.¹⁰

1.2.3.1 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Bradykardien sind definiert als Episoden mit einer Herzfrequenz unter 60 bpm.²⁰ Zu den bradykarden Herzrhythmusstörungen, die eine Synkope verursachen können, zählen das Sick-Sinus-Syndrom, eine Erkrankung die gehäuft bei älteren Menschen auftritt,²¹ und die AV-Blöcke.⁴ Generell kann man zwischen intermittierenden und persistierenden¹⁶ sowie angeborenen und erworbenen²⁰ Bradykardien unterscheiden. Klinische Risikofaktoren für Bradykardien oder Asystolien als Auslöser der Synkopen sind das Fehlen von Prodromi, eine Dauer > 5 Minuten und konvulsive Synkopen.²²

Der Sinusknoten, gelegen im rechten Vorhof, ist der natürliche Schrittmacher des Herzens.²⁰ Beim Sick-Sinus-Syndrom ist die Bildung von Aktionspotentialen gestört, wodurch es zu einer insuffizienten Frequenz der Erregungsbildung kommt.²³ Dazu werden Sinusbradykardien, sinuatriale Blöcke, Sinusarreste und das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom gezählt.²¹ Beim erstgradigen sinuatrialen Block kommt es zu einer verzögerten Überleitung der Erregung auf das Vorhofmyokard, beim zweitgradigen Block zu einem Ausfall der Überleitung. Im Falle eines Sinusknotenarrests generiert der Sinusknoten keine Erregung.²⁰ Der plötzliche Wechsel von Sinusbradykardien oder Sinusarrhythmien mit Phasen von paroxysmalem Vorhofflimmern wird als Bradykardie-Tachykardie-Syndrom bezeichnet.²⁴

Der AV-Knoten befindet sich zwischen den Vorhöfen und der Kammer und ist für die Erregungsüberleitung auf die Kammer verantwortlich. AV-Blöcke lassen sich in drei Schweregrade unterteilen:²⁴ Der AV-Block I° beschreibt lediglich eine verzögerte Erregungsüberleitung mit einem verlängerten PQ-Intervall (> 200 ms). Beim AV-Block II° handelt es sich um eine intermittierende Unterbrechung der Überleitung. Hierbei kann Typ 1 (Wenkebach) mit einer progressiven Verlängerung der PQ-Intervalle bis zum Ausfall eines QRS-Komplexes von Typ 2 (Mobitz) mit konstanten PQ-Intervallen und intermittierenden Ausfällen der QRS-Komplexe unterschieden werden.²⁴ Der AV-Block III° beschreibt schließlich eine komplette Leitungsunterbrechung zwischen Atrium und Ventrikel.²⁴ In diesem Fall wird die Ventrikelerregung von sekundären Schrittmacherzentren der Herzkammer übernommen.²⁰

Unbehandelt kann ein AV-Block zum Tode führen.²⁵ Dabei ist nicht nur die offensichtliche Herzinsuffizienz aufgrund eines geringen Auswurfs relevant, sondern ebenfalls die Möglichkeit des plötzlichen Herztodes infolge einer länger andauernden

Asystolie oder einer von der Bradykardie getriggerten ventrikulären Arrhythmie.¹⁶ Die Mortalität von Patienten mit höhergradigen AV-Blöcken ist signifikant erhöht, wenn keine Herzschrittmacherimplantation erfolgt.^{26,27} Durch die Implantation eines Herzschrittmachers kann die 5-Jahres-Überlebensrate allerdings an die der Normalbevölkerung angeglichen werden.²⁶

Für das Sick-Sinus-Syndrom konnte ebenfalls eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben werden.²⁸ Durch eine Herzschrittmacherimplantation lassen sich die Symptome der Patienten reduzieren, jedoch konnte hierdurch bislang kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden.²⁹

1.2.3.2 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Tachykarde Herzrhythmusstörungen definieren sich über eine Herzfrequenz von mehr als 100 bpm³⁰ und lassen sich je nach Lokalisation in supraventrikuläre³⁰ und ventrikuläre³¹ Tachykardien einteilen. Hierbei gilt es zwischen physiologischen Formen wie der Sinustachykardie³⁰ und pathologischen Formen zu unterscheiden.

Die Formen der supraventrikulären Tachykardien umfassen die AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT), Atrioventrikuläre-Reentrytachykardie (AVRT), Fokale atriale Tachykardie und die Junktionale ektope Tachykardie.³⁰ Darüber hinaus können auch ein Vorhofflimmern oder Vorhofflattern Synkopen auslösen.⁴

Die häufigste Form der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (PSVT) ist die AVNRT.³⁰ Ätiologisch liegt bei der AVNRT eine duale Leitungskapazität mit einem schnellen und einem langsam Schenkel im Bereich des AV-Knotens vor, durch die sich kreisende Erregungen ausbilden können.³⁰ Die Vorhoffrequenz liegt meistens zwischen 140 und 250 bpm.³⁰ Im Unterschied zur AVNRT findet sich bei der AVRT eine akzessorische Leitungsbahn, die außerhalb des AV-Knotens eine Verbindung zwischen Vorhof- und Kammermyokard herstellt.³⁰ Symptomatisch werden PSVTs häufig durch Palpitationen und Schwindel.³⁰

Ventrikuläre Tachykardien (VT) werden nach ihrem klinischen Erscheinungsbild in stabile und instabile VTs, nach ihrer Dauer in anhaltende und nicht-anhaltende³¹ und nach ihrer EKG-Morphologie in monomorphe und polymorphe VTs³² eingeteilt. Mögliche Symptome sind Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerz, Synkopen und Präsynkopen.³¹ Darüber hinaus stellen VTs die häufigste Ursache eines plötzlichen Herztodes dar.³³ Eine Sonderform der VTs ist die Torsade-de-Pointes-Tachykardie, die

unter anderem eine typische Entität beim Long-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 1.2.3.3) darstellt³⁴ und durch ein phasenweises An- und Absteigen der Amplituden der QRS-Komplexe charakterisiert ist.³¹

1.2.3.3 Ionenkanalerkrankungen

Das Long-QT- und das Brugada-Syndrom sind seltene Ionenkanalerkrankungen, die auf Basis genetischer Veränderungen, ohne das Vorhandensein von strukturellen Herzerkrankungen, mit einem erhöhten Risiko für VTs einhergehen.³¹ Beide Syndrome sind darüber hinaus mit Synkopen assoziiert.³⁵

Wie der Name besagt, handelt es sich beim Long-QT-Syndrom um eine Erkrankung, die durch eine verlängerte QT-Zeit charakterisiert ist. Als ursächlich wird eine Störung verschiedener Ionenkanäle angenommen. Die Folge ist ein veränderter Ionenfluss, wodurch es zu einer verlängerten Repolarisationszeit der Kammer kommt, die sich in der verlängerten QT-Zeit im EKG widerspiegelt.³⁶⁻³⁸ Durch die verzögerte Repolarisation kann es vermehrt zu VTs, arrhythmogenen Synkopen oder zum plötzlichen Herztod kommen.^{39,40} Essentieller Bestandteil der Therapie des Long-QT-Syndroms sind β -Blocker, da sie selbst bei symptomfreien Patienten die Mortalität senken.¹⁶

Das Brugada-Syndrom wurde erstmals 1992 von Brugada und Brugada beschrieben⁴¹ und ist mit ST-Hebungen in den rechtspräkardialen EKG-Ableitungen verbunden.⁴¹ Eine Assoziation mit dem plötzlichen Herztod ist ebenso beschrieben wie ein erhöhtes Risiko für supraventrikuläre Tachykardien und sinuatriale Leitungsverzögerungen.⁴²

1.2.3.4 Strukturelle Herzerkrankungen

Abgesehen von bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen können auch strukturelle Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems Synkopen verursachen.⁴ Hierzu zählen unter anderem Klappenfehler, ein akuter Myokardinfarkt, kongenitale Anomalien der Herzkranzgefäße, eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) oder eine Herzbeutelamponade.⁴ Eine HCM geht beispielsweise bei 15-25% der Betroffenen mit Synkopen einher.⁴³ Dabei zeigen sich variable Pathomechanismen, die wiederum brady- sowie tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion und eine Hypovolämie einschließen.⁴⁴

1.3 Diagnostik von Synkopen

Zur Abklärung von Synkopen stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Eine sorgfältige Anamnese⁴⁵ und körperliche Untersuchung inklusive eines EKGs und einer orthostatischen Prüfung sind dabei von besonderer Bedeutung.⁴ Durch diese vorrangigen Untersuchungen kann bei bis zu 50% der Patienten die Ursache der Synkopen diagnostiziert werden.^{46,47} Dabei sollten die Situation der Synkope, der Beginn und das Vorkommen von Prodromi, Auffälligkeiten während der Synkope, die Reorientierungszeit und weitere anamnestische Faktoren wie die Familienanamnese, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das Vorliegen von neurologischen oder metabolischen Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen genauestens erfragt werden.^{4,48}

Weiterführende Untersuchungen sollten dem Risikoprofil des Patienten angepasst sein⁴⁵ und umfassen:⁴

- Karotis-Sinus-Massage
- Elektrophysiologische Untersuchung des Herzens
- Echokardiographie
- Ergometrie
- Koronarangiographie
- Prolongiertes EKG-Monitoring

Orthostatische Testung

Zur Überprüfung der Orthostasereaktion gibt es zwei Verfahren, die hauptsächlich angewandt werden. Zum einen handelt es sich hierbei um das „aktive Stehen“, bei dem die manuelle Blutdruckmessung nach der aktiven Positionsänderung vom Liegen zum Stehen über 3 Minuten erfolgt.¹ Ein Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg sowie ein Abfall des systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg sind als positives Testergebnis zu werten.¹ Bei dem zweiten Test handelt es sich um den Kipptisch-Test. Für die Durchführung dieses Tests liegt der Patient für mindestens 5 Minuten und wird anschließend um 60-70° aufgerichtet. Im Anschluss an eine passive Phase von 20-45 Minuten kann je nach Protokoll Nitroglycerin oder Isoprotenerol verabreicht werden.¹ Diagnostisch beweisend für das Vorliegen einer Reflexsynkope beziehungsweise einer orthostatischen Hypotonie ist ein positiver Kipptisch-Test bei Patienten ohne strukturelle

Herzerkrankung, wenn ein reflektorischer Blutdruckabfall, eine Bradykardie oder eine Synkope induziert werden können.¹

Karotis-Sinus-Massage

Bei der Karotis-Sinus-Massage erfolgt eine einseitige Massage des Karotis-Sinus über 10 Sekunden während der Patient mittels EKG- und Blutdruckmessung überwacht wird.⁴⁹ Die Massage wird je Seite meist einmal in aufrechter und einmal in liegender Position durchgeführt.⁴⁹ Eine Asystolie ≥ 3 Sekunden oder ein systolischer Blutdruckabfall ≥ 50 mmHg definieren die Hypersensibilität des Karotis-Sinus.^{4,49} Tritt zeitgleich eine Synkope auf, spricht man vom Karotis-Sinus-Syndrom.^{4,49}

Elektrophysiologische Untersuchung

Die Diagnoserate der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) hängt von den Risikofaktoren der Patienten ab.⁵⁰ Sie bietet die Möglichkeit Arrhythmien zu induzieren und somit zur Diagnosestellung beizutragen.⁵¹ Die Durchführung wird nur bei Patienten mit Synkopen und suspekten Herzrhythmusstörungen empfohlen.⁴ Für Patienten mit einem normalen EKG, ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ohne Palpitationen, wird eine EPU hingegen nicht empfohlen.⁴

Echokardiographie

Eine transthorakale Echokardiographie sollte zum Ausschluss von strukturellen Herzerkrankungen, wie Herzvitien oder einer HCM, durchgeführt werden.⁴ Hierbei ist die Bestimmung der prognostisch bedeutsamen Ejektionsfraktion (EF) entscheidend.¹⁹

Ergometrie

Ein Belastungstest, wie eine (Fahrrad-)Ergometrie, wird empfohlen, wenn die Synkopen während oder kurz nach einer Belastung auftreten.⁴ Er kann beim Vorliegen einer Koronarinsuffizienz und der Induktion von Tachykardien diagnostisch wegweisend sein.¹⁹ Als positiv zu bewerten ist eine Ergometrie, wenn es während der Durchführung zu einer Synkope mit EKG-Auffälligkeiten oder einer Hypotonie kommt. Das Auftreten eines AV-Blocks II° Typ Mobitz oder ein AV-Block III° ist auch ohne begleitende Synkope als positives Testergebnis zu werten.⁴

Koronarangiographie

Zum Ausschluss von Myokardischämien und hierdurch ausgelöste Arrhythmien steht die Koronarangiographie zur Verfügung.⁴

EKG-Monitoring

Das EKG zeichnet die elektrische Erregung, die sich zwischen den Myozyten des Herzens bildet, als Potenzialdifferenz auf. Die Erregungsunterschiede im Myokard führen zu einem elektrischen Feld, das sich auf die Körperoberfläche projiziert.⁵² Mittels Elektroden können die EKG-Ableitungen registriert werden. Ein physiologisches EKG gliedert sich in folgende Abschnitte:⁵³

- P-Welle (Vorhoferregung)
- PQ-Strecke (Erregung durchläuft den AV-Knoten und das His-Bündel)
- QRS-Komplex (Kammererregung)
- ST-Strecke (gesamte Kammer ist erregt)
- T-Welle (Rückbildung der Kammererregung)

Verantwortlich für die Generierung der Erregung sind Strömungen von Ionen durch Ionenkanäle und das so entstehende Aktionspotenzial über der Zellmembran.^{37,53}

Das EKG-Monitoring ist Mittel der Wahl, um eine Korrelation zwischen Herzrhythmusstörungen und Synkopen nachzuweisen und der Goldstandard bei der Diagnostik von Synkopen mit dem Verdacht auf rhythmogene Ursachen.⁵⁴ Jeder Patient mit Synkopen sollte ein Standard 12-Kanal-EKG erhalten, das Leitungsverzögerungen identifizieren und Hinweise auf strukturelle Herzerkrankungen und Ionenkanalerkrankungen liefern kann.⁴⁵ Weitere EKG-Untersuchungen sollten an das Risiko für Arrhythmien und die Rezidivwahrscheinlichkeit angepasst werden.¹ Hierfür stehen verschiedene invasive und nicht-invasive Möglichkeiten zur Verfügung. Zu den nicht-invasiven EKG-Aufzeichnungen zählen die Überwachung im Krankenhaus mittels Telemetrie- oder Monitorüberwachung, das Langzeit-EKG über 24 Stunden bis zu 7 Tagen und externe Eventrekorder.⁴ Bei Anwendung eines Standard-Langzeit EKGs ist zu beachten, dass der diagnostische Wert im unselektierten Patientenkollektiv niedrig ist,⁵⁵ bei häufigen Synkopen jedoch durch den Nachweis oder Ausschluss von EKG-Veränderungen während der Episode hilfreich sein kann.¹⁴ Als invasive Diagnostik stehen implantierbare Ereignisrekorder (ILRs) zur Verfügung (siehe 1.4).⁴

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen Synkopen während des diagnostischen Algorithmus vor allem von epileptischen Anfällen und psychogenen Pseudosynkopen abgegrenzt werden.⁴⁵ Zwischen Synkopen und epileptischen Anfällen bestehen einige

anamnestische Gemeinsamkeiten, allerdings bieten beide Krankheitsbilder Charakteristika, die zur Differenzierung genutzt werden können. Prodromi beinhalten bei einer Synkope vor allem vagale Symptome, bei einem epileptischen Anfall hingegen beispielsweise Déjà-vu-Erlebnisse, abdominale Beschwerden oder Geschmacks- und Geruchsempfindungen.⁴⁵ Klonische Muskelkontraktionen können in beiden Fällen auftreten, wobei diese bei Synkopen von asynchronen, asymmetrischen und kurz andauernden Kontraktionen geprägt sind.⁴⁵ Im Anschluss an eine Synkope sind die Patienten in der Regel sofort reorientiert, während sich nach einem epileptischen Anfall typischerweise eine post-iktale Phase mit Verwirrtheit und Benommenheit zeigt.⁴⁵ Bei Patienten mit psychogenen Pseudosynkopen handelt es sich häufig um junge Frauen.⁴⁵ Psychiatrische oder psychologische Auffälligkeiten in der Anamnese können hinweisend sein.⁴⁵ Trotz einer hohen Anfallsfrequenz erleiden die Betroffenen nur selten Verletzungen.⁴⁵ Die Anfälle treten normalerweise in Gesellschaft auf, der Bewusstseinsverlust tritt plötzlich ein und kann länger als bei Synkopen andauern.⁴⁵ Zur Diagnostik können Video-EEGs mit kontinuierlicher Blutdruckmessung und EKG-Monitoring, Hyperventilations- und Kipptisch-Tests dienen.^{45,56}

1.4 Implantierbare Ereignisrekorder (ILRs) und ihr Stellenwert

Implantierbare Ereignisrekorder, auch Loop-Rekorder oder implantierbare Herzmonitore genannt, wurden primär zur Überwachung und Diagnostik kardialer Arrhythmien entwickelt.^{8,57,58} Die Implantation von ILRs erfolgt subkutan linkslateral des Sternums.⁵⁸ Im Gehäuse befinden sich in der Regel zwei Elektroden,^{57,58} über die fortlaufend ein Ein-Kanal-EKG aufgezeichnet wird.



Abbildung 1: ILR St. Jude Confirm Monitor (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA).

Die EKG-Aufzeichnung ist über 24 Stunden täglich aktiv und ermöglicht bei den Firmen Medtronic (Minneapolis, MN, USA), Biotronik (Berlin, Deutschland) und St. Jude Medical (St. Paul, MN, USA) sowohl das Speichern automatisch detektierter Episoden – nach festgelegten Algorithmen – als auch die Patientenaktivierung, mittels derer die Speicherung des EKGs rückwirkend für einen definierten Zeitraum initiiert werden kann (siehe Tabelle 1).⁸ Bei Überschreiten der Speicherkapazität werden die EKG-Aufzeichnungen nach festgelegten Algorithmen überschrieben und lediglich die Episodendaten langfristig gespeichert.⁵⁸ Die Parameter für die Detektion brady- und tachykarder Ereignisse lassen sich in vielen Fällen manuell einstellen.^{57,58} Eine Übersicht über die technischen Details befindet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Technische Eigenschaften von ausgewählten ILRs, genannt sind die Standardeinstellungen^{8,57-60}

	Reveal DX ⁵⁹	Reveal XT ⁵⁸	Biomonitor ⁵⁷	Confirm St. Jude Monitor ^{8,60}
Patienten-aktivierung	7,5-15 min *	6,5 min vor, 1 min nach Aktivierung	7,5 min *	* 1-4 min vor, 0,5-1 min nach Aktivierung
Hohe Frequenzen	FVT: ≤ 260 ms *	FVT: ≤ 300 ms *		
	VT: ≤ 340 ms *	VT: ≤ 360 ms *	≥ 180 bpm * (≤ 333 ms)	*
Asystolie	≥ 3,0 s *		≥ 3,0 s *	*
Bradykardie	≥ 2000 ms für 4 Schläge *		≤ 40 bpm (≥ 1500 ms) ≥ 10 s *	*
AF-Detektion	nein	ja	ja	DM2100: nein / DM2102: ja
AT-Detektion	nein	ja	nein	nein
Speicherzeit	42 min	49 min	38,5 min	48 min
Batterielaufzeit	3 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	3 Jahre
Telemedizin	Ja	Ja	Ja	Ja

*: manuelle Einstellung möglich; FVT: schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmie; VT: ventrikuläre Tachyarrhythmie; AF: *Atrial fibrillation* (Vorhofflimmern); AT: atriale Tachyarrhythmie; bpm: Herzfrequenz; Angaben in ms entsprechen dem RR-Intervall

Stellenwert von ILRs

Wenn die herkömmliche Diagnostik nicht ausreicht um die Ursache der Synkopen zu klären, sind ILRs ein wichtiger Bestandteil der weiterführenden Diagnostik. So wird in den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) für die Implantation von Herzschrittmachern und internen Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) bei unerklärten Synkopen die Abklärung mittels ILR empfohlen, bevor mit einer etwaigen Herzschrittmacherimplantation weiterführende Maßnahmen ergriffen werden.¹⁶

Für eine ILR-Implantation kommen Patienten mit einem hohen Risiko für kardiale Arrhythmien und wiederholte Synkopen in Frage.⁸ Das primäre Ziel der ILR-Implantation ist die Korrelation zwischen EKG-Auffälligkeiten und möglichen Symptomen.⁸ Vor allem bei Patienten, die seltener als einmal pro Monat über Symptome klagen, bietet sich die Nutzung eines ILR aufgrund der langfristigen EKG-Aufzeichnung an.¹⁶

Durch die verlängerte EKG-Überwachung lässt sich die Anzahl an Diagnosestellungen erhöhen.⁶¹ Der diagnostische Wert von ILRs wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen.⁶²⁻⁶⁶ Hierbei ist bei längerem Überwachungszeitraum eine ansteigende Diagnoserate zu beobachten.⁶⁷ Darüber hinaus kann auch bei frühem Einsatz eine höhere Diagnoserate im Vergleich zur konventionellen Diagnostik erzielt werden.⁶⁶ Je nach Studiendesign zeigt sich bei Patienten mit ILRs eine Diagnoserate, die zwischen 32%⁶² und bis zu 78%⁶⁴ (im unselektierten Patientenkollektiv) liegt. Zusätzlich scheint durch den Einsatz von ILRs eine Verbesserung der Lebensqualität möglich zu sein.⁶³

Als Synkopenauslöser können mittels ILR in den meisten Fällen bradykarde Herzrhythmusstörungen^{8,66} – vor allem Asystolien⁶⁸⁻⁷⁰ – identifiziert werden. Abgesehen hiervon können Herzrhythmusstörungen mittels ILR ebenfalls in vielen Fällen ausgeschlossen werden.⁸ Bislang ist die Studienlage divergent, ob Patienten mit struktureller Herzerkrankung und ILR ein erhöhtes Risiko für kardiale Synkopen aufweisen.^{71,72} Auch bei Patienten mit Ionenkanalerkrankungen und Synkopen kann die ILR-Implantation hilfreich sein, um den zugrunde liegenden Pathomechanismus zu identifizieren.⁷³

Die Angabe über die Häufigkeit erneuter Synkopen nach einer ILR-Implantation variiert zwischen 34% und 88%.^{68,70,74} Dabei scheint der Anteil an Patienten mit wiederholten Synkopen mit der Dauer der Beobachtungszeit anzusteigen.⁶⁹ Ein Alter über 65 Jahre, keine vorliegende strukturelle Herzerkrankung und mindestens 3 bisherige Synkopen stellen Risikofaktoren für erneute Synkopen dar.⁷⁵

Der leitliniengetreue Einsatz von ILRs in der Synkopenagnostik findet nach einer Studie von Sciaraffia et al. bisher nur zurückhaltend statt (siehe Tabelle 2).^{4,8,76}

Tabelle 2: Einsatz von ILRs bei Synkopen unklarer Genese nach Sciaraffia et al.⁷⁶

Einsatz von ILRs	Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung	Risikopatienten	Patienten mit monatlichen Synkopen
Einsatz in < 20% der Fälle	50% (21 Zentren)	38% (16 Zentren)	52% (22 Zentren)
Einsatz in 20-49% der Fälle	33% (14 Zentren)	n.a.	21% (9 Zentren)
Einsatz in > 80% der Fälle	5% (2 Zentren)	26% (11 Zentren)	17% (7 Zentren)

n.a.: nicht angegeben; ILR: implantierbarer Ereignisrekorder

Abgesehen von Kontrolluntersuchungen in den jeweiligen Zentren ist seit einigen Jahren auch eine telemedizinische Überwachung möglich, bei der regelmäßig gespeicherte Episoden per Telefonübertragung übermittelt werden.⁷⁷

Die Nachteile, die durch die Nutzung eines ILR entstehen, umfassen die initialen Kosten, die falsche Detektionen von Arrhythmien, zum Beispiel aufgrund von *Over-* oder *Undersensing*, die Schwierigkeit SVTs und VTs zu differenzieren, die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs^{8,54} und ein mögliches Infektionsrisiko.^{8,54,69}

Abseits der Nutzung in der Synkopendiagnostik werden ILRs für die Abklärung von Palpitationen und zur Detektion von Vorhofflimmern eingesetzt.⁷⁶

1.5 Therapie von Synkopen

Die wichtigsten Informationen, um die korrekte Therapie bei Synkopen einzuleiten, sind die Kenntnis der jeweiligen Ursache und Prognose.⁴ Dabei sollte sich die Therapie immer nach dem zugrunde liegenden Pathomechanismus richten.¹⁷ Rhythmogene Synkopen sollten kausal behandelt werden (siehe Abschnitte 1.5.2 bis 1.5.4).⁷⁸ Liegen den Synkopen strukturelle Herzerkrankungen zugrunde, steht die spezifische Behandlung der Grunderkrankung im Mittelpunkt.⁴

1.5.1 Konservative Therapie

Reflexsynkopen (z.B. vasovagale Synkopen) und orthostatische Synkopen sollten primär symptomatisch behandelt werden. Wichtig ist die Aufklärung der Patienten über die Ätiologie, den Pathomechanismus⁷⁹ und die gute Prognose⁷. Darüber hinaus sollten die Patienten über Möglichkeiten der Vermeidung aufgeklärt werden. Hierzu zählen Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr,^{80,81} eine salzreiche Ernährung und die Schulung, beim Auftreten von Prodromi entsprechende Gegenmaßnahmen zu treffen.⁷⁹ Diese inkludieren bei vasovagalen Synkopen beispielsweise das Hinlegen,⁷⁹ das Anspannen der Arme⁸² und Überkreuzen der Beine.⁸³ Durch solche physikalische Maßnahmen ist bei Patienten, die Prodromi verspüren, eine signifikante Verminderung der Synkopen zu erreichen.⁸⁴ Bei orthostatischen Synkopen kann außerdem eine abdominale Kompression,⁸⁵ das Tragen von Kompressionsstrümpfen^{79,85} und Schlafen mit leicht erhöhtem Oberkörper⁸⁶ hilfreich sein.

Sollten nicht-medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen, ist bei Patienten mit orthostatischen Hypotonien des Weiteren eine medikamentöse Therapie mit Fludrocortison oder Midodrin möglich.^{1,79} Die medikamentöse Therapie bei Patienten mit vasovagalen Synkopen kann bei fehlendem Effekt nicht-medikamentöser

Maßnahmen ebenfalls mit Midodrin erfolgen.¹ Vor allem bei Reflexsynkopen wird der Effekt einer medikamentösen Therapie jedoch kontrovers diskutiert.¹⁷

PSVTs können in einigen Fällen durch vagale Manöver wie eine Karotis-Sinus-Massage, Valsalva-Manöver oder durch Trinken von kaltem Wasser terminiert werden.⁸⁷

Bei Synkopen aufgrund von strukturellen Herzerkrankungen nimmt die medikamentöse Therapie einen unterschiedlichen Stellenwert ein. So stehen zur Therapie der obstruktiven Form der HCM in erster Linie nicht-vasodilatierende β -Blocker und nachrangig Verapamil und Disopyramid zur Verfügung.⁴⁴ Treten assoziierte Herzrhythmusstörungen auf, müssen diese entsprechend therapiert werden.⁴⁴ Bei einer Aortenklappenstenose kann eine primär medikamentöse Therapie leitliniengerecht nicht empfohlen werden.⁸⁸ Allerdings sollten die Risikofaktoren für arteriosklerotische Erkrankungen reduziert werden.⁸⁸

1.5.2 Herzschrittmacherimplantation

Eine Herzschrittmacherimplantation zur Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen kommt leitliniengerecht nur dann infrage, wenn diesen nicht-reversible Ursachen zugrunde liegen.¹⁶

Bei Sinusknotendysfunktionen sollte eine Herzschrittmacherimplantation erfolgen, wenn die auftretenden Symptome eindeutig mit der Bradykardie zusammenhängen.¹⁶ Obwohl die Implantation eines Herzschrittmachers hierbei keinen lebensverlängernden Effekt zeigt, können die Symptome dadurch reduziert werden.¹⁶ Die Implantation sollte auch in Erwägung gezogen werden, wenn es lediglich wahrscheinlich ist, dass die Sinusknotendysfunktion für die Symptome verantwortlich ist.¹⁶

Im Falle eines AV-Blocks besteht eine klare Indikation zur Herzschrittmacherimplantation, wenn ein dokumentierter AV-Block III° oder AV-Block II° Typ 2 (Typ Mobitz) vorliegt.¹⁶ Auch bei einem AV-Block II° Typ 1 (Typ Wenkebach) kann die Implantation eines Herzschrittmachers einen Überlebensvorteil mit sich bringen.²⁷ Die Indikation sollte überprüft und in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient infolge des AV-Blocks über Symptome klagt.¹⁶

Schwieriger ist die Therapie von Reflexsynkopen, die mit intermittierenden Bradykardien einhergehen können, sodass eine Herzschrittmacherimplantation

notwendig sein kann.⁴⁸ Die Datenlage hierfür ist jedoch uneindeutig.⁸⁹⁻⁹² In den ESC-Leitlinien wird nahegelegt, dass die Indikation beim Auftreten von Reflexsynkopen und dokumentierten asymptomatischen Pausen von > 6 Sekunden geprüft werden kann.⁴ Weitere Faktoren, die für einen Vorteil im Sinne einer Abnahme der Synkopen bei diesen Patienten sprechen, sind ein hohes Alter, häufige Synkopen und Verletzungsfolgen. Generell sollte die Implantation eines Herzschrittmachers bei Patienten mit Reflexsynkopen allerdings als nachrangige Therapie angesehen werden.¹⁶ In bisherigen Studien beträgt bei Patienten mit ILRs der Anteil an notwendigen Herzschrittmacherimplantationen 16,5% bis 20,1%.^{11,93,94}

1.5.3 ICD-Implantation

Patienten mit Synkopen unklarer Genese und einem hohen Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden sollten einen ICD erhalten.¹⁴ Die Implantation sollte ebenfalls für Patienten mit einer HCM und hohem Risiko eines plötzlichen Herztodes in Erwägung gezogen werden.⁴⁴ Darüber hinaus ist eine ICD-Implantation bei Patienten mit geringer EF zur Prävention eines plötzlichen Herztodes¹⁷ sowie bei Patienten mit dokumentierter VT und struktureller Herzerkrankung, angeborenen Kardiomyopathien oder Ionenkanalerkrankungen indiziert.¹ Bei Patienten mit einem Long-QT-Syndrom wird die Implantation eines ICD empfohlen, sollte die β -Blocker-Therapie nicht ausreichend wirken oder es zu asystoliebedingten ventrikulären Arrhythmien kommen.¹⁶

1.5.4 Katheterablation

Patienten, bei denen die Synkopen von ventrikulären oder supraventrikulären Tachykardien ausgelöst werden, sollten medikamentös oder per Katheterablation,^{14,30} bei der gezielt intrakardial lokale Nekrosen zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen⁹⁵ induziert werden können, behandelt werden.^{17,30} Die Indikation zur Katheterablation ist bei paroxysmalen Tachykardien (AVNRT, AVRT), VTs¹ und Vorhofflattern⁴ als Ursache der Synkopen gegeben, wenn keine zusätzlich vorhandene strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Darüber hinaus kann die Katheterablation bei tachykardem Vorhofflimmern als Ursache der Synkopen erwogen werden.⁴

1.5.5 Invasive Verfahren bei strukturellen Herzerkrankungen

Eine Aortenklappenstenose, die den häufigsten Klappenfehler darstellt⁹⁶ und Synkopen verursachen kann,⁹⁷ ist nur durch einen Aortenklappenersatz definitiv zu behandeln.⁸⁸ Indiziert ist der operative oder interventionelle Ersatz bei schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose.⁸⁸ Bei therapierefraktären, rezidivierenden Synkopen aufgrund einer HCM kommen abseits der konservativen Therapie chirurgische oder ablativ Verfahren zur Septumreduktion zum Einsatz,⁴⁴ wodurch das Auftreten von Synkopen reduziert werden kann.⁴³

2 Fragestellung

Synkopen sind ein häufiges Symptom, mit dem Patienten die Rettungsstelle aufsuchen.^{6,48} Die Lebensqualität der Betroffenen ist dabei durch die Synkopen eingeschränkt.^{9,14} Trotz ausführlicher Diagnostik bleiben die Ursachen bei 18%⁴⁶ bis 47,5%^{7,98} der Patienten ungeklärt. Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben reichen diese von harmlosen bis hin zu potentiell lebensbedrohlichen Ursachen.⁴

Berecki-Gisolf *et al.* versuchten 2013 literaturbasiert Risikofaktoren für das Vorhandensein von kardialen Synkopen zu formulieren. Hierfür wurden 7 Studien mit insgesamt 2388 Patienten analysiert.⁹⁹ Als signifikante Risikofaktoren für Synkopen kardialer Genese konnten sie ein Alter über 60 Jahre, ein männliches Geschlecht, eine strukturelle Herzerkrankung und mindestens 3 Synkopen in der Vorgeschichte sowie Synkopen, die im Liegen oder unter Belastung auftreten, herausarbeiten.⁹⁹ Auch Palpitationen,¹⁰⁰ EKG-Abnormalitäten^{100,101} und eine Herzinsuffizienz¹⁰¹ wurden bereits als Risikofaktoren für kardiale Synkopen beschrieben. Gemäß den ESC-Leitlinien sind ein plötzlicher Herztod in der Familie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen weitere klinische Hinweise auf eine kardiale Genese.⁴ Ein Alter unter 40 Jahre, lange Prodromi, Übelkeit, Schweißausbrüche und verschwommenes Sehen vor den Synkopen sprechen hingegen für nicht-kardiale Ursachen.⁹⁹ Die Differenzierung der Ursache von Synkopen ist für die weitere Therapie und Prognose der betroffenen Patienten entscheidend.⁴

Lediglich zwei Studien^{11,93} wurden bisher veröffentlicht, die bei Patienten mit ILR aufgrund von Synkopen unklarer Genese Prädiktoren für eine später notwendige Herzschrittmacherimplantation identifiziert haben. In einer Studie von Palmisano *et al.*¹¹ wurden 2013 drei Risikofaktoren ermittelt: ein Alter über 75 Jahre, eine Verletzungsfolge bei aufgetretener Synkope und das vorherige Auftreten von Bradykardien im 24-Stunden-EKG.¹¹ Ahmed *et al.*⁹³ beschrieben 2015 Verletzungsfolgen von Synkopen und ein weibliches Geschlecht als Risikofaktoren für eine Herzschrittmacherimplantation.⁹³

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Mortalität, Synkopenrate und Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit kardialen Synkopen signifikant erhöht sind.^{7,10,102} Diese Studien legen die klinische Relevanz nahe, Patienten mit kardialen Synkopen beispielsweise durch den Einsatz von ILRs zu identifizieren und

entsprechend zu therapieren.⁶¹⁻⁶⁵ Jedoch ist bislang wenig darüber bekannt, welche Patientencharakteristika Prädiktoren für eine Herzschrittmacherimplantation darstellen.

Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben variiert der diagnostische Wert von ILRs in bisher veröffentlichten Studien deutlich.^{64,66,69} Die Angabe der Diagnoserate mittels ILRs bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese liegt zwischen 32%⁶² und 42%⁶³.

Im Fokus dieser Arbeit steht folgende Hauptfragestellung:

Welche Charakteristika von Patienten mit einem ILR aufgrund von Synkopen unklarer Genese sind Prädiktoren für eine notwendige Herzschrittmacherimplantation?

Darüber hinaus sollen folgende sekundäre Fragen beantwortet werden:

Bei welchem Anteil an Patienten mit Synkopen unklarer Genese kann durch den Einsatz eines ILR eine rhythmogene Ursache der Synkopen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden?

Wie hoch ist der Anteil an durch ILRs korrekt detektierten Episoden?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.

Alle eingeschlossenen Patienten litten an Synkopen oder Präsynkopen unklarer Genese. Eine rhythmogene Ursache der Synkopen wurde bei allen Patienten in Betracht gezogen, sodass ihnen zwischen Februar 2009 und August 2014 ein ILR implantiert wurde. Der nachverfolgte Zeitraum erstreckt sich vom jeweiligen ersten Klinikkontakt bis zur Explantation des ILR, längstens jedoch bis zum 20. Oktober 2014.

Patienten, bei denen vor der Implantation des ILR weder Synkopen noch Präsynkopen auftraten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen nach der Implantation des ILR keine Nachsorge in der Funktionsambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum stattfand. Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Synkope oder Präsynkope unklarer Genese	
Implantation eines implantierbaren Ereignisrekorders zwischen dem 01.02.2009 und 31.08.2014	
Mindestens eine Nachsorge in der Funktionsdiagnostik der Charité – Universitätsmedizin Berlin	Keine vorhandenen Nachsorgeberichte

3.1.1 ILR-Implantation

Es wurden ILRs von den Firmen Medtronic, Biotronik und St. Jude Medical verwendet. Folgende Modelle kamen zur Anwendung: Reveal DX 9528 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Reveal XT 9529 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Confirm St. Jude Monitor (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und Biomonitor (Biotronik, Berlin, Deutschland). Die automatische Vorhofflimmerdetektion wurde in allen Reveal XT, Confirm St. Jude Monitor und Biomonitor Geräten aktiviert.

Die Implantation des ILR erfolgte subkutan, linkspektoral unter optimaler Signalanpassung. Während des Eingriffs wurden eine bedarfsabhängige Sedierung der

Patienten mit Midazolam und Propofol sowie eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefazolin durchgeführt.

3.1.2 Nachsorge der Patienten

Die Nachsorge der Patienten fand erstmals 6 Wochen nach der ILR-Implantation in der Funktionsambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum und anschließend, bei Beschwerdefreiheit, alle 4 Monate statt. Beim Auftreten von Symptomen, speziell bei Präsynkopen oder Synkopen, war die sofortige Vorstellung und Nachsorge möglich und erwünscht. Die Nachsorge wurde von Fachärzten für Kardiologie durchgeführt.

3.1.3 Indikation für eine Katheterablation, Herzschrittmacher- und ICD-Implantation

Die Indikation für die Implantation eines Herzschrittmachers, eines ICD-Device oder für eine Katheterablation wurde leitliniengerecht^{4,16} gestellt. Auf die jeweiligen Indikationen wurde bereits in den Abschnitten 1.5.2 bis 1.5.4 eingegangen.

Bei Patienten mit erneuten Synkopen, symptomatischen Herzrhythmusstörungen oder asymptomatischen, aber klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen wurde die Indikation für eine Implantation eines Herzschrittmachers oder ICD unter Einbeziehung folgender Parameter sorgfältig abgewogen:

- Symptomatik des Patienten
- Frequenz und Dauer der Bradykardien bzw. Asystolien
- Frequenz und Dauer der Tachykardie
- Alter des Patienten
- Zeitpunkt der Asystolie, Bradykardie oder Tachykardie

Eine Herzschrittmacherimplantation wurde durchgeführt bei:^{4,16}

- Patienten mit Symptomen, die eindeutig von einer im ILR dokumentierten Bradykardie verursacht wurden. Unter diese Symptome fallen Synkopen, Präsynkopen, Schwindel, Angina Pectoris und Dyspnoe.
- Patienten mit dokumentierten Bradykardien während einer Reflexsynkope und einem Sinusarrest oder AV-Block von mehr als 6 Sekunden.
- Patienten mit relevanten, aber asymptomatischen Bradykardien, die vom ILR dokumentiert wurden;

Diese waren definiert als:

- ein Sinusarrest von mindestens 3 Sekunden, außer bei jungen, sportlichen Patienten, während des Schlafes oder bei Patienten mit bradykardisierender Medikation
- AV-Block II° Typ 2 (Typ Mobitz) oder AV-Block III°
- tagsüber auftretendes Vorhofflimmern mit einer langsamen ventrikulären Überleitung und intermittierenden Pausen von mindestens 3 Sekunden ohne eine reversible Ursache

Bradyarrhythmische Events wurden definiert als Pausen von mehr als 3 Sekunden oder eine Herzfrequenz unter 40 bpm. Ventrikuläre Tachykardien wurden definiert als eine Ventrikelfrequenz über 170 bpm.

Eine ICD-Implantation erfolgte leitliniengerecht bei:^{4,16}

- Patienten mit dokumentierter VT im ILR und einer strukturellen Herzerkrankung
- Patienten mit dokumentierter VT im ILR und einer Ionenkanalerkrankung

Die leitliniengerechte Katheterablation erfolgte bei:⁴

- Patienten mit symptomatischen, im ILR dokumentierten SVTs, hierzu zählten AVNRTs, AVRTs und Vorhofflattern
- Patienten mit symptomatischem, im ILR dokumentiertem Vorhofflimmern

3.1.4 Endpunkte der Studie

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Implantation eines Herzschrittmachers definiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren Re-Synkopen, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, Vorhofflattern, AVNRTs, AVRTs, VTs, die Implantation eines ICD sowie die Explantation des ILR. Bei Implantation eines ICD oder Herzschrittmachers erfolgte zeitgleich die Explantation des ILR.

Patienten, bei denen keine Indikation für eine ICD- oder Herzschrittmacherimplantation bestand, wurden bis zum Ende der Batterielaufzeit bzw. bis zur Explantation des ILR nachverfolgt. Nach einer Ablation von detektierten supraventrikulären Tachykardien, Vorhofflimmern oder Vorhofflattern erfolgte die anschließende Nachsorge weiterhin im Abstand von 4 Monaten.

Es wurden alle vorliegenden Daten der eingeschlossenen Patienten bis zum 20. Oktober 2014 ausgewertet.

3.2 Erstellen der Datenmatrix

Zu Beginn der Arbeit wurde mittels IBM SPSS Statistic Data Editor 22 eine Datenmatrix erstellt. Die Datenmatrix enthielt insgesamt 310 Variablen, die sich in folgende Kategorien einteilen ließen:

- Patientenidentifikation
- Kardiologische Vorerkrankungen
- Allgemeine Vorerkrankungen
- Laborparameter
- Durchgeführte Untersuchungen
- Echokardiographische Befunde
- EKG-Parameter
- Medikamentenanamnese
- Familienanamnese
- Synkopen und Symptome vor der ILR-Implantation
- Implantationsdaten des ILR
- Synkopen und Symptome nach der ILR-Implantation
- Aufgetretene, dokumentierte Herzrhythmusstörungen
- Analyse der vorliegenden Episoden
- Interventionsdaten
 - Herzschrittmacherimplantation
 - ICD-Implantation
 - Katheterablation
- Explantationsdaten des ILR

3.3 Erheben der Datenbasis

Die Datenextraktion erfolgte aus dem Dokumentationssystem der Charité – Universitätsmedizin Berlin (SAP SE).

Für die Erhebung der Datenbasis wurden folgende Informationsquellen herangezogen: Arztbriefe, Echokardiographiebefunde, Herzkatheterbefunde, EPU-Befunde, Implantationsberichte von ILRs und Herzschrittmachern und Nachsorgeberichte aus dem Dokumentationssystem der Charité – Universitätsmedizin Berlin (SAP SE). Bei einer Behandlung vor Oktober 2010 standen zusätzlich die Berichte aus dem früheren

Dokumentationssystem der Kardiologie (HeartWare) zur Verfügung. Hieraus wurden alle vorhandenen, relevanten Informationen manuell in die Datenmatrix eingegeben.

3.3.1 Definition von Parametern

Systolische Herzinsuffizienz

Sofern nicht in den Diagnosen aufgeführt wurde für eine systolische Herzinsuffizienz eine linksventrikuläre EF < 55% angenommen.

Strukturelle Herzerkrankung

Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung wurde in der Analyse aus mehreren Parametern hergeleitet. Das Vorliegen mindestens einer der unten genannten Diagnosen wurde gleichzeitig als Vorhandensein einer strukturellen Herzerkrankung gewertet:

- KHK
- Klappenvitium \geq Grad II
- Kardiomyopathie
- Septumhypertrophie \geq 14 mm
- EF < 55%
- Beteiligung des Herzens bei M. Fabry

Supraventrikuläre Tachykardien

Unter supraventrikulären Tachykardien wurden das Auftreten von AVNRTs, AVRTs und atrialen Tachykardien (AT) zusammengefasst. Das Auftreten einer Sinustachykardie, Vorhofflimmern und Vorhofflattern wurde als separate Kategorie geführt.

Metabolisches Syndrom

Für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms wurden folgende Erkrankungen berücksichtigt:

- Hyperlipidämie
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ II
- Adipositas (BMI > 30 kg/m²)

Beim Vorliegen von mindestens drei der oben genannten Erkrankungen wurden die Kriterien für ein metabolisches Syndrom als erfüllt definiert.

Alter

Als Alter wurde das Alter des Patienten (in Jahren) am jeweiligen Implantationsdatum des ILR angegeben.

Gestellte Diagnose

Die Dokumentation von Herzrhythmusstörungen, die zur Synkope führten sowie der Ausschluss von Herzrhythmusstörungen als Ursache der Synkopen wurden als gestellte Diagnose gewertet.

3.3.2 Nachsorgeberichte

In der kardiologischen Funktionsambulanz der Charité Campus Virchow-Klinikum ist bei Patienten mit ILRs in der Regel eine Nachsorge im Abstand von 4 Monaten üblich. Die hierdurch vorhandenen ausgedruckten Episoden wurden für die vorliegende retrospektive Auswertung verwendet.

Von Patienten, bei denen keine EKG-Episoden verfügbar waren, wurden am 28.07.2014 und 01.08.2014 die Nachsorgeberichte von 2010-2012 im Altarchiv bestellt. Nachsorgeberichte aus den Jahren 2013 und 2014 wurden aus dem Archiv der kardiologischen Funktionsdiagnostik bezogen.

3.3.3 Episodenauswertung

Die Ermittlung der gesamten Episodenanzahl bei implantierten Reveal XT oder Reveal DX (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) erfolgte über unterschiedliche Wege. Bei einem Teil der Patienten lagen Informationen über den Episodenzähler, der alle registrierten Episoden anzeigt, vor, sodass die gespeicherten Episoden nach Kategorien sortiert genau angegeben werden konnten (siehe Abbildung 2). Waren diese Informationen nicht vorhanden, aber die letzte gespeicherte Episode bekannt, konnte durch die fortlaufende Nummerierung auf die Gesamtzahl der gespeicherten Episoden geschlossen werden. Bei vorliegenden Quick-Look-Berichten, die eine Übersicht über die seit der letzten Abfrage registrierten Episoden liefern sowie Episodenlisten (siehe Abbildung 3) konnte ein Teil der Episoden den jeweiligen Kategorien zugeordnet werden. Die übrigen Episoden wurden als nicht näher klassifizierbar gewertet. Bei Patienten mit einem Biomonitor (Biotronik, Berlin, Deutschland) oder Confirm St. Jude Monitor (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) lagen keine fortlaufenden Episodenzähler vor, sodass die gesamte Episodenanzahl nur dann ermittelt werden konnte, wenn von sämtlichen Nachsorgeberichten entsprechende Ausdrucke vorlagen.

Die Episoden wurden einzeln analysiert. Für jede Episodenklassifikation wurden entsprechend die gesamte gespeicherte Episodenanzahl, die Episoden mit EKG-Ausdrucken und die korrekt klassifizierten Episoden ermittelt. Falls die Episoden vom ILR falsch klassifiziert wurden, wurde der wahrscheinliche Grund hierfür angegeben. Bei fraglicher Episodenauswertung wurde ein Facharzt für Kardiologie hinzugezogen.

Episodenzähler			Seite 1
	Vorherige Sitzung	Letzte Sitzung	Gesamtlaufzeit
	01-Mär-2013 bis	02-Sep-2013 bis	Gesamt
	02-Sep-2013	13-Jun-2014	(Seit 14-Okt-2010)
	6 Monate	9 Monate	44 Monate

Episodenzähler			
Symptome	0	0	3
FVT	14	10 ↓	45
VT	1	3 ↑	10
Asystolie	158	141 ↓	4,938
Brady	7	4 ↓	22

Abbildung 2: Episodenzähler eines Reveal DX (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

FVT: schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmie; VT: ventrikuläre Tachykardie; Brady: Bradykardie

Episodenliste							Seite 1
Liste der Arrhythmieepisoden: 02-Sep-2013 10:18:16 bis 13-Jun-2014 09:56:49							
Alle erfassten Episoden.							
ID#	Art	Datum	Uhrzeit hh:mm	Dauer hh:mm:ss	Max. V. Frequenz	Mittl. V. Frequenz	
5018	Asystol.	12-Jun-2014	02:19	:05		240 min ⁻¹ (250 ms)	
5017	Asystol.	09-Jun-2014	04:20	:09		130 min ⁻¹ (460 ms)	
5016	Asystol.	05-Jun-2014	02:26	:04		286 min ⁻¹ (210 ms)	
5015	Asystol.	05-Jun-2014	00:14	:03		176 min ⁻¹ (340 ms)	
5014	Asystol.	04-Jun-2014	01:55	:03		88 min ⁻¹ (680 ms)	
5013	FVT	03-Jun-2014	22:38	:03:32	286 min ⁻¹ (210 ms)	261 min ⁻¹ (230 ms)	
5012	Asystol.	27-Mai-2014	22:41	:03		105 min ⁻¹ (570 ms)	
5011	Asystol.	27-Mai-2014	00:39	:05		82 min ⁻¹ (730 ms)	
5010	Asystol.	22-Mai-2014	23:52	:05		75 min ⁻¹ (800 ms)	
5009	VT	18-Mai-2014	09:07	:03:55	222 min ⁻¹ (270 ms)	207 min ⁻¹ (290 ms)	
5008	Asystol.	13-Mai-2014	06:09	:03		94 min ⁻¹ (640 ms)	
5007	Asystol.	11-Mai-2014	02:47	:10:01		85 min ⁻¹ (710 ms)	
5006	Asystol.	02-Mai-2014	21:54	:04		146 min ⁻¹ (410 ms)	
5005	Asystol.	29-Apr-2014	01:26	:45		261 min ⁻¹ (230 ms)	
5004	Asystol.	29-Apr-2014	01:18	:04		286 min ⁻¹ (210 ms)	
5003	Asystol.	26-Apr-2014	04:10	:03		231 min ⁻¹ (260 ms)	

Abbildung 3: Episodenliste eines Reveal DX (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

Asystol.: Asystolie; FVT: schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmie; VT: ventrikuläre Tachykardie

3.3.4 Episodenklassifikation

Bereits vor Beginn der Datenerhebung wurden Herzrhythmusstörungen definiert, die häufig für Synkopen verantwortlich sind und diese separat analysiert.⁴

Dabei handelt es sich um das Auftreten von:

- SVT
- VT
- Bradykardes Vorhofflimmern
 - Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
- Sinusarrest
 - Präautomatische Pause
- AV-Block II°
- AV-Block III°

Für diese Episoden wurden jeweils die Häufigkeit, das erstmalige Auftreten, die maximale Dauer sowie Symptomatik (z.B. Prodromi oder aufgetretene Synkopen) der Patienten analysiert. Die Daten hierfür stammten aus den Nachsorgeberichten der Funktionsdiagnostik sowie aus den vorliegenden Episoden. Falls weder aus Nachsorgeberichten noch aus den Episoden mit EKG-Streifen ein Datum des erstmaligen Auftretens der Herzrhythmusstörung hervorging, wurde annäherungsweise das Datum der Nachsorge verwendet. Wenn keine Episodendauer angegeben wurde, erfolgte die manuelle Ausmessung. Die Dauer wurde auf Zehntelsekunden genau angegeben.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistic Data Editor 22 durchgeführt. Um die Frage nach prädiktiven Faktoren für eine Herzschrittmacherimplantation zu beantworten, wurde das Kollektiv in zwei Gruppen (Herzschrittmacherimplantation versus keine Herzschrittmacherimplantation) unterteilt.

Aufgrund der kleinen Fallzahl des Patientenkollektivs mit Herzschrittmacherimplantation ($n < 25$) erfolgt der Vergleich kategorialer Variablen mittels Exaktem-Test-nach-Fischer und die Testung stetiger Variablen ausschließlich mit dem nicht-parametrischen Man-Whitney-U-Test. Durch den alleinigen Gebrauch nicht-parametrischer Tests konnte auf die Testung der Normalverteilung verzichtet werden. Bei signifikanten Ergebnissen

in den Voranalysen wurden die Parameter in einer univariaten Analyse getestet. Hierbei erfolgte die Adjustierung nach Alter und Geschlecht. Parameter, die in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz aufwiesen, wurden in die multivariate Analyse mit eingeschlossen. Fehlende Werte wurden aus den statistischen Untersuchungen ausgeschlossen.

Alle Signifikanzwerte wurden zweiseitig getestet. Unter Einbeziehung der Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle durchgeführten Berechnungen eine statistische Signifikanz von $p < 0,05$ angenommen.

3.5 Graphische Darstellung

Tabellen, Texte und Grafiken wurden mit Microsoft Office 2007 unter Einbeziehung der Programme Microsoft Office Word 2007, Microsoft Office Excel 2007 und Microsoft Office PowerPoint 2007 erstellt. Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels SPSS Statistic Data Editor 22 erstellt.

Stetige Variablen werden in Tabellen wie folgt dargestellt:

Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite)

Kategoriale Variablen werden in Tabellen wie folgt dargestellt:

n (%)

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse werden mit Odds Ratio (OR), 95% Konfidenzintervall (CI) und Signifikanzniveau (p) angegeben.

3.6 Ethische Aspekte

Die Durchführung der retrospektiven Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt (Nummer des Ethikantrags: EA1/234/14).

Im Rahmen des Behandlungsvertrages mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin stimmten die Patienten schriftlich einer Weiterverwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke zu. Die Grundsätze der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur guten wissenschaftlichen Praxis wurden zu jeder Zeit eingehalten.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Während des nachverfolgten Zeitraums vom 01. Februar 2009 bis zum 20. Oktober 2014 wurden an der Charité Campus Virchow–Klinikum 114 Patienten mit implantiertem ILR aufgrund von Synkopen oder Präsynkopen betreut. 8 Patienten wurden aufgrund einer fehlenden Nachsorge ausgeschlossen.

Insgesamt konnten 106 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 56 Patienten (52,8%) waren weiblich, 50 männlich (47,2%). Das mittlere Alter betrug 59 Jahre, die Altersspanne reichte von 21 bis 89 Jahre. Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika des Studienkollektivs

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
männlich, n (%)	50 (47,2)	10 (45,5)	40 (47,6)	1
weiblich, n (%)	56 (52,8)	12 (54,5)	44 (52,4)	1
Größe [cm], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	170,13 ± 8,63 (152-200)	170,64 ± 8,56 (158-190)	170,00 ± 8,70 (152-200)	0,734
Größe ♂ [cm], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	175,06 ± 8,58 (156-200)	175,60 ± 9,13 (158-190)	174,93 ± 8,56 (156-200)	0,658
Größe ♀ [cm], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	165,73 ± 5,90 (152-184)	166,50 ± 5,54 (158-176)	165,52 ± 6,04 (152-184)	0,581
BMI > 30 kg/m ² , n (%)	22 (20,8)	11 (50,0)	11 (13,1)	< 0,001
BMI [kg/m ²], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	26,39 ± 5,20 (17,3-42,1)	30,03 ± 5,21 (22,4-40,5)	25,43 ± 4,78 (17,3-42,1)	< 0,001
BMI ♂ [kg/m ²], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	28,03 ± 5,23 (19,5-42,1)	30,66 ± 4,87 (22,4-37,7)	27,37 ± 5,17 (19,5-42,1)	0,056
BMI ♀ [kg/m ²], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	24,92 ± 4,75 (17,3-40,5)	29,51 ± 5,63 (23,1-40,5)	23,67 ± 3,64 (17,3-34,1)	0,001
Alter [Jahre], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	59,12 ± 17,49 (21-89)	62,18 ± 12,68 (32-76)	58,32 ± 18,52 (21-89)	0,588

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index

Alle Patienten erhielten zwischen Februar 2009 und August 2014 einen ILR. 47 Patienten (44,3%) erhielten einen Reveal DX 9528 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), 44 Patienten (41,5%) einen Reveal XT 9529 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), 5 Patienten (4,7%) einen Confirm St. Jude Monitor (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und 10 Patienten (9,4%) einen Biomonitor (Biotronik, Berlin, Deutschland).

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $19,8 \pm 15,4$ (0,1-58,8) Monate. Bei einem Patienten erfolgte die Explantation des ILR aufgrund einer Infektion der Aggregattasche, bei 2 weiteren Patienten musste eine frühzeitige Explantation erfolgen, da eine Infektion nicht sicher auszuschließen war. Bei 2 Patienten erfolgte diese auf eigenen Wunsch, da sie sich durch den ILR gestört fühlten.

4.1.1 Prävalenz von Synkopen

100 Patienten (94,3%) litten vor der Implantation des ILR an Synkopen. Insgesamt traten bei 43 Patienten (40,6%) vor der Implantation des ILR Präsynkopen auf, 6 Patienten (5,7%) beklagten zuvor lediglich Präsynkopen. 46 Patienten (43,2%) erlitten während einer Synkope einen Sturz. Eine positive Familienanamnese für das Auftreten von Synkopen war bei 13 Patienten (12,3%) bekannt. Die Häufigkeitsverteilung der Synkopen ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Angaben des Patientenkollektivs zu Synkopen und Prodromi vor der ILR-Implantation

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
Präsynkopen, n (%)	43 (40,6)	9 (40,9)	34 (40,5)	1
Synkopen, n (%)	100 (94,3)	20 (90,9)	80 (95,2)	0,602
keine Synkope, n (%)	6 (5,7)	2 (9,1)	4 (4,8)	0,809
1 Synkope, n (%)	17 (16,0)	2 (9,1)	15 (17,9)	0,809
2-3 Synkopen, n (%)	28 (26,4)	6 (27,3)	22 (26,2)	0,809
4-5 Synkopen, n (%)	15 (14,2)	3 (13,6)	12 (14,3)	0,809
> 5 Synkopen, n (%)	40 (37,7)	9 (40,9)	31 (36,9)	0,809
Synkopen mit Sturzfolge, n (%)	46 (56,8)	8 (50,0)	38 (58,5)	0,583
Fam. Synkopen, n (%)	13 (15,7)	2 (11,1)	11 (16,9)	0,724
Prodromi, n (%)	64 (64,0)	13 (61,9)	51 (64,6)	0,804
Schwindel, n (%)	39 (39,0)	9 (42,9)	30 (38,0)	0,802
Übelkeit, n (%)	14 (14,0)	3 (14,3)	11 (13,9)	1
Sehstörung, n (%)	11 (11,0)	3 (14,3)	8 (10,1)	0,695
Schwitzen, n (%)	13 (13,0)	1 (4,8)	12 (15,2)	0,290
Palpitation, n (%)	19 (19,0)	3 (14,3)	16 (20,3)	0,756
Erbrechen, n (%)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ILR: implantierbarer Ereignisrekorder; Fam.: familiär

Insgesamt 64 Patienten (64,0%) gaben vor den Synkopen Prodromi an. Die häufigsten Prodromi umfassten Schwindelgefühl bei 39 Patienten (39,0%), Palpitationen bei 19 (19,0%) und Übelkeit bei 14 Patienten (14,0%).

4.1.2 Voruntersuchungen und Vorerkrankungen

Von allen Patienten lag das Ergebnis einer klinischen Untersuchung und einer echokardiographischen Untersuchung des Herzens vor. Weitere häufig durchgeführte Untersuchungen waren eine Koronarangiographie (85,5%), ein Langzeit-EKG (78,3%), eine elektrophysiologische Untersuchung (35,8%), eine Ergometrie (32,1%) und eine Stress-Echokardiographie (9,4%) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Klinische Voruntersuchungen des Patientenkollektivs

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
Klin. Untersuchung, n (%)	106 (100)	22 (100)	84 (100)	1
LZ-EKG, n (%)	83 (78,3)	17 (81,0)	66 (80,5)	1
Echokardiographie, n (%)	106 (100)	22 (100)	84 (100)	1
Stress-Echokardiographie, n (%)	10 (9,6)	3 (14,3)	7 (8,4)	0,418
Ergometrie, n (%)	34 (32,1)	7 (33,3)	27 (32,5)	1
Koronarangiographie, n (%)	91 (85,8)	21 (100)	70 (83,3)	0,067
EPU, n (%)	38 (35,8)	9 (42,9)	29 (34,9)	0,613

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; LZ-EKG: Langzeit-Elektrokardiographie; klin.: klinisch; EPU: elektrophysiologische Untersuchung

Eine Übersicht über Vorerkrankungen und Medikation der Patienten findet sich in Tabelle 7. Bekannte kardiale Vorerkrankungen beinhalteten bei 67 Patienten (63,8%) einen arteriellen Hypertonus. 26 Patienten (28,3%) hatten eine koronare Herzkrankheit, bei 29 Patienten (27,6%) war ein paroxysmales, permanentes oder persistierendes Vorhofflimmern bekannt und 18 Patienten (17,1%) litten an einer Herzinsuffizienz.

Des Weiteren wiesen 19 Patienten (17,9%) einen Diabetes mellitus Typ II auf. Unter Berücksichtigung der einzelnen Vorerkrankungen (siehe Tabelle 7) konnte bei 27 Patienten (25,4%) ein metabolisches Syndrom angenommen werden.

Tabelle 7: Vorerkrankungen und Medikation des Patientenkollektivs

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
<i>Vorerkrankungen</i>				
arterieller Hypertonus, n (%)	67 (63,8)	19 (86,4)	48 (57,8)	0,013
Herzinsuffizienz, n(%)	18 (17,1)	3 (13,6)	15 (18,1)	0,759
VHFli, n (%)	29 (27,4)	10 (45,5)	19 (22,9)	0,058
KHK, n (%)	26 (28,3)	7 (31,8)	19 (27,1)	0,787
Kardiomyopathie, n (%)	7 (6,6)	1 (4,5)	6 (7,1)	1
EF normal, n (%)	88 (83,0)	17 (77,3)	71 (84,5)	0,523
EF leicht eingeschränkt, n (%)	14 (13,2)	4 (18,2)	10 (11,9)	0,482
EF moderat eingeschränkt, n (%)	4 (3,8)	1 (4,5)	3 (3,6)	1
EF stark eingeschränkt, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Septumdicke [mm], $M \pm SD$ (Range)	12,17 \pm 4,10 (6-32)	12,10 \pm 1,83 (9-15)	12,20 \pm 4,53 (6-32)	0,321
LV-EF [%], $M \pm SD$ (Range)	57,60 \pm 6,45 (35-72)	56,59 \pm 6,05 (40-65)	57,87 \pm 6,55 (35-72)	0,544
strukt. Herzerkrankung, n (%)	41 (38,7)	9 (40,9)	32 (38,1)	0,811
Klappenvitium \geq Grad II, n (%)	14 (14,4)	3 (14,3)	11 (14,5)	1
Long-QT-Syndrom, n (%)	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (3,6)	1
Brugada Syndrom, n (%)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (2,4)	1
LV-Hypertrophie, n (%)	47 (44,3)	13 (59,1)	34 (46,6)	0,339
TIA/Schlaganfall, n (%)	15 (14,2)	3 (13,6)	12 (14,3)	1
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	19 (17,9)	5 (22,7)	14 (16,7)	0,538
Hyperlipidämie, n (%)	50 (47,6)	14 (63,6)	36 (43,4)	0,100
metabolisches Syndrom, n (%)	27 (25,5)	10 (45,5)	17 (20,2)	0,026
Fam. PHT, n (%)	12 (13,6)	1 (5,6)	11 (15,7)	0,446
<i>Medikamentenanamnese</i>				
β -Blocker, n (%)	58 (54,7)	16 (72,7)	42 (50,0)	0,091
ACE-Hemmer, n (%)	36 (34)	7 (31,8)	29 (34,5)	1
Digitalis, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	1
Aldosteronantagonisten, n (%)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (2,4)	1
Klasse-III-AA, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,2)	1
Kalziumantagonisten, n (%)	23 (21,7)	8 (36,4)	15 (17,9)	0,081
Klasse-I-AA, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Diuretika, n (%)	33 (31,1)	10 (45,5)	23 (27,4)	0,124
AT1-Rezeptorantagonist, n (%)	31 (29,2)	11 (50,0)	20 (23,8)	0,033

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VHFli: Vorhofflimmern; KHK: koronare Herzkrankheit; EF: Ejektionsfraktion; LV: linksventrikulär; strukt.: strukturell; TIA: transiente ischämische Attacke; AA: Antiarrhythmika; Fam.: familiär; PHT: plötzlicher Herztod; AT1: Angiotensin-1

Im Aufnahme-EKG zeigten 5 Patienten (4,8%) einen kompletten und 3 Patienten (2,9%) einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Ein linksanteriorer Hemiblock (LAH) oder kompletter Linksschenkelblock (LSB) war bei 10 Patienten (9,6%) bekannt. Bei 11 Patienten (10,6%) ließ sich ein AV-Block I° nachweisen (siehe Tabelle 8).

Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen, Laborparameter sowie EKG-Parameter finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Labor- und EKG-Parameter des Patientenkollektivs

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
<i>Laborparameter</i>				
Kreatinin [mg/dl], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	1,00 ± 0,72 (0,54-7,54)	1,07 ± 0,49 (0,64-2,41)	0,99 ± 0,77 (0,54-7,54)	0,357
GFR [ml/min], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	77,58 ± 22,18 (6,84-133,68)	71,46 ± 26,81 (23,95-133,68)	79,18 ± 20,69 (6,84-133,01)	0,134
GFR moderat eingeschränkt < 60 ml/min, n (%)	21 (19,8)	10 (45,5)	11 (13,1)	0,002
GFR stark eingeschränkt < 30 ml/min, n (%)	3 (2,8)	2 (9,1)	1 (1,2)	0,109
Hb [g/dl], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	13,70 ± 1,31 (9,2-17,5)	13,60 ± 1,28 (11,3-15,7)	13,73 ± 1,32 (9,2-17,5)	0,562
TSH [mU/l], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	1,49 ± 1,03 (0,01-6,52)	1,82 ± 1,41 (0,57-6,52)	1,41 ± 0,92 (0,01-4,64)	0,240
Kalium [mmol/l], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	4,045 ± 0,37 (3,1-5,9)	4,047 ± 0,31 (3,4-4,6)	4,045 ± 0,38 (3,1-5,9)	0,669
<i>EKG-Parameter</i>				
RSB (komplett und inkomplett), n (%)	8 (7,7)	5 (23,8)	3 (3,6)	0,008
inkompletter RSB, n (%)	3 (2,9)	1 (4,8)	2 (2,4)	0,495
kompletter RSB, n (%)	5 (4,8)	4 (19,0)	1 (1,2)	0,006
LAH, n (%)	4 (3,8)	0 (0,0)	4 (4,8)	0,580
LSB, n (%)	6 (5,8)	1 (4,8)	5 (6,0)	1
AV-Block I°, n (%)	11 (10,4)	2 (9,5)	9 (10,8)	1
PQ-Zeit [ms], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	164,47 ± 30,28 (120-268)	169,33 ± 29,53 (124-252)	163,32 ± 30,53 (120-268)	0,322
QRS-Dauer [ms], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	95,92 ± 20,697 (60-186)	100,68 ± 18,46 (76-146)	94,80 ± 21,14 (60-186)	0,082
QT-Zeit [ms], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	402,11 ± 37,73 (304-510)	411,78 ± 34,14 (336-466)	399,76 ± 38,40 (304-510)	0,158
QTc-Zeit [ms], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	423,54 ± 43,81 (98-570)	432,32 ± 25,16 (380-487)	421,48 ± 47,02 (98-570)	0,144
Herzfrequenz [bpm], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	70,70 ± 15,24 (38-118)	70,52 ± 14,71 (52-118)	70,747 ± 15,46 (38-118)	0,843
RR (sys.) [mmHg], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	122,88 ± 17,07 (80-170)	126,19 ± 17,99 (80-162)	122,048 ± 16,84 (90-170)	0,137
RR (dia.) [mmHg], <i>M</i> ± <i>SD</i> (Range)	73,47 ± 10,64 (50-100)	77,24 ± 13,74 (55-100)	72,52 ± 9,57 (50-95)	0,121

SM: Herzschrittmacher; **Pat.:** Patienten; **M:** Mittelwert; **SD:** Standardabweichung;
GFR: glomeruläre Filtrationsrate; **RSB:** Rechtsschenkelblock; **LAH:** linksanteriorer Hemiblock;
LSB: Linksschenkelblock; **sys.:** systolisch; **dia.:** diastolisch

4.2 Ausgewertete Episoden

Von 103 Patienten lagen Episoden mit zugehörigem EKG-Ausdruck vor. Abseits der Episoden aus gesammelten Nachsorgen wurden 22 Nachsorgeberichte von 14 Patienten aus den Jahren 2013 und 2014 im eigenen Archiv der kardiologischen

Funktionsdiagnostik erwartet. Hiervon ließen sich 14 Nachsorgeberichte mit entsprechenden Ausdrucken von 10 Patienten verwerten. Im Altarchiv wurden insgesamt 58 Nachsorgeberichte von 26 Patienten angefordert, von denen 29 Nachsorgeberichte von 19 Patienten zur Verfügung gestellt werden konnten.

Die Gesamtzahl der Episoden konnte bei 53 Patienten eruiert werden. Von der Implantation bis zum Ende des Beobachtungszeitraums sind bei diesen 53 Patienten insgesamt 144.817 Episoden von den ILRs erfasst worden (2732,4 Episoden pro Patient).

Vom gesamten Patientenkollektiv lagen 1121 Episoden mit den zugehörigen EKG-Streifen vor und konnten somit im Hinblick auf die korrekte Detektion ausgewertet werden (10,9 Episoden pro Patient). Von diesen 1121 Episoden wurden 255 (22,7%) korrekt durch die ILRs detektiert. Tabelle 9 bietet eine Übersicht über die aufgetretenen Ereignisse und die Häufigkeiten der Detektion sowie der korrekten Einordnung durch die ILRs. Während Tachykardien am häufigsten korrekt detektiert wurden, waren Episoden mit vermeintlicher Asystolie am häufigsten mit zugehörigem EKG-Streifen vorhanden.

Tabelle 9: Anzahl der Episoden mit zugehörigem EKG und Anteil korrekt detektierter Episoden

Kategorie	Episoden mit EKG-Ausdruck	korrekt detektierte Episoden	korrekt detektierten Episoden [%]
Symptom	105	35	33,3
FVT	29	0	0
VT	118	3	2,5
Asystolie	331	38	11,5
Bradykardie	195	121	62,1
AT	44	4	9,1
AF	212	37	17,5
HVF	69	0	0
Tachykardie	18	17	94,4
gesamt	1121	255	22,7

FVT: schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmie; VT: ventrikuläre Tachyarrhythmie; AT: atriale Tachyarrhythmie; AF: Atrial fibrillation (Vorhofflimmern); HVF: Hochfrequenzepisode

Die Gründe für falsch detektierte Episoden unterschieden sich je nach zugrunde liegenden Episodenkategorien. FVT- (66,7%), HVF- (85,7%) (vergleiche Abbildung 4 und 5) und Tachykardie-Episoden (100%) wurden am häufigsten aufgrund von

Artefakten falsch detektiert. Bei AT- (83,3%) und AF- (66,6%) Episoden waren am häufigsten Extrasystolen für die falsche Detektion verantwortlich. Asystolien (75,9%) und Bradykardien (87,6%) wurden zum Großteil infolge von *Undersensing* falsch detektiert. Bei fälschlicherweise erkannten VT-Episoden waren in 50% supraventrikuläre Tachykardien ursächlich.

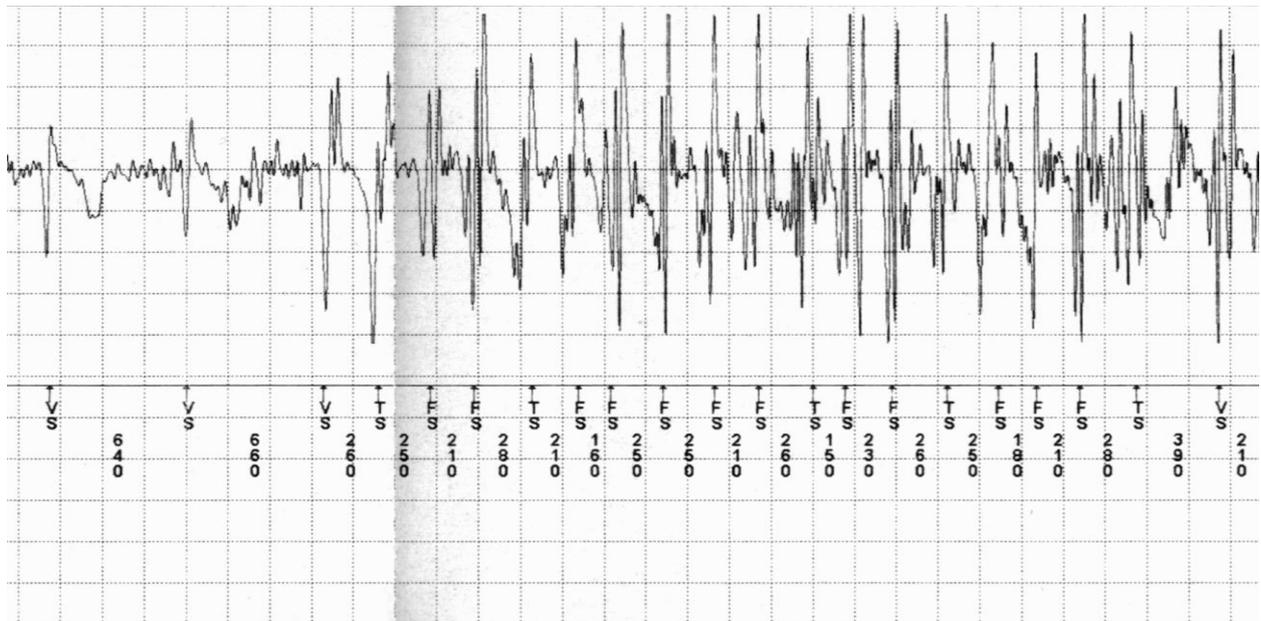


Abbildung 4: Falsch detektierte Hochfrequenzepisode. Ursächlich für die falsche Detektion waren hochfrequente Artefakte, die fälschlicherweise von dem ILR als QRS-Komplexe registriert wurden.

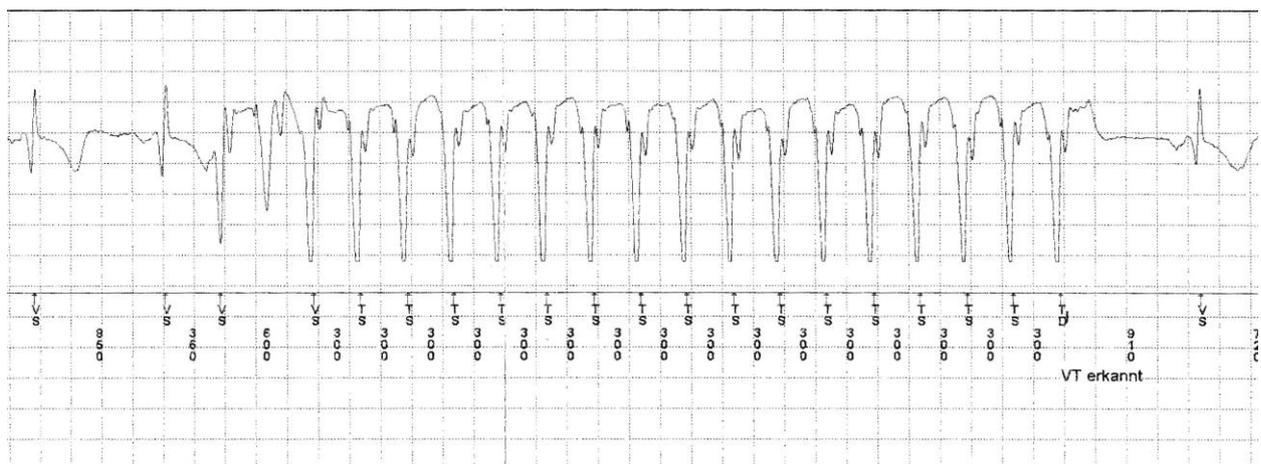


Abbildung 5: Korrekt detektierte selbstlimitierende VT-Episode. Nach 2 normal konfigurierten QRS-Komplexen folgt eine selbstlimitierende VT-Episode mit 19 Schlägen, die von dem ILR korrekt detektiert wurde. Am Ende des Rhythmusstreifens ist im Anschluss an die VT ein normal konfigurierter QRS-Komplex sichtbar.

Abbildung 6 zeigt ein Beispiel für eine falsch detektierte Asystolie-Episode. Insgesamt 4 QRS-Komplexe wurden von dem ILR nicht wahrgenommen, sodass eine Zykluslänge > 2000 ms gemessen und die Episode als Asystolie detektiert wurde. Abbildung 7 zeigt im Gegensatz dazu eine korrekt detektierte Asystolie-Episode über 4 Sekunden.

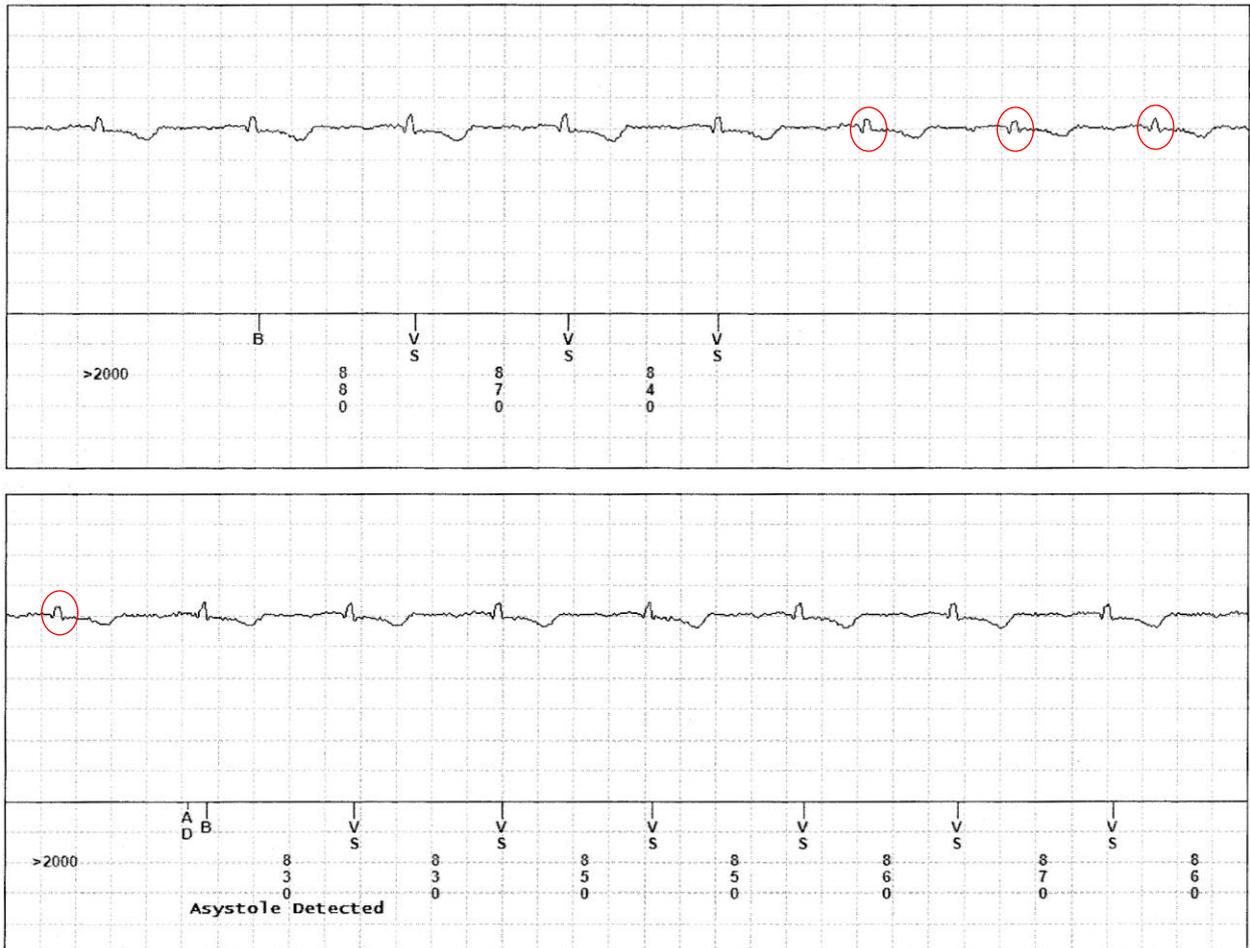


Abbildung 6: Falsch detektierte Asystolie-Episode aufgrund von *Undersensing*. Insgesamt 4 aufeinanderfolgende QRS-Komplexe (rote Kreise) wurden von dem ILR nicht wahrgenommen, sodass dieser eine Pause > 2000 ms und somit eine Asystolie registrierte.

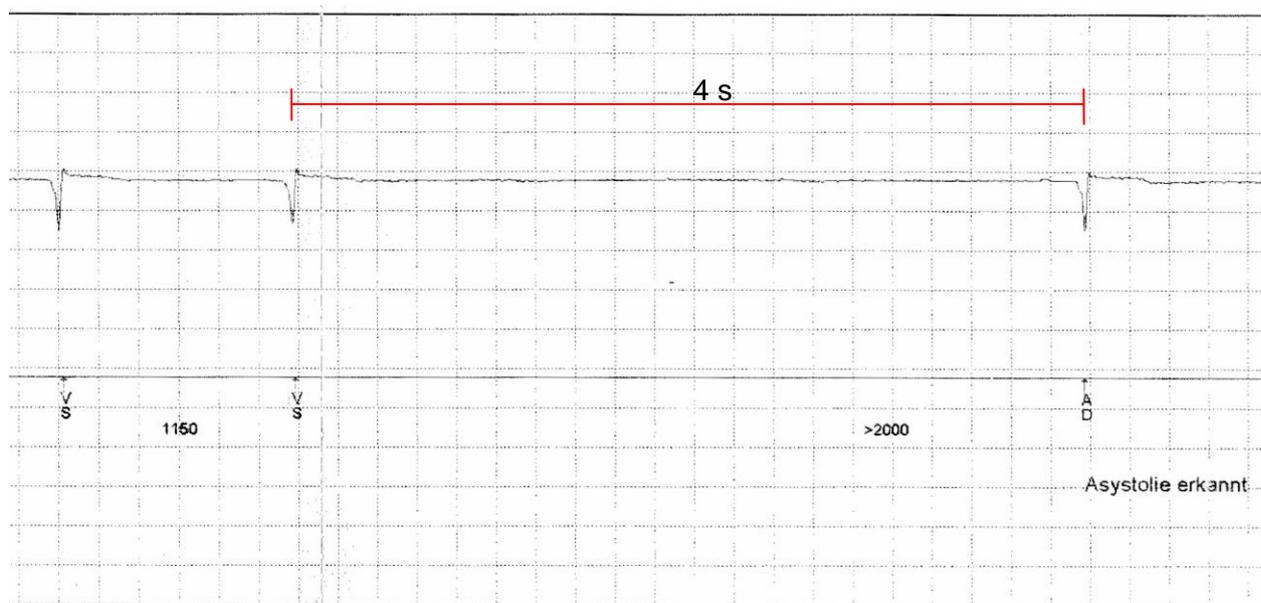


Abbildung 7: Korrekt detektierte Asystolie-Episode. Auf 2 QRS-Komplexe zu Beginn des Rhythmusstreifens folgt eine Pause von 4 s. Der ILR detektierte nach > 2000 ms eine Asystolie. Am Ende des Rhythmusstreifens ist ein erneuter QRS-Komplex sichtbar.

4.3 Gestellte Diagnosen

Während des nachverfolgten Zeitraums konnte bei 43 Patienten (40,6%) eine Diagnose gestellt werden. Von diesen waren bei 22 Patienten (51%) bradykarde Herzrhythmusstörungen für die Synkopen verantwortlich. Bei 2 Patienten (5%) waren tachykarden Herzrhythmusstörungen Auslöser der Synkopen. Bei 19 Patienten (44%) konnte durch aufgetretenen Synkopen ohne ein entsprechendes Rhythmuskorrelat eine rhythmogene Ursache der Synkopen ausgeschlossen werden.

Bei den übrigen 63 Patienten (59,4%) traten im nachverfolgten Zeitraum weder höhergradige Herzrhythmusstörungen noch erneute Synkopen auf, sodass bei diesen Patienten keine Diagnosestellung möglich war (siehe Abbildung 8).

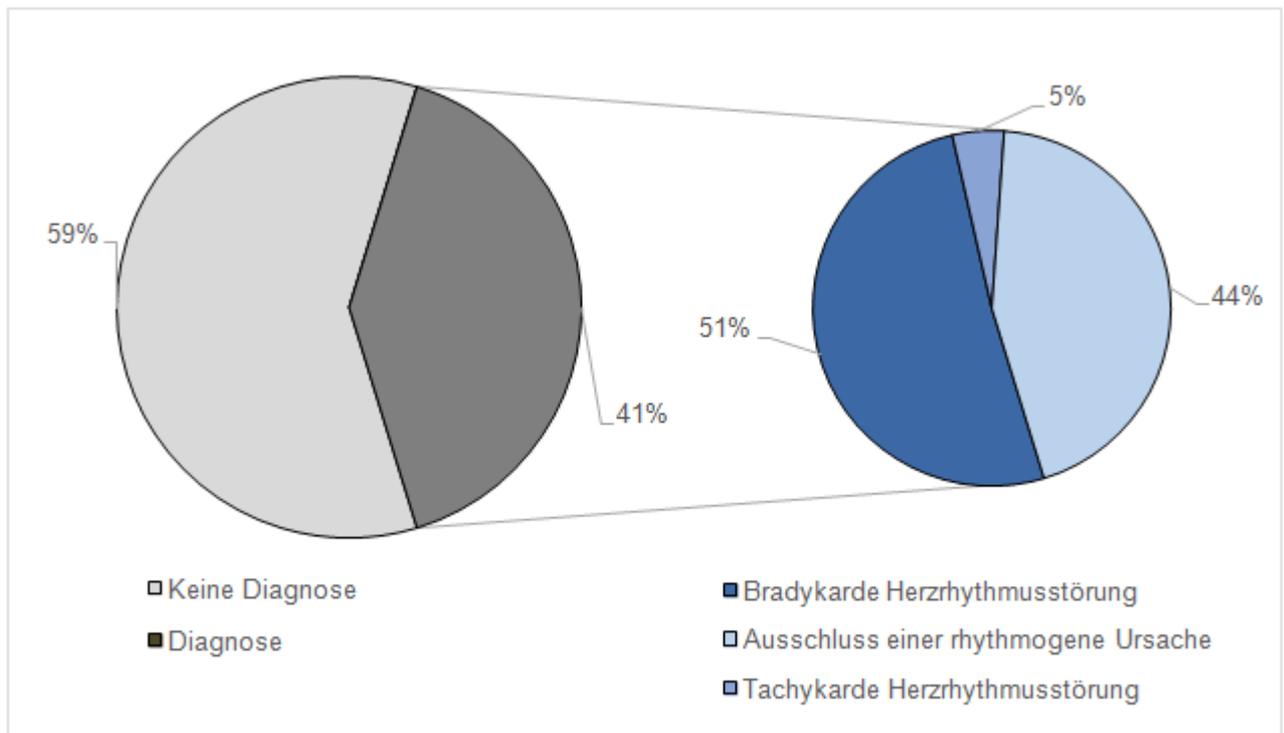


Abbildung 8: Prozentualer Anteil der Patienten, bei denen eine Diagnosestellung möglich war. Im linken Kreisdiagramm ist abgebildet, bei welchem Prozentsatz der Patienten eine Diagnosestellung möglich war. Die Häufigkeit der Diagnosen mit Angabe der zugrunde liegenden Herzrhythmusstörung bzw. des Ausschlusses einer rhythmogenen Ursache ist im rechten Kreisdiagramm abgebildet.

Bis zum erstmaligen Auftreten relevanter bradykarder Herzrhythmusstörungen sind im Durchschnitt $80,71 \pm 88,53$ (2-350) Tage seit der Implantation des ILR vergangen. 8 der 22 betroffenen Patienten (36,4%) stellten sich aufgrund von Symptomen frühzeitig in der Funktionsdiagnostik vor. Bei den übrigen 14 Patienten (63,6%) fand sich das bradykarde Indexereignis während einer planmäßigen Nachsorgeuntersuchung. Abbildung 9 zeigt die zeitliche Dauer von der Implantation des ILR bis zur Diagnosestellung der bradykarden Herzrhythmusstörung, die zur Implantation eines Herzschrittmachers führte.

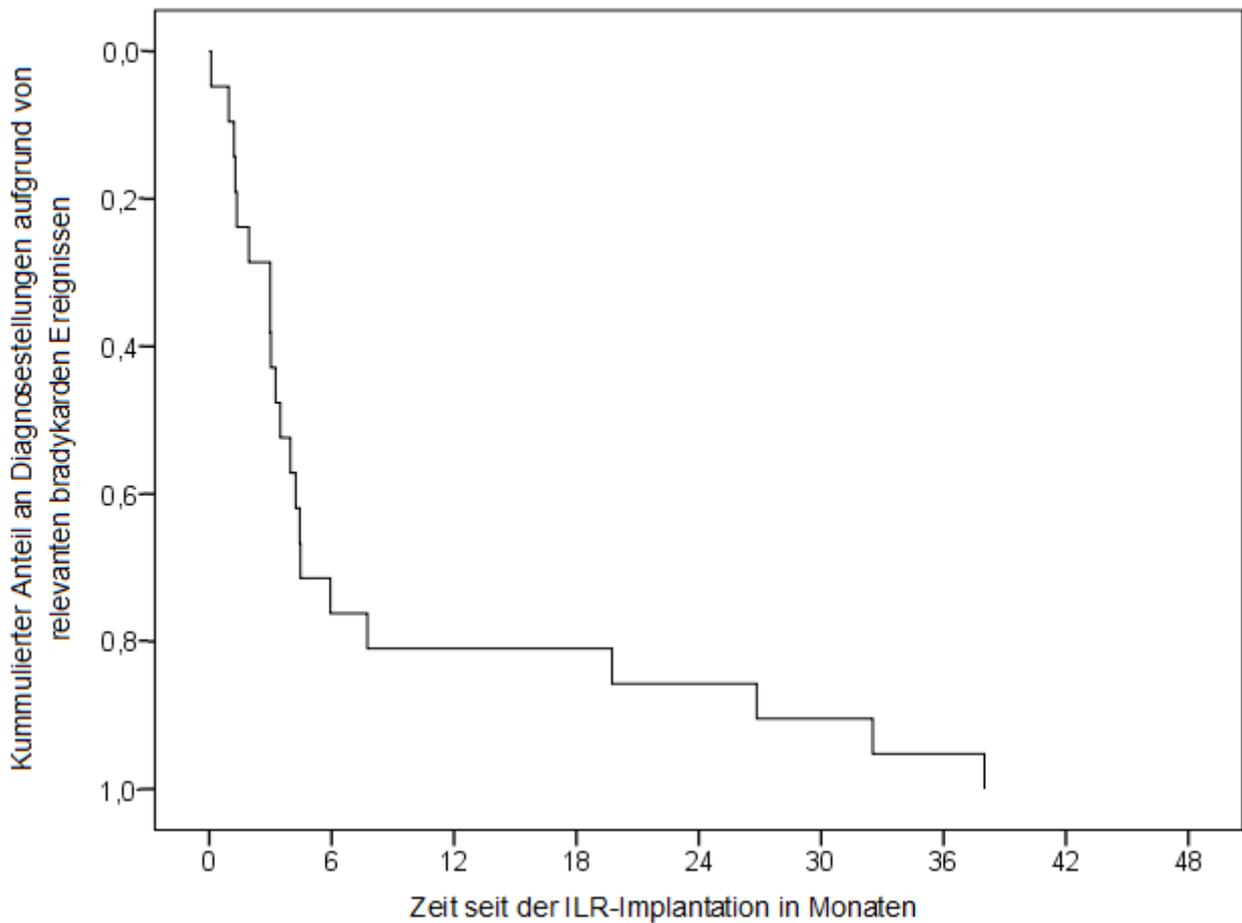


Abbildung 9: Dauer bis zur Diagnosestellung der relevanten bradykarden Ereignisse bei den Patienten mit anschließender Herzschrittmacherimplantation.

ILR: implantierbarer Ereignisrekorder

Bei den 19 Patienten, bei denen eine rhythmogene Ursache der Synkopen ausgeschlossen werden konnte, dauerte es im Durchschnitt $15,25 \pm 12,94$ (0,07-47,44) Monate bis zum Auftreten einer Re-Synkope ohne ein vorhandenes Rhythmuskorrelat (siehe Abbildung 10).

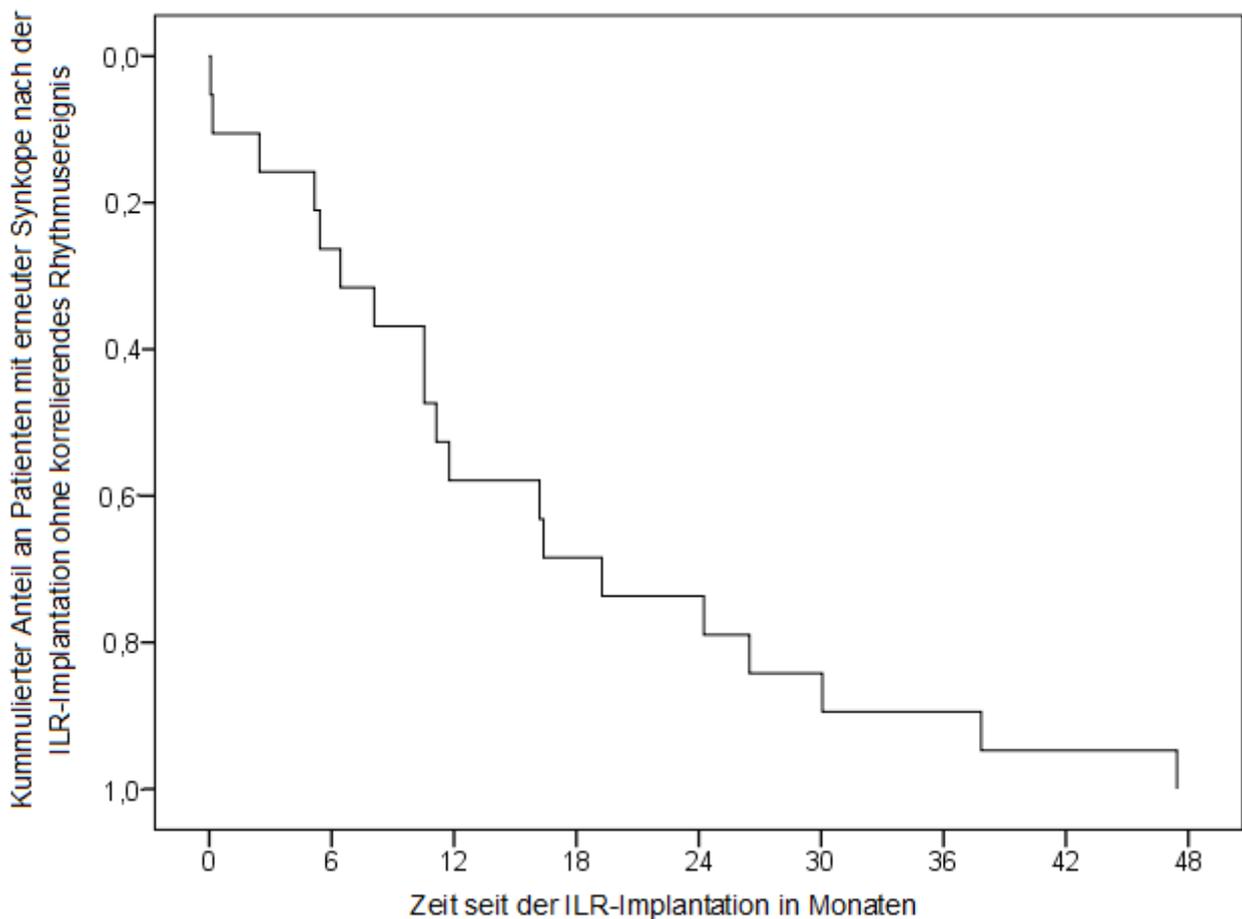


Abbildung 10: Dauer bis zum Auftreten einer Re-Synkope ohne ein entsprechendes Rhythmusereignis bei den Patienten, bei denen eine rhythmogene Synkope ausgeschlossen werden konnte.

ILR: implantierbarer Ereignisrekorder

4.4 Herzschrittmacherimplantationen

Bei insgesamt 22 Patienten (20,8%) traten im nachverfolgten Zeitraum bradykarde Herzrhythmusstörungen auf, die zu einer Device-Implantation führten. Hiervon wiesen 21 Patienten (19,8%) ausschließlich bradykarde Herzrhythmusstörungen auf, sodass sie einen Herzschrittmacher erhielten. Bei einem weiteren Patienten (0,9%) ließen sich, zusätzlich zu den relevanten bradykarden Herzrhythmusstörungen, selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardien nachweisen, sodass bei diesem Patienten die Entscheidung zur Implantation eines ICD fiel. Aufgrund der relevanten bradykarden Herzrhythmusstörungen wurde dieser Patient in der statistischen Analyse und dem deskriptiven Teil dieser Arbeit dem Patientenkollektiv mit Herzschrittmacherimplantation zugerechnet.

4.4.1 Patientenkollektiv mit Herzschrittmacherimplantation

22 der eingeschlossenen Patienten (20,8%) erhielten einen Herzschrittmacher. Von diesen waren 10 Patienten (45,5%) männlich und 12 weiblich (54,5%). Das durchschnittliche Alter betrug 62,2 (32–76) Jahre. Von allen 22 Patienten lag das Ergebnis einer klinischen Untersuchung sowie einer echokardiographischen Untersuchung des Herzens vor. Darüber hinaus wurde bei 17 Patienten (81,0%) ein Langzeit-EKG durchgeführt. 3 Patienten (14,3%) erhielten eine Stress-Echokardiographie, 7 Patienten (33,3%) eine Ergometrie, 21 Patienten (100%) eine koronarangiographische und 9 Patienten (42,9%) eine elektrophysiologische Untersuchung des Herzens (siehe Tabelle 4 und 6).

9 Patienten (40,9%) berichteten, vor der Implantation des ILR zusätzlich Präsynkopen erlitten zu haben. Ebenfalls 9 Patienten (40,9%) synkopierte häufiger als fünf Mal, 2 Patienten (9,1%) gaben zuvor lediglich eine Synkope an. 8 Patienten (50%) erlitten einen Sturz mit Verletzungsfolge infolge einer Synkope. Eine positive Familienanamnese war bei 2 Patienten (11,1%) bezüglich familiärer Synkopen und lediglich bei einem Patienten (5,6%) bezüglich des Auftretens eines plötzlichen Herztodes bekannt. 13 Patienten (61,9%) schilderten, vor den Synkopen Prodromi erlebt zu haben. Am häufigsten (42,9%) wurde hierbei Schwindel angegeben. Jeweils 3 Patienten (14,3%) nannten Übelkeit, Sehstörungen und Palpitationen als Prodromi (siehe Tabelle 5).

19 Patienten (86,4%) litten an einem arteriellen Hypertonus, 5 Patienten (22,7%) an einer leicht oder moderat eingeschränkten linksventrikulären EF. Bei 7 Patienten (31,8%) lag eine diagnostizierte KHK und bei 10 Patienten (45,5%) ein Vorhofflimmern vor. Darüber hinaus hatten 5 Patienten (22,7%) einen Diabetes mellitus Typ II. Die Kriterien eines metabolischen Syndroms waren bei 10 Patienten (45,5%) erfüllt (siehe Tabelle 7).

Das EKG zeigte bei insgesamt 8 Patienten (38,1%) intraventrikuläre Leitungsverzögerungen. Darunter fielen 2 Patienten (9,5%), bei denen ein AV-Block I° auffällig war, 1 Patient (4,8%) mit einem inkompletten Rechtsschenkelblock und 4 Patienten (19,0%) mit einem kompletten Rechtsschenkelblock (RSB). Weiterhin wies 1 Patient (4,8%) einen kompletten LSB im EKG auf (siehe Tabelle 8).

4.4.2 Herzrhythmusstörungen, die zur Herzschrittmacherimplantation führten

Von 22 Patienten (100%), bei denen eine Herzschrittmacherimplantation notwendig wurde, war bei 10 Patienten (45,5%) das Vorliegen eines Sinusarrests (Beispiel siehe Abbildung 11) ausschlaggebend. Unter diesen 10 Patienten befand sich 1 Patient (4,5%) mit der Besonderheit einer präautomatischen Pause.

Darüber hinaus wiesen insgesamt 9 Patienten (40,5%) einen AV-Block auf, der ursächlich für die Herzschrittmacherimplantation war. 2 Patienten (9,1%) zeigten einen AV-Block II° und 7 Patienten (31,8%) einen AV-Block III° (Beispiel siehe Abbildung 12). 1 Patient (4,5%) litt unter einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom mit bradykardem Vorhofflimmern. Bei 2 Patienten (9,1%) konnte die ursächliche bradykarde Herzrhythmusstörung nicht weiter klassifiziert werden. Die Herzschrittmacherimplantation erfolgte bei diesen Patienten in einem anderen Zentrum. Abbildung 13 zeigt eine Übersicht der diagnostizierten Herzrhythmusstörungen.

Bis zur Diagnosestellung der Herzrhythmusstörung traten im Durchschnitt 2,3 (1-8) bradykarde Episoden auf. Eine AV-Blockierung dauerte im Mittel 7,5 (3,6-10,0) Sekunden, ein Sinusarrest 6,9 (4,0-12,0) Sekunden. Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten der bradykarden Herzrhythmusstörung betrug 81 ± 88 (2-350) Tage.

Tabelle 10 gibt für alle 22 Patienten mit relevanten bradykarden Episoden die zugrunde liegende Herzrhythmusstörung, die Dauer bis zur Implantation des Herzschrittmachers sowie ausgewählte Patientencharakteristika an.

Tabelle 10: Ausgewählte Patientencharakteristika der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation

ID	Device-Implantation	Herzrhythmusstörung	Wochen bis SM-Implantation	Alter [Jahre]	Metabolisches Syndrom	Blockbild im EKG	BMI [kg/m ²]	arterielle Hypertonie	Einschränkung der GFR
22	SM	SA	9,71	69	ja	nein	33,8	ja	leicht
23	SM	AVB II°	38,71	40	nein	nein	27,2	nein	nein
24	SM	SA	18,57	37	nein	nein	26,5	ja	nein
25	ICD	SA und nicht-anhaltende VT	14,57	68	nein	nein	22,4	ja	leicht
26	SM	SA	5,86	53	nein	RSB	31,2	ja	nein
27	SM	n.a.	n.a.	67	nein	nein	29,1	ja	leicht
28	SM	AVB III°	72,71	55	ja	nein	37,7	ja	stark
29	SM	AVB II°	13,14	62	ja	inkompletter RSB	34,9	ja	moderat
30	SM	AVB III°	165,57	72	nein	nein	27,8	ja	moderat
31	SM	BT-Syndrom	9	72	ja	nein	36,0	ja	moderat
32	SM	AVB III°	19,57	66	nein	LSB	26,3	nein	leicht
33	SM	AVB III°	0,57	32	nein	nein	30,4	ja	leicht
34	SM	SA	4,29	76	nein	RSB	24,5	ja	leicht
35	SM	AVB III°	117,86	51	ja	nein	39,3	ja	leicht
36	SM	Präautomatische Pause	35,43	59	ja	nein	30,1	ja	moderat
37	SM	SA	19,57	75	ja	nein	31,6	ja	moderat
38	SM	SA	27,71	76	ja	RSB	27,5	ja	stark
39	SM	AVB III°	94	66	nein	nein	23,2	nein	nein
40	SM	SA	14,14	71	nein	n.a.	23,1	ja	nein
41	SM	AVB III°	19,86	67	ja	nein	40,5	ja	moderat
42	SM	SA	147	72	nein	nein	26,9	ja	moderat
43	SM	n.a.	n.a.	62	ja	RSB	30,5	ja	moderat

ID: Patienten-Identifikationsnummer; SM: Herzschrittmacher; ICD: Interner Kardioverter-Defibrillator; n.a.: nicht angegeben; SA: Sinusarrest; AVB: AV-Block; BT-Syndrom: Bradykardie-Tachykardie-Syndrom

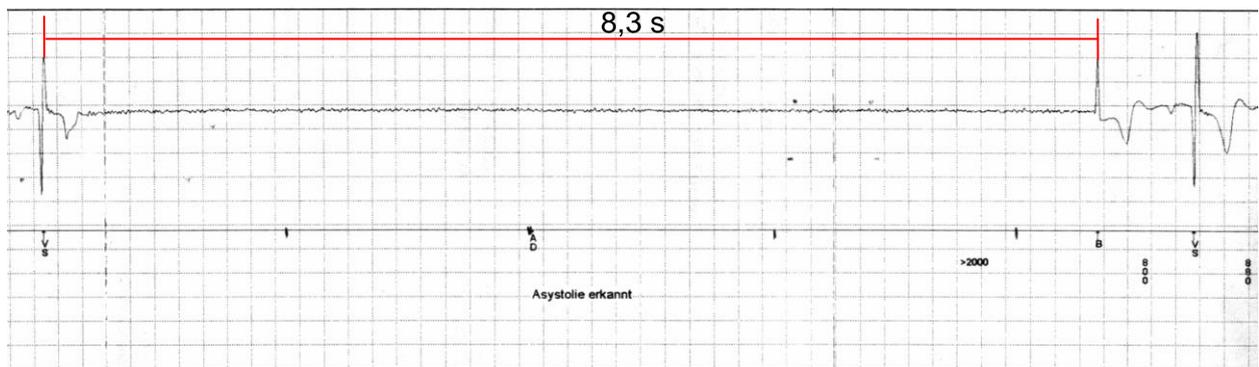


Abbildung 11: Asystolie am ehesten im Rahmen eines Sinusarrests. Auf den ersten QRS-Komplex folgt eine Pause über 8,3 s, die von dem ILR korrekt detektiert wurde. Am Ende des Rhythmusstreifens sind im Anschluss an die Pause 2 weitere QRS-Komplexe sichtbar.

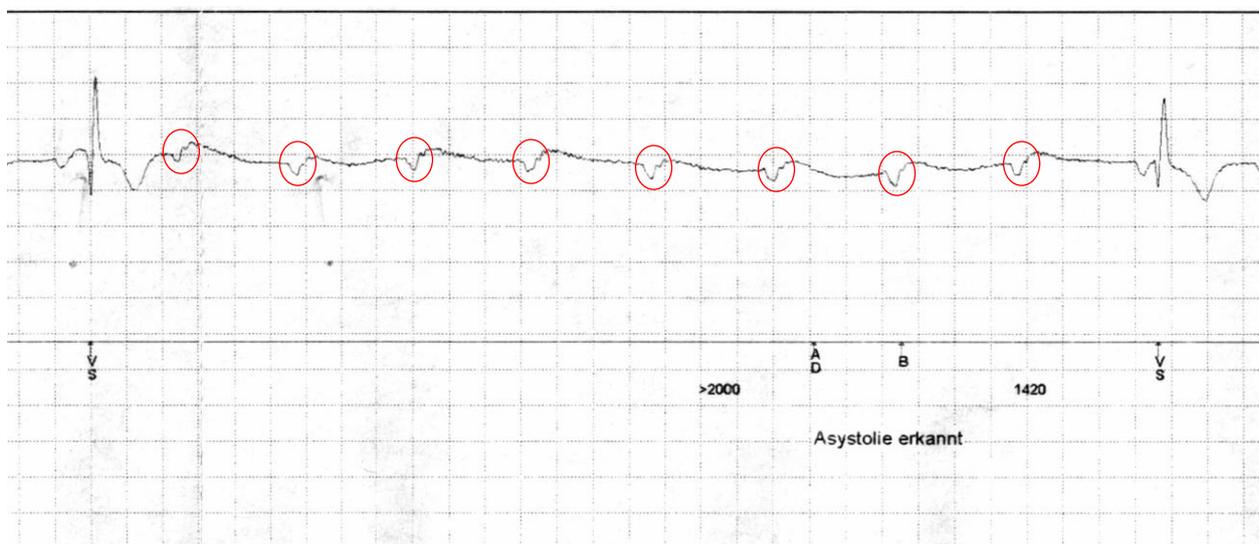


Abbildung 12: AV-Block III°. Im Anschluss an einen initialen QRS-Komplex sind 8 p-Wellen ohne nachfolgenden QRS-Komplex (rote Kreise) sichtbar. Der ILR detektiert die vorliegende Asystolie. Es handelt sich hierbei am ehesten um einen AV-Block III°. Am Ende des Rhythmusstreifens ist ein erneuter QRS-Komplex sichtbar.

4.5 Übersicht über detektierte Herzrhythmusstörungen

Von den 106 Patienten erlitten 31 (29,5%) während des Nachsorgezeitraums mindestens eine erneute Synkope (siehe Tabelle 11). Eine Beschreibung der Herzrhythmusstörungen, die zu einer Herzschrittmacherimplantation führten, ist bereits in Abschnitt 4.4 erfolgt.

Tabelle 11: Auftreten von Re-Synkopen und Prodromi nach der ILR-Implantation

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
Synkope und/oder Präsynkope, n (%)	55 (51,9)	14 (63,6)	41 (48,8)	0,240
Synkopen, n (%)	31 (29,5)	10 (45,5)	21 (25,3)	0,112
Präsynkope, n (%)	31 (31,3)	5 (23,8)	26 (33,3)	0,597
keine Synkope, n (%)	74 (70,5)	12 (54,5)	62 (74,7)	0,157
eine Synkope, n (%)	12 (11,4)	5 (22,7)	7 (8,4)	0,157
2-3 Synkopen, n (%)	12 (11,4)	3 (13,6)	7 (8,4)	0,157
4-5 Synkopen, n (%)	3 (2,9)	0 (0,0)	3 (3,6)	0,157
> 5 Synkopen, n (%)	4 (4,0)	2 (9,1)	2 (2,4)	0,157
Prodromi, n (%)	18 (17,0)	7 (70,0)	11 (47,8)	0,283
Schwindel, n (%)	14 (42,4)	4 (40,0)	10 (43,5)	1
Übelkeit, n (%)	5 (15,2)	2 (20,0)	3 (13,0)	0,627
Sehstörung, n (%)	3 (9,1)	1 (10,0)	2 (8,7)	1
Schwitzen, n (%)	5 (15,2)	1 (10,0)	4 (17,4)	1
Kältegefühl, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Palpitation, n (%)	9 (26,5)	2 (20,0)	7 (29,2)	0,692
Erbrechen, n (%)	2 (6,1)	2 (20,0)	0 (0,0)	0,085

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten

Darüber hinaus konnten bei 5 Patienten (4,7%) tachykarde Herzrhythmusstörungen diagnostiziert werden. Von diesen hatten 2 Patienten (1,9%) ventrikuläre Tachykardien, die die Implantation eines ICD erforderlich machten. Bei 3 Patienten (2,8%) traten erstdiagnostizierte supraventrikuläre Tachykardien auf, die erfolgreich mit einer Ablation behandelt werden konnten. 2 dieser Patienten zeigten eine AVNRT und einer ein Vorhofflattern. Zusätzlich ließ sich bei 3 Patienten (2,8%) ein Vorhofflimmern erstdiagnostizieren, sodass einschließlich des Patienten mit Vorhofflattern bei 4 Patienten (3,8%) eine therapeutische Antikoagulation notwendig wurde. Eine Übersicht über die aufgetretenen Herzrhythmusstörungen, verbunden mit dem Auftreten von erneuten Synkopen und der therapeutischen Konsequenz, ist in Abbildung 13 dargestellt. Über die abgebildeten Herzrhythmusstörungen hinaus traten bei 12 Patienten (11,3%) asymptotische oder vorher bekannte Herzrhythmusstörungen auf. Von diesen 12 Patienten erhielt 1 Patient (8,3%) eine Steigerung der β -Blocker-Therapie zur Behandlung von nicht-anhaltenden VTs und insgesamt 8 Patienten (66,6%) eine (Re-)Ablation aufgrund eines vorher bekannten Vorhofflimmerns (5 Patienten) oder AVNRTs (3 Patienten). Bei 3 weiteren Patienten (25,5%) zeigten sich im Speicher des ILR asymptotische SVT-Episoden, die keine therapeutische Konsequenz erforderten.

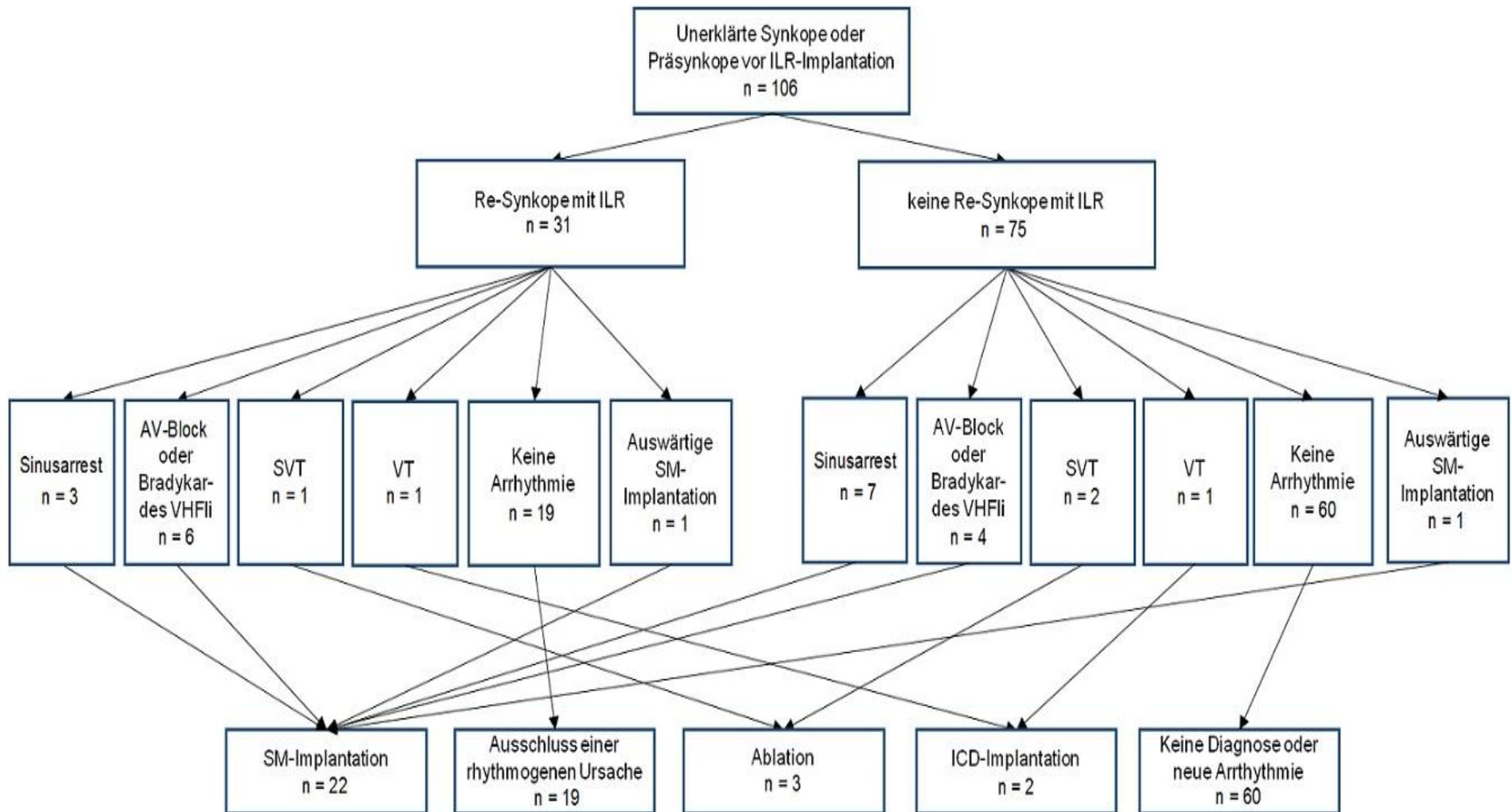


Abbildung 13: Übersicht über relevante, neu diagnostizierte Herzrhythmusstörungen.

ILR: implantierbarer Ereignisrekorder; SVT: supraventrikuläre Tachykardie; VT: ventrikuläre Tachykardie; SM: Herzschrittmacher; ICD: interner Kardioverter-Defibrillator; AV: atrioventrikulär; VHFli: Vorhofflimmern

4.6 Prädiktoren für die Herzschrittmacherimplantation

In den Tabellen 4 bis 8 sind die Patientencharakteristika für das gesamte Patientenkollektiv sowie die Unterschiede in den Gruppen der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation dargestellt. Für folgende Parameter ergab sich in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Prävalenz im Patientenkollektiv mit notwendiger Herzschrittmacherimplantation:

- Moderat eingeschränkte GFR < 60 ml/min ($p = 0,002$)
- BMI > 30 kg/m² ($p < 0,001$)
- Einnahme von AT1-Rezeptorantagonisten ($p = 0,033$)
- Arterieller Hypertonus ($p = 0,013$)
- Rechtsschenkelblock ($p = 0,008$)
- Metabolisches Syndrom ($p = 0,026$)

Eine Übersicht über die signifikanten Unterschiede der jeweiligen Patientenkollektive ist in Tabelle 12 dargestellt. Die stärkste Signifikanz wiesen dabei eine moderat eingeschränkte GFR < 60 ml/min ($p = 0,002$) und ein BMI > 30 kg/m² ($p < 0,001$) auf.

Tabelle 12: Signifikant unterschiedliche Parameter in den Patientengruppen der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation

	Alle Pat. n = 106	Pat. mit SM n = 22	Pat. ohne SM n = 84	p-Wert
GFR moderat eingeschränkt < 60 ml/min, n (%)	21 (19,8)	10 (45,5)	11 (13,1)	0,002
RSB (komplett und inkomplett), n (%)	8 (7,7)	5 (23,8)	3 (3,6)	0,008
kompletter RSB, n (%)	5 (4,8)	4 (19,0)	1 (1,2)	0,006
BMI > 30 kg/m ² , n (%)	22 (20,8)	11 (50,0)	11 (13,1)	< 0,001
BMI [kg/m ²], $M \pm SD$ (Range)	26,39 \pm 5,20 (17,3-42,1)	30,03 \pm 5,21 (22,4-40,5)	25,43 \pm 4,78 (17,3-42,1)	< 0,001
arterieller Hypertonus, n (%)	67 (63,8)	19 (86,4)	48 (57,8)	0,013
metabolisches Syndrom, n (%)	27 (25,5)	10(45,5)	17 (20,2)	0,026
AT1-Rezeptorantagonist, n (%)	31 (29,2)	11 (50,0)	20 (23,8)	0,033

SM: Herzschrittmacher; Pat.: Patienten; SD: Standardabweichung; M: Mittelwert; RSB: Rechtsschenkelblock; BMI: Body-Mass-Index; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; AT1: Angiotensin-1

Weiterhin blieben in der univariaten Analyse alle getesteten Variablen (GFR < 60 ml/min, RSB, arterieller Hypertonus, BMI > 30 kg/m², metabolisches Syndrom, Einnahme von AT1-Rezeptorantagonisten) signifikant.

In der multivariaten Analyse blieben schließlich das Vorliegen folgender Merkmale als unabhängige, signifikante Risikofaktoren für eine Herzschrittmacherimplantation bestehen:

- RSB (OR: 9,401; 95% CI. 1,357-65,117; p = 0,023)
- Moderat eingeschränkte GFR < 60 ml/min (OR: 6,420; 95% CI. 1,156-35,655; p = 0,035)
- BMI > 30 kg/m² (OR: 7,388; 95% CI. 1,495-36,506; p = 0,014).

Eine Übersicht mit Angabe von Odds Ratio und Konfidenzintervall der uni- und multivariate Analyse befindet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Uni- und multivariate Analyse der signifikant unterschiedlichen Parameter in den Patientengruppen der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation

Variable	univariate Analyse *			multivariate Analyse *		
	OR	95% CI	p-Wert	OR	95% CI	p-Wert
GFR < 60 ml/min	6,147	1,857 - 20,352	0,003	6,420	1,156 - 35,655	0,035
RSB	8,058	1,740 - 37,327	0,008	9,401	1,357 - 65,117	0,023
arterieller Hypertonus	6,255	1,332 - 29,378	0,020	4,064	0,611 - 27,041	0,147
BMI > 30 kg/m ²	8,096	2,619 - 25,023	< 0,001	7,388	1,495 - 36,506	0,014
metabolisches Syndrom	3,262	1,147 - 9,275	0,027	0,430	0,078 - 2,358	0,331
AT1-Rezeptorantagonisten	3,254	1,085 - 9,753	0,035	1,050	0,205 - 5,380	0,954

* Adjustiert nach Alter und Geschlecht

OR: Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; RSB: Rechtsschenkelblock; BMI: Body-Mass-Index; AT1: Angiotensin-1

Im gesamten Studienkollektiv wiesen 5 Patienten (4,8%) einen kompletten Rechtsschenkelblock auf, von denen 4 Patienten eine Herzschrittmacherimplantation benötigten. Lediglich 1 Patient mit komplettem RSB gehörte zu der Gruppe ohne Herzschrittmacherimplantation (19,0% versus 1,2%). Darüber hinaus zeigte 1 weiterer Patient (4,8%) mit und 2 Patienten (2,4%) ohne Herzschrittmacherimplantation einen inkompletten Rechtsschenkelblock (siehe Tabelle 8 und 12).

Die GFR war im gesamten Studienkollektiv bei 21 Patienten (19,8%) moderat eingeschränkt. 10 Patienten befanden sich in der Gruppe mit Herzschrittmacher, 11 in der Gruppe ohne Herzschrittmacher (45,5% versus 13,1%) (siehe Tabelle 8 und 12).

Im gesamten Studienkollektiv hatten 22 Patienten (20,8%) einen BMI > 30 kg/m². Jeweils 11 Patienten befanden sich in der Gruppe mit bzw. ohne Herzschrittmacherimplantation (50% versus 13,1%) (siehe Tabelle 4 und 12).

Somit wiesen die Patienten, die eine Herzschrittmacherimplantation benötigten, zu 50% einen BMI > 30 kg/m² auf, zeigten in 45,5% eine GFR < 60 ml/min und litten in 23,8% der Fälle an einem Rechtsschenkelblock. Von den Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation wiesen jeweils 13,1% einen BMI > 30 kg/m² und eine GFR < 60 ml/min auf. 3,6% der Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation hatten einen RSB (siehe Abbildung 14).

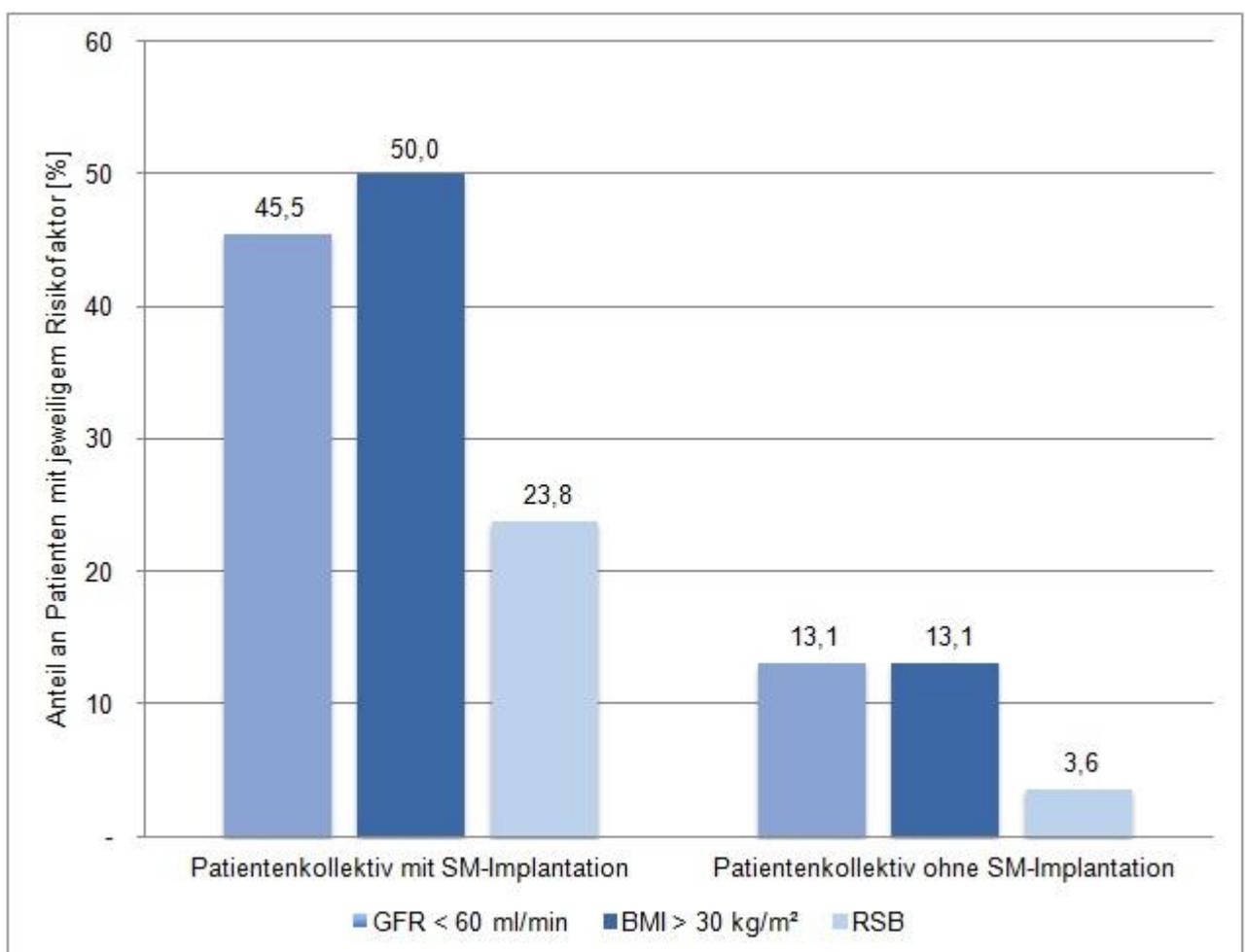


Abbildung 14: Patientenanteil mit den einzelnen Risikofaktoren im Patientenkollektiv mit bzw. ohne eine Herzschrittmacherimplantation

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; BMI: Body-Mass-Index; RSB: Rechtsschenkelblock; SM: Herzschrittmacher

Eine graphische Gegenüberstellung des prozentualen Vorkommens von notwendigen Herzschrittmacherimplantationen in den Gruppen der Patienten mit und ohne die einzelnen Risikofaktoren ist in Abbildung 15 dargestellt. Abbildung 16 zeigt den jeweiligen Anteil notwendiger Herzschrittmacherimplantationen in Relation zum Gesamtkollektiv.

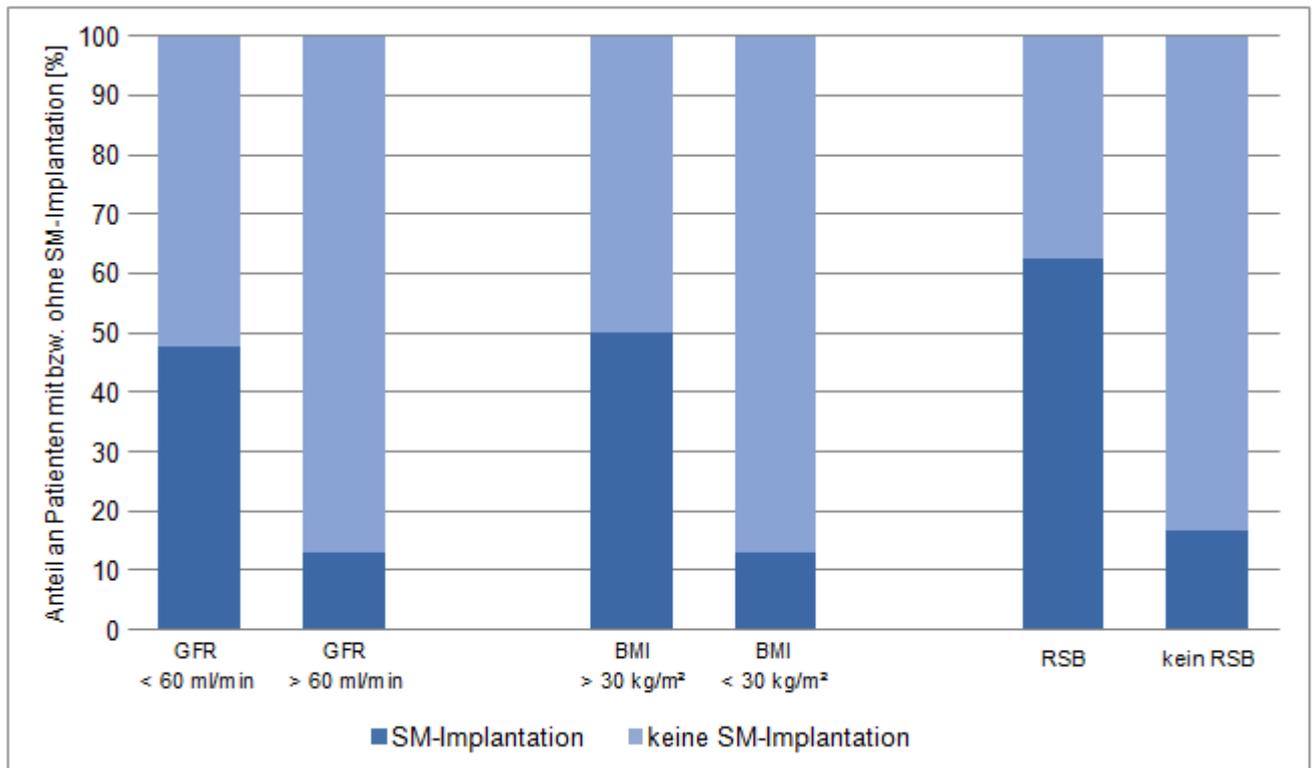


Abbildung 15: Anteil an Herzschrittmacherimplantationen nach Vorliegen der einzelnen Risikofaktoren.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; **BMI:** Body-Mass-Index; **RSB:** Rechtsschenkelblock; **SM:** Herzschrittmacher

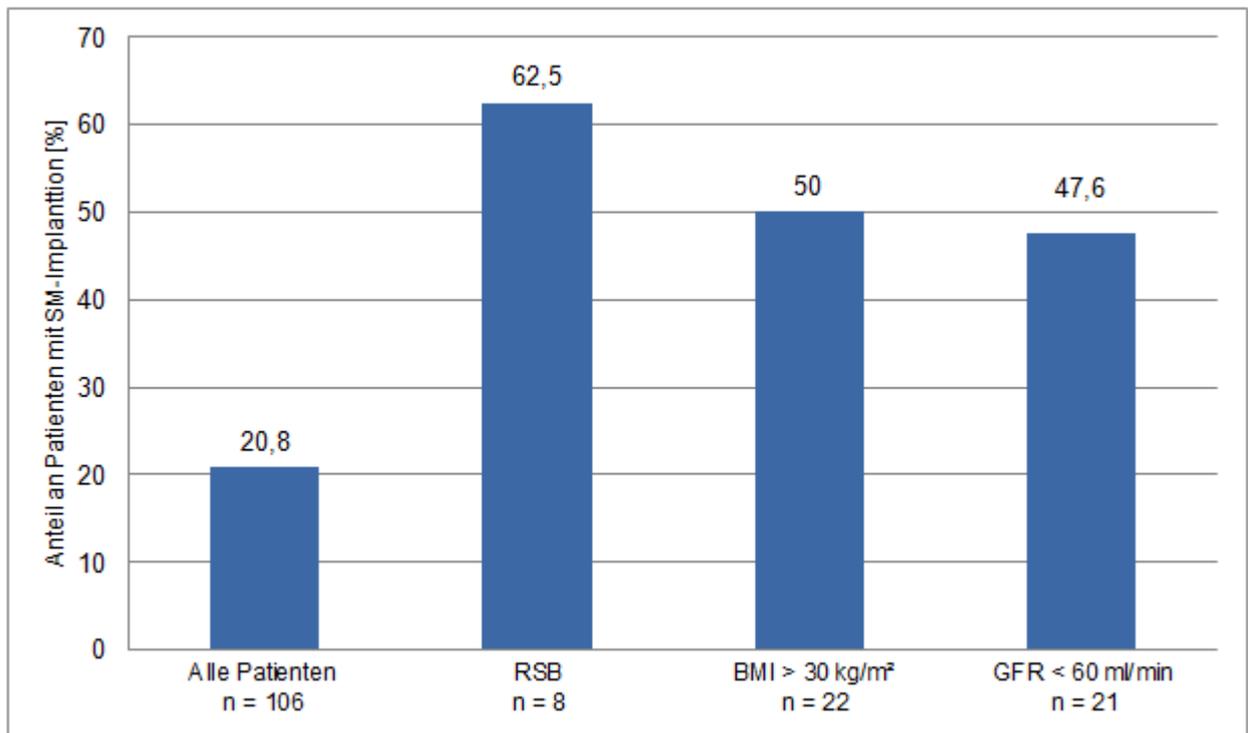


Abbildung 16: Anteil an Patienten mit einer Herzschrittmacherimplantation. Die erste Säule stellt den Anteil an Herzschrittmacherimplantationen im gesamten Patientenkollektiv dar. Die Säulen 2-4 beschreiben den Anteil der Herzschrittmacherimplantationen bei Vorliegen des jeweiligen Risikofaktors.

SM: Herzschrittmacher; **RSB:** Rechtsschenkelblock; **BMI:** Body-Mass-Index; **GFR:** glomeruläre Filtrationsrate

In der weiteren Analyse ergab sich, dass von den Patienten ohne jeglichen Risikofaktor lediglich bei 10,4% eine Herzschrittmacherimplantation notwendig wurde (siehe Abbildung 17). Lag ein Risikofaktor vor, waren es bereits 20,7%. Von 8 Patienten, die 2 Risikofaktoren aufwiesen, erfolgte bei 7 Patienten (87,5%) eine Herzschrittmacherimplantation. Lediglich 2 Patienten wiesen alle drei identifizierten Risikofaktoren auf. Beide benötigten im Untersuchungszeitraum einen Herzschrittmacher (100%). Das Verhältnis von notwendigen Herzschrittmacherimplantationen in Abhängigkeit zur Anzahl an vorliegenden Risikofaktoren ist in Abbildung 17 dargestellt.

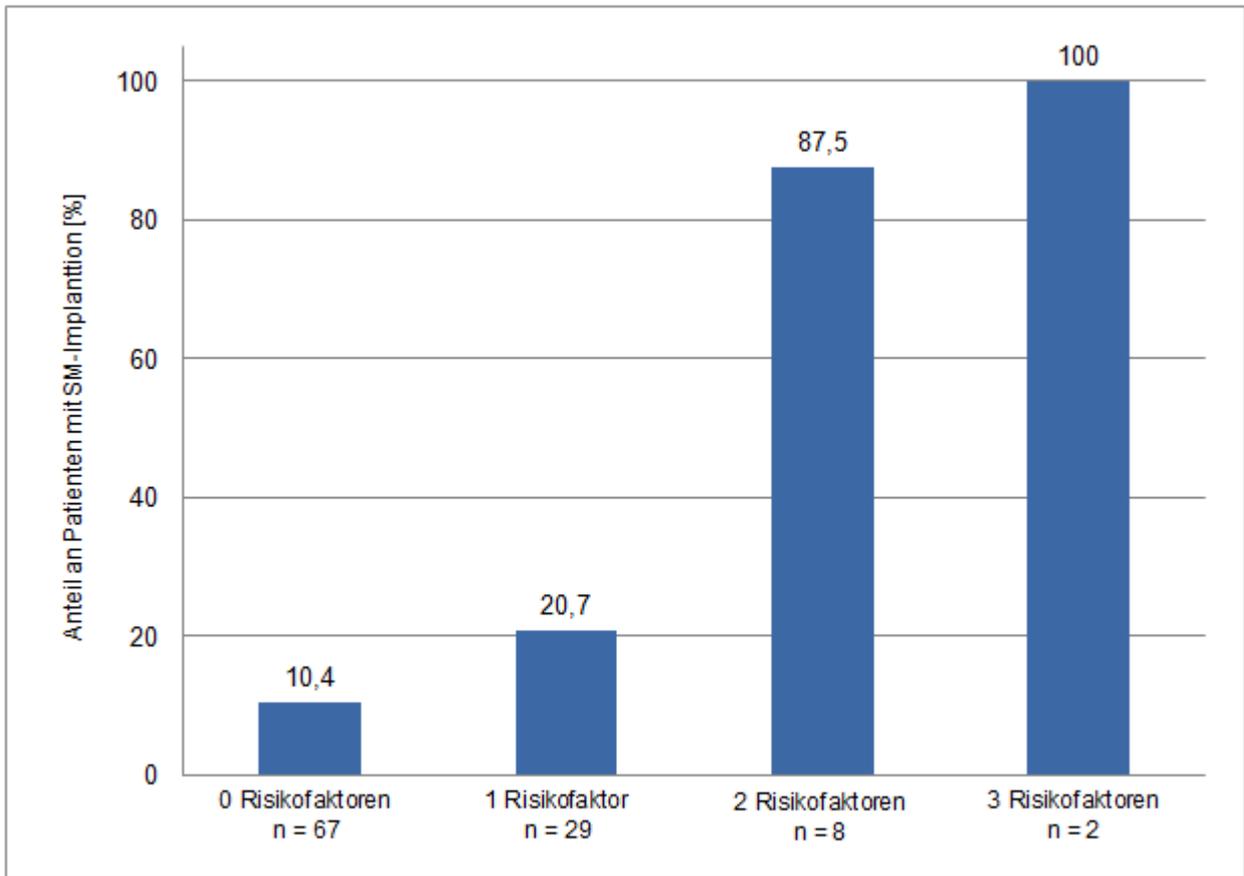


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Patienten mit einer Herzschrittmacherimplantation in Abhängigkeit von der Anzahl an jeweils vorliegenden Risikofaktoren.

SM: Herzschrittmacher

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie konnten drei unabhängige Risikofaktoren für eine notwendige Herzschrittmacherimplantation bei Patienten mit ILRs aufgrund von Synkopen unklarer Ursache identifiziert werden. Bei diesen Risikofaktoren handelt es sich um das Vorliegen eines RSB (OR: 9,401; 95% CI. 1,357-65,117; $p = 0,023$), eine moderat eingeschränkte GFR < 60 ml/min (OR: 6,420; 95% CI. 1,156-35,655; $p = 0,035$) und einen BMI > 30 kg/m² (OR: 7,388; 95% CI. 1,495–36,506; $p = 0,014$).

Eine Diagnose konnte in der vorliegenden Studie bei 40,6% der Patienten gestellt werden. Am häufigsten waren bradykarde Herzrhythmusstörungen (51%) für die Synkopen ursächlich, in weiteren 5% tachykarde Arrhythmien. Bei den restlichen 44% der Patienten mit gestellter Diagnose konnten Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen werden.

5.2 Rechtsschenkelblock und Herzschrittmacherimplantation

Die häufigste arrhythmogene Ursache für Synkopen unklarer Genese bei Patienten mit Schenkelblöcken ist ein paroxysmaler AV-Block,¹⁰³⁻¹⁰⁵ wobei die bisherige Studienlage divergente Ergebnisse bezüglich des Risikos rhythmogener Synkopen bei diesen Patienten zeigt. Im Gegensatz zu Del Rosso *et al.*¹⁰⁰ konnten Pierre *et al.*⁹⁴ keinen höheren Anteil an rhythmogenen Synkopen bei Patienten mit EKG-Auffälligkeiten nachweisen.

Bereits 2011 beschrieben Moya *et al.* einen Zusammenhang zwischen Schenkelblöcken und Synkopen.¹⁰⁵ Sie schlossen 323 Patienten mit Synkopen und Schenkelblöcken in ihre Untersuchungen ein und konnten bei der Mehrzahl der Patienten Bradyarrhythmien als Grund der Synkopen nachweisen. Im Anschluss an eine initiale Evaluierung und elektrophysiologische Untersuchung erhielten Patienten, bei denen die Ursache der Synkopen noch ungeklärt war, einen ILR. In diesem Kollektiv zeigten sich ebenfalls noch bei 41 (von 52) Patienten Bradyarrhythmien, am häufigsten AV-Blöcke, für die Synkopen verantwortlich. In allen Phasen stellte die Herzschrittmacherimplantation die häufigste Therapie dar.¹⁰⁵ Der Zusammenhang zwischen Schenkelblöcken und Bradyarrhythmien wird auch in den ESC-Leitlinien von 2009⁴ berücksichtigt. So kann leitliniengerecht für ausgewählte Patienten mit Synkopen unklarer Genese und

Schenkelblöcken eine Herzschrittmacherimplantation ohne zuvor dokumentierte Bradyarrhythmie erwogen werden.⁴ Im Unterschied zu den Ergebnissen von Moya *et al.*, die bei der Mehrheit der Patienten einen AV-Block nachwiesen,¹⁰⁵ trat bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie lediglich bei 2 Patienten mit einem Schenkelblock ein AV-Block auf. Bei 3 Patienten mit einem Schenkelblock war hingegen ein Sinusarrest für die Synkopen verantwortlich.

Limitierender Faktor für die Aussagekraft der vorliegenden Studie bezüglich des Effekts eines RSB auf eine notwendige Herzschrittmacherimplantation ist die geringe Inzidenz des RSB in unserem Patientenkollektiv. Lediglich 8 Patienten wiesen einen RSB auf, wobei es sich nur bei 5 Patienten um einen kompletten RSB handelte. Hierdurch könnte es zu einer statischen Überinterpretation des Effekts eines RSB gekommen sein.

5.3 GFR und Herzschrittmacherimplantation

Insbesondere bei Betrachtung des kardiorenenalen Syndroms wird der Zusammenhang zwischen kardialen und renalen Funktionsstörungen deutlich.^{106,107} Darüber hinaus ist eine Einschränkung der Nierenfunktion ein lange belegter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse¹⁰⁸ und es ist bekannt, dass eine chronische Niereninsuffizienz das Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes erhöht.¹⁰⁹ Dabei zeigt sich mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ein ansteigendes Risiko für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes.¹⁰⁹ Weiterhin ist eine renale Insuffizienz mit einer Myokardfibrose assoziiert.¹¹⁰ Diese lässt sich zum einen in der Bildgebung mittels MRT nachweisen,¹¹⁰ zum anderen zeigt sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Reduktion des linken Vorhofvolumens sowie der Dehnbarkeit von Ventrikel und Vorhof,^{111,112} welche wiederum als Marker für eine Myokardfibrose herangezogen werden können.

Abseits der strukturellen Veränderungen kann eine Niereninsuffizienz zu einer Verzögerung der kardialen Repolarisation führen.¹¹³ Auch bei Patienten nach einer Nierentransplantation ist eine Beeinflussung des Reizleitungssystem des Herzens beschrieben.¹¹⁴ Aufgrund dieser pathologischen Zusammenhänge scheint es denkbar, dass es bei einer Niereninsuffizienz zu Veränderungen im Sinusknoten und dem weiteren Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens kommt und die Niereninsuffizienz daher einen Risikofaktor für die Herzschrittmacherimplantation darstellt.

Als unabhängiger Prädiktor für bradyarrhythmische Events, die eine Herzschrittmacherimplantation erfordern, wurde eine Niereninsuffizienz jedoch bisher nicht beschrieben. Lediglich in einer Studie von Martí-Almor *et al.*¹¹⁵ aus dem Jahr 2010 wurde eine indirekte Beziehung zwischen Herzschrittmacherimplantationen und einer GFR < 60 ml/min deutlich.¹¹⁵ Bei Patienten mit einem bifaszikulären Block wurden Synkopen oder Präsynkopen und eine GFR < 60 ml/min als Risikofaktoren für eine Herzschrittmacherimplantation nachgewiesen.¹¹⁵ Auch wenn es sich hierbei um ein anderes Studiendesign handelt, unterstützt diese Untersuchung die Korrelation zwischen der Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation und einer Einschränkung der Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min.

Der Großteil der Patienten in der vorliegenden Studie mit einer Niereninsuffizienz (n = 21) wies eine GFR zwischen 30 ml/min und 60 ml/min auf. Lediglich bei 3 Patienten lag eine starke Einschränkung der Nierenfunktion mit einer GFR < 30 ml/min vor, sodass die Aussagekraft für diese durch die geringe Fallzahl eingeschränkt ist. Bezüglich des Verhältnisses von notwendigen Herzschrittmacherimplantationen und der Schwere der renalen Funktionseinschränkung kann somit keine klare Aussage getroffen werden.

5.4 Adipositas, metabolisches Syndrom und Herzschrittmacher-implantation

Die Bedeutung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist seit vielen Jahren belegt.¹¹⁶ Mehrfach wurde bereits der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und Adipositas in der Literatur beschrieben,^{117,118} wenngleich der Pathomechanismus bisher nicht vollständig geklärt ist.¹¹⁹ Adipositas begünstigt eine zunehmende Fibrosierung des Herzens,^{120,121} wodurch das Risiko für eine Herzinsuffizienz, ein Vorhofflimmern, weitere Tachyarrhythmien und einen plötzlichen Herztod erhöht ist.¹²¹ Eine Fibrosierung des Herzens und des Erregungsbildungs- und -leitungssystems scheint wiederum pathogenetisch für eine Sinusknotendysfunktion (mit)verantwortlich zu sein.¹²²⁻¹²⁴ Als direkter unabhängiger Prädiktor für eine Herzschrittmacherimplantation bei Patienten mit Synkopen sind trotz allem bisher weder Adipositas noch ein metabolisches Syndrom nachgewiesen.

In der *Artherosclerosis Risk in Communities Study* und *Cardiovascular Health Study* wurden über 19.000 Patienten in vier Nachsorgeuntersuchungen zwischen 1990 und 2013 beobachtet.²⁸ Patienten, die ein Sick-Sinus-Syndrom entwickelten und infolge dessen häufiger einen Herzschrittmacher benötigten, wiesen in beiden Studienpopulationen tendenziell einen höheren BMI und häufiger einen Diabetes mellitus auf, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.²⁸

In Tierstudien konnte an Ratten gezeigt werden, dass Adipositas und ein metabolisches Syndrom zu strukturellen Veränderungen des Herzens mit einer Affektion des Erregungsbildungs- und -leitungssystems führen.^{125,126} Histologisch konnte nachgewiesen werden, dass sich bei übergewichtigen Ratten Fettzellen im Bereich des Sinusknotens ansammeln, wodurch dessen Architektur verändert und darüber hinaus die sympathische Innervation gesteigert wird.¹²⁶ Ähnliche histologische Ergebnisse erbrachte eine Studie, die junge Patienten mit Adipositas und plötzlichem Herztod untersuchte. Hier zeigte sich sowohl eine Fibrosierung des Herzens als auch eine Ansammlung von Fettzellen im Bereich des Erregungsbildungs- und -leitungssystems.¹²⁷ Des Weiteren konnte im Tiermodell belegt werden, dass freie Fettsäuren einen Einfluss auf das Ruhemembranpotential am Herzen und die Zellstruktur haben können.¹²⁸

Aufgrund der oben dargestellten Gesichtspunkte, gestützt durch die histologischen Ergebnisse, ist es denkbar, dass in größeren Studien oder Metaanalysen das metabolische Syndrom als eigenständiger Prädiktor für die Herzschrittmacherimplantation bei Patienten mit Synkopen identifiziert werden könnte. In dieser Studie bestand der Zusammenhang lediglich in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse konnte nur für Adipositas und nicht für das metabolische Syndrom ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Die Inkongruenz der Definitionen des metabolischen Syndroms¹²⁹⁻¹³³ erschwert darüber hinaus einen Vergleich zwischen verschiedenen Studien. Auch in der vorliegenden Studie konnte aufgrund der retrospektiven Datenerhebung keine Standarddefinition des metabolischen Syndroms verwendet werden, wodurch voneinander abweichende Ergebnisse entstehen könnten.

Möglich wäre, dass das zeitgleiche Vorliegen eines Schlaf-Apnoe-Syndroms eine Beziehung zwischen Adipositas und bradyarrhythmischen Events vortäuscht. Hierbei

kann es bei Betroffenen zu Apnoephasen während der Nacht und begleitenden bradykarden Episoden kommen.¹³⁴⁻¹³⁶ Dabei ist der klinische Nutzen einer Herzschrittmacherimplantation bei diesen Patienten noch immer umstritten.¹³⁷ Bei keinem der 22 Patienten dieser Studie mit bradyarrhythmischen Ereignissen war jedoch ein Schlaf-Apnoe-Syndrom bekannt und der Großteil der eruierbaren bradykarden Episoden fand tagsüber statt, sodass ein Schlaf-Apnoe-Syndrom als Confounder unwahrscheinlich erscheint.

5.5 Vergleich mit anderen Studienergebnissen

5.5.1 Prädiktoren für eine notwendige Herzschrittmacherimplantation

Die eingangs formulierte Hauptfragestellung, welche Patientencharakteristika von Patienten mit einem ILR aufgrund von Synkopen unklarer Genese Prädiktoren für eine notwendige Herzschrittmacherimplantation sind, konnte mit einem RSB, einer GFR < 60 ml/min und einem BMI > 30 kg/m² beantwortet werden. Bisher wurden zwei Untersuchungen, von Palmisano *et al.* 2013¹¹ und Ahmed *et al.* 2015⁹³, mit ähnlichen Fragestellungen veröffentlicht.

Bei der zuerst publizierten Arbeit von Palmisano *et al.* handelt es sich um eine kleine Beobachtungsstudie. Die Studienpopulation ist mit 56 Patienten,⁹³ gegenüber 106 Patienten in der vorliegenden Studie, deutlich kleiner und die Aussagekraft der beschriebenen Prädiktoren somit geringer. Die von Palmisano *et al.* identifizierten Prädiktoren sind ein Alter über 75 Jahre, eine Verletzung nach einer Synkope und vorherige asymptotische Bradykardien während eines Langzeit-EKGs.¹¹ Ahmed *et al.* beschrieben eine Synkope mit Verletzungsfolge, ein weibliches Geschlecht, ein Alter über 75 Jahren und ein PR-Intervall über 200 ms als Prädiktoren für eine Herzschrittmacherimplantation.⁹³

Die verschiedenen identifizierten Prädiktoren könnten in den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Studienpopulationen begründet sein. Das Studienkollektiv in der vorliegenden Studie war deutlich jünger als das Kollektiv in den Vergleichsstudien (siehe Tabelle 14). Lediglich 17,9% der Patienten in der vorliegenden Studie waren älter als 75 Jahre, bei Ahmed *et al.* waren es 30,5%,⁹³ bei Palmisano *et al.* sogar 37,5%¹¹. Dieses könnte erklären, warum ein Alter über 75 Jahre in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen ergab. Der Grund für den kleineren Anteil an Patienten über 75 Jahren könnte in der üblichen Praxis liegen, an der Charité

Campus Virchow-Klinikum bei älteren Patienten mit Synkopen, Verletzungsfolge und Bradykardien im EKG – nach Abwägung der Risiken und des Nutzens für den jeweiligen Patienten – häufig direkt einen Herzschrittmacher zu implantieren, ohne dass zuerst mittels ILR symptomatische Bradykardien nachgewiesen wurden. Solche Patienten finden sich aufgrund der fehlenden ILR-Implantation nicht in dieser Studie wieder und könnten so den Anteil an Patienten über 75 Jahren verringern.

Tabelle 14: Vergleich ausgewählter Patientencharakteristika der vorliegenden Studie mit denen von Ahmed *et al.*⁹³ und Palmisano *et al.*¹¹

Variable	Vorliegende Studie	Ahmed <i>et al.</i> ⁹³	Palmisano <i>et al.</i> ¹¹
Studienpopulation, n	106	200	56
Herzschrittmacherimplantation, n (%)	22 (20,8)	33 (16,5)	11 (19,6)
Alter > 75 Jahre, %	17,9	30,5	37,5
Alter [Jahre], <i>M ± SD</i>	59,1 ± 17,5	n.a.	68,1 ± 12,8
Männlich, %	47,2	55	60,7
Arterieller Hypertonus, %	63,8	53,5	64,3
Diabetes mellitus, %	17,9	10,0	16,0
BMI > 30 kg/m ² , %	20,8	22,0	n.a.
Hypercholesterinämie, %	47,6	29,0	n.a.
Koronare Herzkrankheit, %	28,3	18,5	16,1
Kardiomyopathie, %	6,6	12,0	7,1
GFR < 90 ml/min, %	72,6	73,5	n.a.
Sturzfolge, %	56,8	12,5	23,2
RSB, %	7,7	17,5	7,1
LSB, %	9,6	12,0	5,4
AVB I°, %	10,4	12,0	8,9
EF < 55%, %	17,0	22,0	n.a.
EF < 50%, %	13,2	n.a.	8,9
VHFli, %	27,4	20,0	10,7
SM-Implantation, %	20,8	16,5	19,6

M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RSB: Rechtsschenkelblock; LSB: Linksschenkelblock; EF: Ejektionsfraktion; AVB: AV-Block; SM: Herzschrittmacher; VHFli: Vorhofflimmern; n.a.: nicht angegeben

Vergleicht man die Patientencharakteristika aus dieser Studie mit denen aus der Untersuchung von Ahmed *et al.*⁹³ (siehe Tabelle 14) fällt vor allem ein deutlicher

Unterschied in den mit dem metabolischen Syndrom assoziierten Kategorien auf. Ein arterieller Hypertonus (63,8% vs. 53,5%), Diabetes mellitus (17,9% vs. 10%), Hyperlipidämie (47,6% vs. 29,0%) und KHK (28,3% vs. 18,5%) waren im vorliegenden Studienkollektiv deutlich häufiger anzutreffen als in dem Kollektiv bei Ahmed *et al.* Lediglich ein BMI > 30 kg/m² (20,8% vs. 22,0%) war in beiden Kollektiven ähnlich häufig vertreten.⁹³

Eine mögliche Erklärung des deutlichen Unterschiedes von Patienten mit Sturzfolge (56% vs. 12,5%) stellt die divergente Definition und Dokumentation dieser dar. In der vorliegenden Studie ging es dabei um einen dokumentierten Sturz, wofür keine definierte Verletzung erforderlich war. In den Studien von Ahmed *et al.* und Palmisano *et al.* wurde die Begriffe der Verletzung bzw. des Traumas gewählt.^{11,93} Diesen Begriffen fehlt eine einheitliche Definition, wodurch ein Vergleich erschwert wird.

2009 analysierten Kanjwal *et al.* Risikofaktoren für Bradykardien beziehungsweise Asystolien bei Patienten mit ILRs.²² In einem sehr kleinen Patientenkollektiv (n = 22) beschrieben sie einen verlängerten Bewusstseinsverlust von mehr als 5 Minuten, konvulsive Synkopen und Synkopen ohne Prodromi als Prädiktoren für bradykarde Herzrhythmusstörungen.²² Weder konvulsive Synkopen noch ein verlängerter Bewusstseinsverlust lässt sich in einer retrospektiven Studie erfassen, da hierfür eine ausführliche Fremdanamnese notwendig wäre. Bezüglich des Auftretens von Prodromi zeigte sich in unserem, deutlich größeren, Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Der prozentuale Anteil an implantierten Herzschrittmachern der vorliegenden Studie (20,8%) liegt über dem bei Ahmed *et al.*⁹³ und entspricht in etwa den vorbeschriebenen Daten von Pierre *et al.*⁹⁴ und Palmisano *et al.*¹¹.

5.5.2 Diagnostischer Wert von ILRs

Anhand der sekundären Fragestellung sollte beantwortet werden, bei welchem Anteil an Patienten mit Synkopen unklarer Genese durch den Einsatz eines ILR eine rhythmogene Ursache der Synkopen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden konnte. In der vorliegenden Studie konnte unter Nutzung von ILRs bei 40,6% der Patienten eine Diagnose gestellt werden. Bei insgesamt 22,6% gelang der Nachweis einer für die Synkopen ursächlichen Herzrhythmusstörung, bei den restlichen 17,9% der Ausschluss einer kardialen Ursache.

Es ist bereits bekannt, dass die Implantation eines ILR zu einer besseren Lebensqualität und signifikant höheren Diagnoserate von Synkopen führt.⁶³ In der PICTURE-Studie konnte mithilfe eines ILR bei 78% der Patienten eine Ursache der Synkopen gefunden werden. Allerdings war es in dieser Studie freigestellt, ob die ILR-Implantation in der Initialphase oder nach abgeschlossener Diagnostik erfolgte.⁶⁴ Aus diesem Grund ist es kritisch zu betrachten, inwiefern es sich bei 78% möglicher Diagnosen um die klinische Realität bei einem späteren und differenzierteren Einsatz von ILRs handelt.

Bezogen auf Patienten mit Synkopen unklarer Genese zeigten Kang *et al.* 2013 eine Diagnoserate von 55,6%. Hiervon litten 60% der Patienten an einem Sick-Sinus-Syndrom und jeweils 20% an einem AV-Block bzw. ventrikulären Tachykardien. Dabei wurden 80% der Diagnosen in den ersten 6 Monaten gestellt.¹³⁸ 2009 schlossen Entem *et al.* 140 Patienten mit ILR aufgrund von Synkopen unklarer Genese in ihre Untersuchung ein. Bei 36,5% konnten sie eine Diagnosestellung ermöglichen. Häufigste Ursache für die Synkopen waren auch hier Bradykardien. Am zweithäufigsten wiesen die Patienten während der Synkope einen Sinusrhythmus auf, gefolgt von tachyarrhythmischen Events.¹³⁹ Diese Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie, in der auch Bradyarrhythmien die häufigste diagnostizierte Ursache der Synkopen waren und der Großteil dieser (76%) in den ersten 6 Monaten diagnostiziert wurde.

Durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien sind die einzelnen Studien schwer miteinander zu vergleichen. Die vor der Implantation durchgeführten diagnostischen Untersuchungen variieren zwischen den einzelnen Studien. Auch die Größe der Untersuchungen schwankt zwischen 18¹³⁸ und 743¹⁴⁰ eingeschlossenen Patienten.

Die größten Gemeinsamkeiten im Studiendesign mit der vorliegenden Studie weisen die Untersuchungen von Entem *et al.*¹³⁹ und Kang *et al.*¹³⁸ auf. Mit 40,6% liegt die Diagnoserate dieser Studie zwischen den dort beschriebenen (36,5% und 55,6%).^{138,139}

5.5.3 Episodendetektion

In der vorliegenden Studie konnten 1121 Episoden mit zugehörigen EKG-Streifen beurteilt werden, von denen 22,7% korrekt detektiert wurden (siehe Abschnitt 4.2). Dieser Prozentsatz an korrekt detektierten Episoden ist allerdings kritisch zu betrachten, da infolge der retrospektiven Datenauswertung viele Episoden aus Akten übernommen

wurden. Es ist davon auszugehen, dass größtenteils korrekt detektierte und pathologische Episoden archiviert wurden. Der wahre Anteil an korrekten Episoden könnte somit deutlich unter den hier beschriebenen 22,7% liegen.

Bereits veröffentlichte Untersuchungen unterstützen diese Annahme mit einem Anteil von 11,2%¹⁴¹ bis 17%¹⁴² korrekt erfasster Episoden bei automatischer Detektion der ILRs. Bei der Patientenaktivierung scheint der Anteil an arrhythmischen Episoden höher zu liegen.¹⁴¹

5.6 Studienlimitationen und Verbesserungsmöglichkeiten

Eine der entscheidendsten Studienlimitationen ist die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt. Hieraus ergeben sich zahlreiche Problematiken. So kommt es auf der Basis fehlender Werte zu einer Schwächung der Datenqualität. Darüber hinaus ist es möglich, dass die retrospektive Auswertung zu Verzerrungen führt und Störgrößen unerkannt bleiben. Im klinischen Alltag existiert beispielsweise nicht immer die Möglichkeit die an einer Herzschrittmacherimplantation beteiligten Ärzte zu verblinden. Weiterhin werden sich Patienten mit persistierenden Symptomen oder Beschwerden regelmäßiger bei Nachsorgeterminen vorstellen als asymptomatische Patienten. Stellen sich diese nicht zu Kontrollterminen vor, besteht in der retrospektiven Datenauswertung keine Möglichkeit sie weiter nachzuverfolgen.

Eine weitere Limitation ist die relativ kleine Studienpopulation mit 106 eingeschlossenen Patienten und der deutliche Größenunterschied der analysierten Gruppen. Insbesondere bei multivariaten Analysen ist die Stichprobengröße häufig ein limitierender Faktor. Orientierend sollte pro analysierten Parameter (in diesem Fall 6) mindestens 10 Patienten eingeschlossen werden.¹⁴³ Die kleine Studienpopulation ist auch an den weiten Konfidenzintervallen erkennbar.

Nachdem mittlerweile einige retrospektive Arbeiten über den Einsatz, den diagnostischen Wert und die Prädiktoren für eine Herzschrittmacherimplantation veröffentlicht wurden,^{11,93,138-140} sollte sich zur Steigerung der Aussagekraft eine große prospektive Studie anschließen. Diese könnte die Ergebnisse überprüfen und verifizieren und im Rahmen von Evidenzbasierter Medizin die Aussagekraft steigern sowie eine höhere Datenqualität ermöglichen. Standardisierte Fragebögen und Anamnesen könnten auch bei im Klinikalltag selten dokumentierten Parametern, wie

beispielsweise Prodromi, eine vergleichbare Datenlage bei allen Patienten ermöglichen. Ein vorgegebener Algorithmus mit definierten Untersuchungen könnte alle zu untersuchenden Aspekte einschließen und sowohl die Qualität als auch die Quantität der Daten erhöhen. Darüber hinaus würde durch festgelegte Follow-up-Untersuchungen die Möglichkeit bestehen, einen größeren Teil der Patienten konsequent nachzuverfolgen und eine einheitliche Beobachtungsdauer zu definieren.

5.7 Ausblick und klinische Einordnung der Ergebnisse

In Anbetracht der bisher vorliegenden Studiendaten zum diagnostischen Wert von ILRs, der Kosteneffizienz und Verbesserung der Lebensqualität sollte ein frühzeitiger Einsatz bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese empfohlen werden.^{4,14,66} In Zukunft ist davon auszugehen, dass die Verwendung und Weiterentwicklung von injizierbaren ILRs, die durch ihre deutlich geringere Größe subkutan injiziert werden können,¹⁴⁴ den Einsatz weiter erleichtern wird. Sciaraffia *et al.*⁷⁶ konnten bereits 2014 zeigen, dass 46% der Zentren ausschließlich injizierbare ILRs verwendet haben. Als Gründe wurden die bessere Verwendung bei Kindern und sehr schlanken Menschen genannt, während die Kosten der Hauptgrund dafür waren, diese bisher nicht einzusetzen.⁷⁶ Jedoch wurde kürzlich in einer Studie von Gunda *et al.* eine höhere Rate an Device-Infektionen bei der Verwendung von injizierbaren ILR postuliert,¹⁴⁴ sodass diesbezüglich weiterer Optimierungsbedarf besteht.

Ein Ziel muss es sein, in nächster Zeit die häufigen Artefaktdetektionen,^{141,142} die mit lediglich 22,7% korrekt detektierten Episoden auch in dieser Studie nachgewiesen werden konnten, von ILRs zu verringern und hierdurch die klinische Anwendung zu erleichtern. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass der Anteil an Patienten, die telemedizinisch überwacht werden, in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird. Bisher konnte für den Einsatz telemedizinischer Überwachung eine kürzere, wenn auch nicht signifikant verkürzte, Zeitspanne bis zur Diagnosestellung gezeigt werden.⁷⁷ Wenn man davon ausgeht, dass die Entwicklung der ILRs weitere Fortschritte macht und kleinere, leistungsstärkere und artefaktärmere Geräte produziert werden können, wird sich die Benutzung stark vereinfachen, wodurch ein größerer Nutzen bei geringerem Aufwand entsteht. Die diagnostischen Möglichkeiten für Patienten mit unerklärten Synkopen würden dadurch verbessert werden.

Auch monetär scheint der Einsatz von ILRs trotz höherer initialer Kosten⁶³ einen Vorteil zu bringen. Farwell *et al.* beschrieben 2006 einen leichten, wenn auch nicht signifikanten, Kostenvorteil bei der Nutzung von ILRs.⁶³ In einer Studie von Krahn *et al.* 2003 ergaben sich sogar signifikant niedrigere Kosten pro Diagnosestellung bei den Patienten, die frühzeitig einen ILR erhielten.¹⁴⁵

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sind die Ursachen von Synkopen vielfältig.⁴ Dabei haben Synkopen eine 1-Jahres-Mortalität zwischen 5,7% und 15,5%¹⁴⁶ und eine zeitlich unabhängige Morbidität zwischen 6,9% und 25,2%.¹⁴⁶ Für kardiale Synkopen ist bekannt, dass sie mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert sind.⁷ Zahlreiche Studien haben sich aus diesem Grund bereits damit befasst, eine Risikostratifikation für Synkopen zu etablieren und, insbesondere für kardiale Synkopen, Risikofaktoren zu identifizieren.^{11,93,99,100,147} Soteriades *et al.* postulierten 2002, dass für 31% der Synkopen bei Männern und 47% der Synkopen bei Frauen keine Ursache gefunden werden kann.⁷ Aus den Angaben der Mortalität lässt sich die hohe Relevanz ableiten, kardiale Synkopen möglichst frühzeitig als solche zu erkennen, um betroffene Patienten schnellstmöglich kausal therapieren zu können.

Die vorliegende Studie kann dabei helfen, Patienten, bei denen die Ursache der Synkopen primär unbekannt ist, differenzierter zu betrachten und sie individuell entsprechenden diagnostischen Mitteln und einer anschließenden zielgerichteten Therapie zuzuführen. So ermöglichen die Ergebnisse dieser Studie eine Risikostratifizierung für Herzschrittmacherimplantationen bei Patienten mit Synkopen. Auf Basis der analysierten Risikofaktoren können betroffene Patienten mit einem hohen Risiko für Synkopen kardialer Genese frühzeitig identifiziert und den notwendigen diagnostischen und therapeutischen Schritten zugeführt werden.

Literaturverzeichnis

1. Moya A. ESC/DGK Pocket-Leitlinien: Diagnostik und Therapie von Synkopen
Auszug aus Moya A et al. Guidelines for the Diagnosis and management of
Syncope (version 2009) European Heart Journal 2009; 30: 2631-2671. 2009.
2. Heeger CH, Rillig A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. [Syncope : epidemiology,
definition, classification, pathophysiology and prognosis]. Herz 2014;39:423-8.
3. Alboni P. The different clinical presentations of vasovagal syncope. Heart
2015;101:674-8.
4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek
J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F,
Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and
management of syncope (version 2009). European heart journal 2009;30:2631-71.
5. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime
cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch
subjects aged 35-60 years. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:1172-6.
6. Statistisches Bundesamt W. Gesundheit Fallpauschalenbezogene
Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und
Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern.
2013;Fachserie 12 Reihe 6.4.
7. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D.
Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878-85.
8. Task Force m, Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke
N, Wieling W, Committee ESD, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot
E, Gasparini M, Braunschweig F, Document R, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P,
Botto GL, Committee ESD. Indications for the use of diagnostic implantable and
external ECG loop recorders. Europace 2009;11:671-87.
9. Sheldon R, Rose S. Components of clinical trials for vasovagal syncope. Europace
2001;3:233-40.

10. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:160-75.
11. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, Favale S. Predictive factors for pacemaker implantation in patients receiving an implantable loop recorder for syncope remained unexplained after an extensive cardiac and neurological workup. *Int J Cardiol* 2013;168:3450-7.
12. Bassetti CL. Transient loss of consciousness and syncope. *Handbook of clinical neurology* 2014;119:169-91.
13. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2004;14 Suppl 1:9-17.
14. Rosanio S, Schwarz ER, Ware DL, Vitarelli A. Syncope in adults: systematic review and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm. *Int J Cardiol* 2013;162:149-57.
15. Wieling W, Colman N, Krediet CT, Freeman R. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2004;14 Suppl 1:62-70.
16. 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. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2014;67:58.
17. Moya A. Therapy for Syncope. *Cardiology clinics* 2015;33:473-81.
18. Kapoor W, Snustad D, Peterson J, Wieand HS, Cha R, Karpf M. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986;80:419-28.
19. Koerfer J, Fromer M. [Tachycardia-induced syncopes]. *Ther Umsch* 1997;54:151-5.

20. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, Wakefield V, Salih F. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-210.
21. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *American family physician* 2013;87:691-6.
22. Kanjwal K, Kanjwal Y, Karabin B, Grubb BP. Clinical symptoms associated with asystolic or bradycardic responses on implantable loop recorder monitoring in patients with recurrent syncope. *International journal of medical sciences* 2009;6:106-10.
23. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 2007;115:1921-32.
24. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd, Ferguson TB, Jr., Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, Heart Rhythm S. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.
25. Toogood G. Pacemaker therapies in cardiology. *Aust Fam Physician* 2007;36:518-9, 21-4.
26. Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J* 1985;53:587-93.
27. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KH, Whistance AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 2004;90:169-74.

28. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One* 2014;9:e109662.
29. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980;280:139-41.
30. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Jr., Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Jr., Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular A. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003;108:1871-909.

31. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
32. Brunckhorst C, Duru F, Scharf C, Schalcher C, Candinas R. [Ventricular tachycardia]. *Praxis (Bern 1994)* 2001;90:1073-86.
33. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-9.
34. Wall TS, Freedman RA. Ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:388-95.
35. Adler A, Viskin S. Syncope in Hereditary Arrhythmogenic Syndromes. *Cardiology clinics* 2015;33:433-40.
36. Moss AJ, Kass RS. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:2018-24.
37. Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature* 2002;415:213-8.
38. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *European heart journal* 2000;21:1232-7.

39. Hofman N, Wilde AA, Kaab S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, Hinterseer M, Beckmann BM, Tan HL. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *European heart journal* 2007;28:575-80.
40. Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:629-94.
41. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
42. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol* 2016;41:7-57.
43. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817-22.
44. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014;35:2733-79.
45. Mereu R, Sau A, Lim PB. Diagnostic algorithm for syncope. *Auton Neurosci* 2014;184:10-6.
46. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donateo P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace* 2002;4:351-5.

47. Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:989-96.
48. da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol* 2014;5:471.
49. Sutton R. Carotid sinus syndrome: Progress in understanding and management. *Global cardiology science & practice* 2014;2014:1-8.
50. Klein GJ, Gersh BJ, Yee R. Electrophysiological testing. The final court of appeal for diagnosis of syncope? *Circulation* 1995;92:1332-5.
51. Denes P, Uretz E, Ezri MD, Borbola J. Clinical predictors of electrophysiologic findings in patients with syncope of unknown origin. *Arch Intern Med* 1988;148:1922-8.
52. Hill A. The Genesis of the Normal Electrocardiogram. *Br Heart J* 1946;8:147-56.
53. Tso C, Currie GM, Gilmore D, Kiat H. Electrocardiography: A Technologist's Guide to Interpretation. *J Nucl Med Technol* 2015;43:247-52.
54. Ruwald MH, Zareba W. ECG monitoring in syncope. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;56:203-10.
55. Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:76-86.
56. Tannemaat MR, van Niekerk J, Reijntjes RH, Thijs RD, Sutton R, van Dijk JG. The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. *Neurology* 2013;81:752-8.
57. https://manuals.biotronik.com/wps/portal/emanuals/emanual/!ut/p/z1/hY7LDolwEEW_xUWXMAM-YtwRExOEHYliN6Yg0iq0ZKgS_95G3fma3b05N2eAQw5ci6uqhVVGi8bIHZ_t4zDAIMEwmW_iCUbxarIos2mQJQFsHwB-uQiB_9vz3wi-gB-KNfC6McXz3UgX43kNnKpjRRX5F3K1tLbrFwwZDsPgF8pYMIqd_dK0DA-VV0qGHZnDpbQ9w5JcK4jkzcpWCa91rDWkdM3QbV_RCz_ppOkt5G8W6NocT9P

- mmkaj0R2C5BLH/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/ (letzter Zugriff 13.05.2017, 15:34 Uhr) BIOTRONIK SE & Co. KG. BioMonitor Funktionshandbuch. 2014:1-94.
58. http://manuals.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@emanuals/@era/@crdm/documents/documents/contrib_083685.pdf (letzter Zugriff: 17.08.2016, 09:28 Uhr)
 59. http://www.medtronicretiree.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@emanuals/@era/@crdm/documents/documents/wcm_prod081165.pdf (letzter Zugriff: 13.08.2016, 13:51 Uhr)
 60. <https://manuals.sjm.com/Search-Form?re=Europe&cc=DE&ln=DE&cat=737d94a7-313a-4789-a14d-3381fd7d197c&seg=59897b67-1f73-4b0d-9689-fe31a212e062&qry=DM2100&ipp=10> (letzter Zugriff: 13.05.2017; 15:25 Uhr) St. Jude Medical. SJM Confirm Modell DM2100 Implantierbarer Arrhythmie-Monitor, Modell DM2102 Implantierbarer Arrhythmie-Monitor mit AF-Detektion Referenzhandbuch. 2013:1-14.
 61. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
 62. Paruchuri V, Adhaduk M, Garikipati NV, Steinberg JS, Mittal S. Clinical utility of a novel wireless implantable loop recorder in the evaluation of patients with unexplained syncope. *Heart Rhythm* 2011;8:858-63.
 63. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *European heart journal* 2006;27:351-6.
 64. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL, Ramanna H, Schwertfeger F, Ventura R, Voulgaraki D, Garutti C, Stolt P, Linker NJ, Investigators PS. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011;13:262-9.
 65. Iglesias JF, Graf D, Forclaz A, Schlaepfer J, Fromer M, Pruvot E. Stepwise evaluation of unexplained syncope in a large ambulatory population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32 Suppl 1:S202-6.

66. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: A randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Archives of cardiovascular diseases* 2014.
67. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:67-71.
68. Roberto M, Martina R, Alice C, Diana S, Michele B, Andrea U. Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin. *Europace* 2014;16:1226-30.
69. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *European heart journal* 2006;27:1085-92.
70. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-7.
71. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94:e17.
72. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donateo P, Bottoni N, Lolli G, Tomasi C, Croci F, Oddone D, Puggioni E, Brignole M. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *European heart journal* 2004;25:1116-9.
73. Kubala M, Aïssou L, Traullé S, Gugenheim AL, Hermida JS. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace* 2012;14:898-902.

74. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* 1998;82:117-9.
75. Assar MD, Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Optimal duration of monitoring in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2003;92:1231-3.
76. Sciaraffia E, Chen J, Hocini M, Larsen TB, Potpara T, Blomstrom-Lundqvist C. Use of event recorders and loop recorders in clinical practice: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2014;16:1384-6.
77. Drak-Hernandez Y, Toquero-Ramos J, Fernandez JM, Perez-Pereira E, Castro-Urda V, Fernandez-Lozano I. Effectiveness and safety of remote monitoring of patients with an implantable loop recorder. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2013;66:943-8.
78. Andresen D. [Treatment of syncope]. *Herz* 2014;39:437-42.
79. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:425-33.
80. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation* 2002;106:2806-11.
81. Flevari P, Fountoulaki K, Leftheriotis D, Komporozos C, Lekakis J, Kremastinos D. Vasodilation in vasovagal syncope and the effect of water ingestion. *Am J Cardiol* 2008;102:1060-3.
82. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053-9.
83. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-9.

84. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W, Investigators PC-T. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-7.
85. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1425-32.
86. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-45.
87. Collins NA, Higgins GL, 3rd. Reconsidering the effectiveness and safety of carotid sinus massage as a therapeutic intervention in patients with supraventricular tachycardia. *Am J Emerg Med* 2015;33:807-9.
88. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
89. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, Investigators VI. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
90. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal S, Pacing Trial I. A randomized, double-blind, placebo-controlled

study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *European heart journal* 2004;25:1741-8.

91. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology I. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-71.
92. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-9.
93. Ahmed N, Frontera A, Carpenter A, Cataldo S, Connolly GM, Fasiolo M, Cripps T, Thomas G, Diab I, Duncan ER. Clinical Predictors of Pacemaker Implantation in Patients with Syncope Receiving Implantable Loop Recorder with or without ECG Conduction Abnormalities. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:934-41.
94. Pierre B, Fauchier L, Breard G, Marie O, Poret P, Babuty D. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace* 2008;10:477-81.
95. Marine JE. Catheter ablation therapy for supraventricular arrhythmias. *JAMA* 2007;298:2768-78.
96. Davis S, Westby M, Pitcher D, Petkar S. Implantable loop recorders are cost-effective when used to investigate transient loss of consciousness which is either suspected to be arrhythmic or remains unexplained. *Europace* 2012;14:402-9.
97. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-7.
98. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983;309:197-204.

99. Berecki-Gisolf J, Sheldon A, Wieling W, van Dijk N, Costantino G, Furlan R, Shen WK, Sheldon R. Identifying cardiac syncope based on clinical history: a literature-based model tested in four independent datasets. *PLoS One* 2013;8:e75255.
100. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620-6.
101. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, Louis-Simonet M, Rajeswaran A, Kapoor WN. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med* 2003;10:1312-7.
102. Numeroso F, Mossini G, Lippi G, Cervellin G. Evaluation of the current prognostic role of cardiogenic syncope. *Intern Emerg Med* 2013;8:69-73.
103. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology I. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001;104:2045-50.
104. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137-43.
105. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, Del Rosso A, Bellver-Navarro A, Garcia-Sacristan J, Bortnik M, Mont L, Ruiz-Granell R, Navarro X, Bradycardia detection in Bundle Branch Block s. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *European heart journal* 2011;32:1535-41.
106. Anand IS. Cardiorenal syndrome: a cardiologist's perspective of pathophysiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1800-7.
107. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P,

- Acute Dialysis Quality Initiative consensus g. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal* 2010;31:703-11.
108. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9.
109. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:145-54.
110. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Hayer MK, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Diffuse interstitial fibrosis and myocardial dysfunction in early chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2015;115:1311-7.
111. Kadappu KK, Kuncoro AS, Hee L, Aravindan A, Spicer ST, Suryanarayanan G, Xuan W, Boyd A, French JK, Thomas L. Chronic kidney disease is independently associated with alterations in left atrial function. *Echocardiography* 2014;31:956-64.
112. Panoulas VF, Sulemane S, Konstantinou K, Bratsas A, Elliott SJ, Dawson D, Frankel AH, Nihoyannopoulos P. Early detection of subclinical left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:539-48.
113. Sherif KA, Abo-Salem E, Panikkath R, Nusrat M, Tuncel M. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2014;37:417-21.
114. Laszki-Szczachor K, Zwolinska D, Sobieszczanska M, Makulska I, Polak-Jonkisz D. Dynamics of changes in heart conduction system in dialyzed young adults after kidney transplantation--pilot study. *Transplant Proc* 2014;46:2708-13.
115. Marti-Almor J, Cladellas M, Bazan V, Delclos J, Altaba C, Guijo MA, Vila J, Mojal S, Bruguera J. [Novel predictors of progression of atrioventricular block in patients with chronic bifascicular block]. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:400-8.
116. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003;108:1541-5.

117. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
118. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, Buring JE, Albert CM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319-27.
119. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol* 2015;31:203-10.
120. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, Marwick TH. Fibrosis and cardiac function in obesity: a randomised controlled trial of aldosterone blockade. *Heart* 2013;99:320-6.
121. Cavalera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl Res* 2014;164:323-35.
122. Dobrzynski H, Anderson RH, Atkinson A, Borbas Z, D'Souza A, Fraser JF, Inada S, Logantha SJ, Monfredi O, Morris GM, Moorman AF, Nikolaidou T, Schneider H, Szuts V, Temple IP, Yanni J, Boyett MR. Structure, function and clinical relevance of the cardiac conduction system, including the atrioventricular ring and outflow tract tissues. *Pharmacol Ther* 2013;139:260-88.
123. de Melo SR, de Souza RR, Mandarim-de-Lacerda CA. Stereologic study of the sinoatrial node of rats -- age related changes. *Biogerontology* 2002;3:383-90.
124. Adan V, Crown LA. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. *American family physician* 2003;67:1725-32.
125. Yanni J, Tellez JO, Sutyagin PV, Boyett MR, Dobrzynski H. Structural remodelling of the sinoatrial node in obese old rats. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:653-62.
126. Albarado-Ibanez A, Avelino-Cruz JE, Velasco M, Torres-Jacome J, Hiriart M. Metabolic syndrome remodels electrical activity of the sinoatrial node and produces arrhythmias in rats. *PLoS One* 2013;8:e76534.

127. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995;129:273-81.
128. O'Connell RP, Musa H, Gomez MS, Avula UM, Herron TJ, Kalifa J, Anumonwo JM. Free Fatty Acid Effects on the Atrial Myocardium: Membrane Ionic Currents Are Remodeled by the Disruption of T-Tubular Architecture. *PLoS One* 2015;10:e0133052.
129. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
130. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
131. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
132. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Gaudet D, Tremblay G, Prud'homme D, Nadeau A, Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
133. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr., International Diabetes Federation Task Force on E, Prevention, National Heart L, Blood I, American Heart A, World Heart F, International Atherosclerosis S, International Association for the Study of O. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.

134. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:215-8.
135. Grimm W, Becker HF. Obesity, sleep apnea syndrome, and rhythmogenic risk. *Herz* 2006;31:213-8; quiz 9.
136. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
137. Schweitzer P. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea. *Vnitr Lek* 2008;54:1006-9.
138. Kang GH, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Song BG, Kim JS, On YK, Park SJ, Huh J. Usefulness of an implantable loop recorder in patients with syncope of an unknown cause. *Yonsei Med J* 2013;54:590-5.
139. Entem FR, Enriquez SG, Cobo M, Expósito V, Llano M, Ruiz M, Jose Olalla J, Otero-Fernandez M. Utility of implantable loop recorders for diagnosing unexplained syncope in clinical practice. *Clin Cardiol* 2009;32:28-31.
140. Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martínez-Alday J, Barón-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gándara N, González-Enríquez S, Leal-del-Ojo J, Arcocha-Torres MF, Pérez-Villacastín J, Garcia-Heil N, García-Alberola A. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J* 2013;77:2535-41.
141. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, Vrudney A, Hiltner L, Lu F, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG. Comparison of automatic and patient-activated arrhythmia recordings by implantable loop recorders in the evaluation of syncope. *Am J Cardiol* 2003;92:815-9.
142. Ng E, Stafford PJ, Ng GA. Arrhythmia detection by patient and auto-activation in implantable loop recorders. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:147-52.

143. Bender R, Ziegler A, Lange S. [Multiple regression]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132 Suppl 1:e30-2.
144. Gunda S, Reddy YM, Pillarisetti J, Koripalli S, Jeffery C, Swope J, Atkins D, Bommana S, Emert MP, Pimentel R, Dendi R, Berenbom LD, DiBiase L, Natale A, Lakkireddy D. Initial real world experience with a novel insertable (Reveal LinQ(@Medtronic)) compared to the conventional (Reveal XT(@Medtronic)) implantable loop recorder at a tertiary care center - Points to ponder! *Int J Cardiol* 2015;191:58-63.
145. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Hoch JS, Skanes AC. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:495-501.
146. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Rusconi AM, Cernuschi G, Barbic F, Montano N, Sheldon RS, Furlan R, Costantino G. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace* 2015;17:300-8.
147. Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. *J Cardiol* 2014;63:171-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann-Kristin Becker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Implantierbare Ereignisrekorder bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese – Prädiktoren für die Herzschrittmacherimplantation und diagnostische Möglichkeiten“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht:

Huemer M, **Becker AK**, Wutzler A, Attanasio P, Parwani A, Lacour P, Boldt LH, Pieske B, Haverkamp W, Blaschke F.

Implantable Loop Recorders in Patients with Unexplained Syncope - Clinical Predictors of Pacemaker Implantation. Under Revision, Acta Cardiologica

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

Huemer M, **Becker AK**, Wutzler A, Attanasio P, Parwani A, Lacour P, Boldt LH, Pieske B, Haverkamp W, Blaschke F.

Implantable loop recorders in patients with unexplained syncope - predictors for pacemaker implantation. Oral Abstract; Vortrag auf der 81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (V 173); Mannheim 2015

Huemer M, **Becker AK**, Wutzler A, Attanasio P, Parwani A, Lacour P, Boldt LH, Pieske B, Haverkamp W, Blaschke F.

Implantable loop recorders in patients with unexplained syncope - predictors for pacemaker implantation. Poster-Präsentation. EHRA EUROPACE 2015, World Congress In Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques; Mailand 2015

Danksagung

Bedanken möchte ich mich zu allererst bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Florian Blaschke für die Bereitstellung des spannenden Themas und die Betreuung während der Datenerhebung und der Erstellung meiner Dissertation.

Darüber hinaus gilt mein großer Dank Herrn Dr. med. Martin Huemer, der mir in allen Phasen der Arbeit helfend zur Seite stand und sich mir für jegliche auftretende Fragen und Probleme stets lösungsorientiert zur Verfügung stellte.

Vielen Dank an das gesamte Team der rhythmologischen Arbeitsgruppe der Kardiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Funktionsambulanz, ohne die die Akquirierung der für diese Arbeit benötigten Daten nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dipl.-Math. Jakob danke ich für die Überprüfung der statistischen Methoden.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und Freunden danken, die mich jederzeit unterstützt und begleitet und jede Situation und Arbeitsphase mit viel Freude verschönert haben. Ganz besonders denjenigen, die mit viel Geduld und Muße dazu beigetragen haben, die Fertigstellung meiner Dissertation in jeglicher Weise voranzutreiben gilt mein herzlichster Dank.