

Aus den Alb Fils Kliniken  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin

**Vorhofflimmern bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom  
Kann die Rhythmuskontrolle durch einen Schrittmacher  
im AAISafeR®-Modus verbessert werden?**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**Vorgelegt von  
Tatur, Khaled**

**2020**

Dekan: Professor Dr.B.Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Schröder

2. Berichterstatter: Professor Dr. O. Borst

Tag der Disputation: 19.06.2020

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Herzrhythmusstörungen .....	3
1.3 Vorhofflimmern: (epidemiologische) Bedeutung .....	5
1.3.1 Begriff und Klassifikation nach ICD-10 .....	5
1.3.2 Prävalenz .....	6
1.3.3 Ätiologie .....	6
1.3.4 Pathogenese, Klinik und Folgen .....	8
1.4 Sick Sinus Syndrom .....	10
1.4.1 Prognose von Patienten mit Sinusknotendysfunktion .....	11
1.5 Therapie bei Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom .....	12
1.5.1 Therapieverfahren .....	12
1.5.2 Schrittmachertherapie bei Sick Sinus Syndrom .....	15
1.6 Schrittmacher-Technik mit dem AAISafeR®-Modus .....	16
1.6.1 Schrittmacherfunktionsmodi: Überblick .....	16
1.6.2 Schrittmachertherapie mit dem ELA Reply (AAISafeR®-Modus) -Implantat .....	18
1.7 Fragestellung .....	21
2. Material und Methoden .....	22
2.1 Patientenrekrutierung und –kollektiv .....	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.3 Datenerfassung .....	23
2.4 Statistische Analyse .....	24
2.5 Definition der verwendeten Variablen .....	25
3. Ergebnisse .....	29
3.1 Datendarstellung .....	29
3.2 Sozio-demografische Variablen .....	30
3.3 Prozessvariablen .....	35
3.4 Behandlungsvariablen .....	40
3.5 Qualitätsvariablen .....	43
3.6 Schrittmacherkomplikationen: .....	50

4. Diskussion .....	52
4.1 Forschungsergebnisse im Kontext des bisherigen Wissenstandes .....	52
4.2 Studien über Schrittmachertherapie bei Sick Sinus Syndrom .....	54
4.3 Schrittmacheralgorithmen zur Vermeidung einer rechtsventrikulären Stimulation .....	57
4.3.1 AAI-SafeR® (Ela Medical) .....	57
4.3.2. MVP® (Medtronic) .....	58
4.3.3. VP-Suppression® (Biotronik) .....	58
4.4 Limitationen und Forschungsbedarf .....	59
4.5 Beantwortung der Forschungsfragen .....	60
4.6 Schlussfolgerungen .....	63
5. Zusammenfassung .....	64
6. Literaturverzeichnis .....	66
7. Erklärungen zum Eigenanteil .....	76
8. Danksagung .....	77

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Kausale Zusammenhänge verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren	7
Abbildung 2	Schrittmacher Reply DR der Firma Ela Medical, Sorin Group	20
Abbildung 3	Patientenzahl und deren Kontrolle	22
Abbildung 4	Anzahl der PM-Implantationen pro Jahr und die verschiedenen Indikationen	29
Abbildung 5	Altersverteilung der männlichen Patienten	30
Abbildung 6	Altersverteilung der weiblichen Patientinnen	31
Abbildung 7	Vorhofflimmerdauer in Relation zum Alter	32
Abbildung 8	Geschlechtsspezifische Symptomverteilung präoperativ	33
Abbildung 9	Verteilung der Implantationsdauer und Korrelation zwischen Implantationsdauer und postoperativem Vorhofflimmern	35
Abbildung 10	Verteilung des Follow -ups und Korrelation zwischen follow-up und Vorhofflimmern	37
Abbildung 11	Verteilung der durchgeführten Kontrollen und Korrelation zwischen Kontrollanzahl und Vorhofflimmern	38
Abbildung 12	Verteilung der verschiedenen Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Sick Sinus Syndrom- Patienten im Studienkollektiv	40
Abbildung 13	Verteilung der verwendeten Medikamente	41
Abbildung 14	Postoperative Besserung des Allgemeinzustandes mit Reduktion der Vorhofflimmernrate nach Schrittmacherimplantation in AAISafeR®-Modus	44
Abbildung 15	Elektrokardioversionserfolgsquote bei Patienten mit Vorhofflimmern	45
Abbildung 16	Patientenzahl mit Vorhofflimmern vor und nach Schrittmacherimplantation in den AAISafeR®-Modus	46
Abbildung 17	Verteilungen der Vorhofflimmerdauer, bei denen entweder vor aber nicht nach einer Implantation, sowie nach aber nicht vor einer Implantation Vorhofflimmern beobachtet wurde	48
Tabelle 1	Klassifikation von supraventrikulären Tachykardien	4
Tabelle 2	Herzschrittmacher Nomenklatur	17
Tabelle 3	Verteilung der Vorhofflimmerdauer in % nach Schrittmacherimplantation	49

## Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
AVSH	atrioventrikuläre Such-Hysterese
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
CART	Classification And Regression Trees
CHA2DS2 -VASC- Score	<b>C</b> ongestive heart failure (1 Punkt) <b>H</b> ypertension (1 Punkt) <b>A</b> ge (> 75 = 2 Punkte) <b>D</b> iabetes mellitus (1 Punkt) <b>S</b> troke/TIA (2 Punkte) <b>V</b> ascular disease (1 Punkt) <b>A</b> ge: 65-74 (1 Punkt) <b>S</b> ex category: Frauen (1 Punkt)
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMII	Diabetes mellitus Typ II
eCV	elektrische Kardioversion
EHRA	European Heart Rhythm Association
HI	Herzinsuffizienz
HLP	Hyperlipoproteinämie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KHK	Koronare Herzkrankheit
NBG-Code	NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code (NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology;
BPEG:	British Pacing and Electrophysiology Group
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
OAK	Orale Antikoagulation
RKI	Robert-Koch-Institut
S <sub>st</sub>	Standardabweichung
VHF	Vorhofflimmern

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Herzrhythmusstörungen im Allgemeinen und Vorhofflimmern im Besonderen gehören zu den häufigsten Herzerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland [1].

Mit steigendem Lebensalter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an Vorhofflimmern (VHF) zu erkranken. Bei den über 40-jährigen liegt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei ca. 2 %, bei den über 70-Jährigen bei 6 %. Jenseits der 90 liegt die Häufigkeit bei etwa 15 % [2].

Eine frühzeitige Behandlung ist sowohl aus medizinischer als auch aus gesundheitsökonomischer und gesundheitswissenschaftlicher Perspektive anzustreben, da sich bei andauerndem Vorhofflimmern das Risiko für Herzinsuffizienz, Myokardinfarkte und Schlaganfälle deutlich erhöht.

Hieraus ergibt sich eine erhöhte Mortalität und eine eingeschränkte Lebensqualität, sowie - aus Sicht des Gesundheitssystems - eine kosten- und zeitintensive Patientenbehandlung.

Um Symptome und das Risiko weiterer Komplikationen zu mindern (in Abhängigkeit u.a. von Stadium, Alter der Patienten und etwaigen Komorbiditäten) gehört zu den therapeutischen Maßnahmen bei symptomatischer Bradykardien die Implantation eines Herzschrittmachers.

In einer früheren Arbeit von 1994 von F. Hofgärtner und B. Maier aus der Klinik am Eichert Göppingen zeigte sich ein Vorteil für Patienten mit einem Sick Sinus Syndrom, wenn Sie mit einem Vorhofschriltmacher versorgt wurden, wohingegen sich bei gestörter AV-

Überleitung hingegen ein bifokaler Schrittmacher als System der Wahl darstellte. Somit schien die Implantation eines Zweikammerschrittmachers mit Programmierung in einen AAIR- oder DDDR-Modus das Mittel der Wahl bei Patienten mit dem Syndrom des kranken Sinusknotens [3].

Zudem zeigte die Doktorarbeit von Julja Simone Grossman Lin 2010 einen prognostischen Vorteil für Patienten mit Sick Sinus Syndrom, wenn bei Ihnen der damals neue AAISafeR®-Algorithmus von Sorin zum Einsatz kam [4].

Bei Patienten mit paroxysmale AV-Blockierung scheint der AAISafeR®-Modus bis zur permanente Stimulationsbedürftigkeit im rechten Ventrikel (bei 60% nach 3 Jahren) Zeit zu gewinnen und damit das Risiko einer stimulationsinduzierten Asynchronie mit Linksventrikuläre Funktionsverschlechterung auf spätere Jahre zu verschieben [4].

AAISafeR®-Modus ist diagnostische und therapeutisch Implantat der Wahl bei Patienten mit infrahisären Leitungsstörungen und paroxysmaler AV-Block [4].

Unklar bleibt jedoch, wie hoch der Anteil der Patienten ist, bei denen es trotz Schrittmacherimplantation zu gehäuftem oder permanentem Vorhofflimmern bzw. Komplikationen kommen kann.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es daher, die Vorhofflimmerrate und eventuelle Komplikationen (z.B. Apoplex) nach Implantation eines Schrittmachers (speziell Sorin Reply im AAISafeR®-Modus) zu untersuchen. Ferner sollen anhand einer statistischen Untersuchung der Prävalenz von Herzrhythmusstörungen nach erfolgter Implantation und der Komplikationen beobachtet werden.

## 1.2 Herzrhythmusstörungen

Unter Herzrhythmusstörungen, die auch unter dem Terminus kardiale Arrhythmie zusammengefasst werden, können Störungen des normalen Herzrhythmus verstanden werden, die unterschiedliche Ursachen haben und zu den unterschiedlichen Regionen des Herzens verortet werden können. Bei Herzrhythmusstörungen handelt es sich um eine Entität, die nach ihrer *Ätiologie* (angeboren oder erworben) oder nach dem *Grad ihrer Gefährlichkeit* (gutartig, bösartig, potentiell lebensbedrohlich) unterschieden werden kann. Zumeist erfolgt die Differenzierung jedoch nach dem *Entstehungsort* der Störung (Vorhof, Kammer, Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem) bzw. nach der *Frequenz des Herzschlages*, der aus der Herzrhythmusstörung resultiert (bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörung) [5].

Eine *bradykarde* Herzrhythmusstörung liegt vor, wenn sich die Herzfrequenz verlangsamt und zwar auf unter 40 Schläge pro Minute, da der normale (in der Regel vom Sinusknoten gesteuerte) Herzschlag eines Erwachsenen je nach Stresssituation 50 bis 100 Schläge pro Minute beträgt [5], [6]. Die *tachykarde* Herzrhythmusstörung ist hingegen durch eine Erhöhung der Herzfrequenz gekennzeichnet (mehr als 100 Schläge pro Minute) [5]. Vorhofassoziierte Herzrhythmusstörungen, auch als *supraventrikuläre Rhythmusstörungen* bezeichnet, unterteilen sich in *Atriale Tachykardien* (u.a. *Vorhofflimmern*), *AV-junktionale Tachykardien* und die *AV-Reentry Tachykardien* (siehe in Tabelle 1). Die Kammerassoziierten ventrikulären Rhythmusstörungen unterteilen sich in die Unterformen ventrikuläre Extrasystole, Kammerflattern, Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, sowie die akzelerierten idioventrikulären Rhythmusstörungen unterteilen [5].

Die im Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem entstehenden Herzrhythmusstörungen können schließlich sowohl zu supraventrikulären als auch zu ventrikulären Störungsbildern führen [5], [7].

<b>Atriale Tachykardie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinus Tachykardie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physiologische Sinustachykardie</li> <li>• Inadäquate Sinustachykardie</li> <li>• Sinusknoten Reentry Tachykardie</li> </ul> </li> <li>- Fokale Atriale Tachykardie</li> <li>- Multifokal Atriale Tachykardie</li> <li>- MRAT <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cavotrikuspide-Isthmus-abhängige MRAT <ul style="list-style-type: none"> <li>- Typische Vorhofflattern, gegen den Uhrzeiger oder im Uhrzeiger</li> <li>- Andere Cavotrikuspide -Isthmus-abhängige MRAT</li> </ul> </li> <li>• Cavotrikuspid Isthmus-unabhängige MRAT <ul style="list-style-type: none"> <li>- RA MRAT</li> <li>- LA MRAT</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Vorhofflimmern</li> </ul>
<b>AV junctionale Tachykardie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- AVNRT= AV-Knoten-Reentrytachykardie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typisch</li> <li>• Atypisch</li> </ul> </li> <li>- Nicht-Reentry junctionale Tachykardie <ul style="list-style-type: none"> <li>• JET (= junctionale ektopie oder fokale junctionale tachykardie)</li> <li>• andere nicht Reentry -Varianten</li> </ul> </li> </ul>
<b>AV Reentry tachykardie (AVRT)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orthodrom (einschließlich PJRT)</li> <li>• Antidrom (mit retrograde Leitung durch die AVN oder, selten, über eine andere Leitung)</li> </ul>

AV = atrioventrikular; AVN = atrioventrikuläre Knoten; JET= junctionale ektopie Tachykardie;

RA = rechten Vorhof; LA= linken Vorhof; MRAT = *Makro-Reentry- Atriale Tachykardie*;

PJRT = permanente junctionale Reentry Tachykardie.

**Tabelle 1: Klassifikation von supraventrikulären Tachykardien.**

Modifiziert nach [8]

## 1.3 Vorhofflimmern: (epidemiologische) Bedeutung

### 1.3.1 Begriff und Klassifikation nach ICD-10

Vorhofflimmern (Absolute Arrhythmie) gehört zu den am häufigsten vorkommenden vorhofassoziierten Herzrhythmusstörungen und bezeichnet eine vorübergehende oder dauerhafte Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe, wobei in der ICD-10-Klassifikation (I48) nicht zwischen Vorhofflimmern und Vorhofflattern unterschieden wird. Vorhofflimmern kann dabei als paroxysmal, persistierend oder permanent klassifiziert werden. Während bei der paroxysmalen Form die Rhythmusstörung innerhalb von 48 Stunden verschwinden kann, sind bei persistierendem Vorhofflimmern Medikamente oder technische Mittel zur Kontrolle erforderlich. Permanentes Vorhofflimmern ist abschließend durch eine Akzeptanz des Krankheitsbildes, reine Frequenzkontrolle und einen Verzicht auf weitere rhythmisierende Verfahren gekennzeichnet [1]

### 1.3.2 Prävalenz

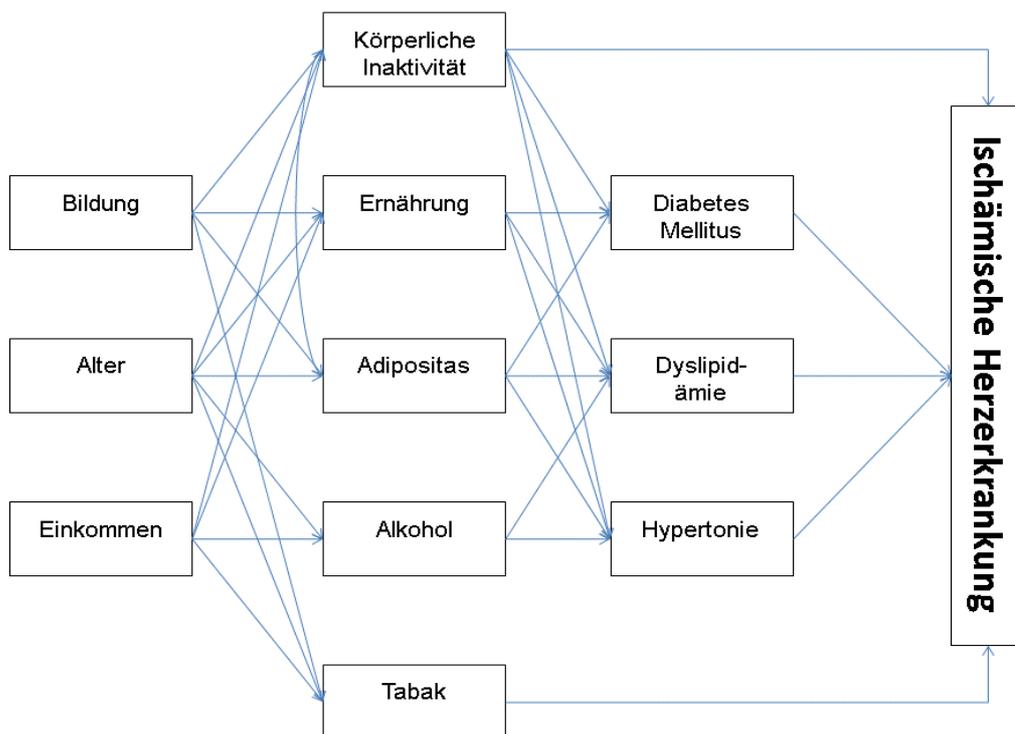
Vorhofflimmern ist grundsätzlich von hoher epidemiologischer Bedeutung, da allein in Deutschland ca. 300.000 Personen von der Erkrankung betroffen sind [9]. Die Lebenszeitprävalenz beträgt etwa 25%, statistisch ist also jeder Vierte im Laufe seines Lebens von Vorhofflimmern betroffen [10]. Die Gesamtprävalenz innerhalb Europas beträgt 1% bis 2 % [9], wobei die Häufigkeit in deutlicher Weise vom Geschlecht und vom Lebensalter determiniert wird: So sind bei den unter 49-Jährigen 0.12% bis 0.16% betroffen, während die Prävalenz bei den 60- bis 70-Jährigen auf 3.7% bis 4.2% ansteigt, um bei den über-80-Jährigen 10% bis 17% zu erreichen [11]. Männer sind etwa doppelt so häufig von der Erkrankung betroffen wie Frauen [11]. Bei der deutschen Erwachsenenpopulation (35- bis 74-Jährige) wird eine Prävalenz von 2.5% angenommen [12]. Die jährliche Inzidenz ist europaweit mit 0.21 bis 0.41 pro 1.000 Personen angegeben [11].

### 1.3.3 Ätiologie

Ätiologisch bedeutsam ist, dass Vorhofflimmern in etwa einem Drittel der Fälle idiopathisch (also ohne erkennbare Ursache) oder ohne erkennbare Grunderkrankung auftritt (lone atrial fibrillation). Gelegentlich kommt es zu vorübergehendem Vorhofflimmern durch physikalische Auslöser (z.B. Stromschlag, Thoraxtrauma), oder in Folge von thoraxchirurgischen Eingriffen [13]. Eine latente Überfunktion der Schilddrüse wird mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern in Verbindung gebracht [14], ebenso wie Depressionen [15]. Häufig wird Vorhofflimmern durch arteriosklerotische Vorerkrankungen ausgelöst, vor allem bei Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (ätiologisch 20 bis 30%), bei arterieller Hypertonie, bei Herzklappenfehlern oder Herzmuskelerkrankungen [16]–[26].

In ätiologischer Hinsicht sind darüber hinaus auch die *Vorerkrankungen* und *Risikofaktoren* von Interesse, welche mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische Herzerkrankungen (u.a. Vorhofflimmern) assoziiert werden. Bei den Vorerkrankungen gehört insbesondere der Diabetes mellitus zu den wesentlichen Erkrankungen mit direkter Assoziation zur Entstehung von Vorhofflimmern [16], [27]–[29].

In Abbildung 1 sind die Kausalzusammenhänge zwischen einer KHK (die in direkter Folge Herzrhythmusstörungen verursachen kann) und den verschiedenen Risikofaktoren dargestellt, die sich in der Regel auch gegenseitig bedingen können [76].



**Abbildung 1: Kausale Zusammenhänge verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren**

Modifiziert nach [30]

Eine der beeinflussbaren Hauptursachen liegt im Nikotinabusus begründet, wobei Frauen deutlich gefährdeter sind als Männer [31]. Schon wenige Zigaretten können das Herzinfarktrisiko deutlich erhöhen, andererseits kann ein Rauchstopp das Mortalitätsrisiko um 36 Prozent senken [32].

Als weitere einflussreiche Risikofaktoren sind Adipositas, Stress und Depression zu nennen [23], [33]–[36].

#### 1.3.4 Pathogenese, Klinik und Folgen

Vorhofflimmern tritt insbesondere bei arterieller Hypertonie, KHK und Herzklappenfehlern auf, in der Regel entsteht es auf dem Boden einer schlecht eingestellten kardiovaskulären Erkrankung [22].

Als Mechanismen für die Entstehung wurden unifokale und multifokale atriale Impulsbildungen nachgewiesen. Zu Störungen der normalen Herzschlagfolge im Vorhof kommt es dabei insbesondere, wenn sich zusätzlich multiple kreisende Erregungen nachweisen lassen [37].

Die atrialen Veränderungen sind durch der Calcium-Hämostase und Ionenkanal-Veränderungen geprägt, welche das Vorhofflimmern initiieren und das Substrat zur Aufrechterhaltung bilden [38]. Die Leitungsungleichheiten und elektrische Trennung von Muskelbündeln spielen eine lokale Rolle, welche auf erweiterten Veränderungen des Bindegewebes mit Proliferation und Differenzierung der Fibroblasten beruhen. Extrazellulär treten vermehrt Amyloid-Ablagerungen, dies führt zur entzündlichen Veränderungen. Weiterhin treten verschiedene Zellveränderungen der Myozyten mit Apoptose, Nekrose, Hypertrophie, Dedifferenzierung, sowie Umverteilung der Gap-Junctions und intrazellulären Substrat Anreicherung auf [39].

Nach dem erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern kommt es mit der Zeit zu Veränderungen der atrialen zellulären, elektrophysiologischen Eigenschaften, der zellulären Geometrie und mechanischen Funktion [39].

Der wichtigste zelluläre Mechanismus geht mit einer Verkürzung der atrialen Refraktärperiode einher. Dieser tritt innerhalb der ersten Tage nach Beginn des Vorhofflimmerns auf [40]. Die verkürzte Refraktärperiode gründet auf einer Verminderung des einwärts gerichteten L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Stroms und Erhöhung der einwärts gerichteten  $\text{K}^{+}$ -Ströme. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion der atrialen Kontraktilität durch verminderten  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom, verminderte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus den intrazellulären Speichern. Nach einer Konversion in den Sinusrhythmus erholt sich die atriale Refraktärzeit innerhalb weniger Tage [39].

Bei Vorhofflimmern reicht die klinische Symptomatik von fehlender bzw. geringer Beschwerden, über Palpitationen, Schwindel und eingeschränkte Belastbarkeit im Alltag sowie thorakale Beschwerden bis hin zu Dyspnoe bzw. manifester Herzinsuffizienz [41].

Im EKG zeigt sich Vorhofflimmern dabei entweder durch unregelmäßigen, bradykarden oder tachykarden Herzschlag mit einer Vorhoffrequenz über 300/min.

Entsprechend dem EHRA-Score der European Heart Rhythm Association können vier Beschwerdegrade des Vorhofflimmerns unterschieden werden: keine Beschwerden (EHRA I), milde Beschwerden mit geringer Einschränkung der Alltagsaktivität (EHRA II), schwerwiegende Beschwerden mit deutlicher Beeinträchtigung der Alltagsaktivität (EHRA III) sowie schwerste Symptomatik, bei der die Alltagsaktivität kaum mehr möglich ist (EHRA IV). Vorhofflimmern ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für andere kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert u.a. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Schlaganfall. 25% aller ischämischen Schlaganfälle gelten als direkt mit Vorhofflimmern assoziiert [41].

## 1.4 Sick Sinus Syndrom

Das Sick Sinus Syndrom (SSS, im deutschsprachigen Raum auch als Sinusknotensyndrom bezeichnet) fasst alle symptomatischen Erkrankungsbilder zusammen, die entweder auf Fehlfunktionen des Sinusknotens oder der Erregungsleitung auf Vorhofebene beruhen (u.a. Sinusknotenstillstand, Vorhofflimmern, Vorhofflattern), die sich in Form von Sinusbradykardie, sinuatrialem Block (SA-Block), Sinusarrest oder als Kombination zwischen einer der zuvor genannten Bradykardien Formen im Wechsel mit atrialen Tachyarrhythmien als sogenanntes Tachy-brady syndrom manifestieren können [42], [43].

Hinsichtlich Ätiologie, Klinik und Folgen können prinzipiell dieselben Aspekte postuliert werden, die schon in den jeweiligen Unterkapiteln bei der Charakterisierung des Vorhofflimmerns dargestellt wurden. So ist das Sick Sinus Syndrom klinisch durch Leistungsminderung, Herzinsuffizienz, oder durch Beschwerden als Folge von einer zerebraler Minderperfusion wie rezidive Schwindelattacken, Präsynkopen bis hin zu Synkopen charakterisiert [42], [43].

Ätiologisch können Vorerkrankungen und Lebensstilaspekte (u.a. Übergewicht, Nikotinabusus) die Symptomatik begünstigen, während die Rolle einer etwaigen genetischen Disposition unklar bleibt, da es nur selten familiär gehäuft auftritt [44]. Pathophysiologisch zeigen sich häufig Fibrosierungen und Fetteinlagerungen nahe des Sinusknotens aufgrund altersbedingter degenerativer Veränderungen [45].

Meistens liegt ein Sinusknotensyndrom isoliert vor, vereinzelt kommt es jedoch begleitend zu atrioventrikulären (AV-) Leitungsstörungen, die in der Literatur bei mehrjähriger Beobachtungszeit 8,5% bis 16,6% betrug [46], [47]. Das Krankheitsbild wird dann als Zweiknoten-Erkrankung bezeichnet.

Mit dem Begriff des Sick Sinus Syndroms können viele Rhythmusstörungen zusammengefasst werden, es kann von einer hohen epidemiologischen Bedeutung insbesondere in der über-50-jährigen Bevölkerung ausgegangen werden.

Im ICD-10-Katalog besitzt das Sick Sinus Syndrom mit I49.5 eine eigene Codierung [1].

### 1.4.1 Prognose von Patienten mit Sinusknotendysfunktion

In älteren Populationen zeigte sich, dass keine signifikante Unterscheid bei die Lebensdauer bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom zur der Allgemeinbevölkerung gibt [48]. Ältere Studien von Hayes und Brandt [46] zeigten keinen Unterschied in den Überlebensraten zwischen Sick Sinus Syndrom Patienten unter Schrittmachertherapie und der Normalbevölkerung nach 1, 5 und 10 Jahren [46]. Menozzi et al. fanden in einer prospektiven Studie zu nicht therapierten Sick Sinus Syndrom Patientenalter, den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF) als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse [49]. Vor allem kardiovaskuläre Begleiterkrankungen beeinträchtigen das Langzeitüberleben nach Schrittmacherimplantation negativ [50]. Angesichts fehlender Signifikanz hinsichtlich eine Verbesserung der Prognose nach eine Schrittmacherimplantation, wird bei diesem Krankheitsbild die Schrittmachertherapie nur symptomgeleitet indiziert und ist bei fehlender relevanter Symptomatik zunächst keine Option, sondern es sind nur regelmäßige kardiologische sowie Langzeit EKG Kontrollen und eine abwartende Haltung gerechtfertigt (43) .

## 1.5 Therapie bei Vorhofflimmern und Sick Sinus Syndrom

### 1.5.1 Therapieverfahren

Die therapeutische Intervention bei vorliegendem Vorhofflimmern und/ oder Sick Sinus Syndrom orientiert sich wesentlich an der Dauer (paroxysmal, persistierend oder permanent/ chronisch) und dem Ausmaß der Beschwerden. Die Therapie zielt zum einen auf die Behandlung der Herzrhythmusstörung und zum anderen auf die Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen ab. Bei akutem Vorhofflimmern können im Wesentlichen die zwei Therapiestrategien der Rhythmus- und der Frequenzkontrolle unterschieden werden. Bei ersterer wird durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion (z.B. mittels der Gabe von Amiodarone) versucht, den Sinusrhythmus wiederherzustellen, bei letzterer die Frequenz abzusenken (bei tachykarder Symptomatik) bzw. zu erhöhen (bei bradykarden Symptomen) [9], [51]–[55].

Das Embolierisiko wird dabei gleichzeitig durch verschiedene orale Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung gesenkt. Anhand von 6 primärprophylaktischen Studien Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre zeigte sich, dass eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten das Risiko für einen Schlaganfall bei Vorhofflimmerpatienten signifikant gesenkt werden kann [46], [56]–[58].

Die relative Risikoreduktion lag in der Primärprophylaxe in den obengenannten Studien zwischen 33 bis 78 % (absolute Risikoreduktion 1,2 - 4,7 % pro Jahr) und in der Sekundärprophylaxe bei 70 % (absolute Risikoreduktion 8,4 % pro Jahr), sowie konnte eine Reduktion der Sterblichkeit nachgewiesen werden [59].

Als neue Alternative haben sich seit einigen Jahren die direkten oralen Antikoagulantien etabliert (DOAK). In der RE-LY Studie wurde Dabigatran in zwei verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu dem Vitamin K-Antagonisten Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen [60], [61].

Es zeigte sich bei niedrigeren Dosierung von Dabigatran eine vergleichbare Risikoreduktion für thromboembolische Geschehen (1,53 % versus 1,69 % pro Jahr,  $p <$

0,001 für Nichtunterlegenheit) bei niedrigerem Blutungsrisiko. Bei der höheren Dosierung war eine relevante stärkere Reduktion von Thrombembolien (1,11 % versus 1,69 % pro Jahr,  $p < 0,001$  für Überlegenheit) bei vergleichbarem Risiko für systemische Blutungen nachweisbar.

Das Risiko für eine cerebrale Blutung blieb auch in der höheren Dosierung von Dabigatran niedriger als unter Vitamin K-Antagonist Warfarin. Ähnliche Studienergebnisse zeigten sich für drei weitere neue orale Antikoagulantien, die direkt den Faktor Xa hemmen: Rivaroxaban und Apixaban senkten im Vergleich zur Warfarin in der ROCKET AF- bzw. der ARISTOTLE-Studie signifikant stärker das Risiko für Thrombembolien. Bei beiden Präparaten traten seltener Komplikationen in Form von schwere Blutungen und insbesondere seltener cerebrale Blutungen auf [62], [63].

In der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie wurde der neuste Faktor Xa-Antagonist Edoxaban in zwei Dosierungen mit Warfarin verglichen. Hier zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: In der niedrigeren Dosierung von Edoxaban war Warfarin bei der Risikoreduktion von Thrombembolien nicht unterlegen, während die höhere Dosierung eine signifikant niedrigere Thrombembolierate aufwies. Bei beiden Dosierungen des Faktor Xa Antagonisten traten seltener schwere Blutungen auf [64].

Aufgrund der dargestellten Studien wird empfohlen, die neuen direkten oralen Antikoagulantien bei der Verordnung zu bevorzugen. Der ausschlaggebende Punkt dürfte dabei die hochsignifikante Reduktion intrazerebraler Blutungen im Vergleich zu den Vitamin K-Antagonisten sein [9].

Eine alternative Behandlungsoption ist die Implantation eines Vorhofoccluders (LAA-Occluder) zur Reduktion des thrombembolischen Risikos. Diese Methode spielt eine besondere Rolle bei Patienten mit deutlich erhöhtem Schlaganfallrisiko und Kontraindikation einer oralen Antikoagulation, z.B. wegen stattgehabter relevanter Blutungen oder einer Medikamentenunverträglichkeiten. In der Protect AF-Studie wurde ein Vorhofoccluder (Watchman™, Boston Scientific Inc., USA) gegen die Therapie mit Warfarin untersucht [65].

Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus systemischer Embolie, Schlaganfall, kardiovaskulär bedingtem Tod oder unerklärtem Tod. Nach 3,8 Jahren zeigte sich gegenüber der Warfaringruppe eine signifikante Senkung des kombinierten primären Endpunktes (8,4 % versus 13,9 %) [66]. Außerdem konnte eine reduzierte kardiovaskuläre Mortalität (1 Fall pro 100 Patientenjahre versus 2,4 Fälle pro 100 Patientenjahre, Hazard Ratio 0,4,  $p < 0,005$ ) nachgewiesen werden.

Eine multizentrische Studie untersuchte retrospektiv, mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten, das Implantationsergebnis eines anderen Occludertyps (ACP™, St. Jude Medical Inc., USA). Hier zeigte sich eine jährliche Thrombembolierate von 2,3 % pro Jahr. Dies entsprach einer Risikosenkung von 59 % gegenüber des anhand des CHA2DS2VASc-Score kalkulierten jährlichen Schlaganfallrisikos [67].

### 1.5.2 Schrittmachertherapie bei Sick Sinus Syndrom

Therapeutisch kommt es bei vorhandenem Sick Sinus Syndrom (insbesondere bei bradykardem Sinusrhythmus) häufig zur Implantation von Schrittmachern [68].

Die Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation erfolgt dabei symptomabhängig. Entsprechend der Leitlinien besteht die Indikation zur Schrittmachertherapie bei einer Herzfrequenz  $< 40/\text{min}$  und Pausen  $> 3$  Sekunden mit klinischer Symptomatik [69].

Eine Schrittmacherimplantation sollte in Erwägung gezogen werden bei asymptomatischen Patienten, die bei denen Dokumentation von asymptomatischen Pausen  $> 6$  s durch Sinusarrest, einen sinuatrialen Block oder AV-Block existiert (70).

Grundsätzlich stellt das Sick Sinus Syndrom mit 36.2 % die häufigste Indikation für die Implantation eines Herzschrittmachers dar [70], weswegen insbesondere bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom die verschiedenen Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Schrittmacher-Systeme abgewogen werden sollten [43].

Die Lebenserwartung der zumeist älteren Sinusknotensyndrom-Patienten unterscheidet sich kaum von derjenigen in der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung, weswegen die Schrittmacherimplantation v.a. zur Verbesserung der Lebensqualität zum Einsatz kommt. Von ebenso großer Relevanz ist es, die häufig bestehenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen effizient zu versorgen, da diese in deutlicher Weise das Langzeitüberleben negativ beeinflussen [48]–[50].

## 1.6 Schrittmacher-Technik mit dem AAISafeR®-Modus

### 1.6.1 Schrittmacherfunktionsmodi: Überblick

Bei Herzschrittmachern kann zwischen Einkammer-, Zweikammer- und Dreikammerschrittmachern unterschieden werden. *Einkammerschrittmacher* werden nur mit einer Elektrode an das Schrittmachergerät angeschlossen. In einigen Fällen wird die Elektrode im rechten Vorhof, meistens aber in der rechten Herzkammer verankert. Zu den wichtigsten Einkammerschrittmachern gehören die Modi V00/A00, VVI und AAI. Während bei den *Zweikammer-Schrittmachern* insgesamt 2 Elektroden verankert werden (eine im rechten Vorhof, eine in der rechten Kammer), kommen bei den *Dreikammerschrittmachern* in der Absicht einer Synchronisation des linken Ventrikels 3 Elektroden zum Einsatz rechter Vorhof und rechte Kammer sowie linke Kammer via Coronarsinus. Als wichtigste Zweikammerschrittmacher-Modi haben sich die Modi DDD und DDI durchgesetzt. In der Regel werden frequenzadaptive Schrittmacher implantiert, die in der Lage sind, die Herzfrequenz an die körperliche Aktivität anzupassen [71].

NASPE / BPG Herzschrittmacherkodierung				
Stimulierte Kammer	Wahrnehmende Kammer	Antwort des Schrittmachers bei Wahrnehmung	Programmierbarkeit	Antitachycarde Funktionen
0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine
A = Atrium	A = Atrium	T = Getriggert	P = Einfache Programmierung	P = Pacing (Antitachycard)
V = Ventrikel	V = Ventrikel	I = Inhibiert	M = Mehrfache Programmierung	S = Schock (Defibrillation)
D = A & V	D = A & V	D = I & T	C = Communication (Telemetrie)	D = P & S

NASPE = North American Society of Pacing and Electrophysiology

BPG = British Pacing Guidelines pacemaker code

**Tabelle 2: Herzschrittmacher Nomenklatur.**

Modifiziert nach [72]

Bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom kommen in der Regel Zweikammerschrittmacher zum Einsatz, früher auch reine Vorhofschrittmacher bei normaler AV-Überleitung (bei einem Wenckebachpunkt >130/min).

Die Wenckebachpunkt ist die Frequenz ab der die Vorhofdepolarisation nicht mehr eins zu eins auf den Ventrikel übertragen wird.

Reine Ventrikelschrittmacher sind aus heutiger Sicht bei erhaltenen Sinusrhythmus kontraindiziert. Am häufigsten werden mit 87.9 % Zweikammerschrittmachersysteme (DDD) implantiert [70].

### 1.6.2 Schrittmachertherapie mit dem ELA Reply (AAISafeR®-Modus) - Implantat

Um eine ungünstige rechtsventrikuläre Stimulation zu vermeiden, wurde von der Firma ELA, später Sorin - Medical im Jahre 2003 der Schrittmacher AAISafeR®-Modus auf den Markt gebracht, der über einen bedarfsgerechten bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltalgorithmus besitzt [43].

Die Bezeichnung AAIR weist zunächst darauf hin, dass der Schrittmacher seine Impulse im Vorhof gibt (A), hier auch die zu korrigierende Herzfrequenz wahrnimmt (A) und diese inhibierend (I) mit adaptiver Frequenzadaption (R) korrigiert. Gleichzeitig kann selbiger bei Bedarf selbstständig in einen Zweikammer-Modus umschalten.

AAISafeR®-Schrittmacher gehören zu den so genannten physiologischen Schrittmachern, welche bei voll funktionsfähigem Erregungsleitsystem nur die fehlerhafte *Erregungsbildung* korrigieren.

Die eigene AV-Überleitung wird ständig kontrolliert und somit eine unnötige Stimulation des Ventrikels vermieden.

Im Rahmen der therapeutischen Maßnahmen wurde den Sick Sinus Patienten zunächst das frequenzadaptive Schrittmacher-System Symphony DR 2550 von Sorin – ELA Medical implantiert, später wurde dieses Modell von Sorin Reply DR abgelöst.

Kennzeichnend ist die Konzipierung als reiner Vorhofstimulationsmodus, wobei allerdings der Kammerkanal kontinuierlich beobachtet wird und entsprechend der beobachteten Alterationen der AV-Überleitung ggf. eine Umschaltung in den DDD(R)-Modus erfolgt, Da AV-Überleitungsstörungen beim Sick Sinus Syndrom nur temporär auftreten, erfolgt nach 100 elektrischen Herzzyklen im DDD(R)-Modus ein Rückschaltversuch nach AAI(R).[43], [73]

Die automatische intermittierende Umschaltung von AAI-Modus nach DDD-Modus (DDDR oder DDIR) erfolgt nach festgelegten Kriterien.

Diese sind:

1. AV-Block III: Der Schrittmacher detektiert 2 aufeinander folgende blockierte P-Wellen.
2. AV-Block II: Der Schrittmacher detektiert 3 blockierte P-Wellen innerhalb von 12 Vorhofzyklen.
3. AV-Block I: PR-Intervalle, deren Länge den programmierten Höchstwert über 6 aufeinander folgende Zyklen überschreiten (Parameter: Langes PR-Intervall: Min. und Langes PR-Intervall: Max.). PR-Intervalle können kontinuierlich oder nur während der Belastungsphasen gezählt werden (Parameter AVB I Umschaltung).
4. PAUSE: Eine ventrikuläre Pause, die die programmierte Höchstdauer überschreitet (Parameter Pmax > 3 sec). [74].

Je nach klinischen Zustand des Patienten adaptiert sich der Schrittmacher und stimuliert bei Notwendigkeit auch unter Belastung oder während die Ruhephase oder des Schlafes im Zweikammermodus. Unter vorübergehender sowie als auch anhaltender DDD-Modus Stimulation kommt es zu täglichem Suchen und Kontrollieren der intrinsischen Überleitung. Kann eine eigene Überleitung wiederhergestellt werden, schaltet der Schrittmacher automatisch auf physiologische Vorhoferregung zurück. Ereignen sich zu häufige Wechsel zwischen den verschiedene Modi (15 Episoden an einem Tag oder 5 Episoden in 3 aufeinander folgenden Tagen), schaltet der Schrittmacher automatisch dauerhaft auf die Zweikammerstimulation um [73].

Die Gründe der Umstellung in den verschiedene Modi sowie die Häufigkeit der Umstellung werden im Aggregat gespeichert und können bei der nächsten Schrittmacher Kontrolle abgefragt werden [73].

Der ELA-Reply DR besitzt Spezialalgorithmen, um sowohl bei Sick Sinus Syndrom als auch bei AV-Blockierungen den Patienten adäquat stimulieren zu können:

1. Fallback-Mode-Switching (FMS) erkennt atriale Wahrnehmungsverluste
2. DDDamc ergänzt die FMS-Funktion. Der Schrittmacher bestimmt das optimale AV-Delay selbst
3. DDDamc, FMS und die Kombination aus beiden werden unter Multi-Mode-Switching (MMS) zusammengefasst (72).



Abbildung 2: zeigt den Schrittmacher Reply DR der Firma Ela Medical, Sorin Group

## 1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, in dem eigenen Patientenkollektiv der Klinik am Eichert mit Sick Sinus Syndrom die Vorhofflimmerrate nach Implantation eines AAISafeR®-Modus Schrittmachers zu untersuchen. Der Herzschrittmacher wird zur Beseitigung der Rhythmusstörungen implantiert unter möglichst geringer rechtsventrikulärer Stimulation, er sichert gleichzeitig die temporäre Umschaltung von AAISafeR®-Modus in DDD-Modus bei determinierten Kriterien wie ventrikuläre Pausen > drei Sekunden und AV-Blockierungen I°, II und III°[75]. Er soll prophylaktisch durch die geordnete Vorhofstimulation das Auftreten von Vorhofflimmern reduzieren oder ganz vermeiden mit im optimalen Falle einer Reduktion des Einsatzes von Antiarrhythmika oder einer OAK.

In vorliegender Arbeit soll daher erhoben werden, wie hoch der Anteil der Patienten im AAISafeR®-Modus ist, die auch im Verlauf und nach Schrittmacherimplantation Vorhofflimmern und dessen Begleiterscheinungen zeigten.

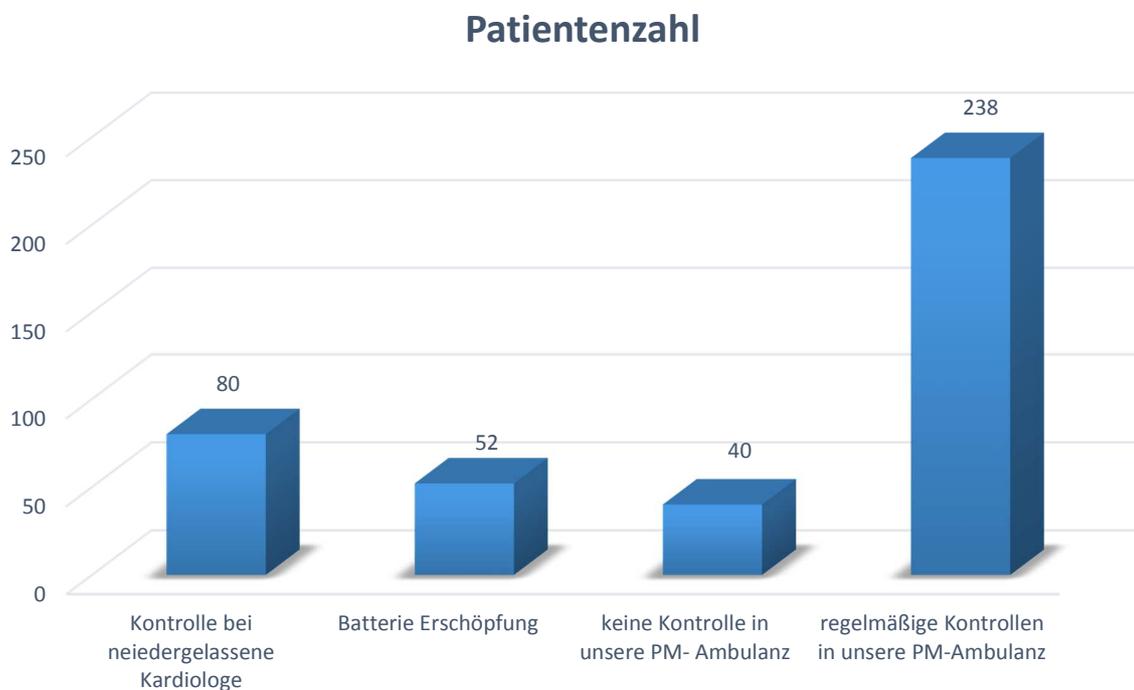
Mittels einer statistischen Untersuchung sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche soziodemographischen Besonderheiten hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt das Kollektiv?
2. Welche Symptome zeigen sich in welcher Häufigkeit vor und nach Schrittmacherimplantation?
3. Wie groß ist der Anteil der Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern auch postoperativ zeigt (Rezidivrate)?
4. Von welcher Bedeutung sind Komplikationen und Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Schlaganfall oder andere arterielle Verschlüsse im follow-up?
5. Wie oft musste der Schrittmachermodus umgestellt werden?
6. Bei wie vielen Patienten traten Komplikationen auf?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenrekrutierung und –kollektiv

In den ALB FILS KLINIKEN Göppingen wurden im Fünf-Jahreszeitraum vom 01. Januar 2010 bis 31. Dezember 2014 1102 Schrittmacher neu implantiert. Bei 410 (37,6%) Patienten wurde aufgrund eines Sick Sinus Syndroms ein ELA Reply im AAISafeR®-Modus implantiert. Der Verlauf von 172 Patienten konnte aufgrund der außerklinischen Weiterbehandlung nicht weiterverfolgt werden: bei 80 Patienten erfolgte die Weiterbehandlung durch niedergelassenen Kollegen, 40 Patienten erschienen nicht mehr zu den vereinbarten Schrittmacherkontrollen, 52 Patienten, die bereits einen Schrittmacher trugen und durch Batterieerschöpfung einen Schrittmacherwechsel in ELA-Reply bekamen, waren wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Das hier untersuchte Patientenkollektiv setzt sich so aus abschließend insgesamt n=238 Patienten zusammen.



**Abbildung 3: Patientenzahl und deren Kontrolle**

In der Klinik erfolgte die operative Intervention (= Implantation) und die ambulante Schrittmacher- und Verlaufskontrolle, somit ist die Stichprobe auf ein räumliches und ein zeitliches Merkmal reduziert.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie miteingeschlossen wurden alle über 18-jährigen Patienten, die im dargestellten Zeitraum aufgrund eines Sick Sinus Syndroms behandelt wurden und einen neuen ELA-Reply AAISafeR®-Modus Schrittmacher implantiert bekamen. Exkludiert waren all diejenigen Herzrhythmus-Patienten, die nicht die Diagnose Sick Sinus Syndrom erhielten und mit einem anderen Schrittmacher oder ausschließlich medikamentös versorgt wurden.

## 2.3 Datenerfassung

Die Datenerhebung beinhaltete keine direkte Patientenbefragung. Vielmehr wurden die Patientenakten (Anamnese-, Elektrokardiogramm-, OP-Protokolle, Entlassbriefe, sonstige in der Akte enthaltene Korrespondenz) der in Frage kommenden Patienten hinsichtlich der zu untersuchenden Parameter (Alter, Geschlecht, Symptomatik prä- und postoperativ, Rezidivrate, Komplikationsrate) untersucht. Bei den Nachuntersuchungen wurden die Daten (PM- Kontrolle, EKG-Befundung) zur Vermeidung eines inter observer bias stets vom gleichen Untersucher erhoben.

Die durchgeführte Untersuchung entspricht somit einer retrospektiven Kohortenstudie. Dabei wurden die Datenschutzrichtlinien der ALB FILS KLINKEN beachtet. Alle Patienten erhielten eine anonymisierte Nummer, unter welcher die Daten der jeweiligen Patientenakte unter ja/nein-Codierung in eine Excel-Tabelle übertragen wurden.

## 2.4 Statistische Analyse

Die Daten der Patienten wurden mittels Tabellenkalkulator („Microsoft Office Excel 2016“) erfasst.

Die statistische Analyse wurde mittels des Programms R (Version 3.2.3) unter Nutzung des Betriebssystems Ubuntu 15.04 durchgeführt. Dabei wurden zum einen Häufigkeits- und Korrelationsanalysen durchgeführt und auf statistische Signifikanz hin untersucht. Durchgängig wurde dabei ein p-Wert von  $<0.01$  zweiseitig bei allen Analysen als statistisch signifikant gewertet ( $\alpha=0.01$ ).

*Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen.*

## 2.5 Definition der verwendeten Variablen

Vor der statistischen Analyse wurde festgelegt, welche Variablen berechnet werden, und wie diese zu definieren sind:

1. Alter: Das Alter bei Diagnosestellung wurde aus den Patienteninformationen entnommen und in Jahren angegeben.
2. Geschlecht: ist eine nicht zu vernachlässigende Größe, weil z.B. aufgrund von geschlechtsspezifischen Lebensgewohnheiten auch unterschiedliche Risikofaktoren auftreten können.
3. Symptome: stellen die typischen Anzeichen des Sick Sinus Syndroms dar, welche bei allen Patienten erhoben wurden. Die Symptome werden in den Kategorien Palpitation, Schwindel, Synkope und Herzinsuffizienz erfasst (kategoriale Variable).
4. Implantationsdauer: ist die Dauer seit Implantation des Schrittmachers bis zum Datum der Datenerhebung.
5. VHF vor und nach: Vorhofflimmern vor und nach einer Implantation wird als Dummyvariable mit der Ausprägung 0 für kein Ereignis oder nicht dokumentierte Ereignis und 1 für das Ereignis Vorhofflimmern gemessen. Diese Variable ist notwendig für den Vergleich des Vorhofflimmerns vor bzw. nach der Implantation. Zudem wird eine Dummyvariable *VHF verb* erstellt, welche 1 ist, wenn eine Verbesserung eingetreten ist. Ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines VHF wurde das Ergebnis als negativ gewertet.
6. Follow up: stellt eine Variable mit ganzen Zahlen als Differenz vom Schrittmacherimplantationsdatum bis zur letzten Schrittmacherkontrolle dar und wird in Monaten angegeben. Die Anzahl der Monate zwischen den

Schrittmacherkontrollen könnte Aufschluss auf eine Verbesserung oder Verschlechterung des Vorhofflimmerns geben.

7. Kontrolle: Variable mit ganzen Zahlen als Anzahl der durchgeführten Kontrollen seit der Implantation.
  
8. VHF-Dauer in %: bei jeder Schrittmacher-Kontrolle zeigte sich die Vorhofflimmern-Dauer in Prozent, was auf die gesamte Zeit vom Implantationsdatum bis zur letzten Kontrolle berechnet wurde.  

Beispiel: Implantationsdatum: 01.01.2012; 1. Kontrolle: 01.03.2012 mit VHF-Dauer von 5.0%; 2. Kontrolle: 01.09.2012 mit VHF-Dauer von 1.0%.  
Berechnung: 3 Monate x 5% + 6 Monate x 1.0% = 15.0% + 6.0% = 21.0%;  
21.0% / 9 (Gesamtanzahl der Monate 01/2012-09/2012) = 2,3%.
  
9. Besserung: Der Aspekt Besserung stellt eine Dummyvariable dar, wobei 1 Besserung und 0 keine Besserung repräsentiert.
  
10. KHK: Die Koronare Herzkrankheit stellt ätiologisch eine der Krankheiten dar, aus denen sich Vorhofflimmern entwickeln kann. Der Aspekt KHK stellt eine Dummyvariable dar, wobei 1 vorliegende KHK und 0 keine KHK repräsentiert.
  
11. HI: Herzinsuffizienz gehört zu den auslösenden Faktoren des Vorhofflimmerns, kann sich aber auch als Folgeerkrankung aus dieser entwickeln. Der Aspekt HI stellt eine Dummyvariable dar, wobei 1 vorliegende HI und 0 keine HI repräsentiert.
  
12. CVRF: Zu den kardiovaskuläre Risikofaktoren gehören die arterielle Hypertonie (aHT), Diabetes mellitus Typ I oder II, Hyperlipoproteinämie (HLP), Nikotinabusus, Body Mass Index (BMI) > 30 (was Adipositas entspricht). Für alle vier CVRF wurden Dummyvariablen erstellt, wobei jeweils 1 das Vorhandensein des jeweiligen Risikofaktors repräsentiert und 0 das Nichtvorhandensein.

13. B-Blocker: Der Begriff des Betablockers fasst eine Reihe ähnlich wirkender Arzneistoffe zusammen, welche die Funktion haben, das „Stresshormon“ Adrenalin und den Neurotransmitter Noradrenalin zu hemmen. Diese Variable wird ebenfalls als Dummyvariable mit 1/0-Codierung erhoben.
14. Klasse III Antiarrhythmika (Amiodarone und Dronedarone): ist ein Oberbegriff für Arzneistoffe, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Diese Variable wird ebenfalls als Dummyvariable mit 1/0-Codierung erhoben, wobei 0 keine Antiarrhythmika-Gabe und 1 Antiarrhythmikagabe bedeutet. Ferner wurde die Variable *Antiarrhythmika Text* erstellt, in der die Art der Antiarrhythmika ( Amiodaron und Dronedaron ) dargestellt ist.
15. Marcumar: ist eine chemische Verbindung aus der Gruppe der 4-Hydroxycumarine, die als Arzneistoff zur Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung (Antikoagulation) eingesetzt wird. Diese Variable wird ebenfalls als Dummyvariable mit 1/0-Codierung erhoben.
16. NOAK: bedeutet die neue orale Antikoagulantien, also die orale Verabreichung eines Medikamentes zur Hemmung der Blutgerinnung. Diese Variable wird ebenfalls als Dummyvariable mit 1/0-Codierung erhoben.
17. CHA2DS2 VASC Score: ist eine klinische Risikoanalyse für das Auftreten eines Schlaganfalls bei Menschen mit Vorhofflimmern. Dieser Bewertungsmaßstab wird herangezogen, um zu entscheiden, welche Patienten von einer blutverdünnenden Langzeittherapie profitieren.
18. eCV: die elektrische Kardioversion wird zur Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus beim Vorliegen von Herzrhythmusstörungen verwendet. Die Variable wird als Dummyvariable gemessen.

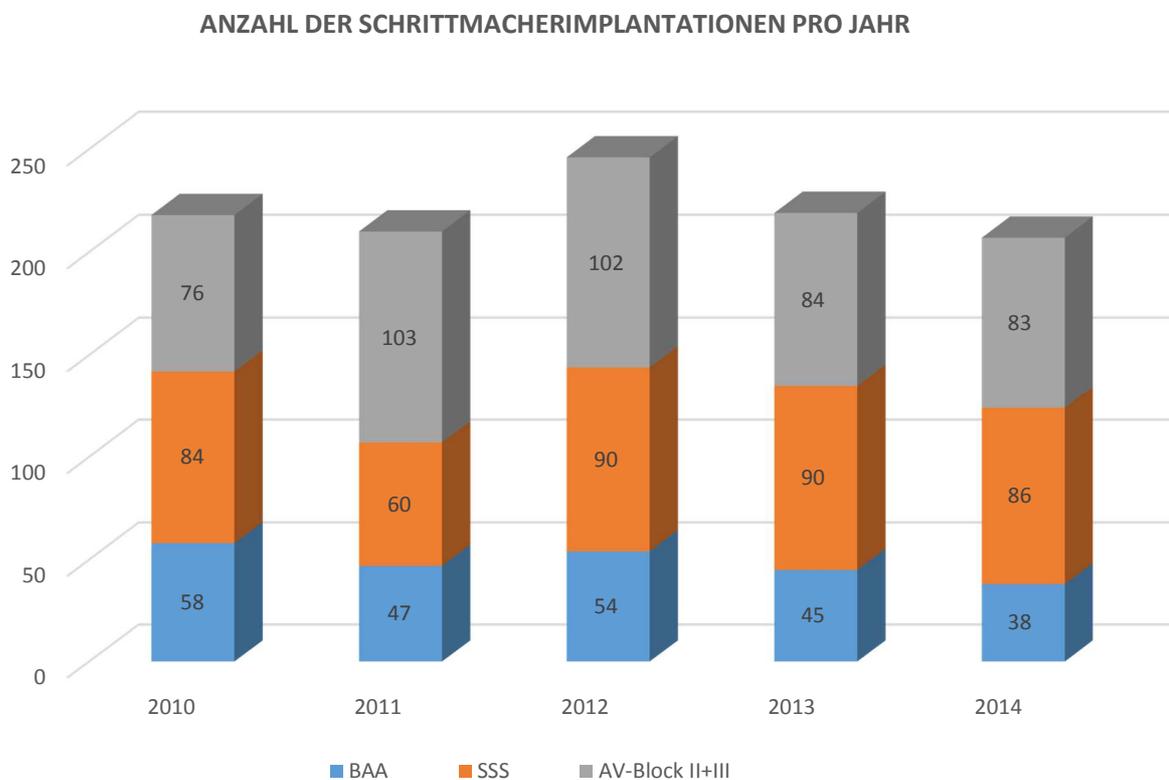
19. eCV\_erfolg: ist eine Dummyvariable, wenn eCV als Erfolg klassifiziert wurde.

20. Apoplex vor und Apoplex nach: Durchblutungsstörungen, als Dummy-Variablen wie oben codiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Datendarstellung

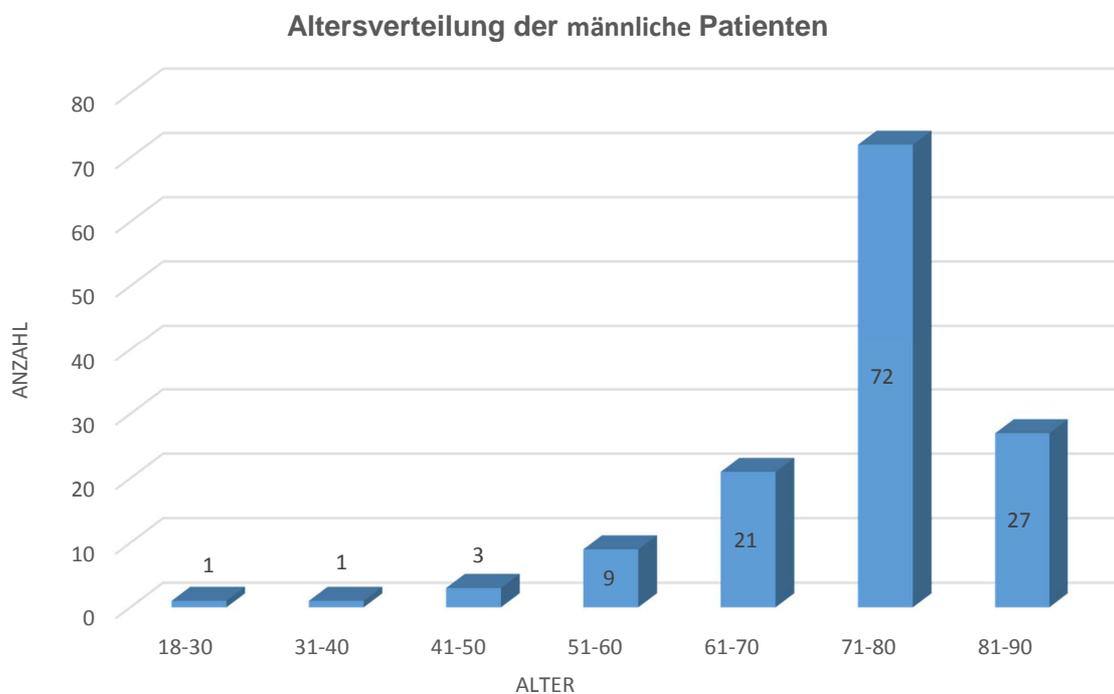
In diesem Kapitel werden die oben vorgestellten Variablen quantitativ abgebildet, um Details hinsichtlich der Verteilung und Rückschlüsse in Bezug auf das Vorhofflimmern zu illustrieren. Die beschreibende Statistik gibt einen ersten Überblick und stellt die Verteilungen anhand der grundlegenden Verteilungsparameter dar.



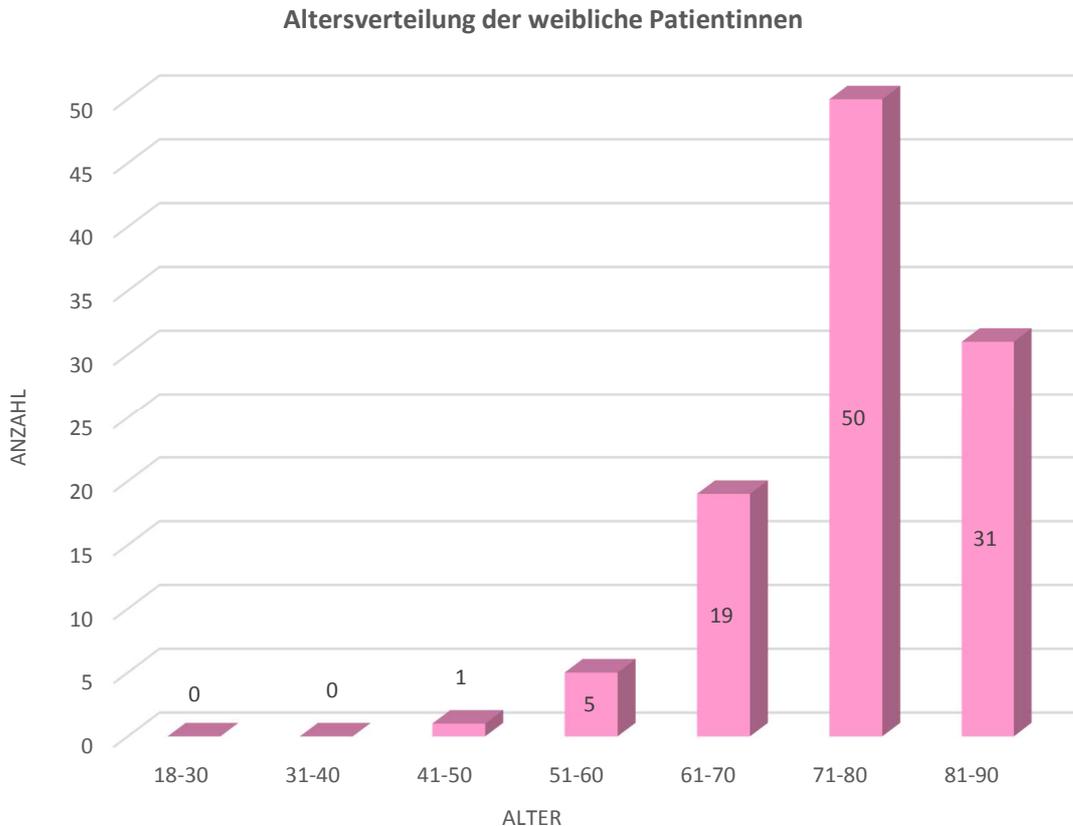
**Abbildung 4: Verteilung der Indikationen zur Schrittmacherimplantation an den Alb Fils Kliniken Göppingen zwischen 2010 und 2014 aufgeteilt nach Jahr und Indikation (BAA=Bradyarrhythmia absoluta, SSS=Sick Sinus Syndrom, AV-Block= Atrioventrikularblock), Darstellung als Absolutwert und prozentualer Anteil.**

### 3.2 Sozio-demografische Variablen

Als sozio-demografische Variablen wurden das Geschlecht, das Alter und die Symptome der Patienten erfasst. Die Stichprobe umfasste 104 Männer und 134 Frauen im Alter zwischen 21 und 90 Jahren. Die Verteilung des Alters für Männer ist in Abbildung 5 und für Frauen in Abbildung 6 dargestellt.



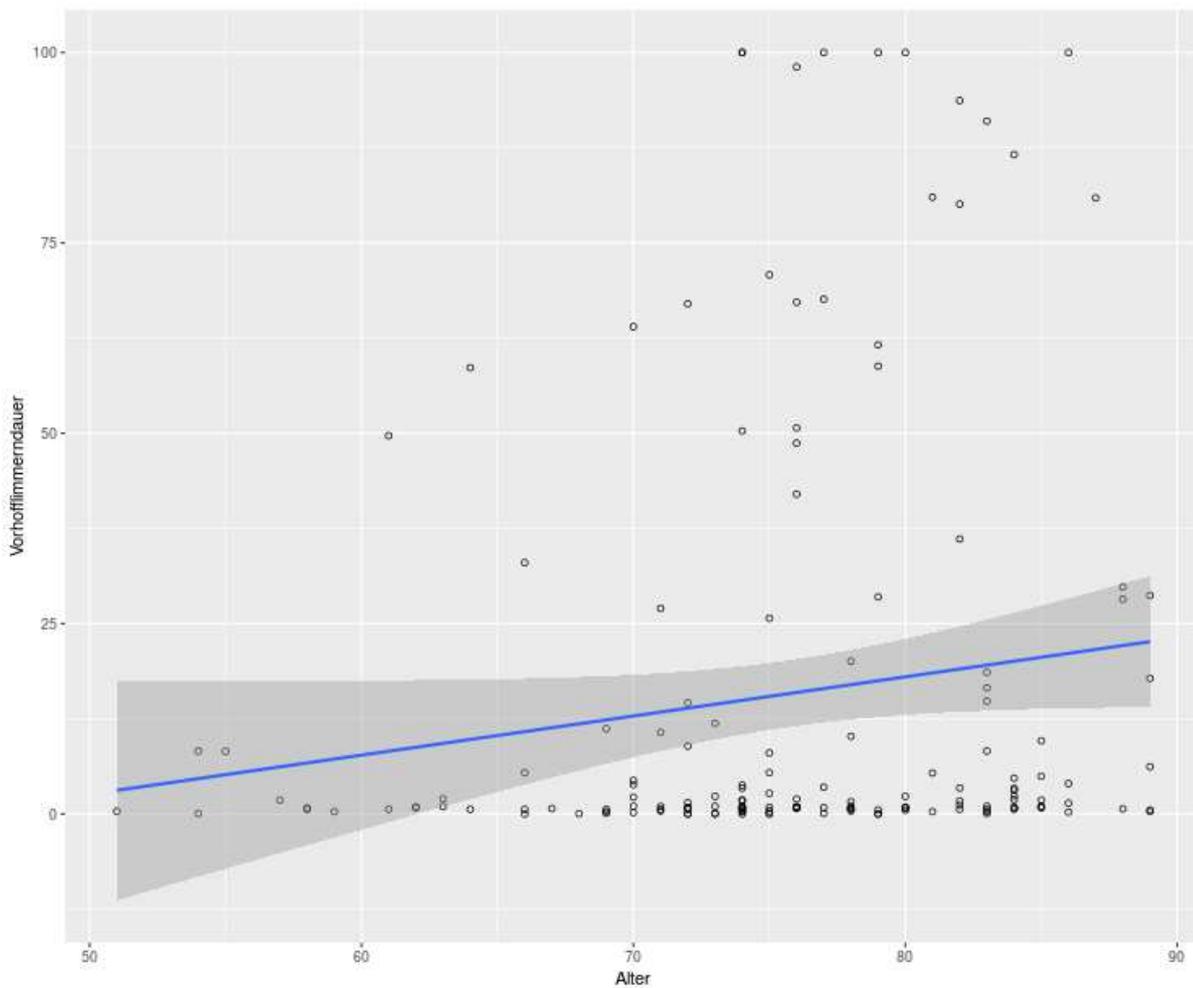
**Abbildung 5: Darstellung der Altersverteilung männlicher Patienten mit Schrittmacherimplantation bei Sick Sinus Syndrom an den Alb Fils Kliniken Göppingen zwischen 2010 und 2014.**



**Abbildung 6: Darstellung der Altersverteilung weiblichen Patienten mit Schrittmacherimplantation bei Sick Sinus Syndrom an den Alb Fils Kliniken Göppingen zwischen 2010 und 2014.**

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 75,5 Jahre ( $s_{st} = 9,6$ Jahre), das mediane Erkrankungsalter betrug 75,0 (minimal 21; maximal 90 Jahre), wobei die Frauen mit einem mittleren Alter von 76,3 Jahren im Durchschnitt fast 2 Jahre älter waren als die Männer des Kollektivs. Zu erkennen ist, dass die Ausprägung der männlichen Patienten beim Mittelwert konzentriert sind, die Streuung mit 10.5 Jahren aber größer ist als bei den weiblichen Befragten mit 7,9 Jahren. Somit sind männliche Patienten im Durchschnitt jünger, weil der Altersbereich größer als der der weiblichen Patienten ist, was durch wenige sehr junge männliche Patienten verursacht wird.

Die Untersuchung des Alters hinsichtlich der Vorhofflimmerdauer in % wird in Abbildung 7 dargestellt. Um die Darstellbarkeit zu verbessern, wurde hier der Logarithmus der Vorhofflimmerdauer verwendet.



**Abbildung 7: Vorhofflimmer-Rate (Präoperativ) in Relation zum Alter**

Zu erkennen ist ein Anstieg des linearen Zusammenhangs zwischen den Variablen Alter und Vorhofflimmerdauer mit zunehmendem Alter, der Regressionskoeffizient beträgt hier 0.51. Die statistische Analyse zeigt, dass der entsprechende p-Wert mit 0.07 über den

Signifikanzniveau von 10% liegt, weswegen die Ergebnisse statistisch signifikant sind. Es kann also prinzipiell davon ausgegangen werden, dass mit zunehmendem Alter die Vorhofflimmer-Dauer zunimmt.

Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörte ein diagnostizierter Sick Sinus Syndrom mit verschiedenen Symptomen. In der vorliegenden Stichprobe waren unter allen Patienten 4 Symptomarten zu beobachten. Diese Symptomarten können namentlich in Herzinsuffizienz, Palpitation, Schwindel, und Synkope klassifiziert werden, wobei die geschlechtsspezifische Verteilung der Symptome in Abbildung 8 dargestellt ist.

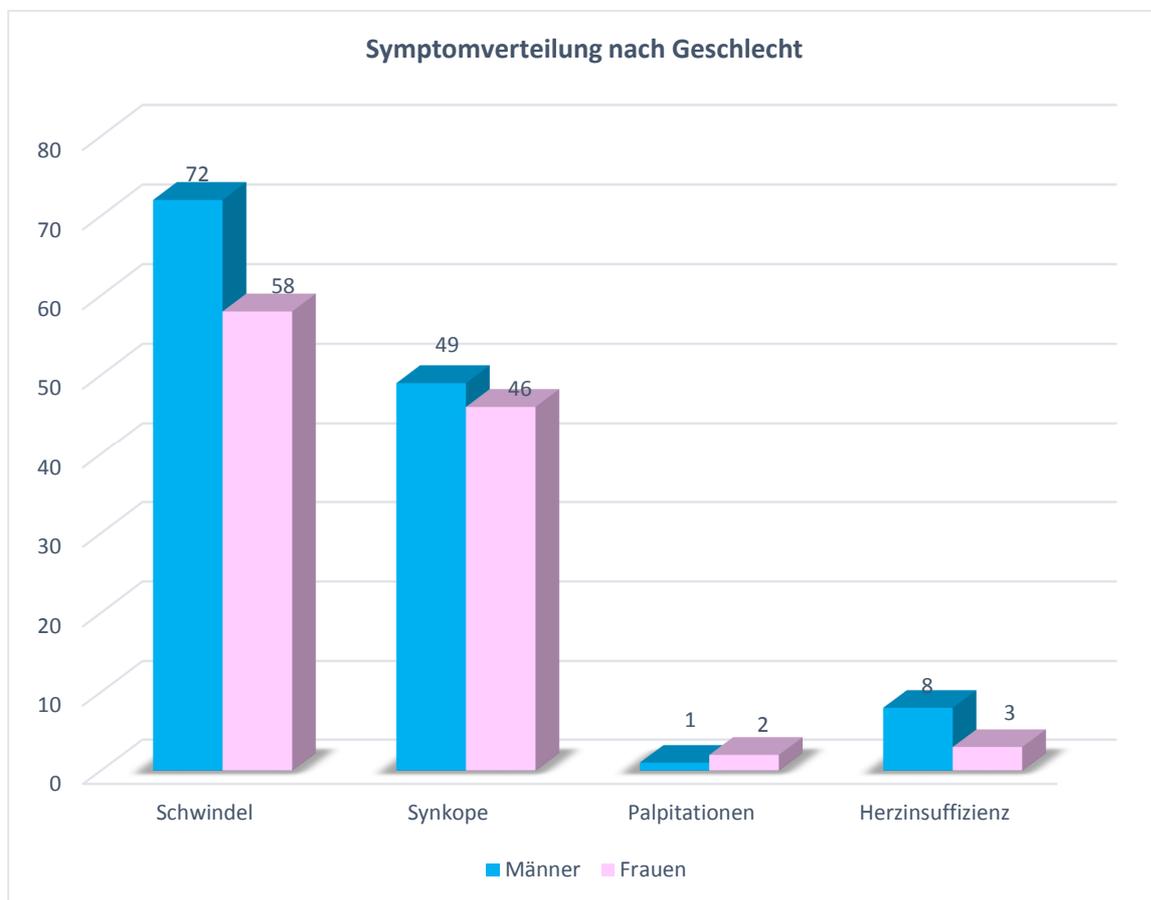


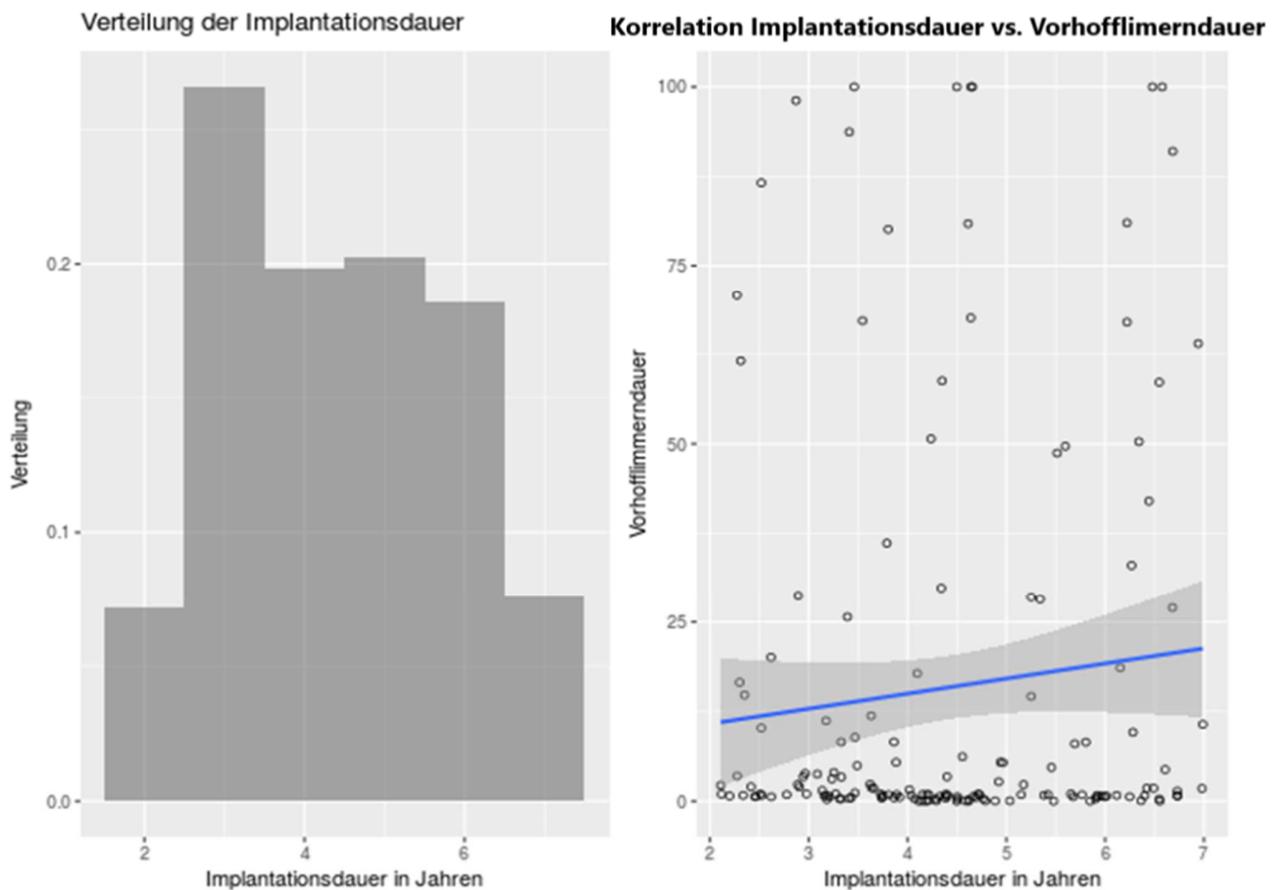
Abbildung 8: Geschlechtsspezifische Symptomverteilung präoperativ

Die Verteilung der Symptome zeigt, dass mit 130 Beobachtungen Schwindel das am häufigsten vorkommende Symptom ist, wobei 30% (=72) aller Männer und 24,2% (=58) aller Frauen angaben, präoperativ unter diesem Symptom gelitten zu haben. Das zweithäufigste Symptom stellte die Synkope dar, die sich bei 20,5% (=49) aller Männer und 19,2% (=46) aller Frauen zeigte. Weitaus geringere Häufigkeiten zeigen sich bei der Herzinsuffizienz (mit NYHA II-VI) die sich lediglich bei 3,3% (=8) der Männer und bei 1,25% (= 3) der Frauen zeigte. Keine Rolle spielten im vorliegenden Kollektiv Palpitationen mit 0,04% (=1) bei Männer und 0,8% (=2) bei Frauen. Somit sind Schwindel und Synkope als die am häufigsten vorkommenden Symptome in der Stichprobe klassifiziert und sollten daher besonders betrachtet werden.

### 3.3. Prozessvariablen

An dieser Stelle wird zunächst auf die Prozessvariablen eingegangen, welche alle Variablen mit Zeitkomponente wie Implantationsdauer, follow up und durchgeführte Kontrollen implizieren.

Die Zeit zwischen Implantation und Datenerhebung (im folgenden Implantationsdauer) reicht in der vorliegenden Stichprobe von 683 bis 2464 Tagen und betrug im Durchschnitt 1513.93 Tage ( $\approx 4.1$  Jahre). Die Verteilung ist in Abbildung 9 dargestellt.

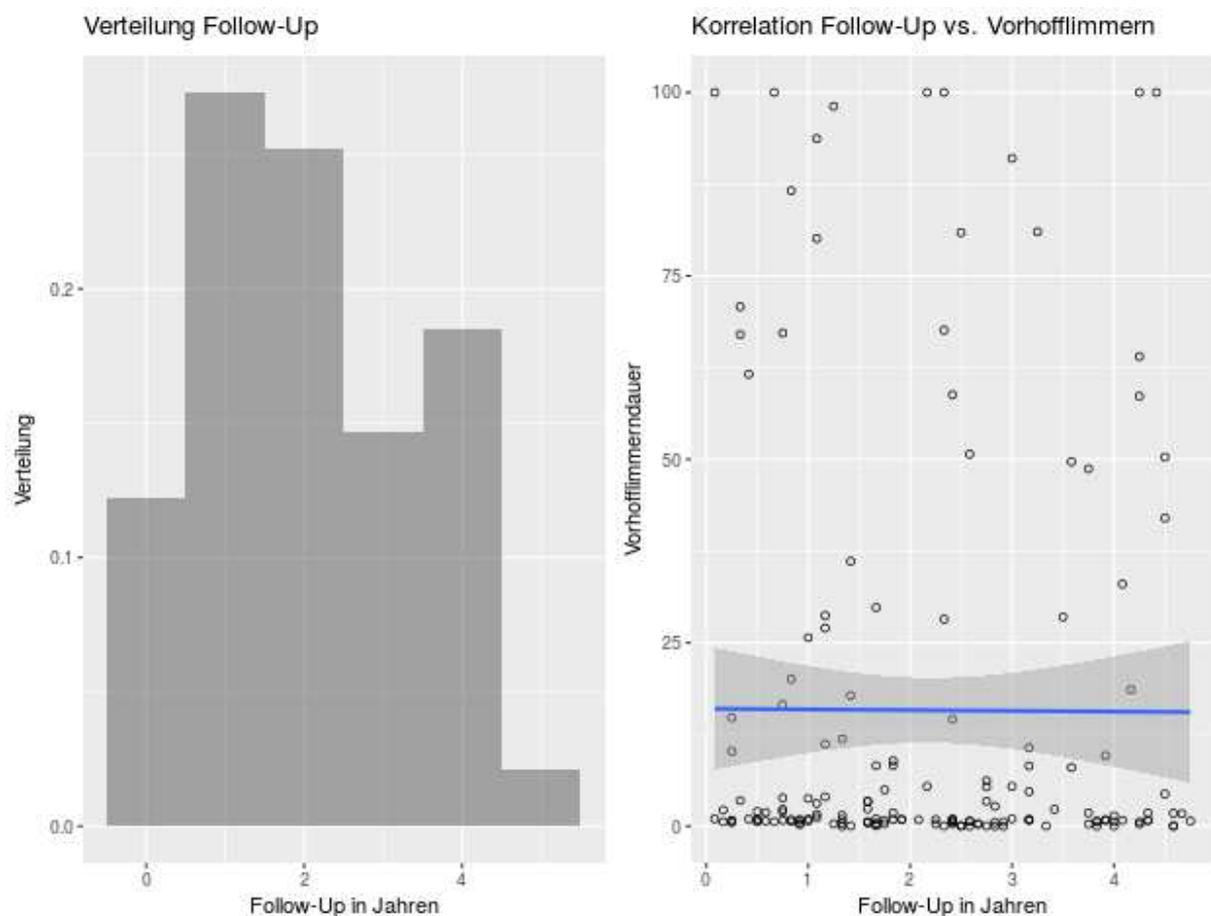


**Abbildung 9: Verteilung der Implantationsdauer und Korrelation zwischen Implantationsdauer und postoperativem Vorhofflimmern**

In der Auswertung der Implantationsdauer zeigt sich eine linksschiefe Verteilung. Hinsichtlich der Korrelation zwischen der Vorhofflimmerdauer und Implantationsdauer, zeigt sich ein leicht ansteigender verlaufender, linearer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,0058, welcher mit einem p-Wert von 0.21 jedoch statistisch nicht signifikant ist.

Das "follow-up" stellt hier die Zahl der Monate vom Schrittmacherimplantationsdatum bis zur letzten Schrittmacherkontrolle dar. Diese Variable wird in Monaten gemessen und streut von 1 bis 57 Monaten, wobei der durchschnittliche Wert (Median) 22 Monate betrug.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung des follow-ups in Monaten und die Korrelation mit der Vorhofflimmerdauer.

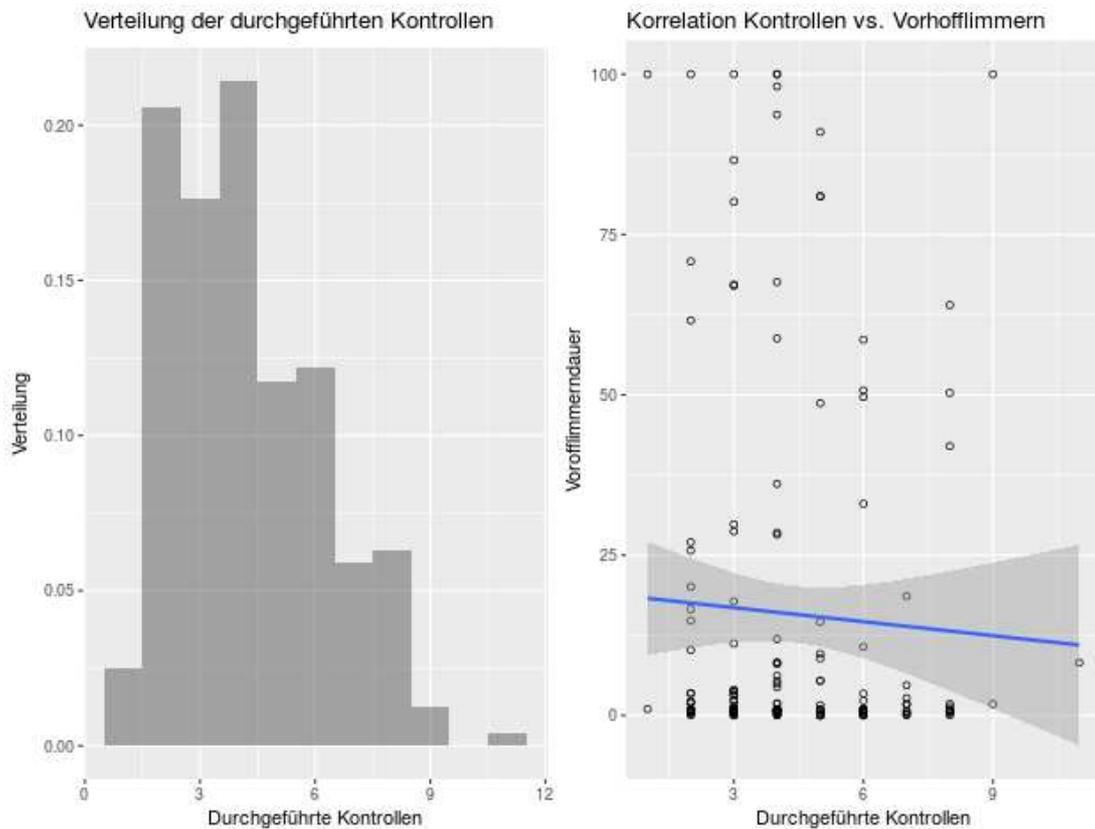


**Abbildung 10: Verteilung des follow-ups und Korrelation zwischen follow-up und Vorhofflimmern**

Wie auch bei der Implantationsdauer sind bei den follow-up Strukturen von häufig vorkommenden Perioden zu erkennen. So werden follow-up Perioden von circa 8 bis 12 Monaten am häufigsten beobachtet. Auch hier kann eine linksschiefe Verteilung beobachtet werden. Hinsichtlich der Vorhofflimmerdauer zeigt sich dargestellt durch die horizontale Linie, dass kein Zusammenhang besteht. Dieser wird mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0.0082$  und einem p-Wert von  $0.95$  als statistisch nicht signifikant ausgewiesen.

Innerhalb der Stichprobe wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg im Durchschnitt (Median) 4 Kontrollen je Patient durchgeführt. Die folgende Grafik zeigt die

Verteilung der durchgeführten Kontrollen, welche erwartungsgemäß mit zunehmender Anzahl sinken.



**Abbildung 11: Verteilung der durchgeführten Kontrollen und Korrelation zwischen Kontroll-Anzahl und Vorhofflimmern**

Hinsichtlich der Vorhofflimmerdauer zeigt sich dargestellt durch die blaue Linie ein negativer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0.73$ , welcher mit einem p-Wert von  $0.53$  statistisch nicht signifikant ist.

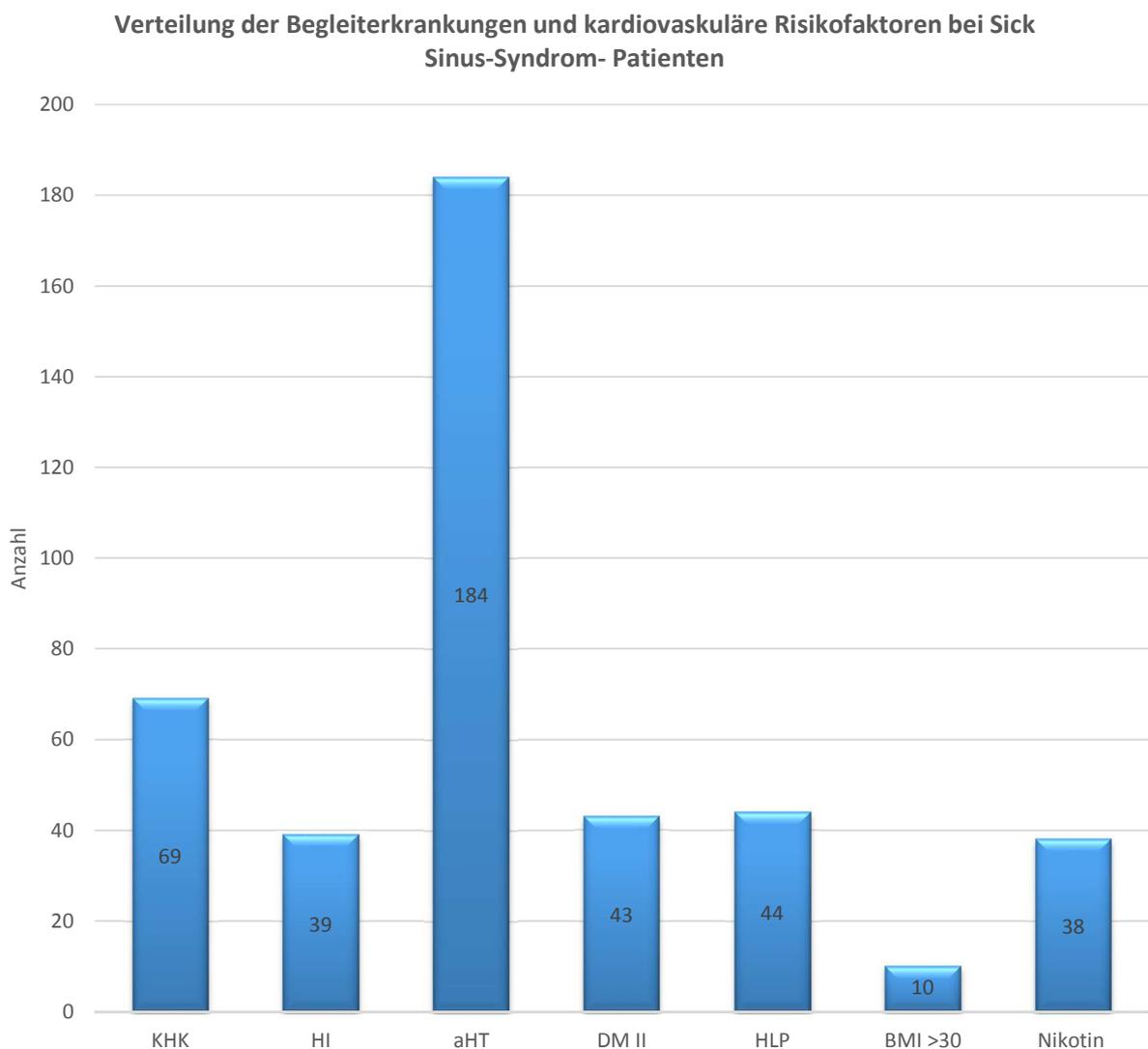
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in den Variablen mit zeitlicher Komponente Strukturen zu erkennen sind. Kurze Zeiträume werden öfter beobachtet und

gehen verstärkt in die Auswertung ein. In Bezug auf die Vorhofflimmerdauer lassen sich keine signifikanten Korrelationen beobachten.

Im univariaten Vergleich der Grundgesamtheit wird daher von keinen statistischen Zusammenhängen ausgegangen. Zu den Signifikanzen ist zu sagen, dass ein nicht-signifikantes Ergebnis kein Beleg dafür darstellt, dass die Nullhypothese, in diesem Fall keine vorhandene Korrelation, gilt. Vielmehr ist die Nullhypothese lediglich die Schlussfolgerung aus der Alternativhypothese, dass Korrelation statistisch identifiziert wird. Zudem kann durch weitere Stichproben bei fast jedem Signifikanztest Signifikanz generiert werden. Grundsätzlich ist die korrekte Anwendung eines Signifikanztests und die Interpretation der Ergebnisse unter dem Blickwinkel der praktischen Bedeutsamkeit wesentlich. Für die Beobachtungen der vorliegenden Stichprobe liegt daher positive Korrelation im Fall Implantationsdauer und negative Korrelation im Fall Kontrollen vor, auch wenn diese statistisch nicht signifikant sind.

### 3.4 Behandlungsvariablen

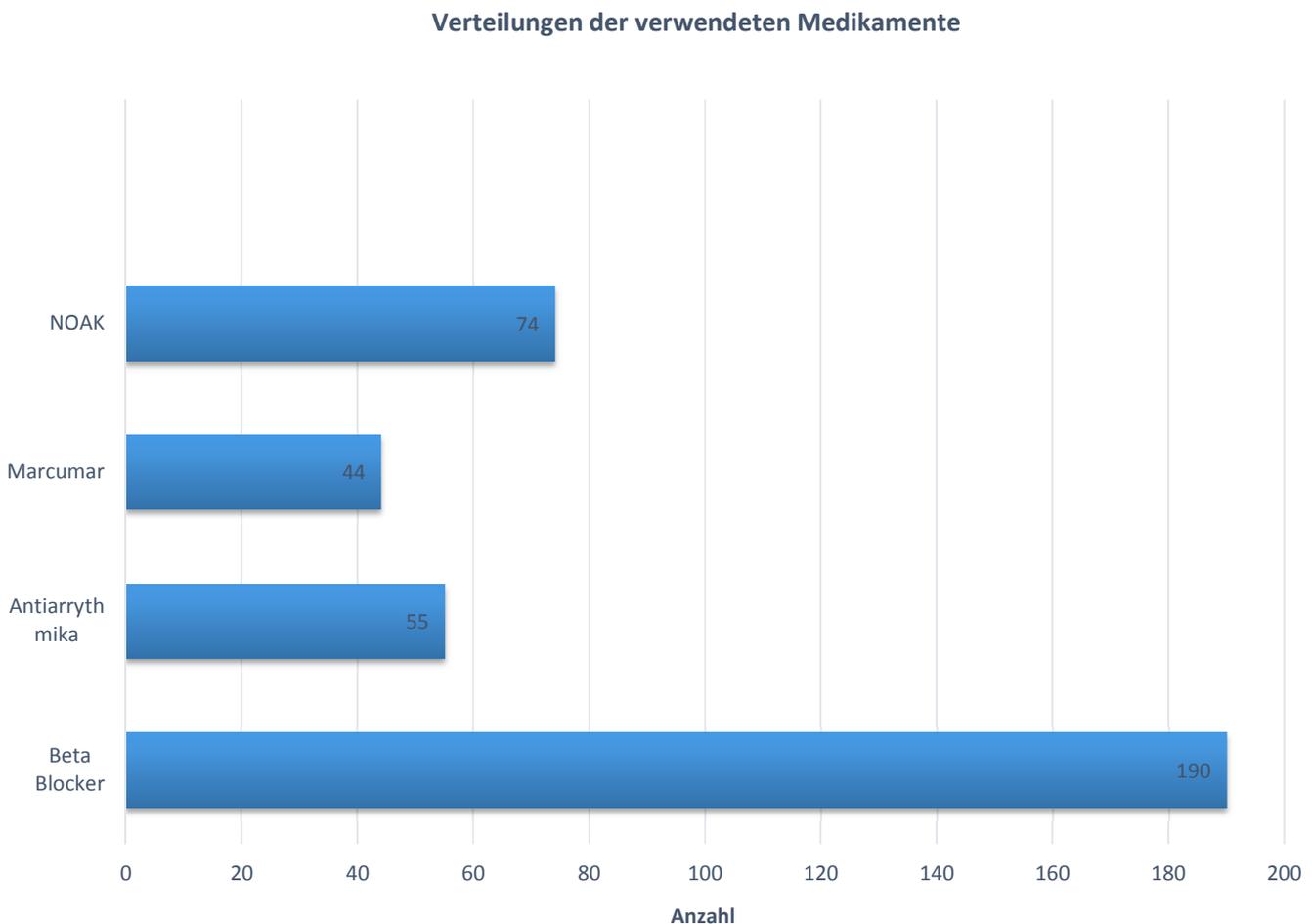
Nach der Beschreibung der Prozessvariablen, welche auf zeitlichen Beobachtungen beruhen, werden nun diejenigen Variablen dargestellt, welche das Krankheitsbild der Patienten beschreiben. Die sogenannten Behandlungsvariablen sind als Dummyvariablen erhoben und können übersichtlich als Balkendiagramme abgebildet werden.



**Abbildung 12: Verteilung der verschiedenen Begleiterkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Sick Sinus Syndrom- Patienten im Studienkollektiv**

Von höchster Bedeutung war im vorliegenden Kollektiv die arterielle Hypertonie, die bei 184 Patienten und damit bei 77.3% des Kollektivs bestand. Der zweithäufigste Risikofaktor stellte die KHK dar, die bei 69 Patienten und damit bei 29.0% vorliegend war. 18.5% der Patienten (n=44) litt unter einer Hyperlipoproteinämie, dicht gefolgt von Diabetes mellitus, Typ 2 mit 18.1% bzw. n=43 Betroffenen. Bei 16.4% der Patienten (n=39) wurde eine Herzinsuffizienz diagnostiziert. 16% waren aktive Raucher, während ein BMI>30 im Kollektiv mit 4.2% (n=10) deutlich unterrepräsentiert war (Abbildung 12).

Die Abbildung 13 zeigt die Verteilung der medikamentösen Therapien.



**Abbildung 13: Verteilung der verwendeten Medikamente**

Am häufigsten fanden sich im Kollektiv Patienten, denen Betablocker verschrieben worden waren (n=190 Patienten, 79.8%).

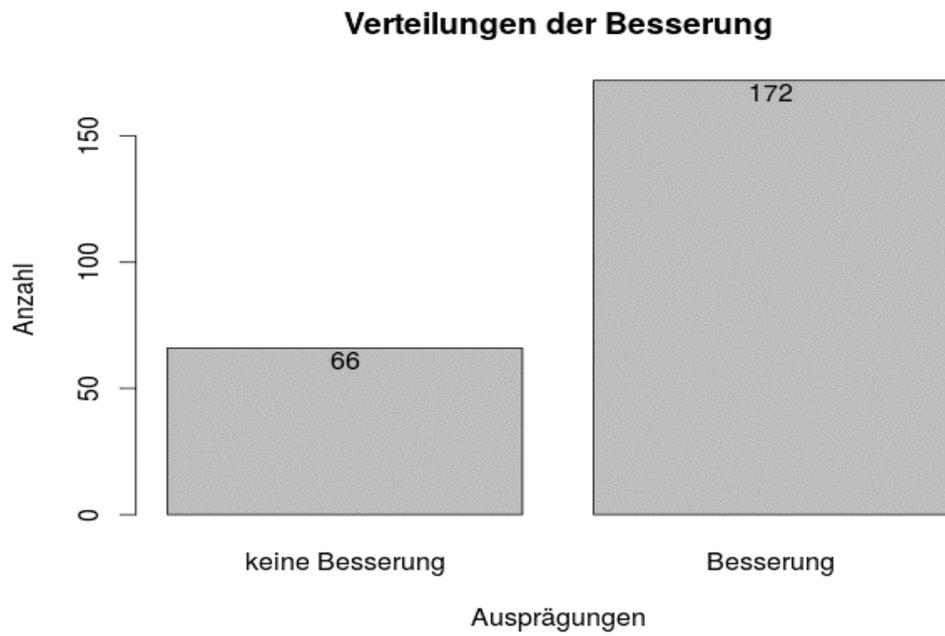
Etliche Klasse III- Antiarythmetika (Amiodaron, Dronedaron) wurden von 55 Personen (23.1%) eingenommen.

Bei 35,1% der Patienten haben neue orale Antikoagulantien (NOAK) eingenommen, während Marcumar bei 44 Patienten verabreicht wurde, was einem Anteil von 18.5% entspricht.

### 3.5 Qualitätsvariablen

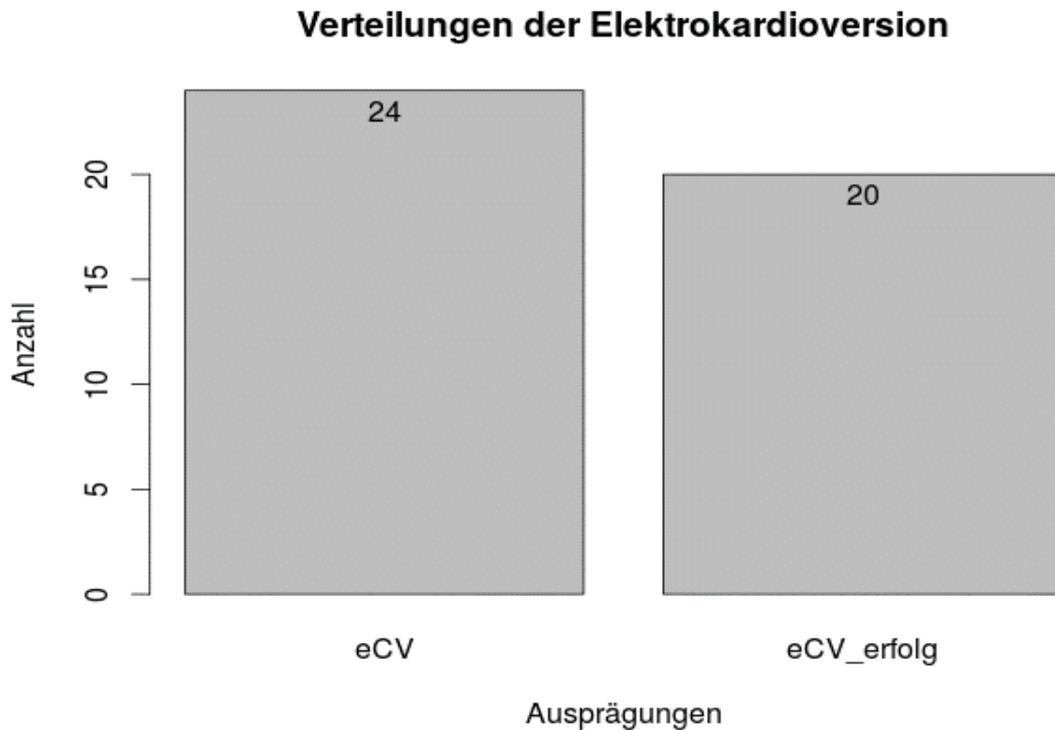
In diesem Abschnitt werden abschließend die Variablen betrachtet, welche ein direktes Qualitätsmerkmal hinsichtlich des Gesundheitszustandes beeinflussen. Im Einzelnen sind dies die Variablen (*Besserung*) durch Reduktion der Vorhofflimmernrate, Vorhofflimmern vor Schrittmacher Implantation vorhanden oder nachgewiesen im EKG (*VHF vor*) und Vorhofflimmern aufgetreten nach Schrittmacher Implantation oder Erstdiagnose Vorhofflimmern (*VHF nach*), elektrische Kardioversion (*eCV*), erfolgreiche elektrische Kardioversion (*eCV erfolg*) und vor allem die Vorhofflimmerdauer in Prozent (*VHF Dauer %*).

Die binäre Variable (*Besserung*), gibt die Veränderung des Gesundheitszustandes nach einer Implantation an und wird als Besserung oder keine Besserung gemessen. Bei Vorliegen einer der drei Therapieerfolgsriterien: keine transitorische ischämische Attacken (TIA) oder zerebrale Ischämie (1), keine Thromboembolie (2), keine Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) oder Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie (= Tachymyopathie) (3) und Reduktion der Vorhofflimmerdauer vom Ausgangswert der letzten Schrittmacherkontrolle (4) erhielten die Patienten eine positive Kennzeichnung. Eine Besserung wurde in 172 Fällen nach der Implantation des Schrittmachers ELA-Reply in AAISafeR®-Modus sowie Anpassung der Schrittmacher Modus oder zusätzliche medikamentöse Therapie gemessen. Somit waren 72.3% (95%-KI:66,1%-77,9%) nach der Implantation in einem besseren Gesundheitszustand als zuvor (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Postoperative Besserung des Allgemeinzustandes mit Reduktion der Vorhofflimmernrate nach Schrittmacherimplantation in AAISafeR®-Modus.**

Die Verteilung der Variablen zur elektronischen Kardioversion ist in Abbildung 15 abgebildet



**Abbildung 15: Elektrokardioversionserfolgsquote bei Patienten mit Vorhofflimmern.**

Insgesamt 24 Patienten erhielten eine Behandlung mit elektrischer Kardioversion, bei 20 Patienten verlief die Untersuchung erfolgreich, d.h. ein stabiler Sinusrhythmus konnte länger als 3 Monaten erreicht werden. Dies entspricht einer Erfolgsquote von 95.8%.

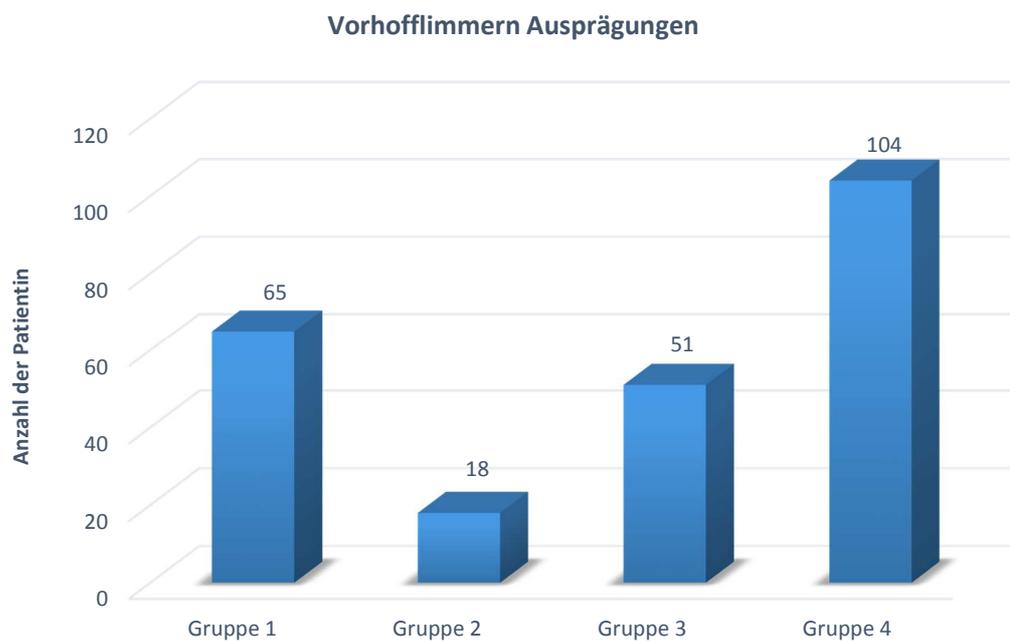
Bei einem Patienten konnte trotz dreimaliger Kardioversion kein Sinusrhythmus erzielt werden, bei 3 Patienten kam es zu Frührezidiven.

Primäres Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Vorhofflimmern vor und nach der Implantation zu untersuchen. Dazu werden im Folgenden die betreffenden Variablen vorgestellt und im Anschluss auf Zusammenhänge untersucht.

Das Vorhandensein eines Vorhofflimmerns wurde dabei einmalig direkt vor und direkt nach dem Eingriff gemessen, weswegen jeweils unklar bleibt, ob es sich um paroxysmales, persistierendes oder chronisches Vorhofflimmern handelt.

Um die Ergebnisse differenzierter darstellen zu können, erfolgte im nächsten Schritt die Einteilung der Patienten in eine von vier Gruppen:

1. Patienten, bei denen sich prä- und postoperativ kein Vorhofflimmern zeigte (65).
2. Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern nur präoperativ zeigte (18)
3. Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern nur postoperativ zeigte (51)
4. Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern prä- und postoperativ zeigte (104)



**Abbildung 16: Patientenzahl mit Vorhofflimmern Vor- und Nach Schrittmacherimplantation in AAISafeR®-Modus.**

Gruppe 1 konnten 27% der Patienten zugeteilt werden, während es in Gruppe 2 7,6% waren. Der dritten Gruppe wurden 21% zugeordnet, während sich in der vierten Gruppe 44% befanden.

Im weiteren Verlauf sollen diejenigen Patienten fokussiert werden, bei denen die Einsetzung des AAISafeR®-Modus Schrittmachers eine Verbesserung erbrachte, dadurch definiert, dass postoperativ kein Vorhofflimmern mehr bestand (n=18 Patienten, 7,6% des Gesamtkollektivs). Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 74.78 Jahre (Median: 74 Jahre), 6 Patienten waren weiblich, 12 männlich.

Die durchschnittliche Implantationsdauer betrug in diesem Kollektiv 1350.7 Tage (ca. 3,7 Jahre; Median: 1181 Tage), während als mittleres follow-up 21.8 Monate (Median: 21 Monate) ermittelt werden konnten.

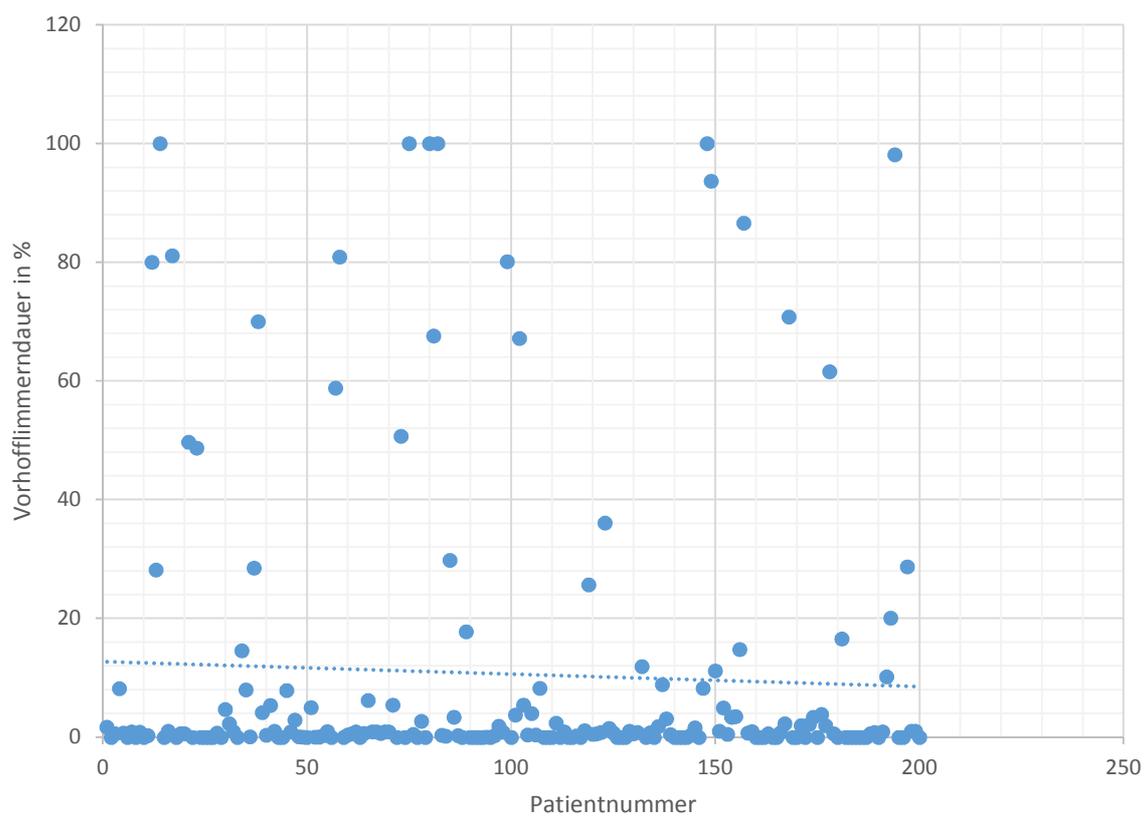
Bezogen auf die Symptomatik lag bei 10 Patienten präoperativ Schwindel vor, 5 litten an Synkopen und 3 an Herzinsuffizienz.

Die Verteilung der Symptome entspricht in etwa der Eingangs dargestellten Verteilung im Gesamtkollektiv. So fand sich bei 33% des Subkollektivs mit Verbesserung des Gesundheitszustandes eine KHK, was in etwa dem Anteil der gesamten Stichprobe entspricht. Deutliche Unterschiede zeigen sich hingegen bei der medikamentösen Therapie: Während 31.5% des Gesamtkollektivs ein NOAK verschrieben bekommen hatten, waren es im Subkollektiv 61.0%. Möglicherweise können Vorhofflimmerskomplikationen (Apoplex, Thromboembolien) vor allem dann deutlich reduziert werden.

Wenn neben der Implantation mit einem AAISafeR®-Modus Schrittmacher zusätzlich Betablocker und NOAKs eingenommen wurden, konnte die Vorhofflimmerdauer reduziert werden.

Der durchschnittliche *CHA2DS2 VASC Score* lag für diese Patienten zwischen 2 und 7 Punkte und betrug im Mittel 3.6 Punkte.

Abbildung 17 zeigt die Verteilungen der Vorhofflimmerdauer, bei denen entweder vor aber nicht nach einer Implantation, sowie nach aber nicht vor einer Implantation Vorhofflimmern beobachtet wurde.



**Abbildung 17: Verteilungen der Vorhofflimmerdauer, bei denen entweder vor aber nicht nach einer Implantation, sowie nach aber nicht vor einer Implantation Vorhofflimmern beobachtet wurde**

<b>Vorhofflimmerdauer in % nach Implantation von Schrittmacher</b>	<b>0%</b>	<b>≤ 1%</b>	<b>1-5%</b>	<b>5-10%</b>	<b>10-80%</b>	<b>80-99%</b>	<b>100%</b>
<b>Patientenzahl</b>	75	70	40	13	29	7	5

**Tabelle 3: Verteilung der Vorhofflimmerdauer in % nach Schrittmacherimplantation.**

### 3.6 Schrittmacherkomplikationen:

Während und nach der Implantation eines Herzschrittmachers können folgende spezifischen Komplikationen auftreten:

Bei der Implantation der Sonden kann es zu Gefäß- und Nervenverletzungen kommen, welche in seltenen Fällen zu einem Pneumothorax, einer Thrombose oder einem Hämthorax oder einer Perikardtamponade führen können. Die Wahrscheinlichkeit einer Myokardperforation liegt bei Schrittmacherimplantation generell bei 0,1–1,2 % [76], [77].

Im Zeitraum von 2010 bis 2014 kam es im untersuchten Kollektiv zu einer einzigen Perikardtamponade direkt während der Schrittmacherimplantation. Diese musste notfallmäßig mittels einer Perikarddrainage entlastet werden (0,4%). In der ersten Kontrolle nach Schrittmacherimplantation zeigte sich bei zwei Patienten ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss, die ebenfalls notfallmäßig mittels Perikarddrainagen erfolgreich entlastet wurden (0,84%). Bei einem Patient zeigte sich postoperativ ein relevantes Hämatom an der Schrittmachertasche, dieses wurde operativ ausgeräumt (0,4%). Bei einem Patienten konnte eine V. Subclavia Thrombose nachgewiesen werden (0,4%).

Die Sonde beziehungsweise das Aggregat selbst kann sich vom Ort der Implantation verschieben. Dies kann zu einer erheblichen Veränderung der Reizschwelle führen.

Das Risiko einer Sondendislokation wird in der Literatur mit ca. 3,4 % [78] beschrieben. Generell neigen vor allem die atrialen Sonden zu Dislokation [78], [79]. Im Gegensatz zur Literatur kam es bei 3 Patienten zur einen atrialen Sondendislokation (1,2%) und bei 5 Patienten zur einen ventrikulären Sondendislokation (2,1%).

Nach 3 Monaten zeigte sich bei einem Patienten im Röntgen Thorax während einer ambulanten Behandlung in unserer Notaufnahme eine Aggregatverschiebung nach distal (0,4%).

Das Risiko einer Wundinfektion nach Schrittmacherimplantation beläuft sich in der Literatur auf 0,25 - 2,1% [80], [81]

Bei 2 Patienten kam es rezidivierend zu Fieberschüben. In der transösophagealen Echokardiographie zeigten sich flottierende, echoarme Strukturen im Sinne einer Sondenendokarditis (0,84%). Es erfolgte eine Verlegung der Patienten in die herzchirurgische Universitätsklinik Tübingen. Dort wurden die Aggregate explantiert. Nach ausführlicher antibiotischer Therapie konnten im Verlauf neue Schrittmachersysteme implantiert werden.

Bei einem Patienten kam es während der stationären Behandlung zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz durch eine nosokomiale Pneumonie. Bei zusätzlicher Multimorbidität verstarb die Patientin nach 48 Stunden trotz intensivster Therapie.

Bei einer Patientin kam es zu einer kurzen Asystolie (< 1 Min) intraoperativ, diese wurde erfolgreich reanimiert, es konnte ein ROSC erzielt werden.

Nach einer unauffälligen Überwachung auf Intensivstation von 48 h wurde anschließend die Patientin auf Normalstation verlegt.

Diese beiden Patienten sind aus der statistischen Analyse ausgenommen worden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Forschungsergebnisse im Kontext des bisherigen Wissenstandes

In der vorliegenden Dissertation sollte in einem Patientenkollektiv mit Sick Sinus Syndrom die Vorhofflimmerrate nach Implantation eines ELA Reply Schrittmachers im AAISafeR®-Modus untersucht werden. Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass Schrittmacher mit dem AAISafeR®-Modus eher selten bei Sick Sinus Patienten zum Einsatz kommen [82], obwohl der Schrittmacher sowohl im Vergleich zum VVI(R)-Modus als auch zum DDD(R)-Modus bezüglich Mortalität und Vorhofflimmer-Prävalenz günstiger abschneidet [83]–[87].

Im Vergleich zur Literatur war das Outcome der untersuchten Patienten schlechter, da die Implantation im vorliegenden Kollektiv lediglich für knapp 8.0% der Patienten eine Verbesserung der gesundheitlichen Situation erbrachte (definiert hier als Beseitigung des Vorhofflimmerns), während ca. 44.0% prä- und postoperativ Vorhofflimmern zeigten, der Eingriff hier also keine Änderung bewirkte. Bei Tung et al. (1994) verbesserte sich die gesundheitliche Situation im follow-up hingegen bei 78.0% der Patienten. Festgehalten werden muss allerdings, dass im Vergleich deutlich mehr Komorbiditäten vorlagen, so litten 77.0% unter arterieller Hypertonie und 29.0% an einer Koronaren Herzkrankheit [88]. Dies beeinflusst und schränkt die Vergleichbarkeit deutlich ein.

Ferner ist ein Vergleich prä- zu postoperativer Vorhofflimmerhäufigkeit schon dadurch eingeschränkt, als die EKG-Aufzeichnungen präoperativ nur punktuell durch ein Ruhe-EKG bei Beschwerden oder ein 24-h-EKG erfolgten, während in der postoperativen Phase durch den Schrittmacher eine durchgehende EKG-Aufzeichnung erfolgte.

Wird hingegen auf die postoperative Vorhofflimmerrate fokussiert, entsprechen die Ergebnisse im vorliegenden Kollektiv vorbeschriebenen Ergebnissen der Literatur. So betrug die Prävalenz an Vorhofflimmern bei AAISafeR®-Modus Patienten bei Andersen et al. (1997) nach Implantation des Schrittmachers 24.0%, während in vorliegendem Kollektiv 21.0% der Patienten im Langzeit-follow-up Vorhofflimmern nach der Implantation neu entwickelten [84]. In den meisten Vergleichsstudien waren die

eingeschlossenen Patienten jedoch *jünger* als in vorliegendem Kollektiv (75 Jahre), was mit berücksichtigt werden muss, da zunehmendes Alter mit einer höheren Vorhofflimmerrate vergesellschaftet ist [89].

Es konnte lediglich eine aktuelle Studie identifiziert werden, bei der mit 76.6 Jahren ein ähnlich altes Kollektiv zugrunde gelegt wurde, wie in vorliegender Untersuchung. Allerdings wurde hier als primärer Endpunkt nicht die Vorhofflimmerrate betrachtet, sondern die kardiovaskulär-bedingte Mortalität, für die in vorliegender Arbeit keine Daten vorlagen [90].

In Abb. 17 sowie in Tabelle 2 lässt sich sehr deutlich erkennen, dass zwar viele Patienten nicht komplett frei von Vorhofflimmern blieben, aber die Dauer des Vorhofflimmerns bei ca. 77,5% unter 5% der beobachteten Zeit blieb. Meist hatten diese Patienten nur Perioden von einer Dauer im Minutenbereich. Subjektiv nahmen diese Patienten die Rhythmusänderungen in der Regel nicht wahr, weil der Schrittmacher sofort zu einer Glättung des Frequenzprofils beiträgt und Pausen dadurch vermieden werden. Permanentes Vorhofflimmern ließ sich nur in einer kleinen Gruppe von 5 Patienten feststellen.

Ähnlich wie in der Literatur zeigte sich auch im vorliegenden Kollektiv ein positiver Effekt von gezielter medikamentöser Therapie, insbesondere durch Antiarrhythmika der Klasse III bzw. durch Reduktion von Komplikationen durch die Gabe von NOAKs.

Bei Ezekowitz et al. (2015) zeigten sich ähnliche Effekte bei Gabe des Antiarrhythmikums Dronedaron [57], während Takii et al. (2016) eine bessere Prognose bei Patienten mit Herzschrittmacher fand [91], denen zusätzlich Sartane (Losartan) verabreicht wurden. Allerdings wurde hier nicht nach der Art des implantierten Schrittmachers differenziert. Studien, in denen die Langzeitfolgen einer Implantation mit AAISafeR®-Modus Schrittmacher bei Sick Sinus Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie (arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und KHK) und unterschiedlicher Medikamentierung untersucht wird, fehlen international.

## 4.2 Studien über Schrittmachertherapie bei Sick Sinus Syndrom

### 1. DANISH-Studie

In Jahre 1997 publizierte Andersen den Danish Trial. Dabei wurde die Einkammerstimulation im rechten Vorhof (AAIR) gegenüber der Einkammerstimulation im rechten Ventrikel (VVIR) bei Sick Sinus Syndrom miteinander verglichen. Es wurden 225 Patienten eingeschlossen mit dem Ergebnis, dass die AAI-Stimulation im Langzeitverlauf einen relevanten Vorteil gegenüber der VVIR-Stimulation zeigte. Die Überlebensrate war deutlich besser, vor allem Tod als Folge von vorgeschrittenen Herzinsuffizienz und andere kardiale Todesursachen waren weniger häufig, zusätzlich zeigte sich eine reduzierte Vorhofflimmerrate sowie weniger thromboembolischen Komplikationen [83], [85], [92], [93].

Als Folge dieser Untersuchungen wurde bei Sick Sinus Syndrom die „physiologische“ Zweikammerschrittmacher (DDDR) implantiert statt der Einkammerschrittmacher (VVIR), wobei die Stimulation im Ventrikel nach einer langen programmierten AV-Zeit eigentlich nur als Sicherheit für den Patienten erfolgte. Nur in den skandinavischen Ländern konnte sich die AAI-Stimulation mit einem Anteil von ca. 10 % etablieren [94].

### 2. MOST (Mode selection in Sinus Node Trial), und

### 3. CTOPP (Canadian Trial of Physiologic Pacing),

In den beiden großen Schrittmacher Studien (MOST: 2010 Patienten und CTOPP: 2568 Patienten) [56], [92], [95] zeigten sich Unterschiede in der Mortalitätsrate zwischen Patienten mit Zweikammerstimulation (DDDR) und mit Einkammerstimulation (VVIR). Eingeschlossen wurden dabei Patienten mit einer bradykarden Schrittmacherindikation, wobei bei CTOPP in 33 % ein Sick Sinus Syndrom und in 50 % ein AV-Block II oder III

vorlag, in MOST war der Anteil der Patienten mit AV-Block II oder III nur 20 % [56], [92], [93], [95].

Bezüglich der Mortalität und die Schlaganfallrate konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In den beiden Studien fand sich nach einer Nachbeobachtungszeit von 3 bis 4 Jahren eine geringere Inzidenz von Vorhofflimmern in der DDDR- Modus Gruppe. Bei der CTOPP-Studie fand sich zusätzlich ein geringer Vorteil bei der Zweikammerschrittmacher im Vergleich zur Einkammerschrittmacher in der Reduktion der Schlaganfallrate und der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Im der MOST-Studie zeigte sich zusätzlich ein geringer Vorteil der DDDR-Stimulation beim Auftreten von symptomatischer Herzinsuffizienz und in der Lebensqualität [56], [92], [93], [95].

Beide Studien konnten so die erwarteten Vorteile der „physiologischen“ Zweikammerstimulation nicht zeigen. Als mögliche Ursache für diese negativen Ergebnisse sah man die doch unphysiologische Erregungsausbreitung bei Stimulation im rechten Ventrikel, die den Vorteil der AV-sequentiellen Stimulation nicht zur Wirkung kommen ließ. In MOST und CTOPP Studien wurde in über 80 % im rechten Ventrikel stimuliert. Man versuchte nun, einen Zusammenhang zwischen Stimulationshäufigkeit im rechten Ventrikel und Klinik zu erstellen. Zu diesem Zweck wurden weitere Studien durchgeführt [56], [92], [93], [95].

W3

4. MOST-Substudie und
5. DANISH-II-Studie

Im Jahre 2003 publizierte Sweeney et al. eine Substudie aus MOST, in der der Effekt des Stimulationsmodus und des kumulativen Anteils an ventrikulärer Stimulation an Patienten mit Sick Sinus Syndrom und schmalem QRS-Komplex untersucht wurde. [96]

Er konnte zeigen, dass es einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Prozentsatz der ventrikulären Stimulation und dem Auftreten von Vorhofflimmern bzw. vermehrten Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz gibt.

Bei Patienten mit Zweikammerstimulation (DDD) erhöhte sich das Risiko von Vorhofflimmern um 1 % für jedes Prozent Stimulationsanteil im rechten Ventrikel bis ca. 80 % Stimulation, das Risiko für Krankenhauseinweisung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz stieg um 10 % je 10 % Stimulationsanteil im rechten Ventrikel bis zu 40 % ventrikulärer Stimulation [92], [96]. Ab einem 40 %igem Stimulationsanteil gab es keinen signifikanten weiteren Anstieg mehr, sodass es wichtig ist, der rechtsventrikulären Stimulation Anteil möglichst weit zu sinken, um einen positiven Effekt zu erzielen [96]. Eine Möglichkeit der Reduktion der rechtsventrikuläre Stimulation bei Sick Sinus Syndrom Patienten besteht in der Programmierung langer AV-Zeiten, um der intrinsischen Überleitung den Vorzug zu geben [4], [92], [96], [97].

Nielsen et al. untersuchten 177 konsekutive Patienten mit Sick Sinus Syndrom, wobei ein Teil von denen sind mit Einkammerschrittmacher (AAI) stimuliert wurde, die anderen mit Zweikammerschrittmacher (DDD) mit normaler (150 ms) und mit langer AV-Zeit (300 ms) [87].

Bei diesen drei Gruppen wurde beobachtet, wie häufig ein Vorhofflimmern auftritt. Es zeigte sich im Follow-up nach 5 Jahren ein signifikanter Vorteil der AAI-Stimulation. Die beiden Gruppen im DDD-Modus waren signifikant schlechter, wobei sich die Gruppe mit langer AV-Zeit (300 ms) (wodurch der Anteil der rechten Ventrikelstimulation auf 17 % gesenkt werden konnte) tendenziell besser verhielt als die Gruppe mit kurzer AV-Zeit (150 ms) (90 % rechte Ventrikelstimulation!) [84], [87], [97].

Zusammenfassend zeigten die großen, randomisierten Studien über den passenden Modus bei Sick Sinus Syndrom einen deutlichen Vorteil der AAI-Stimulation gegenüber der DDD-Stimulation hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern und Krankenhausaufenthalt wegen dekompensierte Herzinsuffizienz. Die wahrscheinlichste Ursache ist in der bei intakter intrinsischer Überleitung unnötigen rechte Ventrikelstimulation zu sehen [45], [83], [84], [93], [97], [98].

### 4.3 Schrittmacheralgorithmen zur Vermeidung einer rechtsventrikulären Stimulation

Alle früheren Studien zum Outcome von Patienten mit Sick Sinus Syndrom und Schrittmacherimplantation zeigten, wie wichtig die Vermeidung einer ventrikulären Stimulation ist, führt gehäuft zu Vorhofflimmern und damit zu thromboembolischen Komplikationen, insbesondere zu Schlaganfällen [83], [84]. Selbst die Überlebenswahrscheinlichkeit verringert sich unter ventrikulärer Stimulation [3]. Deshalb haben verschiedene Schrittmacherhersteller Modi entwickelt, die helfen, ventrikuläre Stimulation zu reduzieren und doch der Gefahr anhaltender Bradykardien durch intermittierende AV-Blockierungen entgegen wirken.

#### 4.3.1 AAISafeR® (Ela Medical)

In der Arbeit von Diana Frank im Jahre 2011 („Verminderung des rechtsventrikulären Stimulationsanteils bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung und intermittierender AV-Blockierung: der AAISafeR®-Modus im Langzeitverlauf „) zeigte sich eine deutliche Reduzierung des rechtsventrikulären Stimulationsanteils im AAISafeR®-Modus verglichen mit den Modi DDD (SSS  $p < 0,001$ ; AVB  $p < 0,001$ ) und DDDamc (SSS  $p < 0,001$ ; AVB  $p < 0,004$ ) [73].

Die Studie von Pioger et al. unterstützt auch diese Ergebnisse. Für einen Kontrollzeitraum von  $7 \pm 6$  Monate wurden 147 Patienten auf AAISafeR®-Modus, DDD/DDI (AV-Delay  $150 \pm 17$  ms) und DDDamc randomisiert. Die AAISafeR®-Modus verringerte, verglichen mit den DDD-Modi, signifikant ventrikuläre Stimulation [ $p < 0,0001$ ] auf 0,1 %. Dies bedeutet eine tägliche Ventrikelstimulation von lediglich einer Minute und 30 Sekunden bzw. von jährlich neun Stunden [73], [99].

#### 4.3.2. MVP® (Medtronic)

Die Firma Medtronic hat ein MVP®-Modus entwickelt, dies gewährleistet bei AV-Überleitungsstörung eine temporäre DDD-Stimulation und schaltet automatisch auf AAI zurück, wenn wieder eine normale Überleitung gegeben ist [100]. Sweeney et al. testeten den MVP®-DDD-Modus im Vergleich mit konventioneller DDD-Modus-Stimulation in der prospektiv randomisierten SAVE-PACe-Studie [100]. Hier zeigte sich keine Beeinflussung an den Herzinsuffizienz- und Mortalitätsraten durch den MVP®-Modus. Sie sind mit Ergebnissen anderer Studien vergleichbar und nicht auf ein selektiertes Patientenkollektiv zurückzuführen [56], [92], [100], [101].

#### 4.3.3. VP-Supression® (Biotronik)

Die Schrittmacher Entovis® der Firma Biotronik hat zwei neue Algorithmen:

1. Intrinsic Rhythm Support plus®.
2. VP-Supression®.

Beide Algorithmen minimieren zuverlässig die rechtsventrikuläre Stimulation [101].

In der randomisierte PREVENT-Studie mit 202 eingeschlossenen Patienten von Biotronik wiesen 47 % aller Patienten zeitweilig AV-Blockierungen auf. Insbesondere bei diesen Patienten konnte die erweiterte AVSH (=atrioventrikuläre Such-Hysterese) die mittlere rechtsventrikuläre Stimulation (% VP) auf 21 % reduzieren, bei der Standard AVSH waren im Vergleich 26 %. Der Gesamt-Prozentsatz aller ventrikulären Stimulationen mit nur 4 % (versus 5,5 % bei Patienten mit Standard AVSH) zeigt, dass ein erhebliches Potenzial besteht, die durch rechtsventrikuläre Stimulation ausgelösten Komorbiditäten zu senken [101], [102].

#### 4.4 Limitationen und Forschungsbedarf

Die vorliegende Studie versucht, den allgemeinen Forschungsstand zu erweitern, da bisher Studien fehlen, in denen ausschließlich auf Schrittmacherpatienten mit aktiviertem AAISafeR®-Modus fokussiert wurde. Dabei ergaben sich jedoch einige Limitationen, welche die Aussagekraft der generierten Ergebnisse einschränken. In der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine retrospektive Unicenter Studie auf der Datenbasis von Patientenakten. So konnte statistisch nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob bei denjenigen Patienten, bei denen sich eine Besserung des Gesundheitszustandes und Reduktion von Vorhofflimmerdauer und Vorhofflimmerkomplikationenrate zeigte, dies durch den Schrittmacheralgorithmus, die medikamentösen Therapie oder eine Kombination aus beiden bedingt war. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere sollte in randomisierten Studien untersucht werden, wie sich der Gesundheitszustand nach Implantation eines Schrittmachers mit Vermeidung ventrikulärer Stimulation wie zB einem ELA Reply Schrittmachers im AAISafeR®-Modus (heute das Nachfolgermodell Korus DR) mit und ohne Antiarrythmika-Gabe bei Patienten mit verschiedenen Risikofaktoren unter anderem KHK, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz im *Vergleich* gestalten.

Als weitere Limitation muß das selektierte Patientenkollektiv angeführt werden, so konnten aus dem Gesamtkollektiv von n=410 Patienten letztlich nur n=238 eingeschlossen werden, der weitere Verlauf der übrigen Patienten bleibt unklar.

## 4.5 Beantwortung der Forschungsfragen

Aufgrund der empirischen Untersuchung ist es jetzt möglich, die eingangs aufgestellten Forschungsfragen zu beantworten:

1. *Welche soziodemographischen Besonderheiten hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt das Kollektiv?*

Obwohl Männer häufiger an einem Sick Sinus Syndrom bzw. Vorhofflimmern erkranken, überwog der Anteil der Frauen (n=134) im vorliegenden Kollektiv jenem der Männer (n=104). Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 75 Jahre, allerdings mit großer Spannweite (21 bis 90 Jahre).

2. *Welche Symptome zeigen sich in welcher Häufigkeit prä- und postoperativ?*

Von großer Bedeutung waren die Symptome Schwindel und Synkope, wobei sich bezüglich der Häufigkeitsverteilung hier prä- und postoperativ kaum Unterschiede zeigten. Knapp 32% der Männer und 23% der Frauen zeigten präoperativ Schwindelsymptomatik. Von Synkopen waren hingegen mehr Frauen (22%) als Männer (18%) betroffen. Eine Besserung der Symptome zeigte sich postoperativ hingegen in 172 Fällen (72%).

3. *Wie groß ist der Anteil der Patienten, bei denen sich das Vorhofflimmern auch postoperativ zeigt (Rezidivrate)?*

Bezogen auf die Vorhofflimmerrate erbrachte die Intervention für 8.0% der Patienten eine Verbesserung der gesundheitlichen Situation (Vorhofflimmern nur präoperativ), während sich die Situation für 21.0% operationsbedingt verschlechterte (Vorhofflimmern nur postoperativ).

Für beinahe die Hälfte der Patienten (44.0%) erbrachte die OP keine grundsätzliche Änderung (Vorhofflimmern prä- und postoperativ).

Der Anteil der Patienten, bei denen sich auch postoperativ Vorhofflimmern nachweisen ließ (Rezidivrate), betrug damit 65.0%. Allerdings betrug die Dauer des Vorhofflimmerns nur einige Minuten bis Stunden und keine ganzen Tage.

4. *Von welcher Bedeutung sind Komplikationen und Nacherkrankungen (Schlaganfall oder andere arterielle Verschlüsse) im follow-up?*

Von höchster Bedeutung war im vorliegenden Kollektiv die arterielle Hypertonie, die bei 184 Patienten und damit bei 77.0% des Kollektivs bestand. Der zweithäufigste kardiovaskuläre Risikofaktor stellte die Hyperlipoproteinämie (HLP) dar, die bei 44 Patienten und damit bei 18.0% vorliegend war. Dicht gefolgt von Diabetes mellitus, Typ II mit 18% bzw. n=43 Betroffenen. Bei 16.4% der Patienten (n=39) wurde Herzinsuffizienz diagnostiziert und bei 29% der Patienten (n=69) haben eine KHK gehabt.

5. *Bei wie vielen Patienten kam es zu Umstellung der Schrittmacher von AAISafeR®-Modus in DDD Modus?*

Die automatische intermittierende Umschaltung von AAISafeR®-Modus nach DDD (DDDR oder DDIR) erfolgt nach festgelegten Kriterien. Diese sind: ventrikuläre Pausen > drei Sekunden, AV-Block I°, AV-Block II° und AV-Block III°, um Asystolien zu vermeiden [100].

Bei 12 % (n=30) Patienten konnte dies bei Schrittmacherkontrollen beobachtet werden.

## 6. Bei wievielen Patienten traten Komplikationen auf?

Im Zeitraum von 2010 bis 2014 kam es direkt während der Schrittmacherimplantation zu einer einzigen akuten, hämodynamisch relevanten Perikardtamponade (0,4%).

Zudem zeigten sich in den ersten Verlaufskontrollen nach Schrittmacherimplantation bei zwei weiteren Patienten ebenfalls hämodynamisch relevante Perikardergüsse (0,84%).

Bei einem Patienten zeigte sich postoperativ ein relevantes Hämatom an der Schrittmachertasche (0,4%). Bei einem Patienten konnte eine V. Subclavia Thrombose nachgewiesen werden (0,4%).

Bei 3 Patienten kam es zur atrialen Sondendislokation (1,2%) und bei 5 Patienten zur ventrikulären Sondendislokation (2,1%).

Nach 3 Monaten zeigte sich bei einem Patienten im Röntgen Thorax während ambulanter Behandlung eine Aggregatdislokation nach distal (0,4%).

Bei 2 Patienten kam es rezidivierend zu Fieberschüben. In der transösophagealen Echokardiographie zeigten sich flottierende echoarme Strukturen im Sinne einer Sondenendokarditis (0,84%).

## 4.6 Schlussfolgerungen

Aufgrund des gemischten Risikoprofils des Patientenkollektivs lassen sich keine eindeutigen Trends hinsichtlich der Wirksamkeit und der postoperativen Rezidivrate identifizieren. Es deutet sich aber an, dass die Vorhofflimmer-Rate durch die Implantation eines AAISafeR®-Modus Schrittmachers vor allem bei denjenigen Patienten nachhaltig gesenkt werden kann, die zusätzlich Betablocker oder Klasse III Antiarrhythmika erhalten. Eine Reduktion der Vorhofflimmerkomplikationsrate könnte mit der Gabe von NOAKs bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS-Score < 2,5 erzielt werden.

Da sich bei 72% der Patienten durch die Schrittmacher-Implantation eine *Besserung* der Symptomatik zeigte, kann diese Intervention als sinnvolle Maßnahme bezeichnet werden, durch welche sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Sick Sinus Syndrom-Patienten verbessern lässt.

## 5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern gehört zu den am häufigsten vorkommenden vorhofassoziierten Herzrhythmusstörungen und bezeichnet eine vorübergehende oder dauerhafte Herzrhythmusstörung mit ungeordneter Tätigkeit der Herzvorhöfe, wobei zwischen einer paroxysmalen, persistierenden und einer chronischen Subform differenziert werden kann. Aktuell sind in Deutschland ca. 300.000 Personen von der Erkrankung betroffen, die Prävalenz in der deutschen Erwachsenenpopulation (35- bis 74-Jährige) beträgt 2,5%. Häufig wird Vorhofflimmern durch kardiovaskuläre Vorerkrankungen ausgelöst, vor allem bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, bei arterieller Hypertonie, bei Herzklappenfehlern oder Herzmuskelerkrankungen. Als Mechanismen bei der Entstehung wurden pathogenetisch unifokale und multifokale atriale Impulsbildungen nachgewiesen. Die therapeutische Intervention bei vorliegendem Vorhofflimmern orientiert sich wesentlich an der Dauer (paroxysmal, persistierend oder permanent/chronisch) und dem Ausmaß der Beschwerden und zielt zum einen auf die Behandlung der Herzrhythmusstörung und zum anderen auf die Vermeidung von Embolien ab. Insbesondere bei symptomatischem bradykarden, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern ist die Implantation eines Schrittmachers indiziert, wobei vor allem Zweikammersysteme mit DDD(R) und AAISafeR®-Modus zum Einsatz kommen. Zur Senkung des Embolierisikos werden NOAK verabreicht.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, in einem Patientenkollektiv mit Sick Sinus Syndrom die postoperative Prävalenz eines Vorhofflimmerns nach Implantation eines AAISafeR®-Modus Schrittmachers zu untersuchen. Von großer Bedeutung waren die Symptome Schwindel und Synkope, wobei sich hier prä- und postoperativ kaum Unterschiede zeigten. Bei 8.0% der Patienten konnte durch die Implantation das präoperativ bestehende Vorhofflimmern vermieden werden, während sich bei knapp der Hälfte der Patienten hier kein Effekt zeigte. Eine Verbesserung der Symptomatik (vor allem bezogen auf die Symptome Schwindel und Synkope) konnte allerdings bei 72.0% der Patienten erreicht werden. Insgesamt deutet sich an, dass die Vorhofflimmerdauer unter atrialer Schrittmacherstimulation mit dem AAISafeR®-Modus sehr kurz gehalten wird. Thrombembolische Komplikationen können vor allem bei denjenigen Patienten

nachhaltig gesenkt werden, die zusätzlich NOAK erhalten und einen CHA2DS2-VASc-Score  $< 2,5$  haben, der Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur gestaltete sich jedoch als schwierig, da vergleichbare Studien mit Fokussierung auf eine AAISafeR®-Modus-Schrittmacherstimulation international fehlen.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] „DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). ICD-10-WHO Version 2016. Kapitel IX. Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99). URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10/who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2016/block-i30-i52.htm> (Zugriff: 26.11.2016).“
- [2] S. Sack, „Epidemiologie des Vorhofflimmerns“, *Herz*, Bd. 27, Nr. 4, S. 294–300, Juni 2002.
- [3] „Hofgärtner F, Maier B, Eisele R, Hauber J und Sigel H. Schrittmachertherapie beim Syndrom des kranken Sinusknotens . Dtsch.med.Waschr. 119(1994), 1683-1689“.
- [4] „Grossmann Julia Simone Lin (Nutzbarkeit eines Algorithmus zur Vermeidung unnötiger Kammerstimulation (AAI-SafeR) in der Langzeit-Therapie von Sinusknotensyndrom und paroxysmalem AV-Block (Analyse an 158 Schrittmacherträgern) (2010)“.
- [5] C. Mewis, R. Riessen, und I. Spyridopoulos, Hrsg., *Kardiologie compact*, 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
- [6] J. M. Mangrum und J. P. DiMarco, „The Evaluation and Management of Bradycardia“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 342, Nr. 10, S. 703–709, März 2000.
- [7] J. Schölmerich u. a., *Medizinische Therapie 2005/2006*. 2005.
- [8] J. Brugada u. a., „2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC)“, *Eur. Heart J.*, S. ehz467, Aug. 2019.
- [9] European Heart Rhythm Association u. a., „Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)“, *Eur. Heart J.*, Bd. 31, Nr. 19, S. 2369–2429, Okt. 2010.
- [10] D. M. Lloyd-Jones u. a., „Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study“, *Circulation*, Bd. 110, Nr. 9, S. 1042–1046, Aug. 2004.

- [11] M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, und S. Domenicucci, „Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective“, *Clin. Epidemiol.*, Bd. 6, S. 213–220, 2014.
- [12] R. B. Schnabel, S. Wilde, P. S. Wild, T. Munzel, und S. Blankenberg, „Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population“, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, Bd. 109, Nr. 16, S. 293–299, Apr. 2012.
- [13] R. Akdemir u. a., „Atrial fibrillation after electrical shock: a case report and review“, *Emerg. Med. J. EMJ*, Bd. 21, Nr. 6, S. 744–746, Nov. 2004.
- [14] A. Bielecka-Dabrowa, D. P. Mikhailidis, J. Rysz, und M. Banach, „The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism“, *Thyroid Res.*, Bd. 2, Nr. 1, S. 4, Apr. 2009.
- [15] T. S. Thompson, D. J. Barksdale, S. F. Sears, J. P. Mounsey, I. Pursell, und A. K. Gehi, „The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 37, Nr. 4, S. 439–446, Apr. 2014.
- [16] E. J. Benjamin, D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D’Agostino, A. J. Belanger, und P. A. Wolf, „Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study“, *JAMA*, Bd. 271, Nr. 11, S. 840–844, März 1994.
- [17] A. E. Darby und J. P. Dimarco, „Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease“, *Circulation*, Bd. 125, Nr. 7, S. 945–957, Feb. 2012.
- [18] D. L. Dries, D. V. Exner, B. J. Gersh, M. J. Domanski, M. A. Waclawiw, und L. W. Stevenson, „Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 32, Nr. 3, S. 695–703, Sep. 1998.
- [19] K. Hematpour und J. S. Steinberg, „Treatment of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy“, *Anadolu Kardiyol. Derg. AKD Anatol. J. Cardiol.*, Bd. 6 Suppl 2, S. 44–48, Dez. 2006.
- [20] „Eckert S. Arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit, hypertensive Herzkrankheit und Vorhofflimmern. *J Hypertonie* 2006; 10 (3): 18–23.“

- [21] S. Krlev, K. Schneider, S. Lang, T. Süsselbeck, und M. Borggreffe, „Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography“, *PloS One*, Bd. 6, Nr. 9, S. e24964, 2011.
- [22] T. Lewalter, „[What to do in the case of newly-occurring atrial fibrillation?]“, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946, Bd. 133, Nr. 40, S. 2033–2036, Okt. 2008.
- [23] S. Lokshyn, C. Mewis, und V. Kuhlkamp, „Atrial fibrillation in coronary artery disease“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 72, Nr. 2, S. 133–136, Jan. 2000.
- [24] C. MacIntyre und N. K. Lakdawala, „Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy“, *Circulation*, Bd. 133, Nr. 19, S. 1901–1905, Mai 2016.
- [25] R. A. Vermond *u. a.*, „Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 66, Nr. 9, S. 1000–1007, Sep. 2015.
- [26] „Schmitt C, Schmidt G. Ursachen von Vorhofflimmern: Differentialdiagnostische Überlegungen. In: Scheininger M, Theisen K (Hrsg.). Vorhofflimmern. Grundlagen - Diagnostik – Therapie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, S. 25-31“, .
- [27] F. De Sensi, T. De Potter, A. Cresti, S. Severi, und G. Breithardt, „Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives“, *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, Bd. 5, Nr. 5, S. 364–373, Okt. 2015.
- [28] M.-R. Movahed, M. Hashemzadeh, und M. M. Jamal, „Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 105, Nr. 3, S. 315–318, Dez. 2005.
- [29] Y. Sun und D. Hu, „The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation?“, *J. Cardiovasc. Dis. Res.*, Bd. 1, Nr. 1, S. 10–11, Jan. 2010.
- [30] M. Nocon, F. Müller-Riemenschneider, K. Nitzschke, und S. N. Willich, „Review Article: Increasing physical activity with point-of-choice prompts - a systematic review“, *Scand. J. Public Health*, Bd. 38, Nr. 6, S. 633–638, Aug. 2010.
- [31] R. R. Huxley und M. Woodward, „Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies“, *The Lancet*, Bd. 378, Nr. 9799, S. 1297–1305, Okt. 2011.

- [32] J. A. Critchley und S. Capewell, „Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease“, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Hrsg. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003, S. CD003041.pub2.
- [33] C. Herrmann-Lingen und U. Buss, *Angst und Depressivität im Verlauf der koronaren Herzkrankheit*, Unveränd. Nachdr. Frankfurt (Main): VAS, 2009.
- [34] K.-H. Ladwig, B. Marten-Mittag, und J. Baumert, „Psychosoziale Belastungsfaktoren als Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung - Eine Bestandsaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der KORA-Forschungsplattform“, *Gesundheitswesen*, Bd. 67, Nr. S 01, S. 86–93, Aug. 2005.
- [35] H. Löwel und A. Hörmann, *Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt*. Berlin: Robert Koch-Inst, 2006.
- [36] L. R. Wulsin und B. M. Singal, „Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review“, *Psychosom. Med.*, Bd. 65, Nr. 2, S. 201–210, Apr. 2003.
- [37] „Baenkler HW. Innere Medizin. Sonderausgabe. Stuttgart: Thieme Verlag 2001 (Duale Reihe), S. 165-193.“, .
- [38] U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, und A. Goette, „Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal“, *Physiol. Rev.*, Bd. 91, Nr. 1, S. 265–325, Jan. 2011.
- [39] P. Kirchhof *u. a.*, „2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS“, *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, Bd. 50, Nr. 5, S. e1–e88, Nov. 2016.
- [40] E. G. Daoud *u. a.*, „Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans“, *Circulation*, Bd. 94, Nr. 7, S. 1600–1606, Okt. 1996.
- [41] „Lewalter T. Pathophysiologie, Klinik und Therapieoptionen bei Vorhofflimmern. Fortbildungsstelegramm Pharmazie, 2001; 5(4); 106-127.“
- [42] M. I. Ferrer, „The sick sinus syndrome“, *Circulation*, Bd. 47, Nr. 3, S. 635–641, März 1973.

- [43] F. Trautmann, „Schrittmacherbasierte Analyse der atrioventrikulären Leitung und atrialer Tachyarrhythmien bei Patienten mit primärer symptomatischer Sinusknotendysfunktion unter Therapie mit einem bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus“, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, 2012.
- [44] T. Tomita *u. a.*, „Familial sick sinus syndrome complicated by extensive cardiac conduction disturbance“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 94, Nr. 2–3, S. 343–345, Apr. 2004.
- [45] A. E. Belevych *u. a.*, „The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: role of altered ryanodine receptor function“, *Cardiovasc. Res.*, Bd. 90, Nr. 3, S. 493–502, Juni 2011.
- [46] J. Brandt, H. Anderson, T. Fåhræus, und H. Schüller, „Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 20, Nr. 3, S. 633–639, Sep. 1992.
- [47] R. Sutton und R. A. Kenny, „The natural history of sick sinus syndrome“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 9, Nr. 6, S. 1110–1114, Nov. 1986.
- [48] D. B. Shaw, R. R. Holman, und J. I. Gowers, „Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome).“, *BMJ*, Bd. 280, Nr. 6208, S. 139–141, Jan. 1980.
- [49] C. Menozzi *u. a.*, „The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 82, Nr. 10, S. 1205–1209, Nov. 1998.
- [50] M. A. Alpert und S. K. Katti, „Natural history of sinus node dysfunction after permanent pacemaker implantation“, *South. Med. J.*, Bd. 75, Nr. 10, S. 1182–1188, Okt. 1982.
- [51] „Heinzl S, Zylka-Menhorn V: Vernakalant: Vorhofselektive Kardioversion. Dtsch Arztebl 2010; 107(37): A 1763.“
- [52] Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) *u. a.*, „Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)“, *Eur. Heart J.*, Bd. 31, Nr. 19, S. 2369–2429, Okt. 2010.
- [53] D. Roy *u. a.*, „Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 358, Nr. 25, S. 2667–2677, Juni 2008.

- [54] H.-J. Trappe, „Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment“, *Dtsch. Arzteblatt Int.*, Bd. 109, Nr. 1–2, S. 1–7, Jan. 2012.
- [55] I. C. Van Gelder *u. a.*, „A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 347, Nr. 23, S. 1834–1840, Dez. 2002.
- [56] S. J. Connolly *u. a.*, „Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 342, Nr. 19, S. 1385–1391, Mai 2000.
- [57] M. D. Ezekowitz *u. a.*, „A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter study to assess the effects of dronedarone 400 mg twice daily for 12 weeks on atrial fibrillation burden in subjects with permanent pacemakers“, *J. Interv. Card. Electrophysiol. Int. J. Arrhythm. Pacing*, Bd. 42, Nr. 2, S. 69–76, März 2015.
- [58] „Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results“, *Circulation*, Bd. 84, Nr. 2, S. 527–539, Aug. 1991.
- [59] R. G. Hart, L. A. Pearce, und M. I. Aguilar, „Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation“, *Ann. Intern. Med.*, Bd. 146, Nr. 12, S. 857–867, Juni 2007.
- [60] Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators *u. a.*, „The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 323, Nr. 22, S. 1505–1511, 29 1990.
- [61] S. J. Connolly *u. a.*, „Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 361, Nr. 12, S. 1139–1151, Sep. 2009.
- [62] C. B. Granger *u. a.*, „Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 365, Nr. 11, S. 981–992, Sep. 2011.
- [63] M. R. Patel *u. a.*, „Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 365, Nr. 10, S. 883–891, Sep. 2011.
- [64] R. P. Giugliano *u. a.*, „Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 369, Nr. 22, S. 2093–2104, Nov. 2013.

- [65] D. R. Holmes *u. a.*, „Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 374, Nr. 9689, S. 534–542, Aug. 2009.
- [66] V. Y. Reddy *u. a.*, „Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial“, *JAMA*, Bd. 312, Nr. 19, S. 1988–1998, Nov. 2014.
- [67] A. Tzikas *u. a.*, „Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug“, *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.*, Bd. 11, Nr. 10, S. 1170–1179, Feb. 2016.
- [68] K. B. Keller und L. Lemberg, „The sick sinus syndrome“, *Am. J. Crit. Care Off. Publ. Am. Assoc. Crit.-Care Nurses*, Bd. 15, Nr. 2, S. 226–229, März 2006.
- [69] B. Lemke, B. Nowak, und D. Pfeiffer, „Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie“, *Z. Für Kardiologie*, Bd. 94, Nr. 10, S. 704–720, Okt. 2005.
- [70] Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und A. Markewitz, „Jahresbericht 2016 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 2: Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD): Fachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren beim IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen“, *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*, Bd. 30, Nr. 1, S. 117–135, März 2019.
- [71] „MedizInfo. Herzschrittmacher.  
URL:<http://www.medizinfo.de/kardio/chirurgie/herzschrittmacher.shtml> (Zugriff: 29.11.2016).“
- [72] A. D. Bernstein *u. a.*, „The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 25, Nr. 2, S. 260–264, Feb. 2002.
- [73] D. Z. Franck, „Verminderung des rechtsventrikulären Stimulationsanteils bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung und intermittierender AV-Blockierung: der AAISafeR®-Modus im Langzeitverlauf. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät“, LMU München, München, 2011.
- [74] G. Fröhlig *u. a.*, Hrsg., *Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie: Indikation – Programmierung – Nachsorge*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.

- [75] A. Savouré *u. a.*, „A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 28 Suppl 1, S. S43-46, Jan. 2005.
- [76] R. Satpathy, T. Hee, D. Esterbrooks, und S. Mohiuddin, „Delayed defibrillator lead perforation: an increasing phenomenon“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 31, Nr. 1, S. 10–12, Jan. 2008.
- [77] M. D. Carlson, R. A. Freedman, und P. A. Levine, „Lead perforation: incidence in registries“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 31, Nr. 1, S. 13–15, Jan. 2008.
- [78] M. S. Kiviniemi, M. A. Pirnes, H. J. Eränen, R. V. Kettunen, und J. E. Hartikainen, „Complications related to permanent pacemaker therapy“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 22, Nr. 5, S. 711–720, Mai 1999.
- [79] R. K. Aggarwal, D. T. Connelly, S. G. Ray, J. Ball, und R. G. Charles, „Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems“, *Br. Heart J.*, Bd. 73, Nr. 6, S. 571–575, Juni 1995.
- [80] U. K. H. Wiegand, F. Bode, H. Bonnemeier, F. Eberhard, M. Schlei, und W. Peters, „Long-term complication rates in ventricular, single lead VDD, and dual chamber pacing“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 26, Nr. 10, S. 1961–1969, Okt. 2003.
- [81] C. Zhan, W. B. Baine, A. Sedrakyan, und C. Steiner, „Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis“, *J. Gen. Intern. Med.*, Bd. 23 Suppl 1, S. 13–19, Jan. 2008.
- [82] A. Nitardy, „Vergleichende Untersuchung einer nominalen und einer individualisiert verlängerten atrioventrikulären Verzögerung im Hinblick auf die Vermeidung inadäquater rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten mit isolierter Sinusknotendysfunktion und implantiertem Zweikammerschrittmacher.“, FU Berlin, Berlin, 3007.
- [83] H. R. Andersen, L. Thuesen, J. P. Bagger, T. Vesterlund, und P. E. Thomsen, „Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 344, Nr. 8936, S. 1523–1528, Dez. 1994.
- [84] H. R. Andersen *u. a.*, „Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 350, Nr. 9086, S. 1210–1216, Okt. 1997.

- [85] J. C. Nielsen *u. a.*, „Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing“, *Circulation*, Bd. 97, Nr. 10, S. 987–995, März 1998.
- [86] M. Santini, G. Alexidou, G. Ansalone, G. Cacciatore, R. Cini, und G. Turitto, „Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 65, Nr. 11, S. 729–735, März 1990.
- [87] J. C. Nielsen, L. Kristensen, H. R. Andersen, P. T. Mortensen, O. L. Pedersen, und A. K. Pedersen, „A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 42, Nr. 4, S. 614–623, Aug. 2003.
- [88] R. T. Tung, W. K. Shen, D. L. Hayes, S. C. Hammill, K. R. Bailey, und B. J. Gersh, „Long-term survival after permanent pacemaker implantation for sick sinus syndrome“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 74, Nr. 10, S. 1016–1020, Nov. 1994.
- [89] M. Semelka, J. Gera, und S. Usman, „Sick sinus syndrome: a review“, *Am. Fam. Physician*, Bd. 87, Nr. 10, S. 691–696, Mai 2013.
- [90] T. Yamaguchi *u. a.*, „Prognosis of super-elderly healthy Japanese patients after pacemaker implantation for bradycardia“, *J. Cardiol.*, Bd. 70, Nr. 1, S. 18–22, Juli 2017.
- [91] E. Takii *u. a.*, „Beneficial effects of losartan for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: analysis with memory function of pacemaker“, *Heart Vessels*, Bd. 31, Nr. 3, S. 402–407, März 2016.
- [92] G. A. Lamas *u. a.*, „Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 346, Nr. 24, S. 1854–1862, Juni 2002.
- [93] Anelli-Monti M, Anelli-Monti B, Mächler H, Oberwalder P, Rigler B, und Salaymeh L, „Vermeidung unnötiger Ventrikelstimulation bei Sick-Sinus-Syndrom (SSS) - neue Ansätze in der Stimulationstherapie des Herzens“, Jan. 2005.
- [94] A. E. Kristensen *u. a.*, „Validation of defibrillator lead performance registry data: insight from the Danish Pacemaker and ICD Register“, *EP Eur.*, Bd. 19, Nr. 7, S. 1187–1192, Okt. 2016.

- [95] A. C. Skanes *u. a.*, „Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 38, Nr. 1, S. 167–172, Juli 2001.
- [96] M. O. Sweeney *u. a.*, „Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction“, *Circulation*, Bd. 107, Nr. 23, S. 2932–2937, Juni 2003.
- [97] G. Fröhlig, „Warum, wann und wie sollte rechtsventrikuläre Stimulation vermieden werden? Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2004; 15: 165–76.“, Nr. 2009, S. 106(13):224-234.
- [98] M. Rosenqvist und I. W. P. Obel, „Atrial Pacing and the Risk for AV Block: Is There a Time for Change in Attitude?“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, Bd. 12, Nr. P1, S. 97–101, Jan. 1989.
- [99] *Renz-Polster H et al. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage, München: Urban und Fischer-Verlag 2004. .*
- [100] M. O. Sweeney *u. a.*, „Minimizing Ventricular Pacing to Reduce Atrial Fibrillation in Sinus-Node Disease“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 357, Nr. 10, S. 1000–1008, Sep. 2007.
- [101] C. Kolb *u. a.*, „Reduction of right ventricular pacing with advanced atrioventricular search hysteresis: results of the PREVENT study“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 34, Nr. 8, S. 975–983, Aug. 2011.
- [102] M. V. Orlov *u. a.*, „Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial“, *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE*, Bd. 30, Nr. 3, S. 404–411, März 2007.

## 7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kardiologie und Internistische Gefäßmedizin am Standort Klinik am Eichert Göppingen der Alb Fils Kliniken unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Stephen Schröder, Herrn Dr. med. Franz Hofgärtner und mich.

Die Schrittmacherimplantationen wurden von den Allgemeinchirurgen und Kardiologen der Klinik durchgeführt.

Die Daten der Patienten wurden mittels Tabellenkalkulator („Microsoft Office Excel 2016“) erfasst.

Die Patientenrekrutierung erfolgte durch mich sowie deren Dokumentation, Erfassung und die Analyse der Patientendaten.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durch mich.

Die statistische Analyse wurde mittels des Programms R (Version 3.2.3) unter Nutzung des Betriebssystems Ubuntu 15.04 durchgeführt

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 8. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephen Schröder und mein Betreuer Dr.med. Franz Hofgärtner für ihre fachliche Unterstützung.

Für die Unterstützung bei der statistische Analyse möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Gunnar Blumenstock herzlich bedanken.

Ich danke ebenfalls die Mitarbeiterin der Herzschrittmacherambulanz des ALB FILS Kliniken in Göppingen Frau Evelyn Heider und Frau Jutta Spiesshofer, ihren Beitrag an der Datengewinnung, die freundliche Aufnahme und die nette gemeinsame Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meine beide Kollegen Dr.med. Georg Wedekind und Dr.med. Michael Schmieder bedanken für die Unterstützung.

Nicht zuletzt meiner Familie, vor allem meiner Ehefrau Dr. med. Rojina Khalil -Tatur, gilt mein ganz besonderer Dank für die liebevolle Unterstützung und typographische Einflussnahme.