

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Prof. Dr. med. Herbert Nägele

Performance des Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorders bei der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen in Patienten mit transientem Bewusstseinsverlust durch Synkopen unklarer Ätiologie und Patienten mit Embolic Stroke of Undetermined Source

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Maximilian Kremer
aus Bad Nauheim

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.10.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Herbert Nägele

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. med. Götz Thomalla

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Implantierbare Ereignisrekorder in der klinischen Praxis	2
2.2 Kardiale Monitoringmethoden	2
2.3 Zielgruppen	4
2.3.1 Transienter Bewusstseinsverlust durch Synkopen	4
2.3.1.1 Ursachen von Synkopen	5
2.3.1.2 Diagnostik bei Synkopen	10
2.3.1.3 Leitlinienempfehlungen für ILR-Monitoring bei Synkopen	14
2.3.1.4 Diagnostisch relevante Ereignisse bei Synkopen	14
2.3.2 Embolische Schlaganfälle ungeklärter Ursache	15
2.3.2.1 Ursachen von ischämischen Schlaganfällen	18
2.3.2.2 Diagnostik bei ischämischen Schlaganfällen	19
2.3.2.3 Leitlinienempfehlungen für ILR-Monitoring bei Schlaganfällen	21
3. Ereignisrekorder, Material und Methoden	23
3.1 Allgemeines	23
3.2 Der Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorder	25
3.2.1 Komponenten des Reveal LINQ™ Monitoringsystems	25
3.2.2 Implantation	27
3.2.3 Gerätespeicher	28
3.2.4 Prinzip der Wahrnehmung ventrikulärer Erregungen	28
3.2.5 Prinzip der Detektion von Herzrhythmusstörungen	30
3.2.5.1 Erkennung von Asystolien	30
3.2.5.2 Erkennung von Bradykardien	31
3.2.5.3 Erkennung von Tachykardien	32
3.2.5.4 Erkennung von Vorhofflimmern	33
3.2.6 Weitere Detektionsalgorithmen	39
3.3 Analyse der Detektionsperformance	40
3.3.1 Ermittlung eines Positiv-Prädiktiven Wertes	41
3.3.2 Analyse von Fehldetektionen	42
3.3.2.1 Fehldetektionsarten	42
3.3.2.2 Fehldetektionsarten bei verschiedenen Episodentypen	47
3.4 Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen	49
3.5 Statistik und graphische Darstellung	49
4. Ergebnisse	51
4.1 Patienten	51
4.2 Implantation und Untersuchungszeitraum	53
4.3 Episodenauswertung	54
4.3.1 Episodenzahlen	54
4.3.2 Positiv-Prädiktive Werte	55
4.3.2.1 TLOC-Patienten	55

4.3.2.2	ESUS-Patienten	56
4.3.2.3	Testung der PPV-Werte auf Signifikanz	58
4.3.3	Fehldetektionen	61
4.3.3.1	TLOC-Patienten	61
4.3.3.2	ESUS-Patienten	62
4.3.3.3	Testung der Fehldetektionsverteilung auf Signifikanz	63
4.4	Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen	64
4.4.1	TLOC-Patienten	64
4.4.2	ESUS-Patienten	64
4.5	Prädiktoren	66
4.5.1	Prädiktoren für das Auftreten von Asystolien bei TLOC-Patienten	66
4.5.2	Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern bei ESUS-Patienten	66
5.	Diskussion	68
5.1	Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders	68
5.1.1	Bedeutung des Evaluationsansatzes bei der Detektionsperformance- analyse	68
5.1.2	Detektionsperformanceanalyse	69
5.1.2.1	Detektionsperformance bei Asystolien	70
5.1.2.2	Detektionsperformance bei Bradykardien	71
5.1.2.3	Detektionsperformance bei Tachykardien	73
5.1.2.4	Detektionsperformance bei Vorhofflimmern	75
5.2	Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen	81
5.2.1	TLOC-Patienten	81
5.2.1.1	Diagnostische Erfolgsquote	82
5.2.1.2	Zeit bis Diagnosestellung	82
5.2.1.3	Therapeutische Konsequenzen	84
5.2.2	ESUS-Patienten	85
5.2.2.1	Diagnostische Erfolgsquote	85
5.2.2.2	Zeit bis Diagnosestellung	86
5.2.2.3	Therapeutische Konsequenzen	88
5.3	Prädiktoren für Asystolien und Vorhofflimmern	88
5.4	Fazit	89
6.	Zusammenfassung	91
7.	Abkürzungsverzeichnis	94
8.	Abbildungsverzeichnis	96
9.	Tabellenverzeichnis	100
10.	Literaturverzeichnis	101
11.	Danksagung	113
12.	Lebenslauf	114
13.	Eidesstattliche Erklärung	115

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Monitoring durch implantierbare Ereignisrekorder spielt bei der Diagnostik sowohl von Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie als auch von Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen eine zunehmend wichtigere Rolle.

Aufgrund ihrer mittlerweile sehr geringen Abmessungen und der damit einhergehenden unkomplizierten Implantation (55), in Kombination mit ihren ausgedehnten Monitoring-dauern, stellen sie das Mittel der Wahl zur langfristigen Rhythmusüberwachung auf der Suche nach kausalen Arrhythmien mit therapeutischer Konsequenz dar.

Während in der Vergangenheit mehrere Studien mit dem Ziel der Ermittlung einer „diagnostischen Erfolgsquote“ sowie der Ermittlung von Zeitspannen bis zur Diagnosestellung befasst waren, so wurden die eigentliche Detektionsperformance von implantierbaren Ereignisrekordern in Bezug auf die Erkennung von Arrhythmien und die Ursachen von Fehldetektionen bislang wenig untersucht.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders in Bezug auf die Erkennung verschiedener Arrhythmien sowie die Analyse der zugrundeliegenden Ursachen fehldetektierter Episoden.

Das sekundäre Ziel besteht in der Ermittlung von diagnostischen Erfolgsquoten, den Zeitspannen bis zur Diagnosestellung sowie dem Anteil etablierter therapeutischer Konsequenzen in den zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen.

2. Einleitung

2.1 Implantierbare Ereignisrekorder in der klinischen Praxis

Durch technologische Innovationen konnten in den letzten Jahren auf dem Gebiet des Arrhythmiemonitorings große Fortschritte erzielt werden. Durch immer weitere Miniaturisierung ist es mittlerweile möglich Ereignisrekorder solch geringer Ausmaße herzustellen, dass diese problemlos in örtlicher Betäubung innerhalb weniger Minuten mittels eines simplen Implantationssystems subkutan implantiert werden können. Auch die Akkulaufzeit der Aggregate konnte kontinuierlich gesteigert werden, sodass mittlerweile Monitoringdauern bis zu 4 Jahren möglich sind (10). Ein Gerät dieser Generation, welches all diese Vorzüge vereint, stellt der Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorder dar, dessen Performance im Rahmen dieser Arbeit evaluiert wurde. Die zwei wichtigsten Implantationsindikationen stellen Patienten mit einem Transient Loss of Consciousness (TLOC) bzw. Synkopen unklarer Ätiologie sowie Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen bzw. Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) dar. Beide Krankheitszustände können durch kardiale Arrhythmien ausgelöst werden, deren Auftretenswahrscheinlichkeit jedoch interindividuell stark variieren und sich somit einer Dokumentation im klinischen Umfeld entziehen kann. Aufgrund dieser zeitlichen Unberechenbarkeit des Auftretens sowie der drohenden teils verheerenden Konsequenzen erscheint ein zeitlich ausgedehntes kardiales Arrhythmiemonitoring mittels implantierbarer Ereignisrekorder (ILRs) sinnvoll. Da die Kosten für ILRs jedoch weiterhin deutlich über denen herkömmlicher kurzzeitigerer Monitoringstrategien liegen, muss deren Mehrwert einer genauen Prüfung unterzogen werden.

2.2 Kardiale Monitoringmethoden

Für das kardiale Arrhythmiemonitoring stehen prinzipiell eine Vielzahl sowohl nicht-invasiver als auch invasiver Monitoringmethoden bereit. Dabei unterscheiden sich die Monitoringmethoden in Bezug auf Invasivität, maximale Monitoringdauer, Tragecomfort, Auswertbarkeit ihrer Daten sowie nicht zuletzt im Hinblick auf ihren Preis (88).

Die Wahl des Monitoringverfahrens spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufklärung der o.g. Krankheitszustände und sollte dabei unter sorgfältiger Abwägung von Faktoren wie der Rekurrenzfrequenz von synkopalen Ereignissen bei Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie (62; 16) sowie im Falle von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall anhand von Daten über die zu erwartende Zeitspanne bis zur Erstdiagnose bzw. dem zeitlichen Verteilungsmuster von VHF-Episoden, erfolgen (32; 97; 34). Bei Patienten mit Synkopen ist und bleibt die Symptom-Rhythmus-Korrelation der Goldstandard in der Diagnostik, weswegen eine manuell auslösbare Aufzeichnungsfunktion, wie sie u.a. bei implantierbaren Ereignisrekordern verfügbar ist, von enormer Bedeutung ist (62; 16).

Langzeit-EKGs

Das mittels 2 – 6 Oberflächenelektroden verbundene Langzeit-EKG kann über einen Zeitraum von 24 Stunden bis hin zu 7 Tagen kontinuierlich den Herzrhythmus überwachen. Die Überwachung mittels Langzeit-EKGs bietet sich aufgrund der relativ kurzen Monitoringdauer v.a. bei Patienten mit häufig und regelmäßig wiederkehrenden Symptomen an (62; 16; 88).

Externe Ereignisrekorder

Zur Aufzeichnung des EKGs werden bei externen Ereignisrekordern (ELRs) klebende Patchelektroden auf den Brustkorb aufgebracht (60), welche durch Kabel direkt mit dem ELR verbunden sind. Hierbei werden je nach Modell eine bis zwei Ableitungen generiert. Im Gegensatz zu älteren Gerätegenerationen, welche nur durch den Patienten selbst mittels manueller Auslösung aktiviert werden konnten, beinhalten neuere Generationen auch eine automatische Detektionsfunktion (88; 51; 14). Die Datenübertragung der neueren Gerätegeneration erfolgt via Bluetooth auf einen sog. Personal Data Manager (PDA) und von dort aus dann transtelefonisch zu einem Service Center (14), in dem die Daten eingesehen werden können. Mittels ELRs können Patienten über mehrere Wochen bis wenige Monate überwacht werden. Limitierend wirkt sich hierbei das unkomfortable Trageverhalten des Gerätes aus, welches zu einer niedrigen längerfristigen Compliance bei Patienten in Abwesenheit von regelmäßig wiederkehrenden Symptomen führt (88). ELRs spielen in Anbetracht der langfristig eingeschränkten Compliance somit v.a. bei motivierten Patienten eine Rolle, bei denen ein Wiederauftreten der Symptome innerhalb eines Zeitraums von 4 bis maximal 6 Wochen zu erwarten ist (16; 88; 62).

Implantierbare Ereignisrekorder

Implantierbare Ereignisrekorder (ILRs) werden im Rahmen einer kleinen zumeist minimalinvasiven Prozedur in der Regel parasternal in den linken Hemithorax eingesetzt (55; 10; 65). Sie verfügen über eine modellabhängige Monitoringdauer von bis zu 48 Monaten (10) bzw. im Falle des Reveal LINQ™ von 36 Monaten (55). Mit den eingebauten bipolaren Elektroden eines implantierbaren Ereignisrekorders ist es möglich, eine solitäre EKG-Ableitung aufzuzeichnen. Es existiert sowohl eine manuelle als auch eine automatische Aufzeichnungsfunktion. Die aufgezeichneten Daten werden zunächst auf dem Rekorder zwischengespeichert, bis sie entweder mittels manuellen Downloads oder ggf. auch kabellos auf eine Basisstation (Bsp: Medtronic Patient Monitor™) und schließlich von dort aus transtelefonisch auf einen designierten Firmenserver übertragen werden können, von dem aus die Daten dann zum Abruf bereitgestellt werden (55).

2.3 Zielgruppen

In der klinischen Praxis werden Ereignisrekorder vornehmlich bei Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie sowie Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen implantiert. Im Folgenden werden die beide Implantationsindikationen vorgestellt.

2.3.1 Transienter Bewusstseinsverlust durch Synkopen

Synkopen sind definiert als transienter Bewusstseinsverlust (TLOC) durch eine zerebrale globale Hypoperfusion mit schnellem Beginn und einer üblicherweise kurzen Dauer mit anschließender spontaner Komplettremission der Symptomatik. Sie stellen das Symptom einer Vielzahl verschiedener Krankheitsbilder dar (62; 16; 88).

Mit einer jährlichen Inzidenz von 6% in der Bevölkerung (62) bzw. einem Lebenszeitrisko von 42% bei einer Lebensspanne von 70 Jahren (62; 23) stellen sie zudem einen häufigen Krankheitszustand dar. Hinzu kommt, dass Synkopen in 30% der Fälle rezidivierend auftreten (62). Auch stellen Synkopen mit 3% einen der häufigsten Gründe für Vorstellungen von Patienten in Notaufnahmen dar. Damit einher gehen hohe Hospitalisierungsraten, welche von Land zu Land stark variieren können (89) und in Deutschland bei ca. 70% liegen (36). Da Synkopen kein Krankheitsbild per se, sondern lediglich ein Symptom vieler möglicher Krankheiten darstellen, ist sowohl die diagnostische Aufarbeitung als auch die Auswahl der bestmöglichen diagnostischen Methoden eine große Herausforderung. Trotz kompletter diagnostischer Aufarbeitung bleibt die Ursache einer Synkope in 17-37% aller Fälle ungeklärt (62; 93). Diese Synkopen werden unter dem Begriff „Synkopen unklarer Ätiologie“ zusammengefasst.

Die Klärung der Ursache dieser Fälle ist jedoch von großer Bedeutung für die Patienten, da rezidivierende Synkopen nicht nur ein großes Verletzungspotential inklusive schwerer Unfälle bergen (86), sondern auch die Lebensqualität der Patienten stark negativ beeinflussen. So zeigen Patienten mit rezidivierenden Synkopen in etwa die gleichen Lebensqualitätseinbußen wie Patienten mit chronischen Krankheitszuständen wie rheumatoider Arthritis oder chronischen unteren Rückenschmerzen (50). Auch scheinen psychosoziale Einschränkungen eine noch größere Bedeutung darzustellen als körperlichen Beeinträchtigungen (50). Hinzukommt, dass die Ätiologie von Synkopen unmittelbaren Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. So zeigen insbesondere Patienten mit zugrundeliegender kardialer Ursache der Synkope eine Verdoppelung des Sterberisikos und ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Komplikationen (85; 86) im Vergleich zu Patienten ohne zugrundeliegende Herzerkrankung (86). Auch zeitliche Komponenten spielen in der Diagnostik kardialer Ursachen von Synkopen eine wesentliche Rolle, da der Höhepunkt kardiovaskulär bedingter Todesfälle bei Synkopen-Patienten bereits ca. 1 Monat nach Erstmanifestation auftritt (13). So sollte zunächst der Ausschluss einer strukturellen bzw. ischämischen Herzerkrankung vorgenommen werden, um danach ein eingehendes Arrhythmie-monitoring betreiben zu können (86).

2.3.1.1 Ursachen von Synkopen

Die Ursache für Synkopen lässt sich gemäß ihrer zugrundeliegenden Pathophysiologie in drei Kategorien einteilen:

- **Reflexvermittelte Synkopen**
- **Orthostatische Synkopen**
- **Kardiale Synkopen**

Eine Gemeinsamkeit aller Synkopenarten ist eine kurzzeitige zerebrale Hypoperfusion infolge eines plötzlichen Blutdruckabfalles durch vasodepressive Mechanismen mit Vasodilatation oder kardioinhibitorische Mechanismen mit konsekutiven Bradyarrhythmien, wobei auch Mischbilder beider Formen bestehen können, welche als Folge zu einem transienten Bewusstseinsverlust führen. Die auslösenden Trigger können hierbei mannigfaltig sein (62). In einer Untersuchung zur Häufigkeit der verschiedenen Synkopenursachen in der Framingham-Studie stellten Soteriades et al. fest, dass vasovagale Synkopen stellvertretend hier für reflexvermittelte Synkopen mit einer Häufigkeit von 19,8% bei Männern bzw. 22,2% bei Frauen die häufigste Ursache darstellen, gefolgt von kardialen Synkopen mit 13,2% bei Männern bzw. 6,7% bei Frauen und orthostatischen Synkopen mit 8,6% bei Männern bzw. 9,9% bei Frauen (85).

Reflexvermittelte Synkopen

Reflexvermittelte Synkopen können durch mehrere verschiedene Trigger ausgelöst werden und entweder durch vasodepressive oder kardioinhibitorische Reaktion eine zerebrale Hypoperfusion herbeiführen (62).

Bei einer Einteilung basierend auf den auslösenden Triggern lässt sich folgende Gliederung vornehmen:

- **Vasovagale Synkopen**
- **Situative Synkopen**
- **Karotissinussyndrom**
- **Atypische Formen**

Bei der vasovagalen Synkope, welche zugleich auch den häufigsten Synkopentyp darstellt (85), kommt es durch psychisch-emotionale oder orthostatische Trigger zu einer Auslösung, während es beim situativen Typ in spezifischen Situation wie z.B. bei der Miktion, Defäkation oder Husten zu einer Auslösung kommt (13). Beim Karotissinussyndrom hingegen kommt es durch mechanischen äußeren Druck auf den Karotissinus zu einer Auslösung. Bei atypischen Synkopen lässt sich oftmals kein eindeutiger Trigger feststellen (62).

Orthostatische Synkopen

Orthostatische Synkopen stellen nach Soteriades et al. die dritthäufigste Ursache von Synkopen dar. Bei dieser Synkopenform besteht ein Defekt der vasokonstriktorischen Antwort des sympathischen Nervensystems mit konsekutivem Blutdruckabfall in stehender Position. Es wird zwischen verschiedenen Formen einer orthostatischen Intoleranz unterschieden, wobei es bei der klassischen orthostatischen Hypotonie innerhalb eines Zeitfensters von 3 Minuten in stehender Position zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes um $>20\text{mmHg}$ und zu einem Abfall des diastolischen Druckes um $>10\text{mmHg}$ kommt (62).

Kardiale Synkopen

Kardiale Synkopen stellen nach Soteriades et al. die zweithäufigste Ursache von Synkopen dar (85). Sie können sowohl durch Herzrhythmusstörungen als auch durch eine kardiovaskulär bedingte ventrikuläre Output-Schwäche mit konsekutiver zerebraler Hypoperfusion bedingt sein (16). Innerhalb der Kategorie kardialer Synkopen stellen Herzrhythmusstörungen die häufigste Ursache dar. Hierbei kann sowohl die Herzrhythmusstörung an sich, als auch die Kombination mit anderen somatischen Pathologien, wie einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion oder inadäquaten vasalen Kompensationsmechanismen, zu einer Synkope führen. Sowohl bradykarde als auch tachykarde Herzrhythmusstörungen sind in der Lage eine Synkope auszulösen (62; 16).

■ Herzrhythmusstörungen

- **Bradykarde Herzrhythmusstörungen**
 - **Sinusknotensyndrom (SSS)**
 - Sinusbradykardie
 - Sinuatrialer-Block I-III°
 - Sinusknotenarrest
 - Tachykardie-Bradykardie Syndrom
 - **Atrioventrikuläre-Blockierungen**
 - Atrioventrikulärer-Block (I°) - III°
- **Tachykarde Herzrhythmusstörungen**
 - **Supraventrikuläre Tachykardien**
 - Fokale atriale Tachykardien
 - Vorhofflimmern (tachykard übergeleitet)
 - Vorhofflattern (tachykard übergeleitet)

- AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)
- Atrio-Ventrikuläre Reentry-Tachykardie (AVRT)
- **Ventrikuläre Tachykardien (VTs)**
 - Anhaltende vs. Nicht-Anhaltende VTs (Dauer)
 - Monomorphe vs. Polymorphe VTs (Form des QRS)
 - Torsade-de Pointes Tachykardie

■ Strukturelle Herzerkrankungen

Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Bradykarde Herzrhythmusstörungen mit Bradykardien (HF < 60/min) sowie Asystolien auf der Grundlage von sinuatrialen oder höhergradigen atrioventrikulären Blockbildern können abhängig von ihrer jeweiligen Dauer Synkopen auslösen. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass nachgeschaltete Erregungsbildungszentren zum einen eine gewisse Anlaufzeit bis zum Einspringen benötigen und zum anderen die resultierende Frequenz unter der des übergeordneten Schrittmacherzentrums liegt (62). Die Ursachen für Bradykardien sowie Asystolien sind sowohl im Sinusknoten als auch im AV-Knoten zu finden.

• Sinusknotensyndrom

Unter dem Sinusknotensyndrom werden Erregungsbildungs- und Leitungsstörungen des Sinusknotens zusammengefasst. In überwiegendem Maße sind hiervon ältere Patienten betroffen. Sinusbradykardien sowie Sinuatriale-Blöcke (SA-Blöcke) können sowohl bei Herzkranken als auch bei Herzgesunden auftreten, jedoch sind zumeist kardial vorerkrankte Patienten mit Koronarer-Herzkrankheit (KHK) oder Kardiomyopathien betroffen. Auch Überdosierungen von Medikamenten können zur Auslösung besagter Herzrhythmusstörungen führen. Bei sinuatrialen Blockierungen besteht eine Störung der Reizweiterleitung des Sinusknotens auf das Vorhofmyokard. Beim SA-Block I° findet sich eine Verzögerung der Erregungsleitung, beim SA-Block II° kommt es beim Typ-Wenckebach zu einer immer weiter zunehmenden Erregungsleitungsverzögerung, bis schließlich die Weiterleitung auf das Vorhofmyokard einmalig blockiert wird. Beim Typ-Mobitz kommt es intermittierend zu einem Leitungsblock zwischen Sinusknoten und Vorhofmyokard mit Ausfall der Vorhoferregung, beim SA-Block III° kommt es zu keiner Überleitung der Erregung des Sinusknotens auf das Vorhofmyokard mehr. Beim Sinusknoten-arrest stellt der Sinusknoten die Impulsgebung komplett ein. Bei schneller Konversion eines tachykard übergeleiteten Vorhofflimmerns in den Sinusrhythmus

kann es zu einer sog. Präautomatischen Pause kommen, die bei einer Länge von >4,5 Sekunden ebenfalls zu einer Synkope führen kann. Dieses Krankheitsbild wird als Tachykardie-Bradykardie Syndrom bezeichnet (83; 42).

- **Atrioventrikuläre Blockierungen**

Unter atrioventrikulären Blockierungen (AV-Blöcken) versteht man Leitungsstörungen innerhalb des AV-Knotens mit entweder verzögerter Überleitung oder kompletter Blockierung der von den Vorhöfen kommenden Erregung.

Mehrere Ursachen dieser Herzrhythmusstörungen sind bekannt. Häufigere Ursachen stellen die Fibrose des AV-Knotenreizleitungssystems und die ischämische Schädigung, z.B. infolge eines Hinterwandinfarktes dar. Während der AV-Block I° sowie II°-Typ Wenckebach auch bei gesunden jungen Menschen und Sportlern auftreten, sind die restlichen AV-Blöcke als pathologisch zu erachten. Beim AV-Block I° kommt es lediglich zu einer Leitungsverzögerung innerhalb des AV-Knotens ohne komplette Blockierung der Vorhoferregung. Beim AV-Block II° Typ-Wenckebach kommt es zu einer progressiven Leitungsverzögerung bis zum Erreichen eines maximalen Grenzwertes und einer konsekutiven einmaligen Blockierung der Erregungsleitung. Beim AV-Block II° Typ-Mobitz kommt es in regelmäßigen Abständen zu einer kompletten Leitungsblockade. Ein AV-Block III° liegt dann vor, wenn ein kompletter Leitungsblock innerhalb des AV-Knotens ohne jegliche Fortleitung der Erregungen auf das Kammermyokard besteht (40; 3; 42).

Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Auch tachykarde Herzrhythmusstörungen können eine Synkope herbeiführen. Unter einer Tachykardie versteht man eine ventrikuläre Frequenz >100/min. Es kann dabei zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien unterschieden werden (71; 95; 30; 42).

- **Supraventrikuläre Tachykardien**

Bis zu 20% der Patienten mit supraventrikulären Tachykardien erleiden Synkopen (24). Hierbei ist zwischen mehreren teils sehr unterschiedlichen Formen zu unterscheiden. Exemplarisch sollen hier die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) sowie die Atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie (AVRT) näher erläutert werden.

Die AVNRT stellt die häufigste paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie dar (41; 71) und tritt in ihrer paroxysmalen Form v.a. bei Frauen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, wobei die Erstmanifestation zumeist bereits im jugendlichen Alter

stattfindet (42). Bei diesen Patienten besitzt der AV-Knoten mindestens zwei statt einer Leitungsbahn. Neben einem schnell leitenden Fast-pathway existieren auch noch ein oder mehrere langsam leitende Slow-Pathways. Hierdurch können sich kreisende Erregungen innerhalb des AV-Knotens mit Induzierung einer Reentry-Tachykardie ausbilden (71; 42).

Eine weitere Form paroxysmal auftretender Tachykardien bildet die Gruppe der AVRTs mit ihrer häufigsten Form, dem WPW-Syndrom. Beim WPW-Syndrom existiert neben dem AV-Knoten ein zusätzliches Leitungsbündel zwischen Vorhof und Ventrikel, das sog. Kent-Bündel, über welches sich ebenfalls Reentry-Tachykardien entweder in orthodromer oder antidromer Richtung ausbreiten können (95; 42).

Auch atriale Tachykardien, Vorhofflattern sowie Vorhofflimmern sind bei schneller ventrikulärer Überleitung in der Lage Tachykardien und konsekutiv Synkopen auszulösen.

- **Ventrikuläre Tachykardien**

Ventrikuläre Tachykardien werden eingeteilt nach ihrer Dauer sowie anhand der Morphologie ihres QRS-Komplexes. Man unterscheidet dabei zwischen anhaltenden (>30 Sek.) und nicht-anhaltenden (< 30 Sek.) sowie zwischen monomorphen und polymorphen Tachykardien. Eine Sonderform der ventrikulären Tachykardien stellt die Torsade-de-Pointes-Tachykardie dar, bei welcher es morphologischerseits zu einer intermittierenden Zu- und Abnahme der QRS-Amplitude mit klassischem Bild im Oberflächen-EKG kommt (30; 42).

Ventrikuläre Tachykardien treten überwiegend bei Patienten mit vorgeschädigtem Herzen auf, z.B. im Sinne einer ischämischen Kardiomyopathie nach stattgehabtem Myokardinfarkt oder auch als Folge metabolischer, pharmakologischer oder genetischer Störungen. Bei den genetischen Prädispositionen sind hier insbesondere das Long-QT-Syndrom sowie das Brugada-Syndrom bekannt, bei welchen es durch Veränderungen an den kardialen Ionenkanälen zu einer erhöhten Prädisposition für die Entwicklung ventrikulärer Tachykardien und ggf. einem plötzlichen Herztod kommt (30; 42).

Strukturelle Herzerkrankungen

Auch strukturelle Herzerkrankungen können Synkopen auslösen. Wie bei Herzrhythmusstörungen kann die Auswurfleistung des Herzens durch verschiedene Hemmnisse stark reduziert werden. So können beispielsweise Klappenvitien, kardiale obstruierende Tumore, eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), ein akuter Myokardinfarkt, kongenitale Koronaranomalien, Perikardtamponaden und viele weitere Pathologien

zu einer Synkope führen. Häufig ist es jedoch die Koexistenz verschiedener Faktoren in Kombination mit einer strukturellen kardialen Pathologie, beispielsweise das gleichzeitige Auftreten einer Tachykardie bei hochgradiger Aortenklappenstenose, welche zur Auslösung einer Synkope führt (62; 16).

2.3.1.2 Diagnostik bei Synkopen

Das diagnostische Portfolio an Tests für die Diagnostik von transienten Bewusstseinsverlusten ist vielseitig. Die initiale Evaluation umfasst zunächst eine detaillierte klinische Anamneseerhebung mit Klärung der Frage, ob es sich um eine Synkope oder einen Bewusstseinsverlust anderer Art handelt. Hierbei spielen Fragen zur Art des Bewusstseinsverlustes (komplett vs. inkomplett), dem Beginn (z.B. schneller Beginn und kurze Dauer) und der Bewusstseinswiedererlangung (z.B. spontan, komplett sowie mit oder ohne neurologische Residuen) eine zentrale Rolle. Wird eine Synkope anhand der beantworteten Fragen als wahrscheinlich erachtet, folgen weitere Fragen zu den Begleitumständen. Hierbei sind v.a. Fragen zu den Umständen zu Beginn des Ereignisses wie Körperposition, körperlicher Aktivitätsstatus bzw. prädisponierenden Umstände (z.B. langes Stehen) implikativ. Zum anderen können Fragen über das Befinden während des synkopalen Ereignisses wie Blasswerden und Länge der Bewusstlosigkeit sowie der körperliche Zustand beim Wiedererwachen (vegetative Begleitreaktionen, Verletzungen, Inkontinenz) Aufschluss geben. Zuletzt wird evaluiert, ob der Patient an prädisponierenden Erkrankungen leidet oder eine familiäre Vorbelastung seitens synkopaler Ereignisse aufweist (62; 16).

Der Anamneseerhebung schließt sich eine initiale Diagnostik mit eingehender körperlicher Untersuchung, orthostatischen Blutdruckmessungen sowie die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs an. Die initiale Evaluation führt dabei in 23-50% der Fälle bereits zur Klärung der Ursache der Synkope (62). Sollte die Ursache der Synkope nach dieser initialen Diagnostik nicht hinreichend beantwortet worden sein, ist zunächst eine Stratifizierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. einen plötzlichen Herztod indiziert (62), da kardiale Synkopen im Vergleich zu Synkopen anderer Genese mit einer Verdoppelung des Sterberisikos einhergehen (85; 86).

Aus diesem Grund sollte zunächst anhand anamnestischer Kriterien, körperlicher Untersuchungsbefunde sowie EKG-morphologischer Kriterien eine Evaluation des individuellen Risikos des Patienten durchgeführt werden. Während bei Patienten mit Niedrigrisikokriterien (a.e. bei Reflex- /Situativen- oder Orthostatischen Synkopen) und in Abwesenheit häufiger Rezidive eine Entlassung aus der Notaufnahme in Erwägung gezogen werden kann, so sollte bei Patienten mit Hochrisikokriterien eine intensive Synkopenabklärung am besten im stationären Umfeld oder falls vorhanden in einer „Synkopen-Unit“ erfolgen. Der Grund hierfür ist, dass bei diesen Patienten eine kardiale

Synkope als wahrscheinlicher erachtet wird, welche ihrerseits ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod bzw. allgemein eine höhere Mortalität birgt (16).

Nach erfolgter Risikostratifizierung sollten die erhobenen Informationen im Hinblick auf Hinweise der Synkopengenenese überprüft werden. So existieren mehrere Faktoren, welche auf eine kardiale Genese der Synkope hindeuten können, wie das Vorhandensein einer strukturellen oder koronaren Herzerkrankung, eine Familienanamnese für ungeklärte Todesfälle in jungen Jahren, das Auftreten der Synkope während Belastungsphasen oder in Rückenlage sowie das plötzliche Auftreten von Palpitationen. Des Weiteren existieren EKG-morphologische Hinweise für das Vorliegen einer arrhythmisch bedingten Synkope (16):

- Bifaszikulärer Block (LSB; RSB + LAH/LPHB)
- Intraventrikuläre Leitungsverzögerungen mit QRS-Dauer >120ms
- AV-Block I° mit deutlich verlängertem PR-Intervall sowie ein AV-Block II°-Typ Mobitz
- Asymptomatische Sinusbradykardien oder Bradyarrhythmien bei VHF in Abwesenheit negativ chronotroper Medikation
- Nicht-anhaltende Ventrikuläre Tachykardien
- QRS-Morphologien hinweisend auf ein Präexitationssyndrom
- Brugada-Syndrom Typ 1 mit ST-Streckenveränderungen in V1-V3
- Long- oder Short-QT-Syndrom
- Negative T-Wellen in rechtspräkordialen Ableitungen sowie Epsilonwellen mit Hinweis auf ARVC
- Frühe Repolarisation
- Linksventrikuläre Hypertrophiezeichen implikativ für eine HCM

Abkürzungen: LSB = Linksschenkelblock; RSB = Rechtsschenkelblock; LAH = Linksanteriorer Hemiblock; LPHB = Linksposteriorer Hemiblock, ARVC = Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie

Anschließende Untersuchungen unterliegen zumeist keinem standardisierten Diagnostikschema und werden nach dem am ehesten vermuteten Pathomechanismus der Synkope gewählt. Hierbei kommen teils sehr spezielle und kostspielige Untersuchungsmethoden mit sehr unterschiedlichen Erfolgsquoten zur Anwendung (58).

Folgende diagnostische Tests kommen bei fehlender Ursachenklärung nach initialer Evaluation zum Einsatz. Auf die Aufzählung sehr spezifischer diagnostischer Methoden aus dem neurologischen sowie psychiatrischen Bereich wird der Übersichtlichkeit halber verzichtet.

- **Karotissinusmassage**
- **Orthostatische Testung**
- **Exercise Stress Testing**
- **Transthorakale Echokardiographie**
(ggf. Stress-Echokardiographie)
- **Koronarangiographie**
- **Elektrophysiologische Untersuchung**
- **EKG-Monitoring**

Karotissinusmassage

Durch 10 sekundige Druckausübung auf einen Karotissinus (Karotissinusmassage) wird im Falle einer Hypersensibilität eine Asystolie von >3 Sekunden und/oder ein Abfall des systolischen Blutdruckes um >50mmHg ausgelöst (62).

Orthostatische Testung

Hierbei wird die Reaktion des Patienten auf Lagewechsel von liegender in eine stehende Position gemessen. Beim Aktiven-Stehetest richtet sich der Patient aus dem Liegen auf und steht für die Dauer von 3 Minuten, während intermittierend der Blutdruck gemessen wird. Der Test gilt als diagnostisch relevant, wenn es zu einem systolischen Blutdruckabfall von 20mmHg, einem diastolischen Abfall von mehr als 10mmHg, oder einem Abfall des absoluten systolischen Wertes auf ≤ 90 mmHg kommt (62; 16).

Bei der Kipptischuntersuchung liegt der Patient zunächst je nach Schema für etwa 5 Minuten. Danach wird der Patient mittels des drehbaren Kipptisches bis zu einem Winkel von 60-70° aufgerichtet, in welcher er dann für weitere 20-45 Minuten verbleibt. Abhängig vom Testschema können ggf. Gaben von Nitroglycerin oder Isoproterenol erfolgen. Der Test gilt als positiv, wenn es während des Tests zu einer Synkope, Präsynkope, einer Reflex-Bradykardie oder einer Hypotension kommt (62; 16).

Exercise Stress Testing

Bei Patienten, welche ein synkopales Ereignis während oder kurz nach einer körperlichen Belastung erlitten haben, kann die Durchführung eines körperlichen Belastungstests z.B. in Form einer Belastungsergometrie (Laufband oder Fahrrad) mit EKG- und Blutdrucküberwachung weitere Aufschlüsse geben. Der Belastungstest wird als positiv angesehen, wenn es während der Belastung zu einem AV-Block II°-Typ Mobitz /AV-Block III° mit oder ohne Synkope kommt oder es direkt im Anschluss an die Belastung zu einer Synkope mit gleichzeitig bestehender Hypotension kommt (62; 16).

Transthorakale Echokardiographie (und Stress-Echokardiographie)

Eine transthorakale echokardiographische Untersuchung wird durchgeführt, um strukturelle Herzerkrankungen bei TLOC-Patienten auszuschließen bzw. eine Risikostratifizierung des Patienten anhand erhobener Befunde durchzuführen. Strukturelle kardiale Pathologien, welche Synkopen bedingen können, sind z.B. eine schwere Aortenklappenstenose oder eine HOCM. Auch erfolgt hierdurch eine Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF), da bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion eine Indikation zur ICD-Implantation besteht (62; 16).

Koronarangiographie

Die Durchführung von Koronarangiographien dient der Suche nach Koronarstenosen, welche durch eine Myokardischämie eine kausale Herzrhythmusstörung ausgelöst haben könnten (62; 16).

Elektrophysiologische Untersuchung

Bei Patienten mit anamnestischem Verdacht auf eine rhythmogen bedingte Synkope, bei denen bisher durch nicht-invasive Monitoringtechniken kein positives Ergebnis erzielt werden konnte, sowie bei Patienten mit initialen EKG-Veränderungen (u.a. Schenkelblöcken) oder einer ischämischen Herzkrankheit, kann eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) ggf. zur Provokation einer vermuteten Herzrhythmusstörungen indiziert sein. Das Ergebnis ist jedoch wie bei anderen Testmethoden stark von der Prätestwahrscheinlichkeit abhängig (62;16).

EKG-Monitoring

Zur Klärung einer rhythmogenen Genese einer Synkope stehen verschiedene Monitoringmethoden zur Auswahl. Die diagnostische Erfolgsquote hängt dabei zum einen von der vorliegenden Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer rhythmogenen Genese, welche sich aus anamnestischen, klinischen sowie elektrokardiographischen Faktoren zusammensetzt, als auch von der Rekurrenzfrequenz der synkopalen Ereignisse ab. Neben dem Telemetriemonitoring im Krankenhaus, welches bei stationär aufgenommenen Hochrisikopatienten empfohlen wird, existieren weitere Monitoringverfahren wie Holter-EKGs, welche bei einer Rekurrenzfrequenz von mindestens einer Episode pro Woche oder externe Ereignisrekorder (ELRs), welche bei einer Rekurrenzfrequenz von mindestens einer Episode pro Monat empfohlen werden. Die zeitlich ausgedehnteste Monitoringmethode stellt hingegen ein prolongiertes ILR-Monitoring dar, welches über einen Zeitraum von mehreren Jahren durchgeführt werden kann (16).

ILR-Monitoring wird empfohlen bei Patienten ohne Hochrisikokriterien mit rezidivierenden Synkopen unklarer Ätiologie, bei denen die Rekurrenzfrequenz innerhalb der Batterielebensdauer des Aggregates zu erwarten ist bzw. bei einer niedrigen Rekurrenzfrequenz (länger als ein Monat) sowie bei Patienten mit Hochrisikofaktoren mit erfolglos gebliebener ausführlicher diagnostischer Aufarbeitung bzw. mit Ausbleiben einer therapeutischen Konsequenz sowie fehlender Primärindikation für einen Herzschrittmacher oder ICD (16).

2.3.1.3 Leitlinienempfehlungen für ILR-Monitoring bei Synkopen

ILR-Monitoring wird empfohlen bei:

- Patienten mit rezidivierenden Synkopen unklarer Ätiologie und Abwesenheit von Hochrisikokriterien sowie hoher Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens einer Synkope während Lebenszeit der ILR-Batterie.
= Klasse I Empfehlung (16)
- Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie mit Hochrisikokriterien, bei denen bislang keine spezifische Therapie etabliert werden konnte und die keine primäre Indikation zur Schrittmacher- oder ICD-Implantation haben.
= Klasse I Empfehlung (16)

ILR-Monitoring sollte erwogen werden bei Patienten mit:

- V.a. oder bestätigter vasovagaler Synkope mit häufigen und schweren Ereignissen
= Klasse IIa Empfehlung (16)
- V.a. Epilepsie-assoziierte Synkope und bislang ineffektiven therapeutischen Maßnahmen
= Klasse IIb Empfehlung (16)

2.3.1.4 Diagnostisch relevante Ereignisse bei Synkopen

Goldstandard in der Synkopendiagnostik stellt nach wie vor die Symptom-Rhythmus-Korrelation dar. Doch auch in Abwesenheit eines Synkopen-Rezidivs während der Monitoringzeit oder in Ermangelung anamnestischer Informationen zum genauen Synkopenzeitpunkt können Rückschlüsse auf die Genese der ursächlichen Synkopen gezogen werden. Während der Nachweis einer Brady- oder Tachyarrhythmie während eines synkopalen Ereignisses eine rhythmogene Genese der Synkope bestätigt, so kann auch die Dokumentation einer signifikanten Arrhythmie während einer Präsynkope als

Diagnostikum für eine arrhythmisch bedingte Synkope gelten. Des Weiteren wird eine arrhythmisch bedingte Synkope auch in Abwesenheit jeglicher Symptomatik als sehr wahrscheinlich angesehen, wenn es innerhalb des Monitoringzeitraumes zum Nachweis einer prädefinierten signifikanten Arrhythmie kommt. Letztlich kann eine arrhythmisch bedingte Synkope durch ein EKG-Monitoring ausgeschlossen werden, wenn während eines synkopalen Ereignisses keine als signifikant erachtete Arrhythmie aufgezeichnet werden konnte (16).

Eine arrhythmisch bedingte Synkope wird diagnostiziert bei:

- **Symptom-Rhythmus Korrelation („Goldstandard“)**
(Arrhythmieaufzeichnung während Synkope; Brady- oder Tachyarrhythmie)
= **Klasse I Empfehlung** (16)
- **Dokumentation einer signifikanten Arrhythmie während einer Präsynkope**
Nachweis einer signifikanten Arrhythmie während Präsynkope ist implikativ für die Genese einer vorangegangenen Synkope, wohingegen die Abwesenheit einer Arrhythmie während einer Präsynkope nicht als Diagnostikum gilt (16).

Eine arrhythmisch bedingte Synkope erscheint als sehr wahrscheinlich bei:

- **Asymptomatischer solitär signifikanter Arrhythmie (ohne Synkope)**
- (Asystolie ≥ 3 Sek.*, AV-Block II°-Typ Mobitz, AV-Block III°, schnelle anhaltende paroxysmale SVTs (≥ 160 /min für > 32 Schläge) oder VTs.)
= **Klasse IIa Empfehlung** (16)

Eine arrhythmisch bedingte Synkope kann ausgeschlossen werden:

- **Dokumentation der Abwesenheit einer Arrhythmie während einer Synkope** (16)

* Eine Ausnahme stellen junge Sportler, Schlafphasen sowie VHF-Patienten unter frequenzmodulierender Medikation dar.

2.3.2 Embolische Schlaganfälle ungeklärter Ursache

Schlaganfälle und im Speziellen ischämiebedingte Schlaganfälle zählen weltweit zu den führenden Ursachen für körperliche Beeinträchtigungen und Todesfälle (64). In einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle bleibt die Ursache des Schlaganfalls jedoch nach initial durchgeführter Diagnostik zunächst ungeklärt. Ein Schlaganfall wird als kryptogen bezeichnet, wenn die Ursache nach eingehender diagnostischer Evaluation

nicht geklärt werden konnte oder mehrere konkurrierende Ursachen gleichzeitig vorliegen (60; 7). Der Prozentsatz, der als kryptogen bezeichneten Schlaganfälle, variiert dabei zwischen verschiedenen Studien, liegt jedoch bei etwa $\frac{1}{3}$ aller Fälle vor (23-40%) (35; 75). Eine Sonderform des kryptogenen Schlaganfalls stellt dabei der Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) dar, welcher eine embolische Genese aufweist, deren Ursprung jedoch nicht geklärt werden konnte (37). Da die Definition eines ESUS noch verhältnismäßig neu ist, wird in den meisten älteren Studien nur der Begriff kryptogen verwendet. Die Klärung der Genese von kryptogenen Schlaganfällen bzw. ESUS ist dabei Gegenstand aktuellster wissenschaftlicher Studien, v.a. aufgrund der teils verheerenden Auswirkungen auf die betroffenen Patienten.

Vorhofflimmern, welches zu den am häufigsten diagnostizierten kardialen Arrhythmien zählt, spielt hierbei eine zentrale Rolle (39). In einer 32 Studien umfassenden Metaanalyse mit insgesamt 5038 Patienten konnten Amit Kishore et al. 2014 mittels invasiver- und nicht-invasiver Monitoringstrategien feststellen, dass bei 15,9% aller untersuchten kryptogenen Schlaganfälle ein Vorhofflimmern vorlag. Hierbei fiel in Abhängigkeit von der angewendeten Monitoringmethode sowie der zeitlichen Definition einer Vorhofflimmer-episode eine hohe Variabilität zwischen den einzelnen Studien auf (45).

In der renommierten Framingham-Studie mit 5017 Patienten konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von Vorhofflimmern eine 5-fache Erhöhung des Risikos zur Entwicklung eines Schlaganfalls birgt und sich dieser Sachverhalt mit steigendem Patientenalter noch intensiviert (96). In den „Guidelines für Management of Atrial Fibrillation“ aus dem Jahr 2016 wird darauf hingewiesen, dass Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern hauptsächlich embolischer Genese zuzuordnen sind (18; 44). Bei ungefähr 20-30% aller Schlaganfälle wird Vorhofflimmern als Ursache angeführt (44).

Ein Problem bei der Diagnose eines bislang unbekannten Vorhofflimmerns stellt die teils asymptomatische Natur dieser Herzrhythmusstörung dar. So konnte festgestellt werden, dass dank neuer ausgedehnter Monitoringmethoden, abhängig von der jeweiligen Studie, bei ca. $\frac{1}{3}$ der Patienten eine asymptomatische Form oder zumindest asymptomatische Episoden (auch bei sonst symptomatischen Patienten) dieser Herzrhythmusstörung diagnostiziert werden konnten (18). Ein akuter Schlaganfall stellt häufig die Erstmanifestation eines bis dato asymptomatischen Vorhofflimmerns bei den betroffenen Patienten dar (18; 44). Hinzu kommt, dass selbst bei (vormals) symptomatischen VHF-Patienten, z.B. nach Pulmonalvenenisolationen, ein VHF sich in der Folge asymptomatisch präsentieren kann (18). In der CRYSTAL-AF-Studie welche 442 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall untersuchte, konnte festgestellt werden, dass nach 6 Monaten Überwachung mit einem implantierbaren Ereignisrekorder (Reveal XT™) 74% der Episoden und nach einer Überwachungsdauer von 12 Monaten gar 79% aller VHF-Episoden als asymptomatisch klassifiziert wurden (80). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Autoren der SUPRISE-Studie, in der 85 Patienten mit kryptogenem Schlaganfall untersucht wurden mit einem implantierbaren Ereignisrekorder Modell Reveal

XT™. Hierbei wurden alle aufgezeichneten Episoden als asymptomatisch beschrieben (19).

Eine weitere Problematik liegt in der sporadischen Natur des Vorhofflimmerns begründet. Episoden von paroxysmalem VHF folgen keiner gleichmäßigen Verteilung, sondern treten in Clustern gebündelt auf (32). Im Rahmen einer Subgruppen Analyse von 163 Patienten der TRENDS-Studie mit vorangegangenen thromboembolischen Ereignissen, welche mittels Herzschrittmacher und ICDs kontinuierlich überwacht wurden, ließ sich feststellen, dass bei lediglich 11% der Patienten eine relativ gleichförmige Verteilung der VHF-Episoden auf die gesamte Beobachtungszeit von durchschnittlich 1,1 Jahren entfiel. Bei der Mehrheit von 75% der Patienten traten die VHF-Episoden jedoch an weniger als 10% der Follow-up Tage auf (34; 97). Auch die im VHF verbrachte Zeit (AF-Burden) wies große Schwankungen während des Beobachtungszeitraumes auf (32).

Die Inzidenz von neu diagnostiziertem Vorhofflimmern bei Schlaganfall-Patienten variiert je nach Studie in Abhängigkeit von mehreren Kriterien, u.a. aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Monitoringdevices, der Monitoringdauer bzw. der Dauer bis zur Etablierung des Monitorings nach dem Schlaganfall, den Charakteristika des untersuchten Patientenkollektives und den radiologischen Charakteristika des Schlaganfalls (embolisch vs. nicht-embolisch) (82).

Eine genaue Aufklärung der Ätiologie eines kryptogenen Schlaganfalls ist von großer Bedeutung für den Patienten, da dieser nach einem solchen Ereignis ein hohes Risiko für das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls aufweist (6), welcher meist denselben Ursprung wie der vorangegangene Schlaganfall hat (7). Zum anderen fällt der Grad der oftmals verbleibenden körperlichen Beeinträchtigungen nach einem auf VHF zurückzuführenden ischämischen (embolischen) Schlaganfall oftmals gravierender aus als bei Schlaganfällen anderer Genese. In Bezug auf die Mortalität lässt sich gar ein doppelt so hohes Risiko feststellen (18). Aus gesundheitsökonomischen Aspekten spielt die genaue und schnellstmögliche Aufklärung der Ätiologie des zugrundeliegenden Schlaganfalls eine Sonderrolle, da die Kosten eines auf VHF zurückzuführenden ischämischen Schlaganfalls im Vergleich zu anderen Schlaganfall-Entitäten das 1,5-fache betragen (18). Schlaganfälle an sich stellen einen wesentlichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. So beliefen sich die Schätzungen für die jährlichen Kosten von Vorhofflimmern in den USA gemäß einer im Jahr 2004 herausgegebenen Statistik auf 53,6 Milliarden Dollar (nach Stroke-Statistics im AHA von 2004) (17). Brüggengjürgen et al. konnten zeigen, dass Patienten mit auf VHF zurückzuführenden Schlaganfällen mehr Ressourcen verbrauchten, als Patienten ohne Vorhofflimmern als ätiologischen Faktor. Diese Mehrkosten ließen sich v.a. auf die primär entstehenden Krankenhausbehandlungskosten sowie die anschließende Weiterbetreuung der Patienten durch Pflegepersonal im häuslichen Umfeld oder Pflegeeinrichtungen zurückführen (17). Luenga-Fernandez R. et al. konnten in einer Analyse der akuten und langfristigen Kosten von VHF-assoziierten Schlaganfall-Patienten zeigen, dass sich 13% der Patienten einer medizinisch-pflegerischen Langzeitbehandlung im Anschluss an die Akutphase des Schlaganfalls unterziehen mussten, welche mit ausgeprägten Kosten einhergingen (52).

2.3.2.1 Ursachen von ischämischen Schlaganfällen

Wie Schlaganfälle per se können auch ischämische Schlaganfälle verschiedene Ursachen haben. In der 1993 veröffentlichten TOAST-Studie wurde hierfür eigens ein Klassifikationssystem zur Einteilung entwickelt (2):

Einteilung Ischämischer Schlaganfälle gemäß TOAST-Kriterien:

- **Makroangiopathie**
- **Mikroangiopathie**
- **Kardial embolisch**
- **Andere Ätiologie**
- **Kryptogen/ Unklare Ursache**
 - **Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)**

Makroangiopathie

Eine Makroangiopathie wird in Anwesenheit einer mehr als 50%-igen Stenose oder eines kompletten Verschlusses eines relevanten hirnersorgenden Gefäßes und in Abwesenheit einer kardialen Emboliequelle als wahrscheinlichste Ursache erachtet (2).

Mikroangiopathie

Eine mikroangiopathische Ursache wird angenommen, sofern ein subkortikales lakunäres Insultmuster mit einhergehender typischer klinischer Symptomatik (Lacunar syndrome) vorliegt. Darüber hinaus dürfen für eine Diagnosestellung in diesem Zusammenhang jedoch weder cerebrale kortikale Dysfunktionen, noch makroangiopathische Veränderungen mit >50% Stenosen hirnersorgender Gefäße oder kardiale Emboliequellen vorliegen. Des Weiteren stützen das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus sowie Diabetes mellitus die Diagnose (2).

Kardioembolie

Als kardioembolisch bedingt werden Insulte bezeichnet, bei denen eine kardiale Emboliequelle identifiziert werden kann.

Das Vorhandensein einer möglichen Emboliequelle wie u.a. eines VHF's, eines offenen Foramen ovales, kardialer Thromben, eines Vorhofmyxoms, Mitralklappenstenosen oder einer künstlichen Herzklappe gelten in Kombination mit einem charakteristischen cerebralen embolischen Insultmuster (Herde in verschiedenen unzusammenhängenden

Stromgebieten) als richtungsweisend. Des Weiteren sollten keine Kriterien einer Makroangiopathie von hirnversorgenden Gefäßen erfüllt sein (2).

Andere Ätiologie

Als ischämische Insulte sog. anderer Ätiologie werden solche in Anwesenheit von nichtatherosklerotischen Vaskulopathien wie Dissektionen oder Vaskulitiden, Gerinnungsstörungen sowie anderen hämatologischen Dysfunktionen und in Abwesenheit von Kriterien einer Makroangiopathie oder Kardioembolie bezeichnet (2).

Kryptogen/ Unklare Ursache

Sollte nach diagnostischem Work-up keine oder konkurrierende Ursachen gefunden werden, gilt der Insult als kryptogen bzw. ungeklärt (2).

- **Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)**

Eine Sonderform des kryptogenen Insults stellt ein Embolic Stroke of undetermined Source (ESUS) dar (2; 37). Hart et al. formulierten dabei Kriterien für das Vorliegen eines ESUS wie folgt:

- **ESUS-Kriterien (nach Hart et al.):**

- CT-oder MR-graphischer Nachweis eines nicht-lakunären Insultmusters
- Abwesenheit einer >50%-igen Stenose von intra- oder extrakraniellen Arterien, welche das Insultareal versorgen
- Abwesenheit kardioembolischer (Haupt)-Risikofaktoren
- Abwesenheit anderer Insult-Ursachen wie Dissektionen, Arteriitis etc. (37)

2.3.2.2 Diagnostik bei ischämischen Schlaganfällen

Zur Abklärung eines ischämischen Schlaganfalls bzw. Klassifizierung eines kryptogenen Schlaganfalls oder ESUS existieren eine Reihe von Untersuchungen. Obgleich ein kryptogener Schlaganfall bzw. ESUS durch die TOAST-Kriterien als nicht zu den anderen Entitäten zugehörig klassifiziert wird, so werden keine spezifischen Untersuchungsmethoden genannt, welche in diesem speziellen Fall ein negatives Ergebnis aufweisen müssen (92). Aufgrund dieser Tatsache unterscheiden sich die diagnostischen Methoden zur Abklärung der Insultätiologie sowie das Ausmaß der Abklärung vor Klassifikation des Insults als kryptogen (92).

Neben einer Anamneseerhebung und Laboruntersuchung zur Diagnostik von u.a.

Gerinnungsstörungen (u.a. Thrombozytenzahl, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR, Serumelektrolyte, Nierenwerte, kardiale Ischämie marker, Blutglukose und Sauerstoffsättigung) werden folgende apparative Untersuchungen zur Diagnostik makroangiopathischer, mikroangiopathischer und kardioembolischer Genesen eingesetzt (37; 92):

- **Cerebrale Bildgebung**
- **Bildgebung intra- und extrakranieller Arterien**
- **Echokardiographie**
- **12-Kanal-EKG und EKG-Monitoring**

Cerebrale Bildgebung

Durch ein craniales MRT (cMRT) oder CT (cCT) können neben der eigentlichen Identifizierung eines Insults Rückschlüsse auf die Genese hinsichtlich haemorrhagischer oder ischämischer Ursachen gezogen werden (37). Des Weiteren können Hinweise auf ein embolisches Insultmuster identifiziert werden:

- **Radiologische Kriterien eines Embolischen-Insultmusters (nach Ay et al.):**
 - I. Multiple akute Insulte:
MRT: Multiple nicht-zusammenhängende Läsionen, welche sich hyperintens in der DWI und hypointens in ADC zeigen
CT: Multiple nicht-zusammenhängende und hypodense Läsionen
 - II. Simultane Betroffenheit von verschiedenen Versorgungsgebieten:
MRT/CT: Multiple akute ischämische Läsionen in sowohl rechts- und links- anterioren Stromgebieten oder in anterioren und posterioren Stromgebieten
 - III. Multiple Insulte verschiedenen Alters:
MRT: Ischämische Läsionen mit hyperintensen Signalen in der DWI welche zwei von drei folgenden Kriterien erfüllen:
 1. Hypointens in ADC und isointens in FLAIR (hyperakut)
 2. Hypointens in ADC und hyperintens in FLAIR (früh-akut)
 3. Isointens in ADC und hyperintens in FLAIR (spät-akut oder subakut).CT: Simultanes Auftreten von akuten, subakuten und/oder alten ischämischen Läsionen
 - IV. Isolierte kortikale Ischämie:
MRT/CT: Anwesenheit multipler isolierter kortikaler ischämischer Läsionen (4; 53)

Bildgebung intra- und extrakranieller Arterien (Duplex-Sonographie, CT/MR-Angiographie)

Sowohl mittels Duplex-Sonographie als auch mittels CT- oder MR-Angiographie können die hirnversorgenden Arterien dargestellt und gezielt nach Gefäßpathologien wie z.B. Stenosen oder Dissektionen gesucht werden (77; 37).

Echokardiographie

Auf der Suche nach kardialen Emboliequellen können sowohl eine transthorakale (TTE) als auch eine transösophageale (TEE) Echokardiographie durchgeführt werden. Mit einer transthorakalen Echokardiographie können neben strukturellen Herzerkrankungen wie beispielsweise einer Mitralklappenstenose oder eines PFOs auch andere Pathologien der Herzklappen und Herzhöhlen wie Klappenvegetationen oder intrakavitäre Thromben identifiziert werden. Mittels einer transösophagealen Echokardiographie können dieselben Pathologien identifiziert werden. Zusätzlich ermöglicht diese jedoch eine bessere Beurteilung, u.a. des Aortenbogens, der Aorta ascendens, des linken Herzhohrs und von Klappenvegetationen (77; 37).

12-Kanal-EKG und EKG-Monitoring

Neben einem routinemäßig durchgeführten 12-Kanal-EKG wird der Herzrhythmus über eine nicht-standardisierte Zeitspanne nach dem Ereignis mittels stationären Telemetriemonitorings oder mehrtägigen Langzeit-EKGs auf der Suche nach undiagnostiziertem paroxysmalem VHF überwacht. Jedoch existiert bisher kein Konsens über die optimale Zeitspanne eines Arrhythmie Monitorings bezüglich der unterschiedlichen Fachgesellschaften (76).

2.3.2.3 Leitlinienempfehlungen für ILR-Monitoring bei Schlaganfällen

Bezüglich eines prolongierten Rhythmusmonitorings existiert bislang obgleich aussagekräftiger Studienergebnisse, wie z.B. der CRYSTAL-AF Studie (80), kein Konsens über die optimale Monitoringdauer nach einem ischämischen Schlaganfallereignis nach erfolgloser Initialdiagnostik.

In den bisher nicht aktualisierten Leitlinien der European Stroke Organisation aus dem Jahr 2008 zum Management von ischämischen Schlaganfällen und transienten ischämischen Attacken (TIAs) wird lediglich eine Monitoringdauer von 24 Stunden bis zu wenigen Tagen nach einem akuten ischämischen Schlaganfallereignis empfohlen, sofern

keine Schlaganfallursache gefunden werden konnte oder eine Arrhythmie vermutet wird (Klasse I Empfehlung) (76).

Die aktuelleren Leitlinien der American Stroke Association zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit (ischämischen) Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken aus dem Jahr 2014 hingegen empfehlen eine ausgedehntere Monitoringdauer von bis zu 30 Tagen innerhalb einer sechsmonatigen Zeitspanne nach dem Indexereignis (Klasse I Empfehlung) (43).

Letztlich wird in den Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der European Society of Cardiology (ESC) in Zusammenarbeit mit der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) aus dem Jahr 2016 bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall oder TIAs zum einen eine kurzweilige Monitoringstrategie mit 72-stündiger Monitoringdauer (Klasse I Empfehlung) empfohlen. Darüber hinaus wird jedoch eine schwächere Empfehlung (Klasse IIa Empfehlung) über ein prolongiertes Monitoring mittels nicht-invasiver EKG-Monitoringmethoden oder ILRs bei ungeklärter Insultgenese ausgesprochen (44).

3. Ereignisrekorder, Material und Methoden

3.1. Allgemeines

Datenerhebung und Implantationszeitraum

Die Ergebnisse dieser Arbeit beziehen sich auf 143 Patienten, welche zwischen dem 13.04.2014 und dem 7.10.2016 im Albertinen-Krankenhaus in Hamburg einen implantierbaren Ereignisrekorder des Modells Reveal LINQ™ der Firma Medtronic™ zur Detektion von Arrhythmien erhalten haben. Die Episoden aller untersuchten Patienten waren über das Medtronic CareLink-Network™ zur Fernabfrage verfügbar. Die Erhebung der patientenspezifischen klinischen Hintergrundinformationen erfolgte über das klinikinterne Informationssystem iMedOne®.

Patientenkollektive

Der Reveal LINQ™ Ereignisrekorder wurde im Rahmen dieser Arbeit bei zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen eingesetzt:

- I. Patienten mit Transient Loss Of Consciousness (TLOC) bei Synkopen unklarer Ätiologie**
- II. Patienten mit Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)**

Patienten mit Transient Loss Of Consciousness bei Synkopen unklarer Ätiologie

Patienten mussten mindestens eine Synkope in der unmittelbaren Vergangenheit erlitten haben, deren Pathomechanismus auch nach Durchführung einer umfassenden Diagnostik nicht aufgeklärt werden konnte. Zu dieser Diagnostik zählen eine detaillierte Anamneseerhebung, ein 12-Kanal-EKG, eine mindestens 24-stündige oder längere EKG-Monitorüberwachung oder ein mehrtägiges Langzeit-EKG, eine mindestens 24-stündige Blutdruckmessung, eine transthorakale Echokardiographie sowie eine neurologische Diagnostik mit Sonographie der hirnversorgenden Arterien und eines Elektroenzephalogramms. Eine Arrhythmie musste nach erfolgter o.g. Diagnostik als wahrscheinlichste Ursache gelten.

Patienten mit Embolic Stroke of Undetermined Source

Patienten mussten mindestens einen Schlaganfall in der unmittelbaren Vergangenheit

erlitten haben, bei dem der Pathomechanismus trotz Durchführung einer umfassenden Diagnostik inklusive Anamneseerhebung, labordiagnostischem Screening u.a. auf Gerinnungsstörungen, 12-Kanal-EKG, 24 stündiger oder längerer EKG-Monitorüberwachung bzw. mehrtägigem Langzeit-EKG, TEE-Screening bzw. transthorakaler Echokardiographie und Sonographie der hirnversorgenden Arterien nicht aufgeklärt werden konnte und bei denen das MRT ein ischämisch- (kardio-) embolisches Insultmuster zeigte.

Implantationsvoraussetzungen

Für die Implantation eines Ereignisrekorders kamen nur Patienten in Frage, bei denen der Nachweis einer diagnostisch relevanten Herzrhythmusstörung eine therapeutische Konsequenz erzielen würde. So musste bei TLOC-Patienten die Implantation eines antibradykarden Herzschrittmachers und bei ESUS-Patienten die Etablierung einer oralen Antikoagulation potentiell gewährleistet sein bzw. keine Kontraindikationen hierfür vorliegen.

Patientenzahlen

Insgesamt wurden 143 Patienten untersucht, davon 59 Patienten mit einem TLOC bei Synkopen unklarer Ätiologie und 84 Patienten mit einem ESUS.

Beobachtungszeitraum

Es wurde danach gestrebt den Beobachtungszeitraum jedes Patienten möglichst auf 1 Jahr auszudehnen. Trat vor Ablauf dieser Zeitspanne eine diagnostisch oder therapeutisch relevante Herzrhythmusstörung auf, wurde es dem Patienten freigestellt, ob er den Ereignisrekorder explantiert oder zum weiteren Screening nach anderen diagnostisch und therapeutisch relevanten Herzrhythmusstörungen weiter tragen wolle.

3.2 Der Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorder

Der Medtronic Reveal LINQ-ICM™, zuzüglich aller Systemkomponenten, stellt ein System zur kontinuierlichen Überwachung des Herzrhythmus' eines Patienten mit der Möglichkeit sowohl der autonomen als auch der manuellen Arrhythmieaufzeichnung dar (55).



Abbildung 1: Reveal LINQ™ Ereignisrekorder (82)

3.2.1 Komponenten des Reveal LINQ™ Monitoringsystems

Das Monitoringsystem besteht aus insgesamt vier Hauptkomponenten (siehe Abbildung 1: Reveal LINQ™ Systemkomponenten) (55):

1. **Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorder - Modell LNQ11™**
2. Medtronic Programmiergerät (Modell 2090 oder CareLink Encore™)
3. Medtronic Patient Assistant Modell PA96000™
4. Medtronic Patient Monitor™



Abbildung 2: Reveal LINQ™ Systemkomponenten (1)

Medtronic Reveal LINQ™ Ereignisrekorder – Modell LNQ11™

Der Medtronic Reveal LINQ™ Ist ein subkutan implantierbarer Ereignisrekorder mit zwei integrierten Elektroden zur kontinuierlichen Rhythmusüberwachung, welcher durch seine integrierten Detektionsalgorithmen in der Lage ist, bestimmte Herzrhythmusstörungen autonom zu erkennen und aufzuzeichnen. Darüber hinaus besteht für den Patienten die Möglichkeit während klinisch symptomatischer Phasen mittels des Medtronic Patient Assistants™ eine manuelle Aufzeichnungsfunktion zu aktivieren um die mutmaßliche Herzrhythmusstörung aufzuzeichnen (siehe Abbildung 2: Reveal LINQ™ Ereignisrekorder und Abbildung 3: Technische Daten der Reveal LINQ™ Ereignisrekorders) (55).

Parameter	Wert
Volumen	1,2 cm ³
Gewicht	2,5 g
Abmessungen H x B x T	44,8 mm x 7,2 mm x 4,0 mm
Oberfläche der Gehäuseelektrode	75,0 mm ²
Oberfläche der Kopfelektrode	9,0 mm ²
Abstand zwischen den Elektroden, Kante zu Kante	37,7 mm

Abbildung 3: Technische Daten der Reveal LINQ™ Ereignisrekorders. H = Höhe; B = Breite; T = Tiefe. (55)

Medtronic Programmiergerät™

Mit Hilfe des Programmiergerätes können verschiedene Einstellungen, u.a. die Wahrnehmungsparameter der Arrhythmieerkennung, konfiguriert werden. Eine Modifikation der Parameter zur R-Zackenwahrnehmung und Episodenerkennung ist mit Hilfe des Programmiergerätes im Rahmen einer In-Office-Patientensitzung möglich (55).

Medtronic Patient Assistant Modell PA96000™

Der Patient Assistant ist ein kleines portables Gerät, mit dessen Hilfe der Patient eine manuelle EKG-Aufzeichnung initiieren kann. Sollte der Patient klinisch Symptome verspüren, kann er durch Drücken einer Taste auf dem Gerät und anschließendes Positionieren des Gerätes über der Ereignisrekorder-Implantationsstelle während oder kurz nach den Symptomen die Aufzeichnungsfunktion aktivieren (55).

Medtronic Patient Monitor™

Der Patient Monitor™ ist ein stationäres Gerät, welches eine drahtlose Verbindung zum Ereignisrekorder des Patienten herstellen und die dort gespeicherten Daten herunterladen kann. Die akquirierten Daten werden anschließend über eine Mobilfunkverbindung an den Server des Medtronic CareLink Networks™ übertragen, von welchem aus der behandelnde Arzt auf diese zugreifen kann (55).

3.2.2 Implantation

Für die Implantation stehen dem Operateur verschiedene Implantationslokalisationen zur Auswahl. Die Wahl der Implantationslokalisation orientiert sich hierbei zum einen an der Anatomie des Patienten sowie im Falle einer vorab durchgeführten Oberflächenkartierung an der Qualität des empfangenen Signals.

Bei der von Medtronic™ empfohlenen Implantationslokalisation (4.ICR links parasternal mit einem Abstand des oberen Gerätepols vom Sternum von 2 cm und einer Anwinkelung von 45° zum Sternum) ist eine vorherige Oberflächenkartierung nicht zwingend notwendig. Bei den alternativ verfügbaren Implantationslokalisationen wird hingegen eine vorherige Oberflächenkartierung empfohlen.

Bei der Oberflächenkartierung wird mittels des Programmiergerätes oder pädiatrischer EKG-Elektroden die R-Zackenamplitude an bestehender Position gemessen. Hierbei wird seitens der Firma Medtronic™ empfohlen, dass die gemessene R-Zackenamplitude zur Prävention von P- oder T-Wellenoversensing möglichst die doppelte Höhe der P- und T-Wellenamplitude, jedoch mindestens eine Amplitude von 0,2 mV auf dem Programmiergerät aufweisen sollte.

Nach Ermittlung der bestmöglichen Implantationslokalisation wird das Operationsfeld im linken Hemithorax desinfiziert und lokal anästhesiert. Anschließend wird das Einsetzinstrument samt eingespanntem Ereignisrekorder durch eine vorab etablierte Hautinzision im 90° Winkel zur Hautfalte eingebracht und eine Tasche ca. 8 mm unter dem Hautniveau gebildet. Zur Erweiterung der subkutanen Tasche wird das Einsetzinstrument einmal um 180° gedreht. Im Anschluss hieran wird ein Kolben in das Einsetzinstrument eingeführt und nach unten geschoben, sodass das Gerät in die Gewebetasche gleitet. Anschließend wird das Einsetzinstrument samt Kolben wieder entfernt und das Gerät durch leichte Druckausübung auf das Gewebe fixiert. Nach der Implantation kann die Programmierung der Arrhythmieparameter mittels des Programmiergerätes vorgenommen werden (siehe Abbildung 4: Implantationslokalisationen Medtronic Reveal LINQ™) (55).

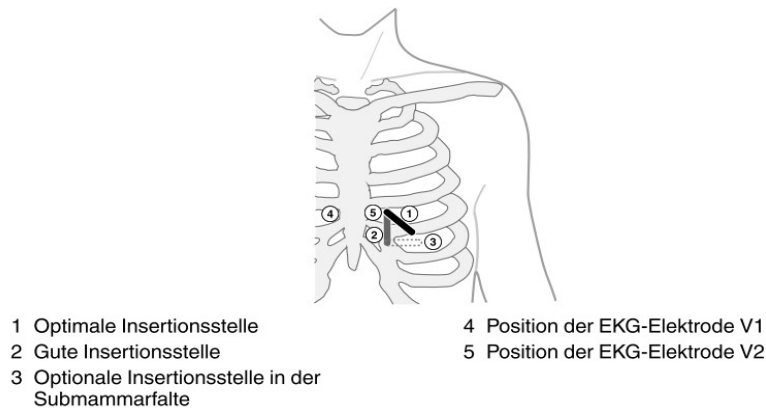


Abbildung 4: Mögliche Implantationslokalisationen des Reveal LINQ™ (55)

3.2.3 Gerätespeicher

Insgesamt können mit dem Reveal LINQ™ 57 Minuten an EKG aufgezeichnet werden, wovon 27 Minuten für automatisch detektierte Episoden und 30 Minuten für manuell getriggerte Episoden reserviert sind. Bei automatisch detektierten Episoden können jeweils bis zu 30 Episoden von Asystolien, Bradykardien und VHF/Atrialen Tachykardien und bis zu 60 Tachykardie-Episoden aufgezeichnet werden. Bei vollem Episodenspeicher werden die ältesten Episoden des jeweiligen Typs durch die jüngsten Episoden überschrieben. Bei manuell getriggerten Episoden kann die Länge der Episoden vorab bestimmt werden. Zur Auswahl stehen hierbei 4 Episoden à 7,5 Minuten, 3 Episoden à 10 Minuten oder 2 Episoden à 15 Minuten. Von diesen Episoden wird jeweils 6,5, 9 oder 14 Minuten der Vorgeschichte und 1 Minute der Zeit nach dem symptomatischen Ereignis aufgezeichnet (55)

3.2.4 Prinzip der Wahrnehmung ventrikulärer Erregungen

Das Grundprinzip der Rhythmus- bzw. Arrhythmieerkennung basiert auf der Wahrnehmung von überschwelligen ventrikulären Erregungen in Form von R-Zacken. Damit ein Komplex erkannt wird, muss dessen Amplitude mindestens die Größe der Empfindlichkeit (= minimale Wahrnehmungsschwelle) besitzen bzw. den aktuell während des Wahrnehmungszyklus bestehenden dynamischen Schwellenwert überschreiten. Die Wahrnehmungsschwelle verändert sich dabei in Abhängigkeit von der Höhe des vorangegangenen überschwelligen Komplexes und soll so ein P- bzw T-Wellen-oversensing verhindern (55).

Ablauf der Wahrnehmung - Erkennungszyklus

Nach Überschreitung der zu gegebenem Zeitpunkt bestehenden Wahrnehmungsschwelle (minimale- oder dynamische Wahrnehmungsschwelle) durch eine ventrikuläre Erregung in Form einer R-Zacke beginnt zunächst eine programmierbare Ausblendzeit. Während dieser Zeit wird die Höhe der Wahrnehmungsschwelle automatisch auf 65% der zuletzt wahrgenommenen Komplexamplitude eingestellt. Innerhalb dieser Zeitspanne wird die Wahrnehmung weiterer Erregungen unterdrückt. Die Ausblendzeit dient somit der Verhinderung einer erneuten Wahrnehmung desselben Kammerkomplexes oder der Wahrnehmung von Störartefakten durch elektromagnetische Interferenzen (EMIs) und Myopotentialen (55).

Im Anschluss an die Ausblendzeit beginnt die programmierbare Abfallverzögerung. Während der Abfallverzögerung verbleibt die Wahrnehmungsschwelle weiterhin auf 65% der Höhe des zuletzt wahrgenommenen Komplexes. Im Unterschied zur Ausblendzeit ist es nun jedoch wieder möglich, dass überschwellige Komplexe eine Wahrnehmung auslösen. Die Abfallverzögerung dient der Verhinderung eines T-Wellenoversensings (55).

Nach Ablauf der Abfallverzögerung folgt innerhalb von 1 Sekunde ein Abfall der Wahrnehmungsschwelle auf eine Höhe, welche 30% der letzten Komplexamplitude entspricht. Dieses Niveau bleibt für weitere 0,5 Sekunden konstant (55).

Sobald 1,5 Sekunden seit dem letzten Komplex vergangen sind, fällt die Wahrnehmungsschwelle abermals auf nun 20% der letzten Komplexamplitude ab und sinkt ohne Zeitunterbrechung sofort weiter, bis entweder die programmierte Empfindlichkeit (minimale Wahrnehmungsschwelle) erreicht wird oder ein überschwelliger Komplex eine erneute Wahrnehmung auslöst. Die nicht unterschreitbare Empfindlichkeit dient der Verhinderung der Wahrnehmung von P-Wellen oder niederamplitudigen Störartefakten (siehe Abbildung 5: Der Erkennungszyklus des Medtronic Reveal LINQ™) (55).

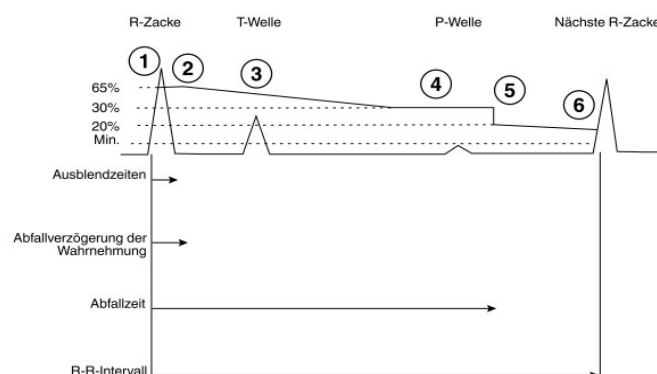


Abbildung 5: Der Erkennungszyklus des Reveal LINQ™. 1. Ausblendzeit; 2. Abfallverzögerung; 3. Abfall der Wahrnehmungsschwelle (Ws) auf 30%-Niveau; 4. Ws auf 30%-Niveau ; 5. Abfall der Ws auf 20%-Niveau; 6. Weiterer Abfall der Ws bis Empfindlichkeit erreicht wird oder überschwelliger Komplex eintrifft (55)

3.2.5 Prinzip der Detektion von Herzrhythmusstörungen

3.2.5.1 Erkennung von Asystolien

Eine Asystolie wird registriert, wenn die Intervalldauer zwischen zwei wahrgenommenen konsekutiven Komplexen die programmierbare Intervalldauer (Standard: 3 Sek.) überschreitet. Die Episode wird terminiert, nachdem 12 konsekutive Komplexe wahrgenommen wurden (siehe Abbildung 6: EKG-Beispiel einer Asystolie). Eine Ausnahme stellt der Fall dar, wenn eine niedrige Empfindlichkeit (minimale Wahrnehmungsschwelle) von 0,05, 0,035 oder 0,025 mV eingestellt ist und die Komplexe vor der registrierten Asystolie ebenfalls von sehr niedriger Amplitude waren. In diesem Fall wird eine Asystolie als unwahrscheinlich erachtet und verworfen (55).

ID-Nr.	Beurteilung	Typ	Datum	Erkannt hh:mm	Dauer hh:mm:ss	Max. V. Freq.	Median V. Freq.	Episoden- details
16		Asystolie	25-Jul-2015	05:10	00:00:07		94 min ⁻¹	EKG

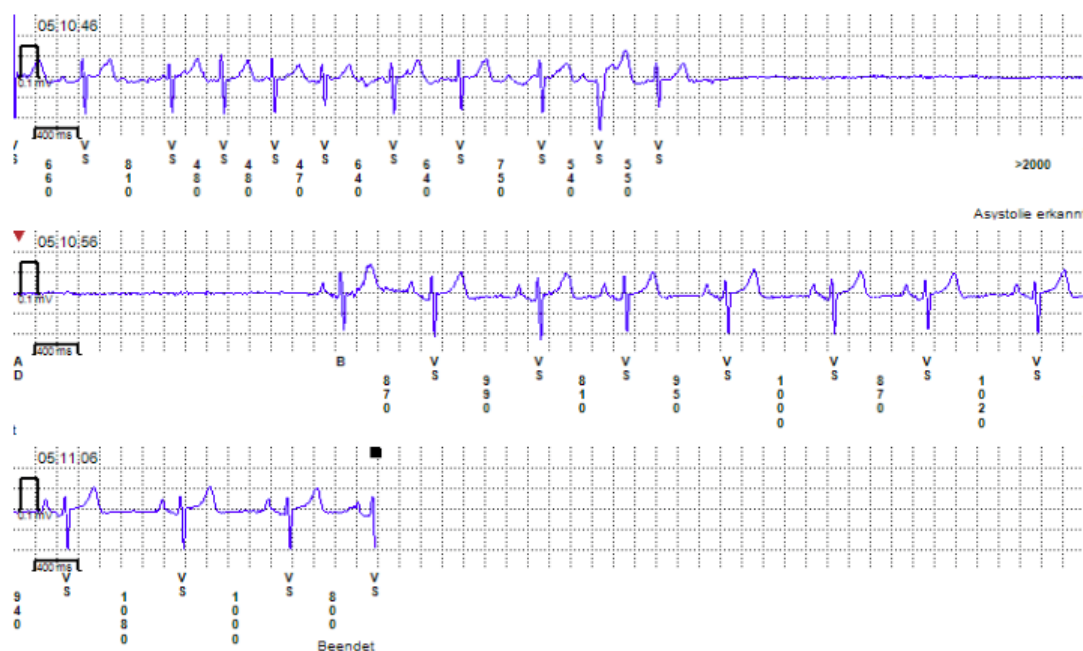


Abbildung 6: EKG-Beispiel einer Asystolie. Eine Asystolie von 7 Sekunden Dauer wird registriert. Die Episode endet nach Wahrnehmung von 12 konsekutiven Komplexen

3.2.5.2 Erkennung von Bradykardien

Eine Bradykardie wird registriert, wenn die programmierte Intervalldauer (Standard: >2000ms C <30/min) bei einer programmierbaren Zahl von konsekutiven Komplexen (Standard: 4 Komplexe) überschritten wird. Die Episode wird terminiert, nachdem 4 konsekutive Komplexe mindestens die voreingestellte Bradykardie-Intervalldauer erreichen, unterschreiten oder wenn während einer 10-sekündigen Zeitspanne keinerlei Komplexe erkannt werden (siehe Abbildung 7: EKG-Beispiel einer Bradykardie) (55).

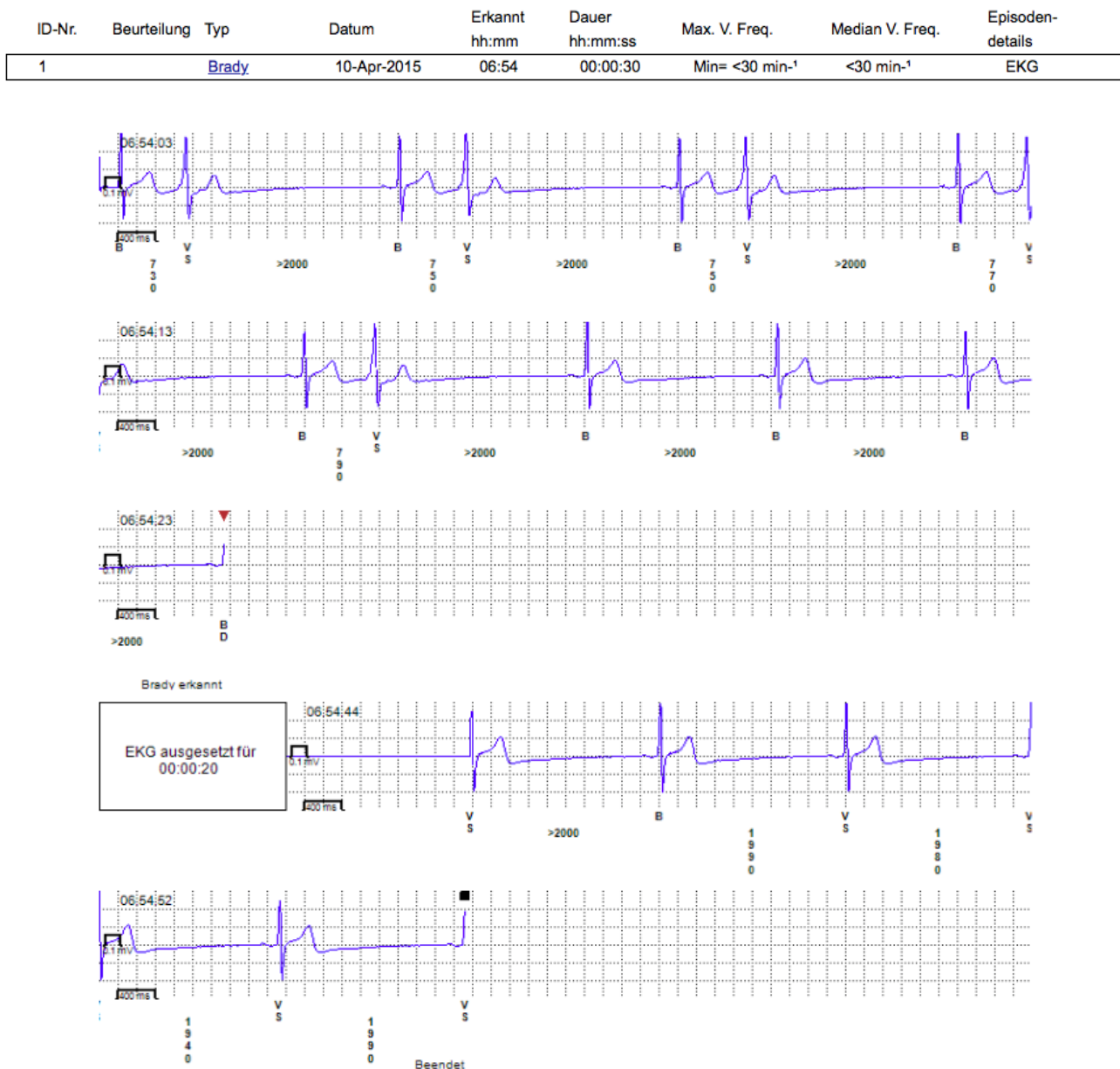


Abbildung 7: EKG-Beispiel einer Bradykardie. Eine Intervalldauer von 2000ms (entspricht auf 1 Minute gerechnet einer Herzfrequenz von 30/min) wird über eine Dauer von 16 Schlägen gehalten

3.2.5.3 Erkennung von Tachykardien

Eine Tachykardie wird registriert, wenn die programmierte Intervalldauer bei 16 konsekutiven Komplexen unterschritten wird (Standard: < 340 ms C 176/min) oder wenn 30 der zuletzt registrierten 40 Komplexe eine Intervalldauer von weniger als 260 ms aufwiesen (Fast Ventricular Tachycardia = FVT). Die Episode wird terminiert, wenn die programmierte Tachykardie-Intervalldauer bei mindestens 8 konsekutiven Komplexen erreicht oder überschritten wird, während eines Zeitraums von 20 Sekunden die mediane Intervalldauer mindestens dem der Tachykardie-Intervalldauer entspricht oder während eines Zeitraums von 10 Sekunden keine Komplexe registriert werden (siehe Abbildung 8: EKG-Beispiel einer Tachykardie). Eine Ausnahme stellt der Fall dar, wenn ein hohes Störniveau mit sehr kurzen Intervallauern sowie sog. Hochfrequenzinhalten im EKG angezeigt wird. In diesem Fall wird die Tachykardie nicht aufgezeichnet, da die Wahrscheinlichkeit für Artefakte (zu) groß erscheint (siehe Noise Rejection Algorithmus) (55).

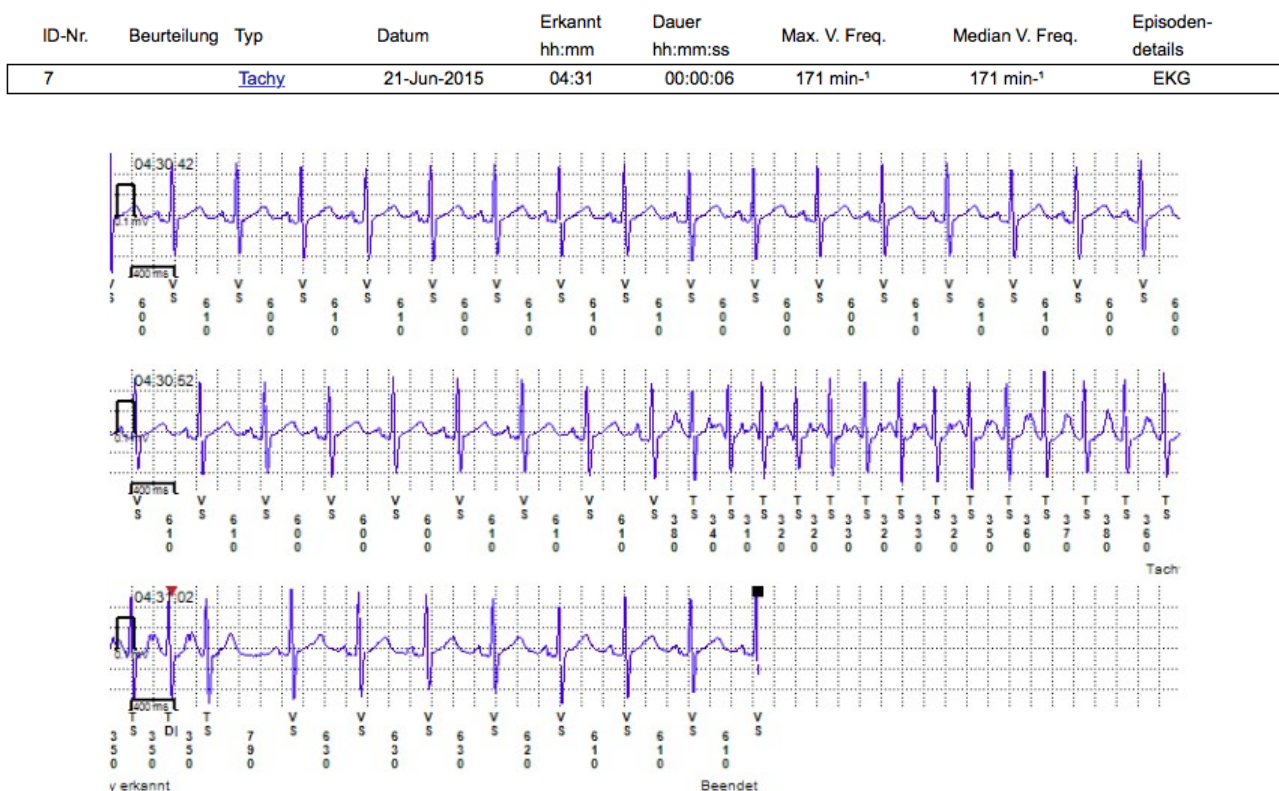


Abbildung 8: EKG-Beispiel einer Tachykardie. Eine Intervalldauer von 340 ms (entspricht auf 1 Minute gerechnet einer Herzfrequenz von 176/min) wird für eine Dauer von 16 konsekutiven Schlägen unterschritten

3.2.5.4 Erkennung von Vorhofflimmern

Die Detektion einer VHF-Episode ist von mehreren Faktoren abhängig, welche ihrerseits in Abhängigkeit des jeweils ausgewählten „Grundes der Überwachung“ automatisch eingestellt werden. Mit der Einstellung des „Grundes der Überwachung“ werden u.a. die „Empfindlichkeit der AF-Erkennung“, die „Ektopie-Zurückweisung“ inkl. des P-Sense™- und Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus sowie der „Schwellenwert für die „AT/AF-Aufzeichnung“ automatisch eingestellt bzw. für den jeweilig ausgewählten Überwachungsgrund optimiert (55).

Die AF-Empfindlichkeit stellt hierbei eine Art von Schwellenwert dar, der zur Auslösung einer VHF-Episode überschritten werden muss, während die Ektopie-Zurückweisung einen P-Wellen-Algorithmus sowie einen Algorithmus zur Erkennung von Ektopiemustern reguliert. Letztlich wird mit dem AT/AF-Schwellenwert die Mindestlänge einer VHF-Episode vorgegeben (55).

In Anlehnung an die Implantationsindikation stehen mehrere Gründe der Überwachung zur Verfügung. In dieser Arbeit wurde für TLOC-Patienten der Überwachungsgrund „Synkope“ sowie für ESUS-Patienten der Überwachungsgrund „Kryptogener Schlaganfall“ ausgewählt (siehe Abbildung 9: VHF-Detektionsparameter) (55; 54; 73).

Prinzipiell basiert die Erkennung von VHF auf der Messung von Intervallschwankungen zwischen konsekutiven R-Zacken innerhalb eines zweiminütigen Zeitfensters mit graphischer Abbildung der Verteilung und Dichte dieser Schwankungen in einem Lorenz-Plot (siehe Abbildung 10: Lorenz-Plot). Anhand der Verteilung der Punkte im Lorenz-Plot wird am Ende des zweiminütigen Zeitintervalls ein AF-Evidenz Score ermittelt. Neben dem auf RR-Intervallschwankungen basierenden AF-Algorithmus sucht im Falle einer „nominalen“ Einstellung der Ektopie-Zurückweisung ein P-Wellen-Algorithmus namens P-Sense™ parallel nach Hinweisen auf P-Wellen und bildet schlussendlich einen P-Wellen-Evidenz Score. Falls die Ektopie-Zurückweisung auf den Modus „Aggressiv“ programmiert wurde, sucht neben dem P-Wellen-Algorithmus zusätzlich ein Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus nach Hinweisen auf Ektopien und kann bei charakteristischen Hinweisen auf Ektopien ggf. zu einer Zurückweisung der Episode führen (55).

Am Ende wird der P-Wellen-Evidenz Score vom AF-Evidenz Score subtrahiert und es entsteht der sog. Modified AF-Evidenz Score, welcher dann mit dem Schwellenwert der AF-Empfindlichkeit verglichen wird (siehe Abbildung 11: Rhythmusanalyse VHF) (55; 73).

Bei Patienten im Einstellungsmodus „Synkope“ ist die AF-Empfindlichkeit mit der Einstellung „niedrige AF-Empfindlichkeit“ auf einen verhältnismäßig höheren Schwellenwert programmiert, als dies bei Patienten im Einstellungsmodus „Kryptogener Schlaganfall“ mit einer „mittleren AF-Empfindlichkeit“ der Fall ist. Wird der vorgegebene Schwellenwert überschritten, so wird eine VHF-Episode als wahrscheinlich erachtet und aufgezeichnet (siehe Abbildung 12: EKG-Beispiel eines Vorhofflimmerns) (55; 73).

Grund der Überwachung ^{ab}	Empfindlichkeit der AF-Erkennung ^c	Ektopie-Zurückweisung ^c	Schwellenwert AT/AF-Aufzeichnung ^c	Drahtlose Datenpriorität ^c
Synkope	Niedrige Empfindlichkeit	Aggressiv	Nur längste Episode	Asystole, Tachy, Brady
Palpitationen	Mittelniedrige Empfindlichkeit	Nominal	Episoden ≥ 6 min	Tachy, Asystole, Brady
Krampfanfälle	Niedrige Empfindlichkeit	Aggressiv	Episoden ≥ 10 min	Asystole, Tachy, Brady
Ventrikuläre Tachykardie	Niedrige Empfindlichkeit	Aggressiv	Episoden ≥ 10 min	Tachy, Asystole, Brady
AF vermutet	Mittelniedrige Empfindlichkeit	Nominal	Episoden ≥ 6 min	Tachy, Asystole, Brady
AF-Ablation	Mittlere Empfindlichkeit	Nominal	Alle Episoden	Tachy, Asystole, Brady
AF-Management	Mittlere Empfindlichkeit	Nominal	Alle Episoden	Tachy, Asystole, Brady
Kryptogener Schlaganfall	Mittlere Empfindlichkeit	Aggressiv	Alle Episoden	Tachy, Asystole, Brady
Andere ^d	Mittelniedrige Empfindlichkeit	Aggressiv	Episoden ≥ 10 min	Asystole, Tachy, Brady

Abbildung 9: VHF-Detektionsparameter (55)

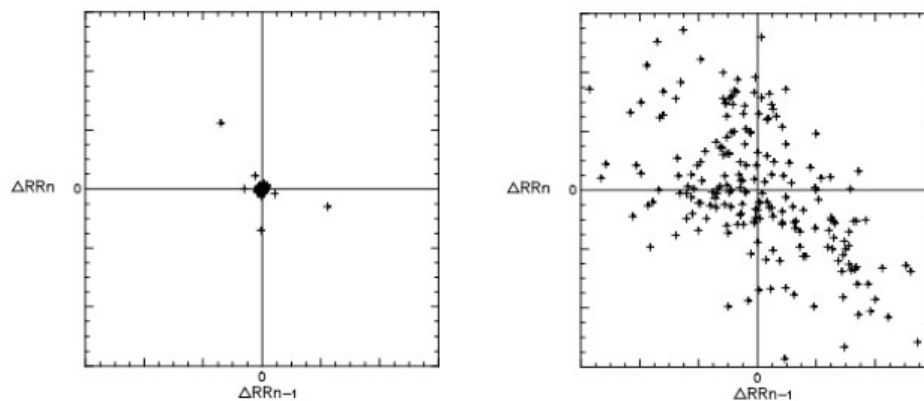


Abbildung 10: Lorenz-Plot. Ein Lorenz-Plot stellt die Differenz zwischen konsekutiven R-Zacken-Intervallen (ΔRR_n) auf der horizontalen Achse und der R-Zacken-Intervalldifferenz der vorausgegangenen R-Zacken auf der vertikalen Achse dar. Im dargestellten Lorenz-Plot ist links eine zentrale Punkttakkumulation aufgrund sehr geringer Intervallschwankungen im Sinne eines Sinusrhythmus zu erkennen. Im rechten Bild hingegen ist eine breite Streuung der Punkte aufgrund ausgeprägter Intervallschwankungen im Sinne eines VHF dargestellt (55)

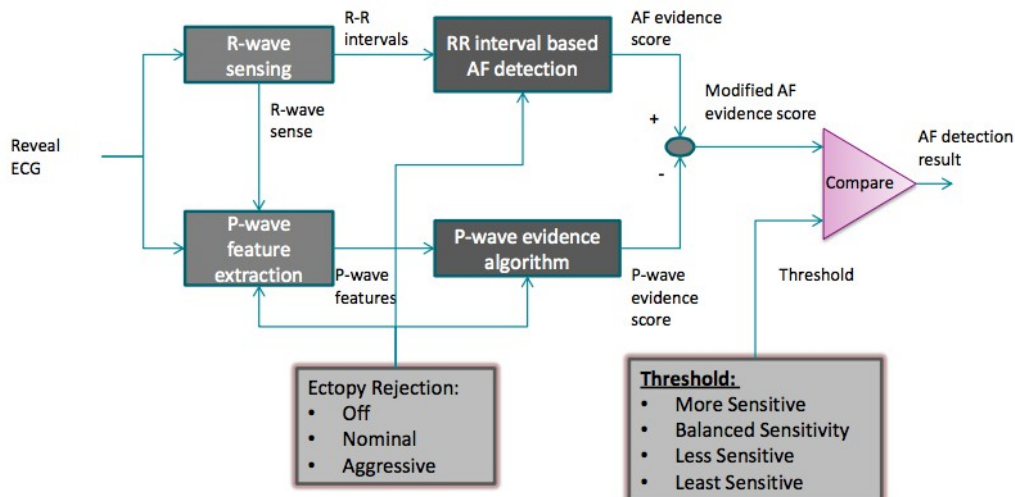


Abbildung 11: Rhythmusanalyse VHF. Das Bild zeigt die verschiedenen auf die Detektion von VHF einflussnehmenden Faktoren sowie die Bildung des AF-Evidenz Scores bzw. des Modified AF-Evidenz Scores. Für eine genauere Beschreibung siehe Rubrik „Erkennung von VHF“ (74)

ID-Nr.	Beurteilung	Typ	Datum	Erkannt hh:mm	Dauer hh:mm:ss	Max. V. Freq.	Median V. Freq.	Episoden- details
153	✓	AF	26-Apr-2017	06:45	24:00:00	162 min ⁻¹	68 min ⁻¹	EKG

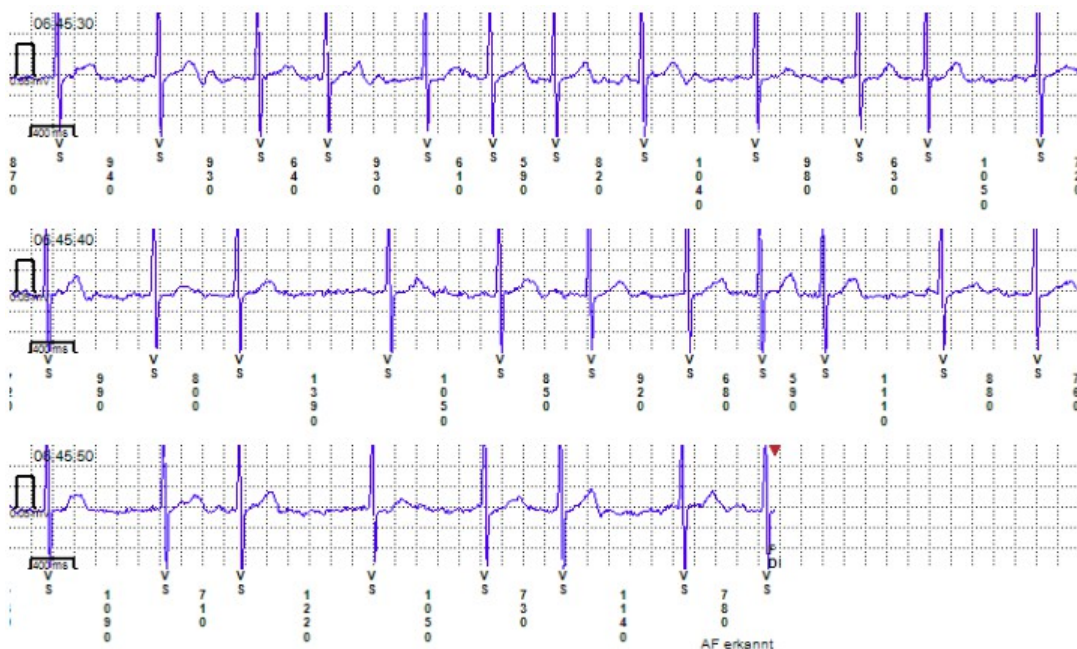


Abbildung 12 : EKG-Beispiel eines Vorhofflimmerns

Empfindlichkeit der AF-Erkennung

Die Empfindlichkeit der AF-Erkennung bestimmt den Schwellenwert (AF Detection Threshold), welchen der Modified AF-Evidenz Score überschreiten muss, damit eine VHF-Episode als wahrscheinlich erachtet und aufgezeichnet wird (siehe Abbildung 11: Rhythmusanalyse VHF) (73). Durch Einstellung der AF-Empfindlichkeit auf eine weniger sensitive Einstellungen (z.B. niedrige Empfindlichkeit), wird die AF Detection Threshold angehoben. Somit ist ein höherer Modified AF-Evidence Score erforderlich, damit eine VHF-Episode aufgezeichnet wird. Bei Anhebung der AF-Empfindlichkeit steigt gleichzeitig die Spezifität (54; 73).

Ektopie-Zurückweisung

Die Ektopie-Zurückweisung dient der Erkennung von Ektopien und wird über den Grund der Überwachung eingestellt. Über die Ektopie-Zurückweisung können zwei Algorithmen zur Erkennung von Ektopien aktiviert werden. Der erste ist ein Algorithmus zur Erkennung von P-Wellen namens P-Sense™, der zweite sog. Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus dient der Erkennung von Ektopie-Mustern (siehe Abbildung 11: Rhythmusanalyse VHF). Während in der „nominalen“ Einstellung der Ektopie-Zurückweisung nur der P-Wellen Algorithmus aktiv ist, so ist bei einer „aggressiven“ Einstellung zusätzlich der Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus aktiv (siehe Abbildung 9: VHF-Detektionsparameter) (55; 73).

- **P-Wellen Algorithmus (P-Sense™)**

Der P-Wellen-Algorithmus sucht nach Hinweisen für die Existenz von P-Wellen. Er besteht aus zwei Komponenten:

1. Dem P-Wave-Extraction Algorithmus
2. Dem P-Wave-Evidence Algorithmus

Anhand der festgestellten P-Wellen-Hinweise, wird am Ende der Analyse ein P-Wellen-Evidenz Score gebildet, welcher vom AF-Evidenz Score subtrahiert wird. Der Algorithmus ist sowohl bei einer "nominal" als auch „aggressiv“ eingestellten Ektopie-Zurückweisung aktiv (siehe Abbildung 13: P-Sense™ Algorithmus) (55; 54).

- **P-Wave Extraction-Algorithmus**

Der P-Wave Extraction Algorithmus identifiziert P-Wellen (sowie Vorhof-

flutterwellen und Noise) anhand morphologischer Kriterien. Zu diesem Zweck wird über einen Zyklus von 4 konsekutiven Schlägen ein jeweils 600 ms messendes Baseline-EKG Fenster untersucht, sofern die Rate- und Irregularity Kriterien erfüllt wurden. Die Voraussetzungen einer P-Wellendetektion werden durch die unterschiedlichen Modi vorgegeben:

- Nominaler Modus: Aktuelles RR-Intervall $>780\text{ms}$ + absolute Differenz zwischen den zwei aktuellsten RR-Intervallen $>100\text{ ms}$
- Aggressiver Modus: Nur aktuelles RR-Intervall $>700\text{ ms}$.

Ein P-Wellenkriterium wird erfüllt bzw. eine P-Wellen-Evidenz festgestellt, wenn eine P-Welle in Abwesenheit von Vorhofflatterwellen (multiple P-Wellen) oder Noise innerhalb des über 4 Schläge gemittelten Baseline-EKGs festgestellt wird (siehe Abbildung 13: P-Sense™ Algorithmus) (54; 73).

- **P-Wave-Evidence-Algorithmus**

Über den zweiminütigen Rhythmusanalysezeitraum addieren sich die ermittelten P-Wellen-Evidenzen zum einem sog. P-Wellen-Evidenz-Score. Dieser P-Wellen-Evidenz Score wird anschließend vom AF-Evidenz-Score subtrahiert (54; 73).

- **Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus**

Der Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus analysiert die Intervallschwankungen der R-Zacken innerhalb des 2-minütigen Zeitfensters im Hinblick auf die Projektionslokalisation der Punkte im Lorenz-Plot, um daraus Hinweise auf die Herkunft der Intervallschwankungen zu ziehen. Grundlage des Algorithmus ist die Annahme, dass bestimmte Herzrhythmusstörungen, welche ein ähnlich irreguläres Rhythmusmuster wie VHF aufzuweisen scheinen, bei genauerer Analyse ein Muster erkennen lassen. Grundannahme ist, dass die Punktdichten eines (supraventrikulären) Bigeminus' oder Trigeminus' in bestimmten Segmenten des Lorenz-Plots akkumulieren (Segmente 5, 9, 8, 11) . Falls ein solches Muster festgestellt wird, kann die betreffende Episode zurückgewiesen werden (siehe Abbildung 14: Punkttakkumulationen im Lorenz-Plot und Abbildung 15: Punkttakkumulationen in Segmenten) (54; 73).

Schwellenwert für AT/AF Aufzeichnung

Der Schwellenwert der AT/AF-Zeichnung gibt die zur Aufzeichnung erforderliche Mindestepisodenlänge einer VHF-Episode vor. Im Falle von Patienten mit dem Überwachungsgrund „Synkope“ wird die Einstellung auf „Nur längste Episode“ eingestellt. Dies führt dazu, dass eine VHF-Episode eine Mindestlänge von 10 Minuten besitzen muss, um aufgezeichnet zu werden. Im Gegensatz dazu werden bei Patienten mit dem Überwachungsgrund „Kryptogener Schlaganfall“ alle VHF-Episoden ab einer Länge von 2 Minuten aufgezeichnet (55).

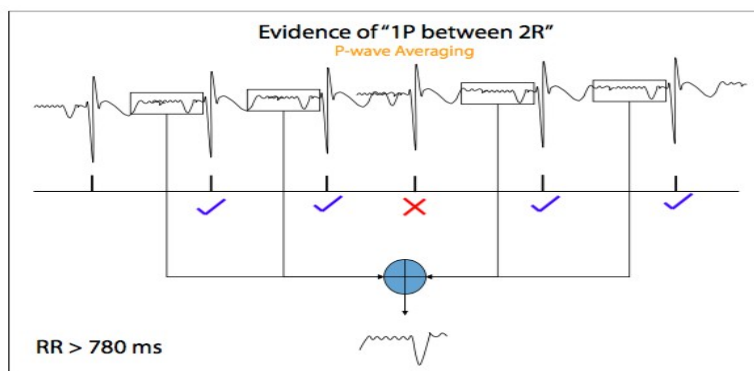
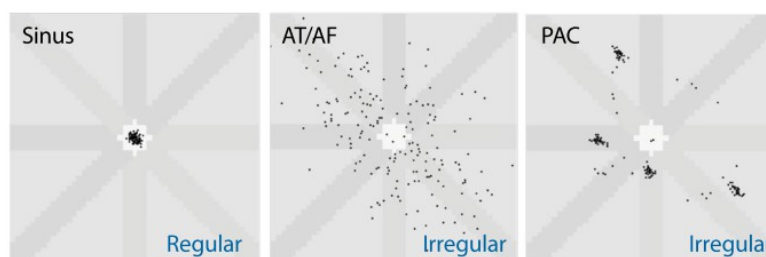


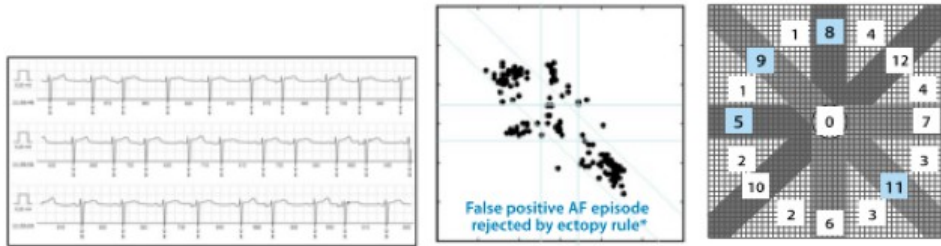
Abbildung 13: P-Sense™ Algorithmus. Das Bild zeigt den Prozess der Ermittlung von P-Wellen-Evidenzen. In allen bis auf einem 600 ms messenden Baseline-EKG Fenster können jeweils eindeutige P-Wellen in Abwesenheit von Flatterwellen oder Noise festgestellt werden, welche schließlich zu einem Anstieg des P-Wellen-Evidenz Scores beitragen (54)

Specificity of AF detection through discrimination of true AF from other irregular rhythms.



Two minute Lorenz Plots of RR intervals. Lorenz plots are a way to graphically represent correlation structures in an RR interval time series.

Abbildung 14: Punkttakkumulationen im Lorenz-Plot. In der Abbildung sind typische Punkttakkumulationen dreier supraventrikulärer Rhythmen zu erkennen. Das linke Bild zeigt einen Sinusrhythmus mit zentraler Punkttakkumulation als Folge wenig ausgeprägter Intervallschwankungen. Das mittige Bild hingegen weist den Aspekt eines VHF mit diffus verteilten Punkten aufgrund ausgeprägter Intervallschwankungen auf. Das rechte Bild zeigt eine Punkttakkumulation in bestimmten Segmenten des Lorenz-Plots, wie sie v.a. bei (supraventrikulären) Extrasystolen z.B. in Form von Bigemini und Trigemini auftreten (55; 54).



3.2.6 Weitere Detektionsalgorithmen

Diminishing R-Wave Rejection Rule

Die Diminishing R-Wave Rejection Rule dient der Prävention einer durch abnehmende R-Zackenamplituden ausgelösten Asystolie-Detektion. Sofern die Empfindlichkeit auf 0,025, 0,035 oder 0,05 mV eingestellt ist, ist der Algorithmus aktiv. Mit jeder wahrgenommenen R-Zacke, welche im Bereich zwischen der minimalen Wahrnehmungsschwelle und der doppelten Höhe der minimalen Wahrnehmungsschwelle liegt, wird ein Low-Signal-Evidence Counter um 1 erhöht. Mit jeder R-Zacke, welche die doppelte Höhe der minimalen Wahrnehmungsschwelle überschreitet, wird der Counter um 1 erniedrigt. Der Counter kann dabei Werte zwischen 0 - 10 annehmen. Ab einem Counter-Wert oberhalb von 0 kann eine Asystolie-Episode unter gegebenem Umständen zurückgewiesen werden. Eine Asystolie-Episode kann zurückgewiesen werden, wenn der Wert des Counters zum Zeitpunkt der vorletzten vor der Asystolie registrierten R-Zacke einen Wert von über 0 zeigte. In diesem Falle wird die betreffende Asystolie-Episode zurückgewiesen (siehe Abbildung 16: Diminishing R-Wave Rejection Rule) (56).

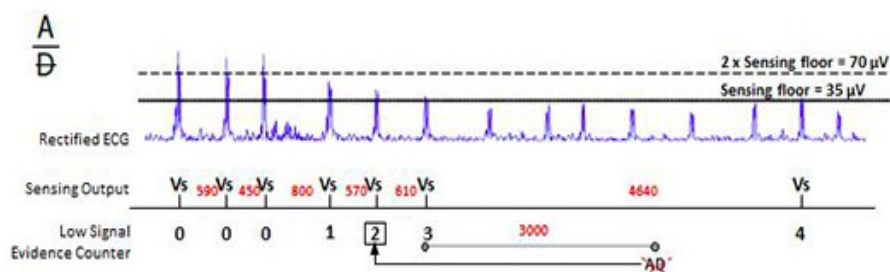


Abbildung 16: Diminishing R-Wave Rejection Rule. Das Bild zeigt die Zurückweisung einer Asystolie-Episode aufgrund eines Low-Signal-Evidence Counter Wertes von 2 vor dem Beginn der Asystolie-Episode (56)

Noise Rejection Algorithmus

Niederamplitudige elektrische Artefakte (Noise) können zu einer Auslenkung der Baseline führen. Der Noise Rejection Algorithmus erkennt Noise auf der Grundlage von gemessenen Intervalllängen sowie Signalausschlägen innerhalb einer bestimmten Zeitspanne. Sofern die Kriterien einer Tachykardie-Episode erfüllt wurden und innerhalb der letzten 12 Schläge eine Intervalllänge unter 220 ms vorlag, wird die Analyse eines 0,78 Sekunden messenden Zeitfensters direkt vor dem Beginn der Tachykardie-Detektion initiiert. Sollten sich innerhalb dieser Zeitspanne mehr als 20 Signalausschläge finden lassen, wird der FVT-Counter wieder auf Null gesetzt und somit keine (FVT)-Tachykardie-Episode aufgezeichnet (siehe Abbildung 17: Noise Rejection Algorithmus) (55; 54; 57).

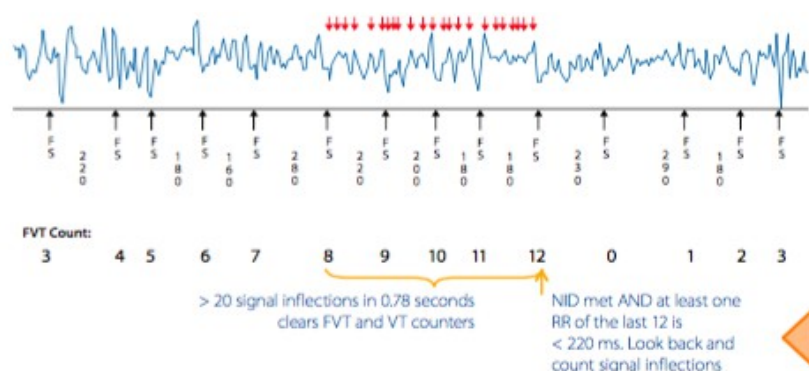


Abbildung 17: Noise-Rejection Algorithmus. Das Bild zeigt die Zurückweisung einer FVT-Tachykardie-Episode aufgrund von mehr als 20 Signalausschlägen innerhalb von 0,78 Sekunden vor dem FVT-Detektionspunkt (57)

3.3 Analyse der Detektionsperformance

Die Evaluation der Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders in dieser Arbeit basiert auf der manuellen Auswertung aller innerhalb eines Jahres aufgezeichneten und mit einem einsehbaren EKG-Streifen versehenen Episoden eines jeden Patienten. Die Einsicht und Auswertung der Episoden erfolgte nach Zugriff auf das Medtronic CareLink-Network™.

Mit Hilfe des unter den Episoden dargestellten Marker-Kanals bzw. der unter dem EKG-Streifen angebrachten Markerannotationen konnten sowohl Aussagen über die Korrektheit der Erkennung von Episoden (korrekt vs. inkorrekt erkannt) als auch Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus (siehe Analyse der Fehldetektionen) getroffen werden.

3.3.1 Ermittlung eines Positiv-Prädiktiven Wertes

Als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Richtig-Positiven Episodenaufzeichnung durch den Ereignisrekorder wurde ein sog. Positiv-Prädiktiver Wert (PPV) für jede der 4 möglichen Episodentypen berechnet.

Der Positiv-Prädiktive Wert spiegelt die Wahrscheinlichkeit wieder, mit der eine durch den Ereignisrekorder aufgezeichnete Episode eine reale Arrhythmie darstellt. Der PPV berechnet sich aus dem Verhältnis von korrekt erkannten Episoden (Richtig-Positive Episoden) zur Gesamtepisodenzahl (Richtig-Positive Episoden + Falsch-Positive Episoden).

Aufgrund des prolongierten Monitoringzeitraumes erfolgte keine Validierung der aufgezeichneten Episoden durch ein parallel durchgeführtes Holter-Monitoring. Die in dieser Arbeit ermittelten PPV-Werte basieren somit allein auf den Auswertungen der Ereignisrekorderaufzeichnungen. In Abgrenzung zu einem auf parallelen Holter-Monitorings basierenden Evaluationsansatz „Holter-based-Ansatz“ wird dieser im Folgenden als „Review-based-Ansatz“ bezeichnet.

Ausgehend von der Zählung aller korrekt und inkorrekt erkannten Episoden eines Episodentyps eines jeden Patienten wurde zunächst auf individueller Basis für jeden einzelnen Patienten ein episodenspezifischer PPV-Wert berechnet. Hierauf aufbauend wurde aus allen episodenspezifischen PPV-Werten ein Mittelwert gebildet (PPV-Mittelwert). Im Anschluss daran wurden alle korrekt erkannten Episoden eines Episodentyps aller Patienten einer Gruppe summiert und ins Verhältnis zur Gesamtepisodenzahl des Episodentyps gesetzt, um hieraus einen kumulativen PPV-Wert zu bilden (PPV-Kumulativ). Zuletzt erfolgte eine Analyse der Häufigkeitsverteilungen der episodenspezifischen PPV-Werte.

Prinzip der Berechnung des Review-based episode-based PPV-Wertes

$$\frac{(Number\ of\ TP-Episodes\ ILR)}{(Number\ of\ TP-Episodes\ ILR + Number\ of\ FP-Episodes\ ILR)}$$

Number of TP-Episodes ILR: Anzahl der mittels ILR aufgezeichneten Episoden, welche nach manueller Episodenanalyse als korrekt klassifiziert wurden.

Number of FP-Episodes ILR: Anzahl der mittels ILR aufgezeichneten Episoden, welche nach manueller Episodenanalyse als inkorrekt klassifiziert wurden.

- ➔ **PPV-Mittelwert:** Mittelwert aller episodenspezifischen PPV-Werte einer Gruppe
- ➔ **PPV-Kumulativ:** Kumulierte Gesamtzahl aller episodenspezifisch korrekt erkannten Episoden zur Gesamtepisodenzahl in einer Gruppe

3.3.2 Analyse von Fehldetektionen

Die Einteilung einer fälschlicherweise aufgezeichneten Episode in eine von 4 Fehldetektionsarten erfolgte mittels manueller Episodenanalyse unter Einbeziehung der im Marker-Kanal aufgeführten Marker-Annotationen (55).

Es existieren mehrere Ursachen, aufgrund derer eine ILR-Episode fälschlicherweise getriggert werden kann. Je nach Ursache und dessen zeitlichem Auftreten entstehen dabei unterschiedliche Episodentypen.

Jeder Episodentyp kann durch eine oder mehrere Fehldetektionsarten simuliert werden. Im Folgenden wird eine Übersicht über die verschiedenen Arten der Fehldetektionen gegeben.

3.3.2.1 Fehldetektionsarten

Die Entstehung von Fehldetektionen basiert auf 2 Prinzipien, zum einen einer ungewollten Nichtwahrnehmung von regulären ventrikulären Erregungen aufgrund zu niedriger Signalamplituden (= Undersensing) und zum anderen auf der ungewollten Wahrnehmung supplementärer kardialer oder nicht-kardialer elektrischer Signale (= Oversensing, Artefakte, SVES/VES). Die vier verschiedenen Arten von Fehldetektionen, welche im Rahmen dieser Arbeit beobachtet wurden, werden im Folgenden vorgestellt.

- **Undersensing**
- **Oversensing**
- **Artefakte**
- **SVES/VES**

Undersensing

Ein Undersensing tritt auf, wenn ein regulärer Kammerkomplex (R-Zacke) die zu gegebenem Zeitpunkt bestehende Wahrnehmungsschwelle unterschreitet. Dabei muss zwischen zwei verschiedenen Arten von Wahrnehmungsschwellen unterschieden werden. Zum einen existiert eine minimale Wahrnehmungsschwelle, deren Höhe sich nach der Programmierung nicht mehr verändert. Zum anderen existiert eine dynamische Wahrnehmungsschwelle, deren Höhe sich an der Größe des vorangegangenen Kammerkomplexes sowie der EKG-Zyklusphase orientiert und bis zur minimalen Wahrnehmungsschwelle abfallen kann (55; 15; 5; 70).

In Anlehnung an die zwei unterschiedlichen Arten von Wahrnehmungsschwellen können

Undersensing-Fehldetektionen dem besseren pathophysiologischen Verständnis halber ebenfalls weiter unterteilt werden. Dabei kann eine Unterscheidung hinsichtlich der Unterschreitung der minimalen Wahrnehmungsschwelle („absolutes“ Undersensing) oder der dynamischen Wahrnehmungsschwelle („relatives“ Undersensing) getroffen werden. Darüber hinaus existiert eine dritte Form des Undersensings, welche mit einem kompletten Signalverlust der Geräteelektroden und einer anschließenden Verstärkersättigung mit konsekutiver Ausbildung einer isoelektrischen Linie einhergeht (Loss of Signal) (70).

Alle genannten Formen des Undersensings sowie der Loss of Signal konnten in dieser Arbeit beobachtet werden. Neben der hier verwendeten Untergliederung wurde sich u.a. an den Einteilungen von Passmann et al. orientiert (70).

- **Absolutes Undersensing**

Unter einem absoluten Undersensing versteht man eine R-Zacke, deren Amplitudenhöhe (transient) unter die Höhe der minimalen Wahrnehmungsschwelle sinkt und daraufhin nicht wahrgenommen werden kann (70; 55). Die Abnahme der R-Zackenamplitude kann dabei sowohl langsam als auch plötzlich vonstatten gehen (70). Die Gründe für diese R-Zackenamplitudenreduktionen sind bislang nicht vollständig geklärt. In Betracht kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise Mikrobewegungen des Ereignisrekorders mit Veränderung der Vektorposition oder auch die bei tiefer Inspiration auftretende Distanzzunahme des Ereignisrekorders zum Herzen. Eine von Passmann et al. darüber hinaus beschriebene Sonderform des Undersensings, welche in diesem Zusammenhang erwähnt werden soll, stellt die gänzliche Nichterkennung einer VES dar. Gründe hierfür wurden jedoch nicht weiter erläutert (siehe Abbildung 18: Undersensing-Fehldetektion - Absolutes Undersensing) (70).

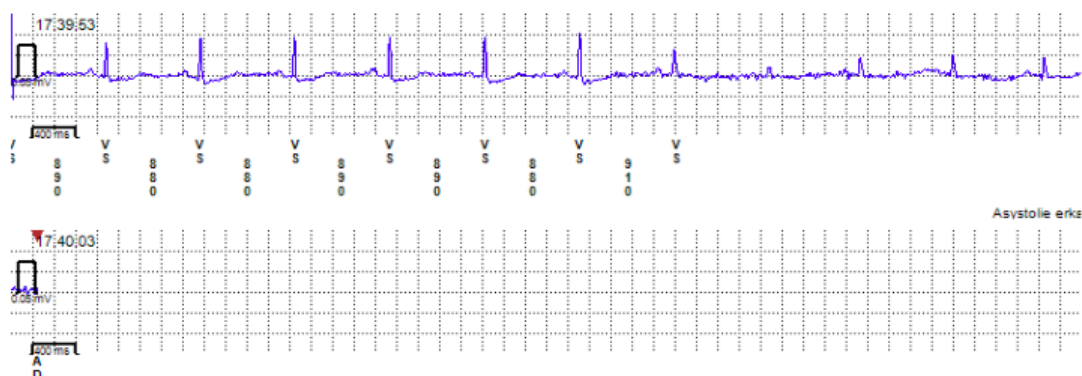


Abbildung 18: Undersensing-Fehldetektion - Absolutes Undersensing

- **Relatives Undersensing**

Ein relatives Undersensing liegt vor, wenn die zu gegebenem Zeitpunkt bestehende dynamische Wahrnehmungsschwelle durch eine R-Zacke außerhalb der Ausblendzeit unterschritten wird. Die R-Zacke wird in der Folge nicht wahrgenommen.

Dieser Fall tritt typischerweise im Anschluss an eine hochamplitudige Erregung wie z.B. einer ventrikulären Extrasystole auf.

Ursächlich hierfür ist, dass sich die Höhe der dynamischen Wahrnehmungsschwelle beim Reveal LINQ™ an der Höhe des zuletzt wahrgenommenen überschwelligen Komplexes orientiert (55). Nach Wahrnehmung eines Komplexes wird die dynamische Wahrnehmungsschwelle des Reveal LINQs™ auf ein Niveau angehoben, welches 65% der Höhe dieses zuletzt wahrgenommenen Komplexes entspricht. Im Anschluss an die auf diesem Niveau zunächst verbleibende Ausblendzeit, während der keine erneuten Wahrnehmungen möglich sind, beginnt die Abfallverzögerung, welche ebenfalls zunächst auf diesen Niveau verbleibt. Ab dem Zeitpunkt des Beginns der Abfallverzögerung ist eine erneute Wahrnehmung von Komplexen jedoch prinzipiell wieder möglich, vorausgesetzt die zu gegebenem Zeitpunkt bestehende dynamische Wahrnehmungsschwelle wird erreicht oder überschritten. Bei Wahrnehmung eines hochamplitudigen Komplexes startet die dynamische Wahrnehmungsschwelle bereits auf einem hohen Niveau. Erst nach Ablauf der Abfallverzögerung kommt es zu einem Absinken der Schwelle innerhalb von einer Sekunde auf 30% der Höhe des zuletzt wahrgenommenen Kammerkomplexes. Während dieser Zeitspanne wird es „normoamplitudigen“ Komplexen erschwert, das erhöhte Niveau der dynamischen Wahrnehmungsschwelle zu erreichen bzw. zu überschreiten und es kann in der Folge zu einem Undersensing kommen (siehe Abbildung 19: Undersensing-Fehldetektion - Relatives Undersensing) (55; 70).

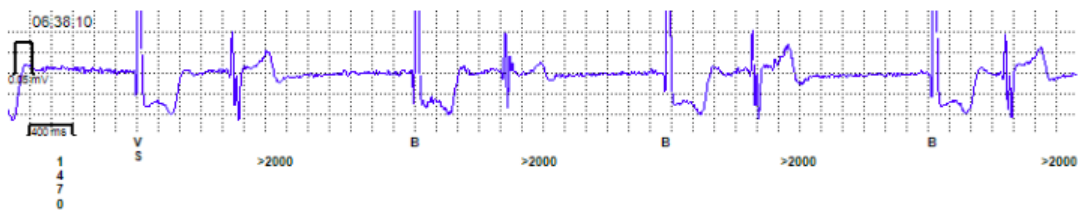


Abbildung 19: Undersensing-Fehldetektion - Relatives Undersensing

- **Undersensing durch einen Loss of Signal**

Eine Sonderform des Undersensings stellt der transiente komplette Signalverlust „Loss of Signal“ dar.

Wie Bortnik et al. bei einem Vorgängermodell, dem Reveal DX™, vermuteten, kommt es in diesem Zusammenhang am ehesten zu einem transienten Kontaktverlust der Ereignisrekorderelektroden mit dem Umgebungsgewebe der Implantattasche und konsekutiv zu einer Sättigung des Verstärkers (Amplifier saturation) mit resultierendem kompletten Signalverlust und Ausbildung einer isoelektrischen Linie. Da diese Art von Fehldetektion v.a. in den ersten 2 postoperativen Tagen auftrat, vermuteten Bortnik et al., dass postoperativ entstandene Gewebeschwellungen bzw. Hämatome innerhalb der Implantattasche für die Auslösung verantwortlich seien (11). Diese Art von Fehldetektion wurde bisher in Zusammenhang mit fehldetektierten Asystolie-Episoden in einigen Arbeiten beschrieben, bisher jedoch nicht näher quantifiziert (siehe Abbildung 20: Loss of Signal-Fehldetektion) (31; 47; 5; 11).

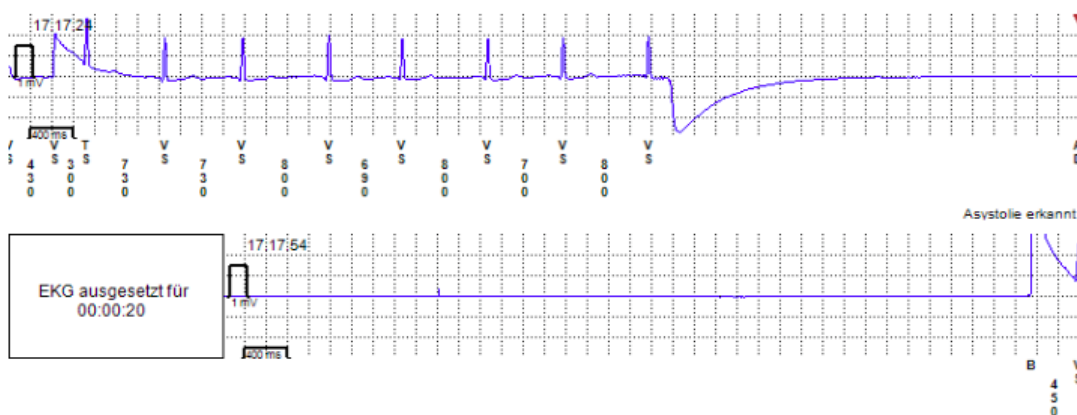


Abbildung 20: Loss of Signal-Fehldetektion

Oversensing

Unter einem Oversensing versteht man eine ungewollte Detektion regulärer EKG-Zyklusbestandteile wie T-Wellen oder P-Wellen.

Auch die R-Zacke kann im Falle eines breiten Komplexes und in Anwesenheit einer zu kurzen Ausblendzeit doppelt wahrgenommen werden (55). Um wahrgenommen zu werden, müssen P- oder T-Wellen mindestens die Höhe der minimalen Wahrnehmungsschwelle bzw. die zu gegebenem Zeitpunkt bestehende Höhe der dynamischen Wahrnehmungsschwelle erreichen und außerhalb der Ausblendzeit des Ereignisrekorders auftreten (siehe Abbildung 21: Oversensing-Fehldetektion) (55).

Ein Oversensing von P- oder T-Wellen trat in dieser Arbeit v.a. in Anwesenheit eines zu gegebenem Zeitpunkt vorherrschenden niedrigen R-Zackenamplitudenniveaus auf, wodurch die dynamische Wahrnehmungsschwelle ebenfalls ein eher niedriges Niveau annahm. In Kombination mit teils unbeeinträchtigten Amplitudenhöhen von P- und T-Wellen kam es in der Folge gelegentlich zur Auslösung von Oversensing.

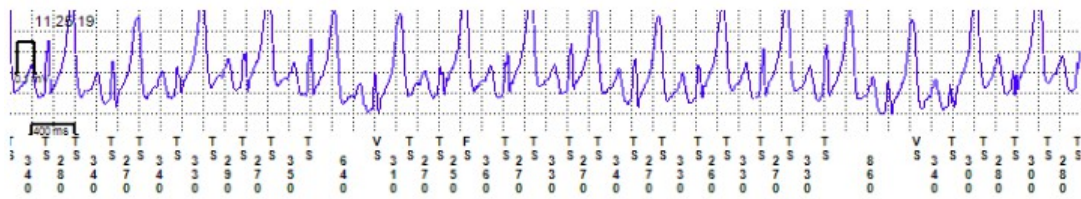


Abbildung 21: Oversensing-Fehldetektion. Die Abbildung zeigt ein regelmäßiges Oversensing von T-Wellen

Artefakte

Als Artefakte werden in dieser Arbeit alle aufgezeichneten elektrischen Signale bezeichnet, welche nicht dem regulären EKG-Zyklus zuzuordnen sind. Diese elektrischen Signale können sowohl endogener als auch exogener Herkunft sein. Obgleich die Herkunft der Signale anhand des abgeleiteten EKGs nicht zweifelsfrei zugeordnet werden kann, wird aus pathophysiologischer Sicht hier eine Unterscheidung erfolgen.

- **Endogene Artefakte**

Zu den endogenen Artefakten zählen Myopotentiale/Noise, welche ihren Ursprung in der den Ereignisrekorder umgebenden Pektoralismuskulatur haben und von leichten Schwankungen der Baseline bis hin zu ausgeprägten höheramplitudigen Störkomplexen führen können (siehe Abbildung 22: Artefakt-Fehldetektionen) (5).

- **Exogene Artefakte**

Zu den exogenen Artefakten zählen u.a. medizinische Maßnahmen wie eine transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), welche durch die dort applizierten Stromflüsse ebenfalls zu Störsignalen führen können (87).

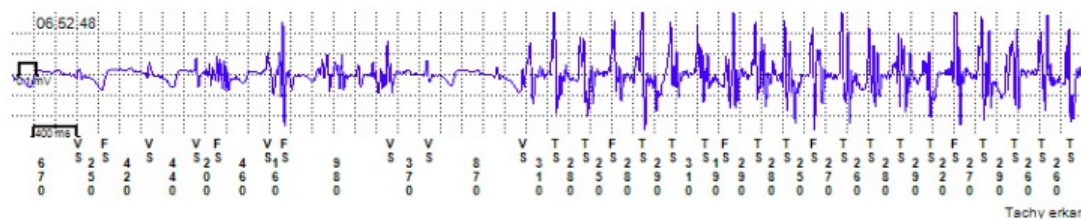


Abbildung 22: Artefakt-Fehldetektionen

Supraventrikuläre- und ventrikuläre Extrasystolen

Supraventrikuläre- und ventrikuläre Extrasystolen (SVES und VES) spielen v.a. bei der Aufzeichnung von VHF-Episoden eine entscheidende Rolle.

Während der Ursprung von SVES innerhalb der Vorhöfe außerhalb des Sinusknotens zu suchen ist (25), entstehen VES in den Purkinje-Fasern der Ventrikel (26). Durch die Sporadizität ihres Auftretens in Kombination mit irregulären Kopplungsintervallen können SVES und VES die Intervallschankungen einer absoluten Arrhythmie simulieren und so unter Umständen die jeweiligen ereignisrekorderspezifischen Kriterien zur Aufzeichnung einer VHF-Episode erfüllen (54). Auch Sinusarrhythmien können ein solches Arrhythmie-muster simulieren. Obgleich anderen Ursprungs als o.g. Ektopien führen sie somit zum selben Ergebnis (54). Zur fehlerhaften Detektion einer VHF-Episode aufgrund von SVES oder VES müssen zwei Kriterien erfüllt sein. Zum einen müssen die o.g. Intervallschwankungen das festgelegte Maß an Intervallvariabilität innerhalb des jeweilig definierten Zeitfensters überschreiten. Zum anderen müssen die ereignisrekorder-spezifisch existierenden Präventions-algorithmen zur Mustererkennung oder wie im Falle des Reveal LINQ™ auch des P-Wellen Algorithmus' ausgehebelt werden (siehe Abbildung 23: SVES/VES-Fehldetektionen).

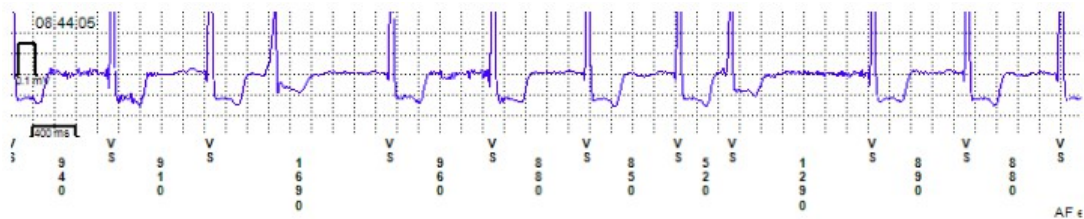


Abbildung 23: SVES/VES-Fehldetektionen

3.3.2.2 Fehldetektionsarten bei verschiedenen Episodentypen

Jeder Episodentyp kann durch eine oder mehrere Fehldetektionsarten simuliert werden. Während Bradykardie-Episoden beispielsweise nur durch eine Fehldetektionsart (Undersensing) ausgelöst werden können, so können VHF-Episoden durch alle 4 Fehldetektionsarten (Undersensing, Oversensing, Artefakte, SVES/VES) ausgelöst werden.

Fehldetektionsarten bei Asystolie-Episoden

Asystolie-Episoden können durch zwei Arten von Fehldetektionen verursacht werden, zum einen durch Undersensing (absolutes und relatives Undersensing) und zum anderen durch einen Loss of Signal (55; 70). Wie Passmann et al. in ihrer 2017 veröffentlichten Arbeit

beschrieben, können Asystolie-Episoden so auf vier verschiedene Arten zustande kommen. Während kleine R-Zacken die minimale Wahrnehmungsschwelle unterschreiten und folglich nicht wahrgenommen werden, so kann eine plötzliche R-Zackenamplitudenreduktion sowohl zu einem Undersensing aufgrund eines Nichterreichens der minimalen als auch ggf. der dynamischen Wahrnehmungsschwelle führen. Ein Undersensing eines Komplexes im Anschluss an eine hochamplitudige Erregung führt zu einem Nichterreichens der dynamischen Wahrnehmungsschwelle. Letztlich kann auch ein kompletter Signalverlust zur Auslösung einer Asystolie-Episode führen (70).

- 1. Undersensing**
- 2. Loss of Signal**

Fehldetektionsarten bei Bradykardie-Episoden

Bradykardie-Episoden können einzig durch ein Undersensing ausgelöst werden, da es bei einem kompletten Signalverlust (Loss of Signal) zur Triggerung einer Asystolie-Episode käme (70).

Fehldetektionsarten bei Tachykardie-Episoden

Tachykardie-Episoden können durch zwei Arten von Fehldetektionen verursacht werden. Zum einen kann durch ein anhaltendes Oversensing von P- oder T-Wellen im Anschluss an eine R-Zacke eine Verdoppelung der Herzfrequenz simuliert werden (94) und zum anderen können gehäuft auftretende Artefakte eine hohe ventrikuläre Frequenz vortäuschen, sofern sie nicht durch den Noise-Rejection Algorithmus des Reveal LINQs™ erkannt wurden (54).

- 1. Oversensing**
- 2. Artefakte**

Fehldetektionsarten bei VHF-Episoden

VHF-Episoden können durch alle 4 Arten von Fehldetektionen verursacht werden. Zur Aufzeichnung einer VHF-Episode kommt es, wenn die geforderte Intervallvariabilität innerhalb eines definierten Zeitraumes überschritten wird. Sowohl ein intermittierendes Undersensing als auch intermittierendes Oversensing, unregelmäßig auftretende Artefakte sowie sporadisch einfallende SVES und VES mit irregulären Kopplungsintervallen können einen unregelmäßigen Rhythmus simulieren und somit zur Aufzeichnung einer VHF-Episode führen.

- 1. Undersensing**
- 2. Oversensing**
- 3. Artefakte**
- 4. SVES/VES**

3.4 Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen

Als diagnostisch relevante Ereignisse wurden in dieser Arbeit Asystolien von mindestens 3 Sekunden Dauer bei TLOC-Patienten bzw. der Nachweis von VHF über 2 Minuten Dauer bei ESUS-Patienten gewertet.

Als Zeit bis zur Diagnosestellung wurde die Zeitspanne von der Implantation des Ereignisrekorders bis zur Erstaufzeichnung einer Asystolie-Episode bzw. VHF-Episode bei TLOC- bzw. ESUS-Patienten gewertet. Es wurden jeweils die mittlere Zeitspanne inklusive der Standardabweichung sowie die mediane Zeitspanne berechnet. Darüber hinaus wurde eine Kaplan-Meier Analyse mit Kurvendarstellung zur Veranschaulichung der Diagnosestellungen im zeitlichen Kontext durchgeführt.

Letztlich wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten der Gesamtgruppe von TLOC- bzw. ESUS-Patienten sowie bei welchem Anteil dieser Patienten mit positiver Diagnosestellung, es zu einer therapeutischen Konsequenz im Sinne einer Herzschrittmacherimplantation bei TLOC-Patienten bzw. Etablierung einer oralen Antikoagulation bei ESUS-Patienten gekommen war.

3.5 Statistik und graphische Darstellung

Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse wurde mittels IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt. Für alle statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zugrundegelegt, wie es für wissenschaftliche, medizinische Studien üblich ist.

Vergleich der Positiv-Prädiktiven Werte (TLOC- vs. ESUS-Patienten)

Ausgehend von der Hypothese, dass sich die erhobenen arrhythmiespezifischen PPV-Werte von TLOC- und ESUS-Patienten unterscheiden, wurde bei metrischen Variablen, dort wo keine Normalverteilung vorherrscht, ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt und die jeweiligen p-Werte ermittelt.

Vergleich der Fehldetektionsarten (TLOC- vs. ESUS-Patienten)

Ausgehend von der Hypothese, dass sich die Häufigkeit der aufgezeichneten Fehldetektionsarten von Tachykardie- und VHF-Episoden zwischen TLOC- und ESUS-Patienten unterscheiden, wurde eine Analyse mittels Kreuztabellen und des Chi-Quadrat Tests durchgeführt und die jeweiligen p-Werte ermittelt.

Ermittlung von Prädiktoren für Ereigniseintritte

Zur Ermittlung von Prädiktoren für das Auftreten von Asystolien bei TLOC-Patienten und VHF bei ESUS-Patienten wurde eine Kaplan-Meier Analyse mit Log-Rank Testung mehrerer Variablen (Arteriosklerose, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus II, Adipositas, CHA2DS2-VASc-Score (3-6), Alter (<65a & >65a) und Geschlecht durchgeführt.

Graphische Darstellung

Alle Texte wurden mit Hilfe von Apache OpenOffice™ Version 4.1.2 erstellt. Tabellen und Grafiken inkl. Kaplan-Meier Analysen wurden entweder mittels Apache OpenOffice™ Version 4.1.2 oder mittels IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt.

Die Darstellung von metrischen Variablen in Tabellen wurde wie folgt vorgenommen:

- **Mittelwert ($\pm$ Standardabweichung); Median**

Die Darstellung von kategorialen Variablen in Tabellen wurde wie folgt vorgenommen:

- **n (%)**

Die Angabe von Signifikanzen erfolgte unter Angabe des p-Wertes.

Kaplan-Meier Kurven

In dieser Arbeit wurde mittels einer Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse eine graphische Darstellung der Zeitspannen bis zum jeweiligen Ereigniseintritt (Asystolie bei TLOC-Patienten bzw. VHF bei ESUS-Patienten) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Patientenzahlen

Insgesamt wurde bei 143 Patienten ein Reveal LINQ™ Ereignisrekorder implantiert, davon bei 59 Patienten mit transienten Bewusstseinsverlust bei Synkope unklarer Ätiologie (TLOC) sowie bei 84 Patienten mit Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) (siehe Abbildung 24: Patientenzahlen).

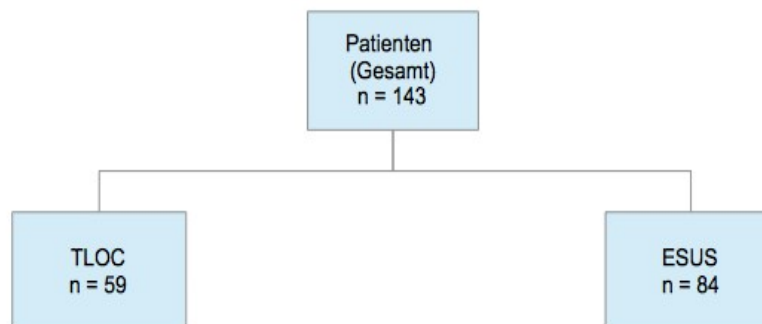


Abbildung 24: Patientenzahlen. TLOC = Transient Loss Of Consciousness; ESUS = Embolic Stroke of Unknown Origin; n = Patientenzahl

Patientencharakteristika

TLOC-Patienten

Patienten mit der Implantationsindikation „TLOC bei Synkope unklarer Ätiologie“ hatten im Durchschnitt ein Alter von 65,15 Jahren und 31 Patienten (52,5%) waren männlichen Geschlechts. Eine Arteriosklerose lag bei 18 der Patienten (30,5%) vor, von denen 14 (23,7%) eine koronare Herzkrankheit (KHK) besaßen und 2 (3,4%) bereits einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit erlitten hatten. Weiterhin hatten 2 Patienten (3,4 %) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). An weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren fand sich ein arterieller Hypertonus bei 25 (42,4%) und ein Diabetes mellitus Typ II bei 5 der Patienten (8,5%). Eine Herzinsuffizienz (LV-EF : <50%) konnte bei 3 Patienten (5,1%) festgestellt werden. Ein Vorhofflimmern war bei 14 Patienten (23,7%) zum Zeitpunkt der Implantation bekannt. Der mittlere CHA2DS2-VASc-Score lag in dieser Gruppe bei 2,56 Punkten. Bezüglich Vormedikation wurden Betablocker zum Zeitpunkt der Implantation von 29 (49,2%), eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS von 23 (39%) und eine orale Antikoagulation von 11 Patienten (18,6%) eingenommen (siehe Tabelle 1: Patientencharakteristika).

ESUS-Patienten

Patienten mit der Implantationsindikation „ESUS“ hatten im Durchschnitt ein Alter von 67,86 Jahren und 48 Patienten (57,1%) waren männlichen Geschlechts. Eine Arteriosklerose lag bei 26 der Patienten (31%) vor, von denen 17 (20,2%) eine KHK besaßen und 6 (7,1%) bereits einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit erlitten hatten. Weiterhin hatten 2 der Patienten (2,4%) eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. An weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren fand sich ein arterieller Hypertonus bei 54 (64,3%) und ein Diabetes mellitus Typ II bei 10 der Patienten (11,9%). Eine Herzinsuffizienz (LV-EF : <50%) konnte bei 3 der Patienten (3,6%) festgestellt werden. Bei keinem Patienten mit ESUS war zum Zeitpunkt der Implantation ein Vorhofflimmern bekannt. Der mittlere CHA2DS2-VASc-Score lag in dieser Gruppe bei 4,46 Punkten. Ein Patient nahm bereits zum Zeitpunkt der Implantation eine orale Antikoagulation aufgrund einer akuten Lungenarterienembolie ein. Bei Z.n. Insult nahmen zudem 81 Patienten (96,4%) als Sekundärprophylaxe eine Thrombozytenaggregationshemmung ein. An weiterer Vormedikation wurden Betablocker von 40 Patienten (47,6%) zum Zeitpunkt der Implantation eingenommen (siehe Tabelle 1: Patientencharakteristika).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Vorerkrankungen	TLOC-Patienten (n = 59)	ESUS-Patienten (n = 84)
Alter (Jahre); Mn (SD)	65,15 (± 18,03)	67,86 (± 12,22)
Geschlecht (männlich); n (%)	31 (52,5)	48 (57,1)
Arteriosklerose; n (%)	18 (30,5)	26 (31)
KHK; n (%)	14 (23,7)	17 (20,2)
Z.n. Myokardinfarkt; n (%)	2 (3,4)	6 (7,1)
Vorhofflimmern; n (%)	14 (23,7)	0 (0)
Z.n. Zerebralem Insult/TIA; n (%)	3 (5,1)	84 (100)
Arterieller Hypertonus; n (%)	25 (42,2)	54 (64,3)
Diabetes mellitus II; n (%)	5 (8,5)	10 (11,9)
Adipositas; n (%)	6 (10,2)	15 (17,9)
pAVK; n (%)	2 (3,4)	2 (2,4)
Herzinsuffizienz; n (%)	3 (5,1)	3 (3,6)
CHA2DS2-VASc-Score; Mn (SD)	2,56 (± 1,74)	4,46 (± 1,42)
Medikation bei Implantation		
Thrombozytenaggregationshemmer; n (%)	23 (39)	81 (96,4)

Medikation bei Implantation	TLOC-Patienten (n = 59)	ESUS-Patienten (n = 84)
Orale Antikoagulation; n (%)	11 (18,6)	1 (1,2) *
Betablocker; n (%)	29 (49,2)	40 (47,6)

Mn = Durchschnitt; Md = Median; SD = Standardabweichung; n = Anzahl; TIA = Transitorische ischämische Attacke; KHK = Koronare Herzkrankheit; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; Anmerkung: * Orale Antikoagulation aufgrund akuter Lungenarterienembolie

4.2 Implantation und Untersuchungszeitraum

OP-Dauer

Die durchschnittliche Implantationsdauer des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders betrug 12 Minuten mit einer Standardabweichung von $\pm 4,25$ Minuten (siehe Tabelle 2: Implantation und Untersuchungszeitraum).

Beobachtungsdauer

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer von TLOC-Patienten betrug 325 Tage mit einem Median von 365 Tagen und einer Standardabweichung von ± 122 Tagen. Bei ESUS-Patienten betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer 349 Tage mit einem Median von ebenfalls 365 Tagen und einer Standardabweichung von $\pm 70,57$ Tagen (siehe Tabelle 2: Implantation und Untersuchungszeitraum).

Komplikationen

Bei keinem der 143 Patienten kam es zu Komplikationen während der Implantation. In zwei Fällen (1,4%) kam es jedoch zu Komplikationen im Verlauf, welche zu einer Explantation des Gerätes führten. In einem Fall kam es zu einer Aggregatdislokation bei stark eingeschränkter Verankerungsmöglichkeit aufgrund eines 'athletischen Habitus' und fortgesetztem Muskeltrainings eines Patienten. In einem anderen Fall kam es zu einer Aggregattascheninfektion (Pocketinfektion) mit konsekutiver Explantation (siehe Tabelle 2: Implantation und Untersuchungszeitraum).

Loss to follow-up

Bei 11 Patienten (7,7%) kam es im Verlauf zu einem Loss to Follow-up im Sinne eines ungeplanten Abbruches der Episodenübertragungen, ohne dass eine Diagnose gestellt

werden konnte und bei weiterhin erhaltener Akkulaufzeit des Aggregates. Gründe hierfür waren u.a. mangelnde Compliance sowie fehlendes technisches Verständnis der Care-Link-Network™ Komponenten (siehe Tabelle 2: Implantation und Untersuchungszeitraum).

Tabelle 2: Implantation und Untersuchungszeitraum

Diverses	Alle Patienten (n = 143)
OP-Dauer (Minuten); Mn (SD)	12 ($\pm$ 4,25)
Beobachtungsdauer (Tage); Mn (SD), Md	
a) TLOC-Patienten	a) 325,12 ($\pm$ 122), 365
b) ESUS-Patienten	b) 349,87 ($\pm$ 70,57), 365
Komplikationen bei Implantation; n (%)	0 (0)
Komplikationen im Verlauf; n (%)	2 (1,4)
Komplikationen → Explantation; n (%)	2 (1,4)
Loss to follow-up; n (%)	11 (7,7)

4.3 Episodenauswertung

4.3.1 Episodenzahlen

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden bei den 143 Patienten insgesamt 3241 Episoden aufgezeichnet. Davon wurden 3213 Episoden automatisch und 28 Episoden manuell durch die Patienten aufgezeichnet. Innerhalb der TLOC-Gruppe wurden insgesamt 1502, in der ESUS-Gruppe 1739 Episoden aufgezeichnet. Darüber hinaus zeigt Abbildung 25 die Verteilung der Episodenzahlen auf die verschiedenen Herzrhythmusstörungen.

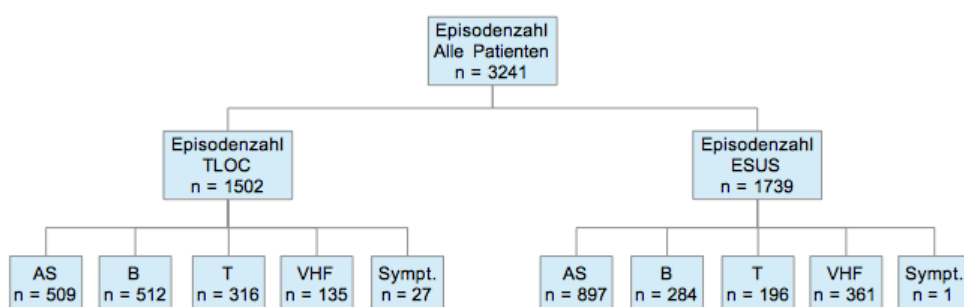


Abbildung 25: Episodenzahlen. AS = Asystolie-Episoden; B = Bradykardie-Episoden, T = Tachykardie-Episoden, VHF = VHF-Episoden, Sympt. = Symptom-Episoden (manuelle Auslösung)

4.3.2 Positiv-Prädiktive Werte

Durch manuelle Analyse aller aufgezeichneten Episoden und Klassifikation in korrekt und inkorrekt erkannte Episoden konnte die Berechnung eines episodensbasierten Positiv-Prädiktiven Wertes (PPV) erfolgen. Darüber hinaus wurden bezüglich der PPVs Patientenmittelwerte und prozentuale Häufigkeitsverteilungen ermittelt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 sowie den Abbildungen 26 bis 29 aufgeführt.

4.3.2.1 TLOC-Patienten

Positiv-Prädiktive Werte für Asystolie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Asystolie-Episoden bei TLOC-Patienten zeigte sich ein Asystolie-PPV (kumulativ) von 28,88%. Der durchschnittliche PPV bzw. Patientenmittelwert bei Asystolie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 52,28% bei einer Standardabweichung von 46,99. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 13 Patienten (43,3%) und ein PPV von 0% bei 9 Patienten (30%) vorliegt. Ein PPV von bis zu 50% lag bei 15 Patienten (50%) vor (siehe Tabelle 3: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten und Abbildung 26: Häufigkeitsverteilungen der Asystolie-PPVs bei TLOC-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für Bradykardie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Bradykardie-Episoden bei TLOC-Patienten zeigt sich ein Bradykardie-PPV (kumulativ) von 0,58%. Der Patientenmittelwert bei Bradykardie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 7,75% bei einer Standardabweichung von 27,71. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 1 Patienten (7,7%) und ein PPV von 0% bei 11 (84,6%) bzw. ein PPV von unter 1% bei 12 Patienten (92,3%) vorliegt (siehe Tabelle 3: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten und Abbildung 27: Häufigkeitsverteilungen der Bradykardie-PPVs bei TLOC-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für Tachykardie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Tachykardie-Episoden bei TLOC-Patienten zeigt sich ein Tachykardie-PPV (kumulativ) von 41,77%. Der Patientenmittelwert bei Tachykardie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 61,49% bei einer Standardabweichung von 49,19. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 14 Patienten (60,9%) und ein PPV von 0% bei 8 Patienten (34,8%) vorliegt

(siehe Tabelle 3: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten und Abbildung 28: Häufigkeitsverteilungen der Tachykardie-PPVs bei TLOC-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für VHF-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller VHF-Episoden bei TLOC-Patienten zeigt sich ein VHF-PPV (kumulativ) von 85,93%. Der Patientenmittelwert bei VHF-Episoden beträgt in dieser Gruppe 76,11% bei einer Standardabweichung von 41,04. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 13 Patienten (72,2%) und ein PPV von 0% bei 3 Patienten (16,7%) vorliegt (siehe Tabelle 3: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten).

4.3.2.2 ESUS-Patienten

Positiv-Prädiktive Werte für Asystolie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Asystolie-Episoden bei ESUS-Patienten zeigte sich ein Asystolie-PPV (kumulativ) von 12,38%. Der Patientenmittelwert bei Asystolie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 38,95% bei einer Standardabweichung von 44,87. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 10 Patienten (27,8%) und ein PPV von 0% bei 17 Patienten (47,2%) vorliegt. Ein PPV von bis zu 50% lag bei 23 Patienten (63,9%) vor (siehe Tabelle 4: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für Bradykardie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Bradykardie-Episoden bei ESUS-Patienten zeigt sich eine Bradykardie-PPV (kumulativ) von 7,39%. Der Patientenmittelwert bei Bradykardie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 15,79% bei einer Standardabweichung von 37,46. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 3 Patienten (15,8%) und ein PPV von 0% bei 16 der Patienten (84,2%) vorliegt (siehe Tabelle 4: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für Tachykardie-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller Tachykardie-Episoden bei ESUS-Patienten zeigt sich ein Tachykardie-PPV (kumulativ) von 59,7%. Der Patientenmittelwert bei Tachykardie-Episoden beträgt in dieser Gruppe 62,37% bei einer Standardabweichung

von 45,36. Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 13 Patienten (50%) und ein PPV von 0% bei 8 Patienten (30,8%) vorliegt (siehe Tabelle 4: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten).

Positiv-Prädiktive Werte für VHF-Episoden

Gemessen an der Gesamtepisodenzahl aller VHF-Episoden bei ESUS-Patienten zeigt sich ein VHF-PPV (kumulativ) von 28,8%. Der Patientenmittelwert bei VHF-Episoden beträgt in dieser Gruppe 69,91% bei einer Standardabweichung von 43,61.

Bei der Häufigkeitsverteilung der PPVs lässt sich feststellen, dass ein PPV von 100% bei 21 Patienten (63,6%) und ein PPV von 0% bei 8 Patienten (24,2%) vorliegt (siehe Tabelle 4: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten und Abbildung 29: Häufigkeitsverteilungen der VHF-PPVs bei ESUS-Patienten).

Tabelle 3: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten

Episodenart	Episodenzahl (Gesamt)	Episodenzahl (Korrekt)	PPV-Kumulativ (%)	PPV-Mittelwert (%)
Episoden-Gesamt	1502	402	26,76%	/
Episoden-Gesamt *	1475	398	26,98%	/
Asystolie	509	147	28,88%	52,28
Bradykardie	515	3	0,58%	7,75
Tachykardie	316	132	41,77%	61,49
Vorhofflimmern	135	116	85,93%	76,11
Symptom	27	4	14,81%	/

* Symptom-Episoden exkludiert

Tabelle 4: Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten

Episodenart	Episodenzahl	Episodenzahl (korrekt)	PPV-Kumulativ (%)	PPV-Mittelwert (%)
Episoden-Gesamt	1739	353	20,30%	/
Episoden-Gesamt *	1738	353	20,31%	/
Asystolie	897	111	12,38%	38,95

Episodenart	Episodenzahl	Episodenzahl (korrekt)	PPV-Kumulativ (%)	PPV-Mittelwert (%)
Bradykardie	284	21	7,39%	15,79
Tachykardie	196	117	59,70%	62,37
Vorhofflimmern	361	104	28,80%	69,91
Symptom	1	0	0,00%	/

* Symptom-Episoden exkludiert

4.3.2.3 Testung der PPV-Werte auf Signifikanz

Nach Testung der PPV-Werte beider Gruppen (TLOC- und ESUS-Patienten) mittels Mann-Whitney-U-Tests konnte festgestellt werden, dass sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben. Lediglich bei den Asystolie-PPVs ließ sich ein Trend hin zu besseren PPVs von TLOC-Patienten (p-Wert: 0,16) feststellen. Bei (Asystolie-), Bradykardie-, Tachykardie- und VHF-Episoden hingegen liegen die Mittelwerte so dicht beieinander, dass weder signifikante Unterschiede noch Trends ermittelt werden konnten (siehe Tabelle 5: Signifikanztestung der PPV-Werte – TLOC vs. ESUS).

Tabelle 5: Signifikanztestung der PPV-Werte – TLOC vs. ESUS

Episodenart	PPV-Werte (%): TLOC / ESUS	p-Wert
Asystolie-Episoden	52,28 / 38,95	0,16
Bradykardie-Episoden	7,75 / 15,79	0,9
Tachykardie-Episoden	61,49 / 62,37	0,75
VHF-Episoden	76,11 / 69,91	0,55

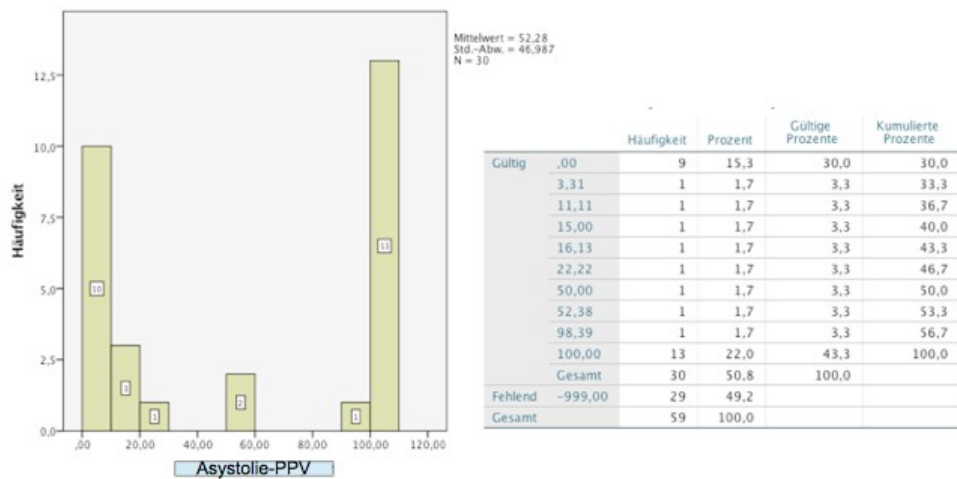


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilungen der Asystolie-PPVs bei TLOC-Patienten

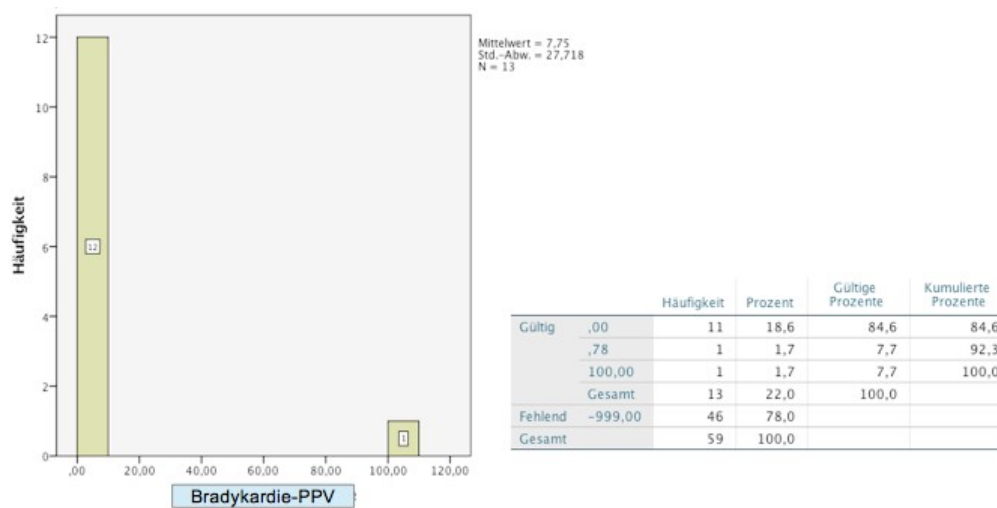


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilungen der Bradykardie-PPVs bei TLOC-Patienten

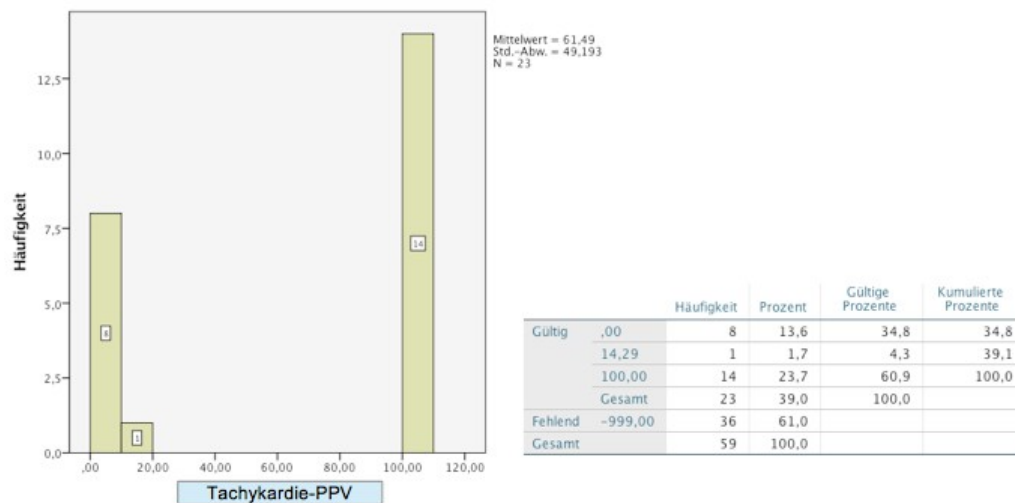


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilungen der Tachykardie-PPVs bei TLOC-Patienten

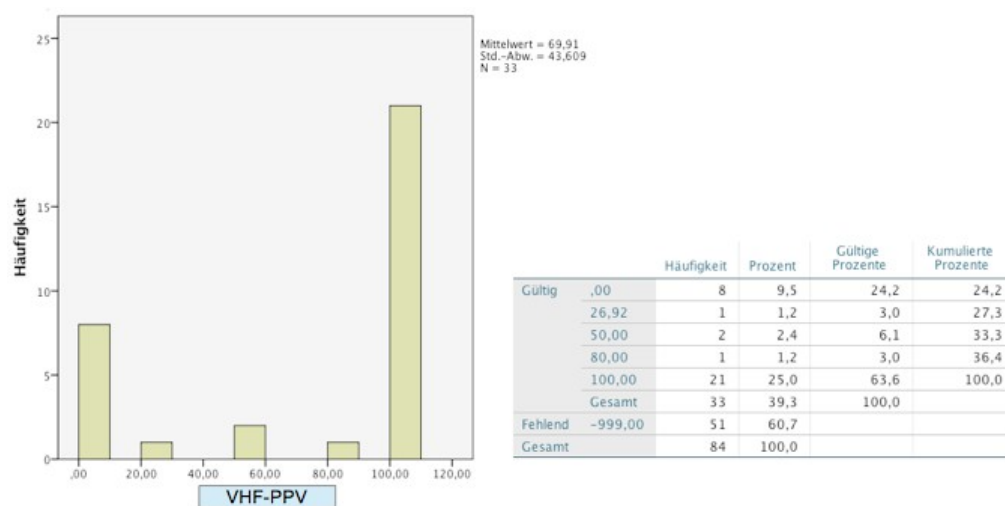


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilungen der VHF-PPVs bei ESUS-Patienten

4.3.3 Fehldetektionen

Neben der Ermittlung der PPVs wurde eine Analyse der inkorrekt klassifizierten Episoden (Fehldetektionen) vorgenommen. Inkorrekte Episoden wurden in der Folge einer von 4 Fehldetektionsarten (Undersensing, Oversensing, Artefakte, SVES/VES) zugeteilt.

In beiden Patientenpopulationen kam es zu einem beträchtlichen Anfall von Fehldetektionen. Die Gründe für fehldetektierte Episoden unterschieden sich dabei je nach betroffenem Episodentyp.

4.3.3.1 TLOC-Patienten

Von insgesamt 1475 automatisch detektierten Episoden von TLOC-Patienten erwiesen sich 1077 als inkorrekt. Von diesen 1077 fehldetektierten Episoden wurde die überwiegende Mehrheit mit 857 Episoden (79,58%) durch Undersensing-Fehldetektionen verursacht, gefolgt von 114 Oversensing-Fehldetektionen (10,58%) und 103 Artefakt-Fehldetektionen (9,58%). Lediglich 3 Episoden (0,28%) konnten auf SVES/VES-Fehldetektionen zurückgeführt werden (siehe Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten).

Asystolie-Episoden:

Von allen fehlerhaft erkannten 362 Asystolie-Episoden bei TLOC-Patienten waren 345 (95,3%) auf Undersensing zurückzuführen, was somit die bei Weitem häufigste Ursache für Fehlerkennungen darstellt. Die restlichen 17 Episoden (4,7%) waren auf Implantationsartefakte bzw. einen Loss of Signal zurückzuführen (siehe Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten).

Bradykardie-Episoden:

Alle 512 Bradykardie-Episoden (100%) waren auf Undersensing-Fehldetektionen zurückzuführen (siehe Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten).

Tachykardie-Episoden:

Die häufigste Ursache für fehlerhaft erkannte Tachykardie-Episoden war ein Oversensing von T-Wellen mit 109 Episoden (59,24%). Die restlichen 75 Episoden (40,76%) waren auf Artefakte zurückzuführen (siehe Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten).

Vorhofflimmer-Episoden:

Aufgrund der geringen Zahl an fehlerhaft detektierten Vorhofflimmer-Episoden (19 fehlerhaft erkannte Episoden) lässt sich keine stichhaltige Aussage über die Häufigkeit der einzelnen Fehldetektionsarten treffen (siehe Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten).

4.3.3.2 ESUS-Patienten

Von insgesamt 1738 automatisch detektierten Episoden von ESUS-Patienten erwiesen sich 1385 Episoden als inkorrekt. Von diesen 1385 fehldetektierten Episoden war die überwiegende Mehrheit, wie schon in der TLOC-Gruppe mit 1030 Episoden (74,37%), auf Undersensing-Fehldetektionen zurückzuführen. Die zweithäufigste Fehldetektionsart stellten SVES/VES mit 207 Episoden (14,95%) dar, gefolgt von 120 Artefakt-Fehldetektionen (8,66%). Die restlichen 28 Episoden (2,02%) waren auf Oversensing-Fehldetektionen zurückzuführen (siehe Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten).

Asystolie-Episoden:

Von allen fehlerhaft erkannten 786 Asystolie-Episoden bei ESUS-Patienten waren 762 (96,95%) auf ein Undersensing zurückzuführen und lediglich die verbleibenden 24 Episoden (3,05%) auf Implantationsartefakte bzw. einen Loss of Signal (siehe Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten).

Bradykardie-Episoden:

Alle 263 Bradykardie-Episoden (100%) waren auf Undersensing zurückzuführen (siehe Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten).

Tachykardie-Episoden:

Die häufigste Ursache für fehlerhaft erkannte Tachykardie-Episoden waren Artefakt-Fehldetektionen mit einer Zahl von 61 Episoden (77,22%). Die restlichen 18 Episoden (22,78%) waren auf Oversensing zurückzuführen (siehe Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten).

Vorhofflimmer-Episoden:

In Bezug auf Fehlerkennungen bei Vorhofflimmer-Episoden zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Fehlerkennungen auf supraventrikuläre sowie teilweise ventrikuläre Extrasystolen mit 207 Episoden (80,54%) zurückzuführen war, in weitem Abstand gefolgt von 35 Artefakt-Fehldetektionen (13,62%) und 10 Oversensing-Fehldetektionen (3,89%). Lediglich 5 Episoden (1,95%) waren auf ein intermittierendes Undersensing zurückzuführen (siehe Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten).

Tabelle 6: Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten

TLOC-Patienten	Undersensing	Oversensing	Artefakte	SVES/VES
Gesamt-Fehldetektionen (n = 1077); n (%)	857 (79,58)	114 (10,58)	103 (9,56)	3 (0,28)
Asystolie-Fehldetektionen (n = 362); n (%)	345 (95,3)	0 (0)	17 (4,7)	0 (0)
Bradykardie-Fehldetektionen (n = 512); n (%)	512 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie-Fehldetektionen (n = 184); n (%)	0 (0)	109 (59,24)	75 (40,76)	0 (0)
VHF-Fehldetektionen (n = 19); n (%)	0 (0)	5 (26,32)	11 (57,89)	3 (15,79)

Tabelle 7: Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten

ESUS-Patienten	Undersensing	Oversensing	Artefakte	SVES/VES
Gesamt-Fehldetektionen (n = 1385); n (%)	1030 (74,37)	28 (2,02)	120 (8,66)	207 (14,95)
Asystolie-Fehldetektionen (n = 786); n (%)	762 (96,95)	0 (0)	24 (3,05)	0 (0)
Bradykardie-Fehldetektionen (n = 263); n (%)	263 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie-Fehldetektionen (n = 79); n (%)	0 (0)	18 (22,78)	61 (77,22)	0 (0)
VHF-Fehldetektionen (n = 257); n (%)	5 (1,95)	10 (3,89)	35 (13,62)	207 (80,54)

4.3.3.3 Testung der Fehldetektionsverteilung auf Signifikanz

Ein Vergleich der Häufigkeiten der einzelnen Fehldetektionsarten von Tachykardie- und VHF-Episoden zwischen TLOC-und ESUS-Patienten wurde mit Hilfe von Kreuztabellen und des Chi-Quadrat Testes durchgeführt. Da sich die Stichprobengrößen jedoch als insgesamt zu gering erwiesen (Gruppengrößen teilweise unter 5 Patienten), konnte eine zielführende Analyse der Signifikanzen nicht durchgeführt werden.

4.4 Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen

Im Folgenden werden die diagnostischen Erfolgsquoten mit Nachweis einer Asystolie bei TLOC-Patienten bzw. Erstdiagnose eines VHF bei ESUS-Patienten mit den zugehörigen Zeitspannen bis zum Diagnosezeitpunkt sowie den im Falle einer Diagnosestellung erfolgten therapeutischen Konsequenzen beschrieben. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier Kurven zur graphischen Veranschaulichung der Diagnosezeitpunkte angefertigt.

4.4.1 TLOC-Patienten

Bei den 59 Patienten der TLOC-Gruppe konnte bei 21 Patienten (35,65%) eine reale Asystolie von mindestens 3 Sekunden Dauer aufgezeichnet werden. Bei 10 Patienten erfolgte daraufhin eine Herzschrittmacherimplantation als therapeutische Konsequenz. Bei TLOC-Patienten mit Nachweis einer Asystolie wurden in 47,6% der Fälle bzw. bezogen auf die Gesamtzahl der TLOC-Patienten in 16,9% der Fälle ein Herzschrittmacher implantiert. Die Zeit bis zum Nachweis einer realen Asystolie bei TLOC-Patienten beträgt im Durchschnitt 114,24 Tage mit einem Median von 39 Tagen und einer Standardabweichung von $\pm 151,84$ Tagen (siehe Tabelle 8: Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnose und Konsequenzen und Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der Asystolie-Diagnosezeitpunkte).

4.4.2 ESUS-Patienten

Bei den 84 Patienten der ESUS-Gruppe konnte die Erstdiagnose Vorhofflimmern bei 26 Patienten (31%) gestellt werden. Bei 22 Patienten wurde daraufhin eine orale Antikoagulation etabliert. Bei ESUS-Patienten mit Erstdiagnose Vorhofflimmern wurde in 84,6% der Fälle bzw. bezogen auf die Gesamtzahl der ESUS-Patienten in 26,2% der Fälle eine orale Antikoagulation etabliert. Die Zeit bis zur Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns in der Gruppe der ESUS-Patienten beträgt im Durchschnitt 91,77 Tage mit einem Median von 50,5 Tagen und einer Standardabweichung von $\pm 101,44$ Tagen (siehe Tabelle 8: Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnose und Konsequenzen und Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der VHF-Diagnosezeitpunkte).

Tabelle 8: Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnose und Konsequenzen

	TLOC	ESUS
Diagnostische Erfolgsquote; n (%)	21 (35,65)	26 (31)
Zeit bis Diagnose (Tage); Mn (SD), Md	114,24 ($\pm$ 151,84), 39	91,77 ($\pm$ 101,44), 50,5
Therapeutische Konsequenz Schrittmacher; n (%) a) TLOC-Gesamt b) TLOC mit Asystolie Diagnose	a) 10 (16,9) b) 10 (47,6)	/
Therapeutische Konsequenz Orale Antikoagulation; n (%) a) ESUS-Gesamt b) ESUS mit VHF-Diagnose	/	a) 22 (26,2) b) 22 (84,6)

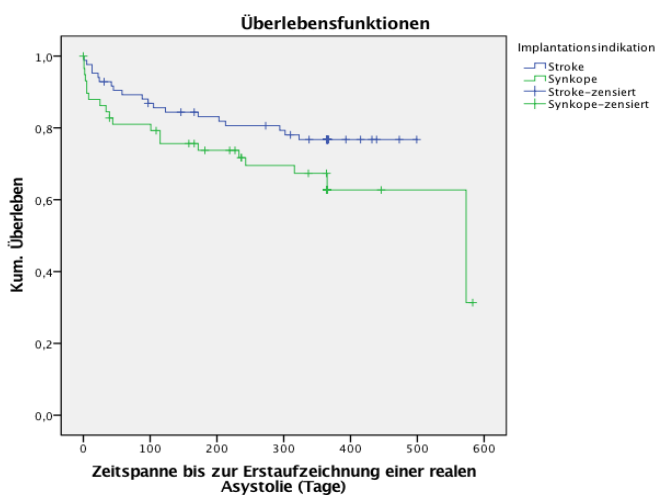


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der Asystolie-Diagnosezeitpunkte

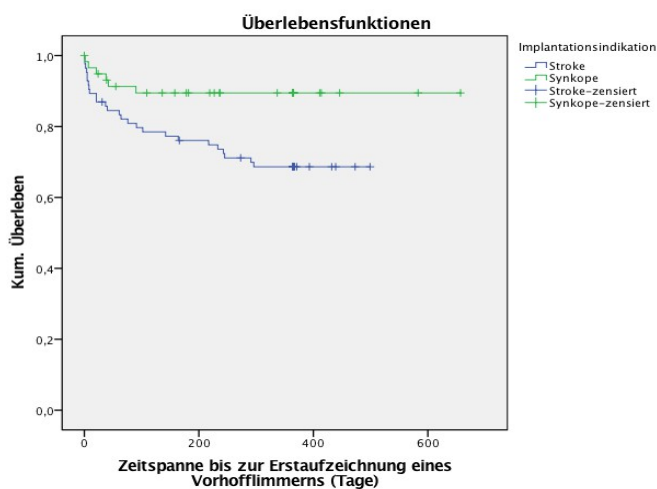


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der VHF-Diagnosezeitpunkte

4.5 Prädiktoren

4.5.1 Prädiktoren für das Auftreten von Asystolien bei TLOC-Patienten

In der Kaplan-Meier Analyse mit Durchführung eines Log-Rank Tests erwies sich einzig ein arterieller Hypertonus als signifikant in Hinblick auf die Vorhersage eines Asystolie-Ereignisses (p-Wert: 0,016) (siehe Tabelle 9: Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für Asystolien).

Tabelle 9: Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für Asystolien

Variablen	p-Wert
Arteriosklerose	0,65
KHK	0,97
Z.n. Myokardinfarkt	0,59
Herzinsuffizienz	0,11
Arterieller Hypertonus	0,016 *
Diabetes mellitus II	0,86
Adipositas	0,92
CHA2DS2-VASc-Score (3-6)	0,63
Alter (<65a; 65a<)	0,97
Geschlecht (m)	0,85

* = Signifikant

4.5.2 Prädiktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern bei ESUS-Patienten

In der Kaplan-Meier Analyse mit Durchführung eines Log-Rank Tests erwiesen sich ein arterieller Hypertonus (p-Wert: 0,00), eine Adipositas (p-Wert: 0,01), ein CHA2DS2-VASc-Score von 3-6 (p-Wert: 0,02) und ein Alter über 65 Jahren (p-Wert: 0,00) als signifikant (siehe Tabelle 10: Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für VHF).

Tabelle 10: Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für VHF

Variablen	p-Wert
Arteriosklerose	0,62
KHK	0,72
Z.n. Myokardinfarkt	0,99
Herzinsuffizienz	0,74
Arterieller Hypertonus	0,00 *

Variablen	p-Wert
Diabetes mellitus II	0,31
Adipositas	0,01 *
CHA2DS2-VASc-Score (3-6)	0,02 *
Alter (<65a; 65a<)	0,00 *
Geschlecht (m)	0,74

* = Signifikant

5. Diskussion

5.1 Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders

5.1.1 Bedeutung des Evaluationansatzes bei der Detektionsperformanceanalyse

In Anbetracht des Untersuchungszeitraumes des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders über eine Dauer von mindestens 1 Jahr (Median) zur Performanceanalyse, schied ein paralleles zeitlich auf wenige Tage limitiertes Holter-Monitoring als Referenzmethode von vornherein aus. Die Wahl eines „review-based“ Evaluationsansatzes hatte zur Folge, dass in Abwesenheit paralleler Holter-Monitoraufzeichnungen keinerlei Aussagen über Falsch-Negativ Ereignisse (FN) und somit auch keine Bestimmung von Sensitivität (SE), Spezifität (SP) und Negativ-Prädiktivem Wert (NPV) möglich waren. Jedoch konnte durch manuelle Episodenanalyse die Bestimmung des episodensbasierten sog. „review-based“ Positiv-Prädiktiven Wertes erfolgen.

In der Vergangenheit konnten mittels paralleler Holter-Monitorings, u.a. im Rahmen der Reveal LINQ™ Usability Study, bereits sehr gute episodensbasierte Sensitivitäts- sowie Spezifitäts-Mittelwerte von 97,2% bzw. 97% in Bezug auf die Detektion von VHF ermittelt werden (79). Studien über die Sensitivität und Spezifität des Reveal LINQs™ im Hinblick auf die Detektion von Asystolien oder Bradykardien konnten in der Literatur jedoch nicht gefunden werden. In Bezug auf die Detektion von Asystolien und Bradykardien kann somit nicht auf Sensitivitätsmesswerte des Reveal LINQs™ zurückgegriffen werden, welche die Effektivität bestätigen könnten. Jedoch ist anzumerken, dass Asystolien und Bradykardien in Studienpopulationen von TLOC-Patienten ein eher selteneres Phänomen darstellen, welches eine Detektion dieser Arrhythmien durch einen Holter-Monitor erschwert und unwahrscheinlich macht.

Der wesentlichste Punkt, in dem sich Holter-Monitore und implantierbare Ereignisrekorder voneinander unterscheiden, ist die Länge des Monitoringzeitraumes. Während Holter-Monitore, wie sie in den hier zitierten Studien vorkommen, nur sehr limitierte Monitoringzeiträume von maximal 48 Stunden umfassen (79; 38; 66; 49; 20; 10; 65), so können implantierbare Ereignisrekorder wie der Reveal LINQ™ über mehrere Jahre den Herzrhythmus überwachen (55). Die kurze Überwachungsdauer von Holter-Monitoren bei der Beurteilung der Detektionsperformanceanalyse setzt voraus, dass innerhalb dieses sehr kurzen Zeitfensters eine ausreichend große Summe an Arrhythmieepisoden auftreten. Aus diesem Grund wurden in den meisten hier zitierten „holter-based“ Studien Patientenkollektive mit erhöhter Inzidenz der gesuchten Herzrhythmusstörung untersucht (79; 38; 66; 20; 10; 65). Dies führt jedoch zu einer gewissen Realitätsverzerrung mit tendentiell eher höher ausfallenden Positiv-Prädiktiven Werten, als dies in Populationen mit niedriger- bzw. realistischer Inzidenz der gesuchten Herzrhythmusstörung der Fall wäre (61). Grund hierfür ist, dass in einer Patientenpopulation, in der viele reale Episoden

des gesuchten Typs auftreten, die Wahrscheinlichkeit einer Richtig-Positiv Detektion höher ist, als in einer Population in der die gesuchte Herzrhythmusstörung nur sehr selten auftritt (61). Betrachtet man nun die Patientenpopulationen, bei denen implantierbare Ereignisrekorder vornehmlich eingesetzt werden, so wird klar, dass die gesuchten Herzrhythmusstörungen dort eher seltene Ereignisse darstellen (z.B. VHF bei ESUS-Patienten) (68; 47; 97; 18; 80; 19). Eine Untersuchung der Detektionsperformance in Patientenpopulationen mit hoher Inzidenz der gesuchten Herzrhythmusstörung vermittelt somit kein realistisches Bild der Alltagsdetektionsperformance eines Ereignisrekorders.

Hinzu kommt, dass die Länge des Monitoringzeitraumes auch unmittelbaren Einfluss auf das Ausmaß und die Verteilung von Fehldetektionen haben könnte. So können zeitlich limitierte Monitoringzeiträume mit Erfassung aller Fehldetektionen innerhalb eines 24-48 stündigen Zeitfensters, im Gegensatz zu prolongierten Monitoringzeiträumen, eher eine Momentaufnahme anstelle einer repräsentativen kumulativen Bestandsaufnahme aller Fehldetektionsarten liefern. Auch ist anzunehmen, dass Fehldetektionen von Faktoren beeinflusst werden, welche sich im Verlauf von Tagen bis Monaten wesentlich verändern können, wie beispielsweise dem täglichen Aktivitätsmuster mit Generierung von Bewegungsartefakten (15; 11).

Eine Limitation sowohl des Reveal LINQs™ als auch anderer implantierbarer Ereignisrekorder stellt der Umstand dar, dass keinerlei Aufzeichnungen über im Vorfeld herausgefilterte Episoden geführt werden. Die zur Analyse bereitstehenden Episoden stellen somit eine Art Filterergebnis dar. Folglich kann keine direkte Messung der Effizienz eines Präventionsalgorithmus durchgeführt werden. Es kann jedoch angegeben werden, welche Art von Fehldetektionen in welcher Quantität trotz etablierter Präventionsalgorithmen weiterhin Episodenaufzeichnungen ausgelöst haben, womit indirekt Rückschlüsse auf Schwachstellen der Algorithmen gezogen werden können.

Letzlich können die hier im klinischen Alltag gesammelten Daten dabei helfen, bestehende Probleme bei der Arrhythmiedetektion zu identifizieren, um somit Lösungsgrundlagen für zukünftige Ereignisrekordergenerationen zu schaffen. Auch wenn ein alleinig auf manueller Episodenanalyse basierender Evaluationsansatz einige Limitationen aufweist, so liefert er doch im direkten Vergleich mit einem „holter-based“ Ansatz ein wesentlich realistischeres Bild der Performance eines implantierbaren Ereignisrekorders.

5.1.2 Detektionsperformanceanalyse

Da Bradyarrhythmien sowie Tachyarrhythmien (exklusive VHF), v.a. bei der Diagnostik von TLOC-Patienten, ein Primärziel bzw. die Detektion von VHF ein ausgewiesenes Ziel bei ESUS-Patienten darstellte, wird im Folgenden die Rolle der Detektionsperformances innerhalb der hierfür vorgesehenen Gruppen diskutiert. Es konnten in diesem

Zusammenhang keine signifikanten Unterschiede zwischen den Positiv-Prädiktiven Werten und den Fehldetektionsverteilungen zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

5.1.2.1 Detektionsperformance bei Asystolien

In dieser Arbeit konnte bei TLOC-Patienten ein kumulativer PPV von 28,88% sowie ein Mittelwert von 52,28% nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der PPV-Häufigkeitsverteilungen fällt eine Zweigipfeligkeit der PPV-Verteilungen auf, wobei zwar der größte Anteil mit 43,3% der Patienten ein optimales Detektionsergebnis von 100% aufwies, jedoch gleichzeitig bei 30% der Patienten lediglich ein PPV von 0% festgestellt werden konnte. Ein Performancelevel, bei dem durchschnittlich jede zweite Episode eine Fehldetektion darstellt, erscheint in Anbetracht der hohen an den Ereignisrekorder gestellten Ansprüche wenig zufriedenstellend. Undersensing stellt trotz fortschrittlicher Wahrnehmungsalgorithmen weiterhin das Hauptproblem für Fehldetektionen dar.

Vergleicht man den PPV-Mittelwert dieser Arbeit mit dem von Passman et al. erhobenen Wert von 46,6%, welcher ebenfalls in einer Population von TLOC-Patienten mit Reveal LINQ™ Ereignisrekordern ermittelt wurde, so zeigt sich, dass die Werte nahe beieinander liegen. Dies spricht für eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (70). Bezüglich anderer Ereignisrekorder konnten nur wenige Daten für einen Vergleich herangezogen werden. Bei den vorliegenden Daten zum Medtronic Reveal DX™ und XT™ von Furukawa et al., in einem review-based Ansatz in einer Population von Patienten mit Synkopen und Palpitationen (31), einer BioMonitor 2-AF™-Studie von Lacour et al. ebenfalls mit einem review-based Ansatz in einer gemischten Population mit einem Synkopen-Patientenanteil von 50% (48) und letztlich einer BioMonitor™-Studie von Lauschke et al. mit einem holter-based Ansatz in einer Population mit Synkopen- und Präsynkopen-Patienten (49), fallen die berechneten kumulativen PPV-Werte durchweg wesentlich niedriger aus, wobei jedoch aussagekräftigere Mittelwerte nicht berechnet wurden und anhand der vorliegenden Daten auch nachträglich nicht berechnet werden konnten. In Anbetracht der sehr limitierten Datenlage bezüglich der Detektionsperformance von Asystolie-Episoden fällt ein Vergleich mit anderen Ereignisrekordern somit schwer (siehe Abbildung 32: Asystolie-Detektionsperformance Studienvergleich).

Bei Analyse der Ursachen von Fehldetektionen wurde in dieser Arbeit, im Gegensatz zu anderen Arbeiten, eine Unterscheidung zwischen Undersensing und einem transienten Signalverlust mit anschließender Verstärkersättigung (Loss of Signal) durchgeführt. Es zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Fehldetektionen bei Asystolie-Episoden mit 95,3% auf ein konventionelles Undersensing (absolut oder relativ) zurückzuführen war. Lediglich 4,7% aller Fehldetektionen waren hingegen auf einen Loss of Signal zurückzuführen. Obgleich quantitativ nicht näher erfasst, stellte in dieser Arbeit ein Undersensing nach hochamplitudigen VES („Relatives Undersensing“) einen häufigen

Grund für Undersensing-Fehldetektionen sowohl bei Asystolie-Episoden als auch bei Bradykardie-Episoden dar.

In Zusammenschau der Ergebnisse kann somit festgestellt werden, dass die Asystolie-Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders bei TLOC-Patienten dieser Arbeit mit durchschnittlich 52,28% leider hinter den Erwartungen zurückbleibt und eine manuelle Episodendurchsicht auch weiterhin unverzichtbarer Bestandteil des Diagnoseprozesses bleiben wird. Durch regelmäßige Durchsicht der aufgezeichneten Episoden sollte versucht werden, Probleme mit Undersensing bei einzelnen Patienten frühzeitig zu erkennen, um ggf. zeitnah eine Umprogrammierung der Wahrnehmungsparameter zur Verhinderung von Undersensing vornehmen zu können.

In Anbetracht der Undersensing-Problematik wurde durch Passmann et al. ein neuer dualer Sensingmechanismus „True Rhythm™“ entwickelt, welcher laut den Autoren zu einer 47% Reduktion inadäquater Asystolie-Episoden und 95% Reduktion inadäquater Bradykardie-Episoden führt (70). Die in dieser Arbeit vorliegenden Daten beziehen sich auf Reveal LINQ™ Modelle, welche diesen Algorithmus noch nicht verwendeten. Zukünftige Studien werden Aufschluss darüber geben, ob die Undersensing-Belastung durch den genannten Algorithmus in der Praxis signifikant reduziert werden konnte.

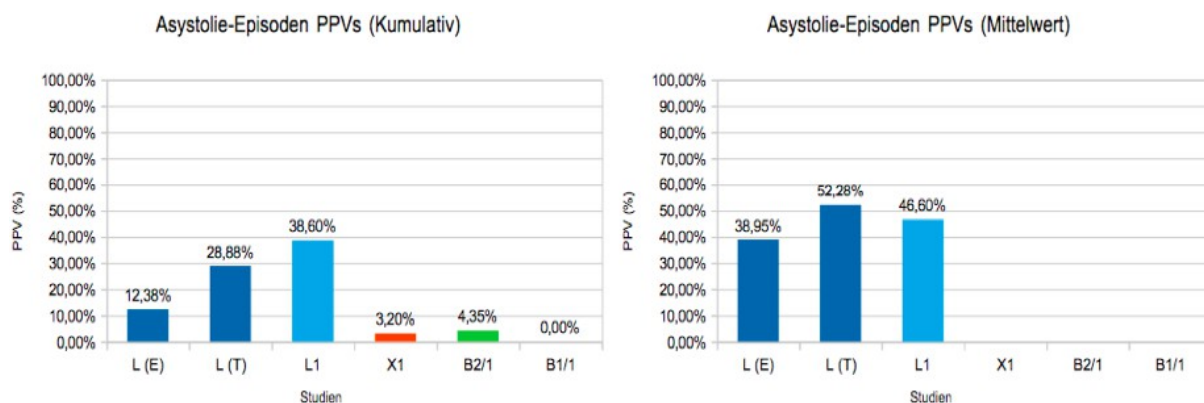


Abbildung 32: Asystolie-Detektionsperformance Studienvergleich. L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, L1: Passmann et al. (70), X1: Furukawa et al. (31), B2/1: Lacour et al. (48), B1/1: Lauschke et al. (49)

5.1.2.2 Detektionsperformance bei Bradykardien

Wie auch schon im Falle von Asystolie-Episoden stellt auch die Detektionsperformance von Ereignisrekordern bei Bradykardien ein bislang wenig untersuchtes Gebiet dar. Lediglich in einer Reveal LINQ™ Vergleichsstudie wurden auch PPV-Mittelwerte ermittelt. Allgemein stellte sich die Bradykardie-Detektionsperformance von TLOC-Patienten in

dieser Arbeit als unzureichend heraus. So wurde ein kumulativer PPV von lediglich 0,58% sowie ein Mittelwert von lediglich 7,75% ermittelt. Daran anknüpfend konnte in der Analyse der Häufigkeitsverteilungen bei 84,6% der Patienten ein PPV von 0% bzw. bei 92,3% der Patienten ein PPV unter 1% nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu Asystolien waren alle Bradykardien per se auf Undersensing zurückzuführen. Eine differenzierte Erklärung dieses Umstandes kann in Ermangelung einer quantitativen Differenzierung der verschiedenen Undersensingarten nicht gegeben werden. Bei orientierender Durchsicht der Fehldetektionen fiel jedoch auf, dass sowohl transiente Amplitudenreduktionen als auch ein relatives Undersensing nach hochamplitudigen Komplexen (v.a. VES) die Mehrzahl der Fehldetektionen auslöste. Besonders ein ventrikulärer Bigeminus mit regelmäßigen 2:1 Undersensing führte zur Auslösung vieler Bradykardie-Episoden.

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Passmann et al., welche ebenfalls an TLOC-Patienten mit einem Reveal LINQ™ erhoben wurden, konnte dort ein wesentlich besserer PPV-Mittelwert von 54,2% erzielt werden (70). Ein Vergleich mit anderen Ereignisrekordermodellen fällt wie auch schon im Hinblick auf Asystolien schwer, da generell keine PPV-Mittelwerte ermittelt wurden. Die kumulativen PPV-Werte der Vergleichsstudien von Reveal DX/XT™-Modellen sowie des BioMonitor 2-AFs™ fielen im Vergleich mit Werten von 69,9% bei Furukawa et al. (31) bzw. 93,03% bei Lacour et al. (48) deutlich besser aus. Beide Patientenpopulationen wiesen dabei einen Synkopen-Patientenanteil von mindestens 50% auf. Relativierend ist zu erwähnen, dass letztgenannte von Lacour et al. durchgeführte Studie an einer relativ kleinen Studienpopulation von 19 Patienten durchgeführt wurde. Das schlechteste Ergebnis konnte in einer von Lauschke et al. an einer prädominant aus Synkopen- und Präsynkopen-Patienten bestehenden Population mit einem BioMonitor™ festgestellt werden, in der alle Bradykardie-Episoden auf Fehldetektionen zurückzuführen waren (49) (siehe Abbildung 33: Bradykardie-Detektionsperformance Studienvergleich).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die Bradykardie-Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders in dieser Arbeit unerwartet schlecht ausfällt. Damit steht das Ergebnis in krassem Gegensatz zu der von Passmann et al. durchgeführten Vergleichsstudie, die wesentlich bessere Detektionsergebnisse aufwies (70). Über die Gründe, weshalb die Detektionsergebnisse dieser Arbeit sowohl im direkten Vergleich mit einer anderen Reveal LINQ™-Studie als auch im Vergleich mit anderen Ereignisrekordermodellen schlechter abschneiden, kann letztendlich nur spekuliert werden. Obgleich quantitativ nicht näher erfasst, konnte bei orientierender Durchsicht der aufgetretenen Undersensing-Fehldetektionen jedoch festgestellt werden, dass v.a. plötzliche R-Zackenamplitudenreduktionen sowie Undersensing nach hochamplitudigen Komplexen (v.a. VES) die Hauptprobleme darstellten. Somit erscheinen v.a. Patienten mit gehäuft auftretenden VES schlechte Detektionsergebnisse zu generieren.

Durch regelmäßige Episodendurchsicht mit Adaption der Wahrnehmungsparameter kann versucht werden, den genannten Problematiken zu begegnen, um somit die Fehldetektionen frühzeitig zu reduzieren.

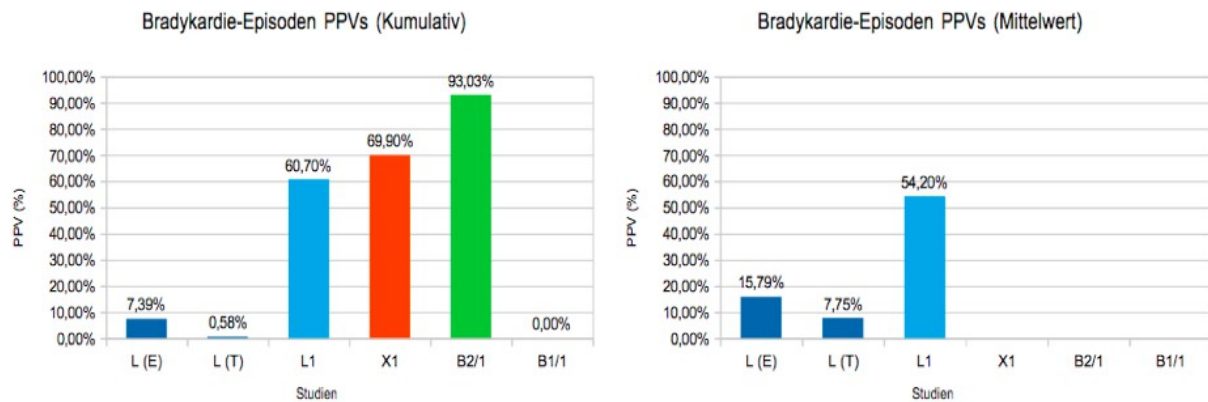


Abbildung 33: Bradykardie-Detektionsperformance Studienvergleich. L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, L1: Passmann et al. (70), X1: Furukawa et al. (31), B2/1: Lacour et al. (48), B1/1: Lauschke et al. (49)

5.1.2.3 Detektionsperformance bei Tachykardien

Bei Betrachtung der Tachykardie-Detektionsperformance von TLOC-Patienten zeigte sich mit einem kumulativen PPV von 41,77% sowie einem Mittelwert von 61,49% ein zufriedenstellendes Ergebnis. Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilungen konnte eine Zweigipfeligkeit der PPV-Mittelwerte festgestellt werden. So konnte bei 60,9% der Patienten ein sehr gutes PPV-Ergebnis von 100% nachgewiesen werden. Jedoch musste auch festgestellt werden, dass mehr als 1/3 der Patienten (34,8%) einen PPV von 0% aufwiesen. Die Ursachen der Fehldetektionen waren zu 59,24% auf Oversensing und zu 40,76% auf Artefakte zurückzuführen.

Wie auch schon bei Asystolien und Bradykardien wurden in allen Vergleichsstudien keine PPV-Mittelwerte erhoben, welche einen besseren Vergleich der Ergebnisse zugelassen hätten. Bei der Betrachtung der Vorgängermodelle, dem Medtronic Reveal DX™ und XT™, konnten kumulative PPV-Werte von 14,9% bei Furukawa et al. (31) bis hin zu 78,8% bei Volosin et al. (94) festgestellt werden. Anzumerken ist, dass die von Volosin et al. 2013 veröffentlichte Studie mit 330 Patienten und 1642 aufgezeichneten Tachykardie-Episoden deutlich größer ausfiel und im Gegensatz zu Furukawa et al. nur das aktuellere Reveal XT™-Modell untersuchte. Obgleich ein Vergleich mit der BioMonitor 2-AF™-Studie von Lacour et al. sowie der BioMonitor™ -Studie von Lauschke et al. wünschenswert gewesen wäre, so erscheint dies in Anbetracht der sehr geringen aufgezeichneten Tachykardie-Episodenzahl bei Lacour et al. von 9 Episoden bzw. der nicht näher bezifferten

Episodenzahl von Lauschke et al. als nicht zielführend (48; 49) (siehe Abbildung 34: Tachykardie-Detektionsperformance Studienvergleich).

Vergleicht man die Verteilung der Fehldetektionen dieser Arbeit mit der des Reveal XT™-Modells aus der Studie von Volosin et al, so fällt auf, dass dort die Artefakt-Belastung mit 81,9% deutlich höher ausfiel, als in dieser Arbeit bzw., dass es zu wesentlich weniger Oversensing-Fehldetektionen kam. Anzumerken sei hier jedoch, dass bei Volosin et al. mit 1642 Tachykardie-Episoden (94) eine deutlich größere Episodenzahl analysiert wurde, als dies mit 316 Episoden in dieser Arbeit der Fall war (siehe Abbildung 35: Tachykardie-Fehldetektionen Studienvergleich).

Abschließend ist festzustellen, dass die Detektionsperformance des Reveal LINQ™ Ereignisrekorders mit einem durchschnittlichen PPV von 61,49% ein zufriedenstellendes Ergebnis darstellt. Problemen mit Fehldetektionen durch Oversensing und Artefakten sollte durch regelmäßige manuelle Episodenanalyse mit einer frühzeitigen Adaption der Wahrnehmungsparameter begegnet werden. Da der Artefakt-Filteralgorithmus (sog. Noise-Rejection Algorithmus) weiterhin viele Fehldetektionen zulässt, sollte zudem eine Weiterentwicklung des Algorithmus' in zukünftigen Gerätegenerationen stattfinden, welche sich v.a. auch dem Problem hochamplitudiger sporadisch auftretender Artefakte widmet.

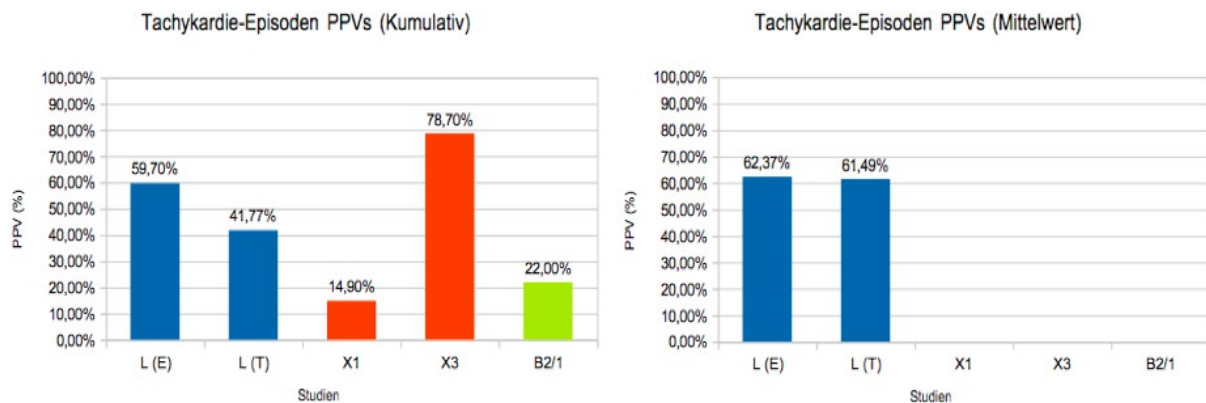


Abbildung 34: Tachykardie-Detektionsperformance Studienvergleich. L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, X1: Furukawa et al. (31), X3: Volosin et al. (94), B2/1: Lacour et al. (48)

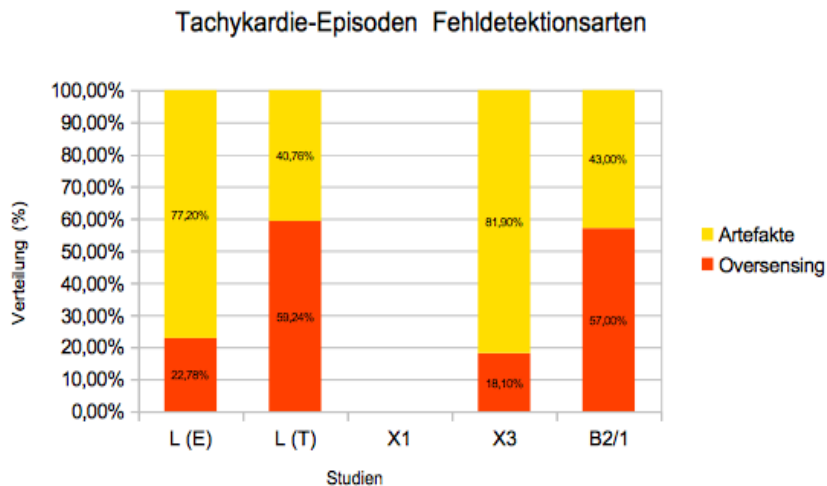


Abbildung 35: Tachykardie-Fehldetektionen Studienvergleich. L (E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, X1: Furukawa et al. (31), X3: Volosin et al. (94), B2/1: Lacour et al. (48)

5.1.2.4 Detektionsperformance bei Vorhofflimmern

In der Vergangenheit wurden mehrere Studien mit dem Ziel der Evaluation der VHF-Detektionsperformance mittels unterschiedlicher Ereignisrekorder durchgeführt. Die Studien unterschieden sich dabei neben ihrem Umfang häufig in Bezug auf das angewendete Evaluationsverfahren (Review-based vs. Holter-based) bzw. der damit verbundenen Monitoringdauer sowie in Bezug auf die Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen (v.a. im Hinblick auf die VHF-Inzidenzen). Alle genannten Faktoren stellen potentielle Einflussfaktoren der VHF-Detektionsperformance dar, weswegen die Interpretation der Studienergebnisse immer unter Berücksichtigung dieser Faktoren erfolgen sollte (61; 79).

Bei der Analyse der VHF-Detektionsergebnisse von ESUS-Patienten dieser Arbeit konnte mit einem kumulativen PPV von 28,8% sowie einem Mittelwert von knapp 70% (69,91%) insgesamt ein gutes Detektionsergebnis festgestellt werden. Betrachtet man die PPV-Häufigkeitsverteilungen so fällt auf, dass die Mehrheit von 63,6% der Patienten ein sehr gutes Detektionsergebnis von 100% aufweist, wohingegen jedoch bei einer nicht unerheblichen Zahl von knapp einem Viertel der Patienten (24,2%) ein PPV von 0% nachgewiesen werden konnte. Die Hauptursache für Fehldetektionen stellten Ektopien im Sinne von SVES und VES mit über 80% dar, gefolgt von Artefakten mit 13,62% und Oversensing mit 3,89%. Undersensing hingegen machte mit lediglich 1,95% nur einen geringen Anteil der Fehldetektionen aus. Es kann somit festgestellt werden, dass SVES und VES trotz etablierter Präventionsalgorithmen, wie dem P-Wellen Algorithmus (P-Sense™) sowie dem Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus, weiterhin das mit Abstand das größte Problem bei der VHF-Detektion darstellen.

Medtronic Reveal LINQ™-Studien

Vergleicht man die Ergebnisse dieser Arbeit mit der Reveal LINQ™ Vergleichsstudie von Mittal et al., welche neben einer TLOC-Patientenpopulation ebenfalls eine ESUS-Patientenpopulation untersuchte, so konnte dort ein mit 33% deutlich niedrigerer PPV-Mittelwert festgestellt werden. Darüber hinaus stellten Mittal et al. ein besseres PPV-Ergebnis bei TLOC-Patienten gegenüber ESUS-Patienten fest, was u.a. auf die höhere Inzidenz von VHF in der TLOC-Gruppe zurückgeführt wurde (61). In dieser Arbeit wurden die PPV-Werte von ESUS und TLOC-Patienten ebenfalls auf Unterschiede hin überprüft, wobei sich jedoch weder ein signifikanter Unterschied noch ein Trend feststellen ließen (p-Wert: 0,55). Betrachtet man die Ergebnisse von Maddox et al, welche ebenfalls eine ESUS-Patientenpopulation mit einem Reveal LINQ™ untersuchten, so stellt sich dort ein kumulativer PPV von 16% dar, wobei ein Mittelwert leider nicht berechnet wurde (67). Vergleicht man nun die bisher vorgestellten Ergebnisse von Reveal LINQ™ Studien aus ESUS-Populationen mit den Ergebnissen von Sanders et al., welche eine Patientenpopulation mit erhöhter VHF-Inzidenz mittels eines holter-based Ansatzes untersuchten, so lässt sich feststellen, dass hier mit einem kumulativen PPV von 74,8% und einem Mittelwert von 90,4% die besten Detektionsergebnisse nachgewiesen werden konnten (79).

Schlussendlich konnten in dieser Arbeit somit bei ESUS-Patienten im Vergleich zu anderen Reveal LINQ™-Studien mit ESUS-Patienten bessere Ergebnisse festgestellt werden, welche lediglich von Studienpopulationen mit erhöhter VHF-Inzidenz wie der von Sanders et al. übertroffen wurden (79).

Beim Vergleich der Fehldetektionsartenverteilung fällt auf, dass auch in der ESUS-Studie von Maddox et al. die überwiegende Mehrheit der Fehldetektionen mit 62% auf SVES zurückzuführen war (67). Auch die Anteile von Artefakt- und Undersensing-Fehldetektionen unterschieden sich nicht stark voneinander. Jedoch konnten bei Maddox et al. im Gegensatz zu dieser Arbeit deutlich mehr Oversensing-Fehldetektionen beobachtet werden. Die Ursache für diesen Umstand bleibt jedoch unklar (67).

Medtronic Reveal DX™ und XT™-Studien

Im Vergleich zum Vorgängermodell, dem Reveal XT™, zeigte sich bei Hindricks et al. in einer mittels parallelen Holter-Monitorings validierten Studienpopulation mit einer hohen VHF-Inzidenz von 92,3%, dass die erhobenen PPV-Werte mit einem kumulativen PPV von 38,8% und einem Mittelwert von 73,6% über den PPV-Werten der meisten anderen review-based Reveal LINQ™ Studien lagen (38). Vergleicht man die Studie von Hindricks et al. jedoch mit der Studie von Sanders et al., welche eine Studienpopulation mit ähnlich hoher VHF-Inzidenz von 83,4% untersuchte, so fallen die PPV-Werte von Sanders et al. deutlich besser aus (79).

In einer anderen den Reveal DX™ und XT™ betreffenden Studie von Furukawa et al. konnte in einer vornehmlich aus Patienten mit (Prä)-Synkopen und Palpitationen bestehenden Studienpopulation ein kumulativer PPV von 45% festgestellt werden, wobei jedoch kein Mittelwert berechnet wurde (31). Auch hier rangiert der erhobene PPV-Mittelwert unterhalb der Vergleichsstudie von Sanders et al. (79).

Biotronik BioMonitor 2-AF™ und BioMonitor™- Studien

Alle vorliegenden BioMonitor 2-AF™ - und BioMonitor™-Studien wurden mit Ausnahme der BioMonitor 2-AF™-Studie von Lacour et al. (48) in einem holter-based Ansatz mittels parallelen Holter-Monitorings und an Studienpopulationen mit unterschiedlicher Inzidenz von VHF durchgeführt. Während bei einigen Studien der Anteil an Patienten mit vorab bekannten VHF angegeben wurde, war dies leider nicht bei allen Studien der Fall. Limitierend kommt hinzu, dass keinerlei Studien zum BioMonitor 2-AF™ gefunden werden konnten, bei denen ein PPV-Mittelwert ermittelt wurde bzw. Daten verfügbar waren, die eine nachträgliche Ermittlung möglich gemacht hätten. Des Weiteren bestand bei den hier untersuchten BioMonitor 2-AF™-Studien eine VHF-Mindestepisodenlänge von 6 Minuten, wohingegen bei den meisten anderen Studien eine Mindestepisodenlänge von 2 Minuten gefordert wurde. Bezüglich der PPV-Mittelwerte existieren lediglich Daten des Vorgängermodells BioMonitor™.

Zunächst bezugnehmend auf BioMonitor 2-AF™-Studien ist festzustellen, dass nach bestem Wissen lediglich zwei Studien existieren, welche eine Ermittlung von PPVs ermöglichen. Die von Lacour et al. durchgeführte Studie ist mit einer Gruppengröße von 19 Patienten relativ klein und wurde an einer gemischten Studienpopulation durchgeführt. Durch nachträgliche manuelle Episodenzählung konnte hier ein kumulativer PPV von 0,5% ermittelt werden (48). Im deutlichem Gegensatz hierzu steht eine von Nölker et al. an 90 Patienten durchgeführte Studie, welche an einer Studienpopulation mit 48%-igen Anteil von Patienten unter VHF-Monitoring durchgeführt wurde. Hierbei konnte ein kumulativer PPV von 73% ermittelt werden (66). Ein Mittelwert wurde bzw. konnte in keiner der beiden Studien ermittelt werden.

In den Studien mit Untersuchung des BioMonitors™, dem Vorgängermodell des BioMonitor 2-AF™, konnten Lauschke et al. bei 77 Patienten einer gemischten Studienpopulation mit einer VHF-Inzidenz von 30%, einen kumulativen PPV von 59% feststellen (49). Dem gegenüber zeigte sich in der von Ciconte et al. an 63 Patienten mit bekannten VHF durchgeführten Studie ein höherer kumulativer PPV von 78,4% mit einem Mittelwert von 76,3% (20). In einer seitens der Firma Biotronik™ durchgeführten Studie an 50 Patienten mit Verdacht auf oder bereits bestätigtem paroxysmalem VHF konnte ein vergleichbarer PPV-Mittelwert von 73,7% ermittelt werden (10).

Betrachtet man die Zusammensetzung der Fehldetektionen beim BioMonitor 2-AF™ sowie BioMonitor™ so stellt man fest, dass SVES in den BioMonitor 2-AF™-Studien von Lacour

et al. sowie Nölker et al. eine häufige bzw. bei Nölker et al. gar die einzige Fehldetektionsart darstellten (48; 66). Auch in der BioMonitor™-Studie von Ciconte et al. stellten SVES die häufigste Fehldetektionsursache dar (20).

In Zusammenschau der Ergebnisse des BioMonitor 2-AF™ fällt auf, dass die vorliegenden Studienergebnisse unterschiedlich ausfallen. Aufgrund der geringen Patientenzahl bei Lacour et al. sollte dieses Ergebnis jedoch eher kritisch bewertet werden (48), zumal die Ergebnisse von Nölker et al. in krassem Gegensatz dazu stehen (66). Nimmt man die Ergebnisse von Nölker et al. mit einem kumulativen PPV von 73% als Vergleichsgrundlage, so liegt dieser in einem Bereich, der mit der Reveal LINQ™-Studie von Sanders et al. mit einem kumulativen PPV von 74,8% durchaus vergleichbar ist (79; 66).

Bei den BioMonitor™-Studien lassen sich PPV-Mittelwerte zwischen 73,7% in der von Biotronik durchgeführten Studie (10) bzw. bis 76,3% in der Studie von Ciconte et al. feststellen (20). Vergleicht man beide Studien aufgrund der Ähnlichkeit im Studiendesign sowie der VHF-Inzidenzen mit der Studie von Sanders et al., so stellt man fest, dass der Reveal LINQ™ deutlich bessere Detektionsergebnisse liefert (79).

Bezüglich der Fehldetektionen konnten SVES als Hauptverursacher für Fehldetektionen bei beiden BioMonitor-Generationen identifiziert werden. Dies deckt sich wiederum mit den Ergebnissen des Reveal LINQs™ in dieser Arbeit.

SJM Confirm DM 2102™ - Studie

Im Gegensatz zu den anderen hier erwähnten Ereignisrekorden existieren nur sehr spärliche Daten über die Detektionsperformance des SJM Confirm DM 2102™ in Form einer Studie, welche von Nölker et al. im Jahr 2016 veröffentlicht wurde. Damals wurden 79 Patienten mit einem SJM Confirm DM 2102™ und parallelen Holtermonitorings untersucht. Die Studienpopulation bestand dabei aus Patienten mit Verdacht auf oder bereits bestätigtem paroxysmalem VHF. Der hierbei festgestellte kumulative PPV von 64% sowie der Mittelwert von 60,7% liegen unterhalb der Werte, welche von vergleichbaren Studien des Reveal LINQs™ (79), BioMonitor 2-AFs™ (66) und BioMonitors™ (20) bekannt sind (65). Obgleich ein direkter Leistungsvergleich aufgrund eingangs erwähnter Faktoren schwierig ist, muss jedoch festgestellt werden, dass die PPV-Mittelwerte des SJM Confirm DM 2102™ auch im Vergleich mit einer Population mit niedriger VHF-Inzidenz, wie sie z.B. bei ESUS-Patienten in dieser Arbeit vorlag, schlechter abschneiden. Bei Betrachtung der Fehldetektionen zeigt sich, dass die überwiegende Mehrheit auf eine Sinusarrhythmie zurückzuführen war und lediglich ein geringer Prozentsatz von 5,2% auf SVES. Damit steht das Ergebnis in deutlichem Gegensatz zu allen anderen Studien, in denen Sinusarrhythmien ein eher seltenes Phänomen darstellten (65).

Fazit

Insgesamt lässt sich bei ESUS-Patienten dieser Arbeit ein gutes PPV-Detektionsergebnis feststellen, welches im Vergleich zu den anderen Reveal LINQ™-Vergleichsstudien von Mittal et al. (61) sowie Maddox et al. (67), welche ebenfalls ESUS-Populationen untersuchten, deutlich besser ausfällt. Trotz mehrheitlich optimaler Detektionsergebnisse kommt es aber weiterhin bei knapp einem Viertel der Patienten zu einem Totalversagen des Detektionsalgorithmus. Gründe hierfür stellen v.a. Ektopien im Sinne von SVES und VES mit irregulären Kopplungsintervallen dar, welche trotz des etablierten P-Wellen Algorithmus' (P-Sense™) sowie des Ektopie-Zurückweisungs Algorithmus' nicht optimal herausgefiltert werden.

Im Vergleich zu anderen Reveal LINQ™-Studien von Populationen mit höheren VHF-Inzidenzen wie der von Sanders et al. (79) sowie Populationen mit strengeren VHF-Empfindlichkeitseinstellungen und längeren VHF-Mindestepisodenlängen wie im Falle der TLOC-Population von Mittal et al. (67), fallen die Detektionsergebnisse bei ESUS-Patienten zwar niedriger aus, jedoch sei hier relativierend anzumerken, dass es sich bei erstgenannten Populationen auch nicht um die für ein VHF-Screening primär vorgesehenen Studienpopulationen handelt.

In Bezug auf den BioMonitor 2-AF™ sowie BioMonitor™ kann festgestellt werden, dass sich die kumulativen PPV-Werte und sofern vorhanden auch die PPV-Mittelwerte zumeist besser präsentierten als die Werte des Reveal LINQs™ bei ESUS-Patienten (66; 49; 20). Vergleicht man jedoch Gleiches mit Gleichem und nimmt die Studie von Sanders et al. mit hoher VHF-Inzidenz als Grundlage, so übertrifft der Reveal LINQ™ die Ergebnisse des BioMonitor 2-AFs™ sowie BioMonitors™. Selbiges gilt für den SJM Confirm DM 2102™, dessen Performance jedoch schon bereits im Vergleich mit der in dieser Arbeit untersuchten ESUS-Population schlechter abschneidet (siehe Abbildung 36: VHF-Detektionsperformance Studienvergleich).

Bezüglich der Fehldetektionsverteilungen ist festzustellen, dass SVES und VES trotz etablierter Präventionsalgorithmen ereignisrekorderübergreifend die häufigste Fehldetektionsart bei VHF-Episoden darstellten. Lediglich beim SJM Confirm DM 2102™ konnte dieser Umstand nicht bestätigt werden (siehe Abbildung 37: VHF-Fehldetektionen Studienvergleich).

Ein Ziel zukünftiger Ereignisrekordergenerationen sollte somit darin bestehen, die Algorithmen zur Detektion von SVES und VES weiter zu optimieren. Über die Gründe, warum der P-Wellen-Algorithmus des Reveal LINQs™ häufig keine optimalen Ergebnisse lieferte, kann letztlich nur spekuliert werden. Bei der manuellen Episodenanalyse fiel jedoch auf, dass eine isoelektrische Linie zwischen konsekutiven Kammerkomplexen in den seltensten Fällen vorhanden war, da diese zumeist durch niederamplitudige Potentialschwankungen (Noise) unterbrochen wurde. Möglicherweise liegt hierin die Ursache, dass der auf die Erkennung der P-Wellenmorphologie spezialisierte Algorithmus

keine optimalen Ergebnisse lieferte. In Zukunft sollte daher danach gestrebt werden, diese niederamplitudigen Signalschwankungen bestmöglich zu eliminieren, um die P-Wellen besser abgrenzen zu können. Möglicherweise könnte eine separate Referenzelektrode in der umgebenden Pektoralismuskulatur, welche die Myopotentiale in direkter Nachbarschaft des Ereignisrekorders ableitet, dabei helfen, durch Subtraktion beider Aufzeichnungen kardiale Signale besser hervorzuheben. Bei allen potentiell zur Verbesserung der Detektionsergebnisse etablierten Maßnahmen sollte stets eine kritische Kosten-Nutzen Abwägung von Präventionsalgorithmen gegenüber des angestrebten Sensitivitäts-levels erfolgen.

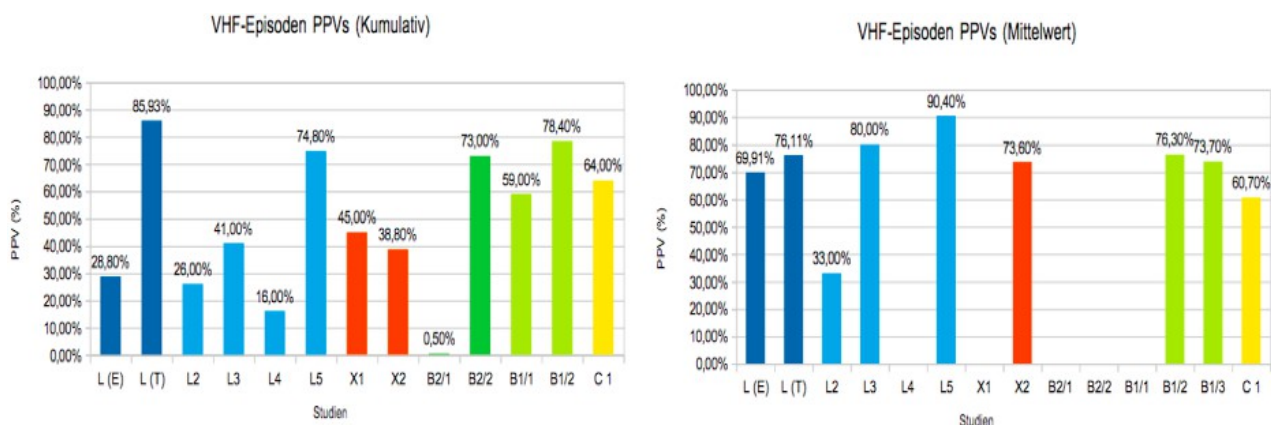


Abbildung 36: VHF-Detektionsperformance Studienvergleich. L(E): ESUS-Patienten, L(T): TLOC-Patienten, L2: Mittal et al. (ESUS) (61), L3: Mittal et al. (TLOC) (61), L4: Maddox et al. (67), L5: Sanders et al. (79), X1: Furukawa et al. (31), X2: Hindricks et al. (38), B2/1: Lacour et al. (48), B2/2: Nölker et al. (66), B1/1: Lauschke et al. (49), B1/2: Ciconte et al. (20), B1/3: Biotronik™ (10), C1: Nölker et al. (65)

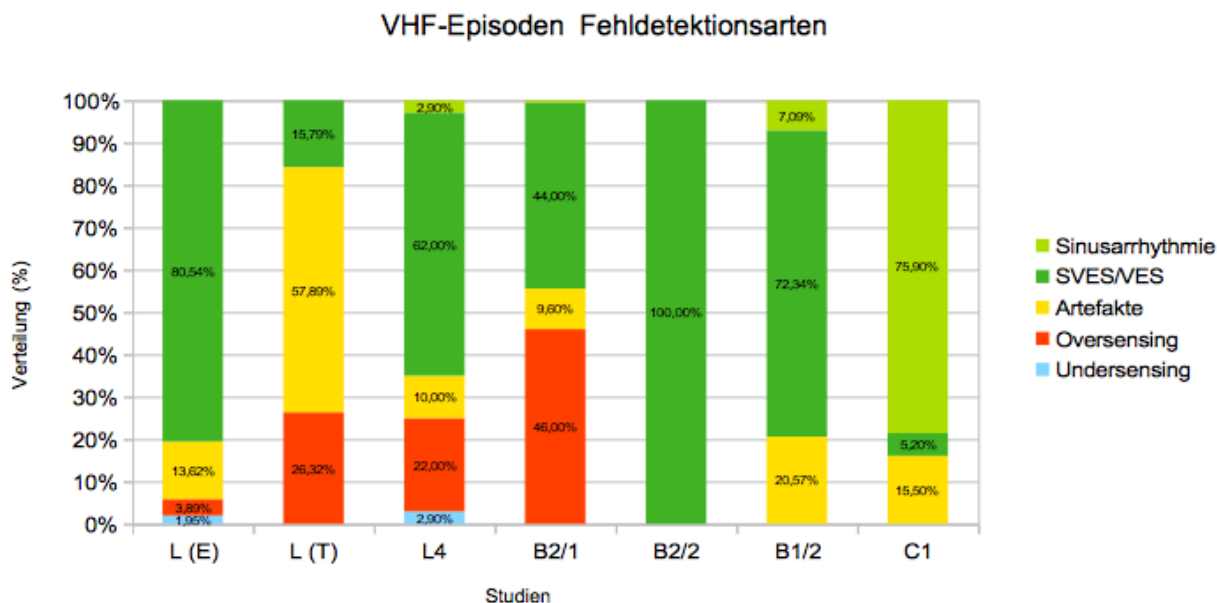


Abbildung 37: VHF-Fehldetektionen Studienvergleich. L(E): ESUS-Patienten, L(T): TLOC-Patienten, L4: Maddox et al. (67), B2/1: Lacour et al. (92), B2/2: Nölker et al. (66), B1/2: Ciconte et al. (20), C1: Nölker et al. (65)

5.2 Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnosestellung und Anteil therapeutischer Konsequenzen

5.2.1 TLOC-Patienten

In der Vergangenheit wurden mehrere Studien mit dem Ziel der Ermittlung einer diagnostischen Erfolgsquote durch implantierbare Ereignisrekorder bei TLOC-Patienten bzw. Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie durchgeführt. Nach wie vor stellt dabei die Symptom-Rhythmus Korrelation in der Synkopendiagnostik den Goldstandard dar (91). Bei der Symptom-Rhythmus Korrelation wird danach gestrebt, das EKG während der Synkope zu dokumentieren. Dabei stellt jedoch nicht nur der Nachweis bzw. die Art der aufgezeichneten Arrhythmie, sondern auch deren Abwesenheit ein Diagnostikum dar. Aus diesem Grund ist eine zeitliche Dokumentation des genauen Zeitpunktes der Synkope erstrebenswert. Beim Reveal LINQ™ Ereignisrekorder ist dies beispielsweise durch die manuelle Betätigung der Aufzeichnungsfunktionstaste möglich, welche in der Folge den Herzrhythmus für die Zeitspanne von ein paar Minuten vor bis nach der Aktivierung aufzeichnet (55). Auch eine manuelle Notiz des genauen Synkopenzeitpunktes und der spätere Abgleich mit dem Episodenspeicher könnte in der Theorie eine Symptom-Rhythmus Korrelation herstellen.

Obgleich die manuelle Aktivierungsfunktion den Patienten dieser Arbeit erklärt und nahegelegt wurde, so wurde leider nur wenig und unzureichend Gebrauch von dieser Funktion gemacht. Insgesamt wurde die Aktivierungsfunktion nur 28 Mal ausgelöst. 27 Mal fand dies bei Patienten der TLOC-Gruppe statt, wobei jedoch nur 5 Patienten der TLOC-Gruppe diese Funktion überhaupt nutzten. Lediglich bei einem Patienten der TLOC-Gruppe konnte in 4 von 8 manuell aufgezeichneten Symptom-Episoden eine Arrhythmie festgestellt werden. Auch schriftliche Dokumentationen von synkopalen Ereignissen mit genauen Zeitangaben für einen späteren Abgleich mit dem Episodenspeicher standen leider nicht zur Verfügung. Da somit keine Symptom-Rhythmus Korrelation möglich war, konnten lediglich Arrhythmien als Diagnostikum gewertet werden, welche für sich genommen, d.h. auch in Abwesenheit einer Synkope, als diagnostisch relevant gelten. Zu diesen Arrhythmien zählen Asystolien ≥ 3 Sekunden, AV-Blöcke II°-Typ Mobitz und III°, schnelle anhaltende supraventrikuläre Tachykardien ($\geq 160/\text{min}$ für > 32 Schläge) oder ventrikuläre Tachykardien.

Die zum Vergleich herangezogenen Studien unterscheiden sich teilweise erheblich im Umfang ihrer Definitionen von diagnostisch relevanten Ereignissen. Genaue Angaben zu den Definitionen von diagnostisch relevanten Ereignissen waren nicht für alle Studien aufgeführt.

5.2.1.1 Diagnostische Erfolgsquote

Vergleicht man die diagnostische Erfolgsquote von TLOC-Patienten dieser Arbeit mit der anderer ILR-Studien, so zeigte sich, dass die hier ermittelte diagnostische Erfolgsquote mit 35,6% mit den aus der Literatur erhobenen Erfolgsquoten vergleichbar und etwa im Mittelfeld anzusiedeln ist. So konnten in den hierfür zum Vergleich herangezogenen ILR-Studien diagnostische Erfolgsquoten zwischen 26% bei Paruchuri et al. (69) bis hin zu 52% bei Krahn et al. (46) nachgewiesen werden (16; 28; 29; 72; 22; 58; 63). Wird die Studie von Moya et al. hinzugezählt, bei der Patienten mit Schenkelblock und mindestens einer Synkope innerhalb der letzten 6 Monate und negativer initialer Diagnostik mit einem ILR untersucht wurden, so ergäbe sich hier gar eine diagnostische Erfolgsquote von 56,16% (63). Der Anteil aufgezeichneter signifikanter Arrhythmien variierte in den vorliegenden Studien zwischen 11,56% bei Farewell et al. (28) bis 52% bei Krahn et al. (46) (16; 29; 22; 58; 63; 69).

Gegenüber der ILR-Diagnostik schnitten konventionelle Work-ups hingegen durchgehend deutlich schlechter ab mit diagnostischen Erfolgsquoten zwischen 4% bei Farewell et al. (28) bis maximal 20% bei Krahn et al. (46), wobei die restlichen Studien Erfolgsquoten von unter 11% aufwiesen (29; 72; 22). Die Tatsache, dass in dieser Arbeit lediglich die Dokumentation von Asystolien von mindestens 3 Sekunden Dauer jeglicher Genese gewertet wurden lässt vermuten, dass die hier erhobene diagnostische Erfolgsquote bei suffizienter Nutzung der manuellen Aktivierungsfunktion wahrscheinlich noch deutlich höher ausgefallen wäre.

5.2.1.2 Zeit bis zur Diagnosestellung

Die Diagnosestellung bei Patienten dieser Arbeit erfolgte durchschnittlich nach einer Zeitspanne von 114 Tagen bei einer jedoch ausgeprägten Standardabweichung von $\pm 151,84$ Tagen. Im Median konnte eine Zeitspanne von 39 Tagen nachgewiesen werden. Andere ILR-Vergleichsstudien von Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie zeigten Zeitspannen bis zur Diagnosestellung zwischen 71 Tagen (Median) bei Paruchuri et al. (69) bis hin zu 180 Tagen (Median) bei Da Costa et al. (22). Krahn et al. kamen in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 auf eine mediane Zeitspanne von 93 Tagen (Durchschnitt: 117 ± 106 Tage) (46). Leider sind nicht für alle Studien Zeitangaben verfügbar, wie im Falle der EaSyAs-Studie von Farewell et al. (28; 29), bei der lediglich Kaplan-Meier Grafiken aufgeführt waren oder der FRESH-Studie von Podoleanu et al. (72), bei der gänzlich keine Zeitspannen erhoben wurden.

Es ist festzustellen, dass die in dieser Arbeit ermittelte mediane Zeitspanne zwar kürzer ausfällt als bei den Vergleichsstudien, es jedoch wie anhand des Mittelwertes mit seiner Standardabweichung ersichtlich, zu einer ausgeprägten Streuung der Diagnosezeitpunkte bei den einzelnen Patienten kam. In Zusammenschau der Zeitspannen bis zur

Diagnosestellung lässt sich folgern, dass selbst im günstigsten Fall die mediane Zeitspanne bis zur Diagnosestellung bei 39 Tagen liegt. Die in der konventionellen Synkopendiagnostik häufig eingesetzten Holter-EKGs erscheinen in Anbetracht ihrer relativ kurzen Monitoringdauer von maximal 7 Tagen (62; 16; 88) somit als ungeeignete Monitoringstrategie. Holter-EKGs werden gemäß den ESC Leitlinien zur Diagnose und Management von Synkopen aus dem Jahr 2018 bei Patienten empfohlen, bei denen es zu häufigen Synkopen-Rezidiven bzw. erwartungsgemäß zu einem Rezidiv innerhalb einer Woche kommt (16). In Vergleichsstudien bei Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie und Holter-Monitorings zeigten sich in Anbetracht der kurzen Monitoringdauern deutlich niedrigere diagnostische Erfolgsquoten zwischen 6% (81) und 12% (58). Eine weitere, im Vergleich zu Holter-Monitorings, langzeitauglichere Monitoringstrategie stellen externe Ereignisrekorder (ELRs) dar, welche eine Monitoringdauer von 4 bis maximal 6 Wochen aufweisen (62; 16; 88). ELRs werden gemäß den ESC Leitlinien zur Diagnose und Management von Synkopen aus dem Jahr 2018 bei Patienten empfohlen, bei denen Synkopen-Rezidive erwartungsgemäß innerhalb von 4 Wochen auftreten (16). Aufgrund der extern angebrachten Elektroden und der damit einhergehenden Belastung ist jedoch die Patientencompliance, insbesondere bei Patienten mit nicht-regelmäßig wiederkehrenden Symptomen bei längeren Monitoringdauern, deutlich eingeschränkt (88). ELRs spielen somit vor allem bei Patienten eine Rolle, bei denen ein Synkopen-Rezidiv innerhalb von 4 Wochen zu erwarten ist und die aufgrund der eingeschränkten Alltagstauglichkeit ein hohes Maß an Motivation besitzen (16; 88; 62). Vorausgesetzt diese Kriterien werden erfüllt, liegen die diagnostischen Erfolgsquoten von ELRs bei gleichem Monitoringzeitraum innerhalb derer von ILRs mit Werten zwischen 17,4% (51) bis 56% (84).

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit, wie auch in den anderen Vergleichsstudien gezeigt werden, dass die zur Diagnose notwendige Zeitspanne die Monitoringdauern der meisten konventionellen Monitoringdevices übertrifft. Betrachtet man die Kaplan-Meier Kurve so wird deutlich, dass die Zahl der Diagnosestellungen mit der Zeit zwar abnimmt, jedoch auch nach mehreren Monaten noch Asystolien detektiert werden, welche lediglich durch einen ILR hätten detektiert werden können (siehe Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der Asystolie-Diagnosezeitpunkte). Eine prolongierte Monitoringdauer von mehreren Monaten durch ILRs zur Erfassung des Großteils aller Asystolie-Ereignisse erscheint somit unverzichtbar.

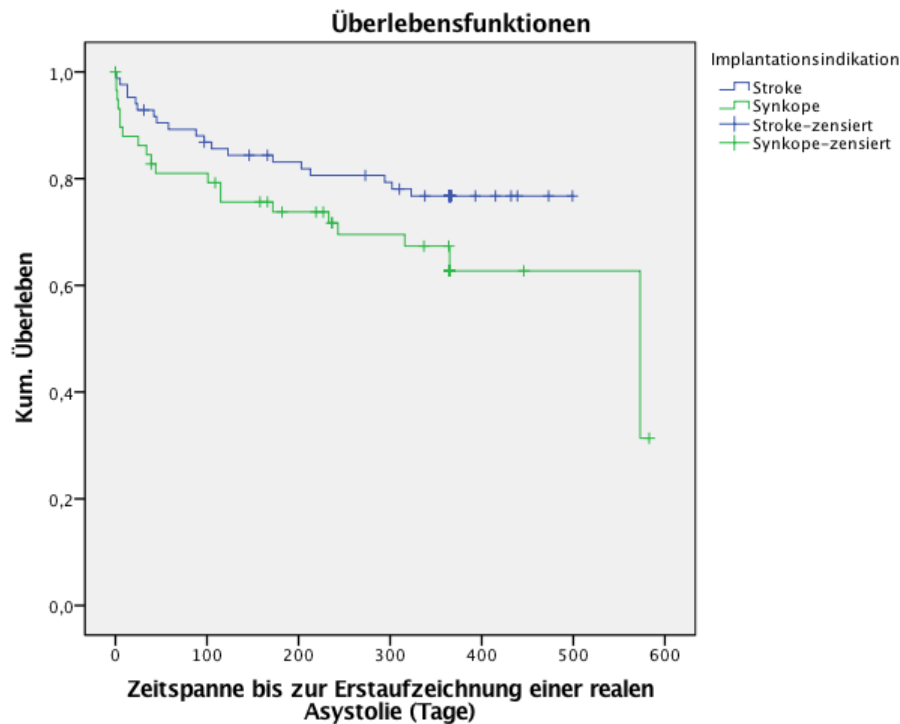


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der Asystolie-Diagnosezeitpunkte

5.2.1.3 Therapeutische Konsequenzen

Neben der diagnostischen Erfolgsquote erscheinen auch die daraus erwachsenden therapeutischen Konsequenzen als wichtiges Maß für die diagnostische Wertigkeit eines implantierbaren Ereignisrekorders. Bei Betrachtung der Vergleichsstudien konnte festgestellt werden, dass in allen Studien Bradyarrhythmien die mit Abstand größte Gruppe an signifikanten Arrhythmien, mit einem Anteil zwischen 54,55% bei Podoleanu et al (72) bis hin zu 100% bei Krahn et al. (46), darstellten. Von diesen Bradyarrhythmien waren die meisten auf paroxysmale höhergradige AV-Blockierungen oder ein Sick-Sinus-Syndrome zurückzuführen (16; 28; 29; 22; 46; 63; 69). Aus diesem Grund spielen Schrittmacherimplantationen im Vergleich zu anderen therapeutischen Konsequenzen eine übergeordnete Rolle. In dieser Arbeit wurde dahingehend im Speziellen die Häufigkeit an Schrittmacherimplantationen nach erfolgter Diagnosestellung untersucht.

Bei TLOC-Patienten in dieser Arbeit wurde bezogen auf die Gesamtgruppengröße bei 16,9% bzw. bezogen auf die Patienten mit der Diagnose Asystolie bei 47,62% ein Herzschrittmacher implantiert. Im Vergleich mit anderen Studien zeigte sich, dass bezogen auf die Gesamtgruppengröße zwischen 9,71% bei Farewell et al. (28) und 52% bei Krahn et al. (46) bzw. bezogen auf die Patienten mit ILR-Diagnose zwischen 29,41% (28) und 100% (46) einen Herzschrittmacher erhielten (28; 46; 72; 63).

Eine Erklärung dafür, warum nicht alle Patienten mit Nachweis einer Asystolie einen

Schrittmacher erhielten, ist u.a. auf die Tolerierung etwas längerer Asystoliedauern bei Patienten mit präautomatischen Pausen zurückzuführen.

Die Effektivität einer Schrittmachertherapie in Bezug auf die Prävention von Folgeereignissen bei Patienten mit rezidivierenden, auf Bradyarrhythmien zurückzuführenden Synkopen, konnte in der Vergangenheit im Rahmen zweier Studien belegt werden.

Im Rahmen der ISSUE-2 Studie wurde gezielt der Einfluss von auf ILR-Diagnosen basierenden spezifischen Therapien gegenüber Patienten einer Gruppe ohne spezifische Therapien, auf die Rekurrenzrate von rezidivierenden Synkopen vermeintlich vasovagaler Genese untersucht. Von 103 Patienten mit einer ILR-Diagnose erhielten 53 Patienten eine spezifische Therapie gegenüber 50 Patienten ohne spezifische Therapie. Von 53 Patienten mit spezifischer Therapie erhielt die Mehrheit von 47 Patienten einen Herzschrittmacher. Während die Rekurrenzrate bei Patienten mit spezifischer, zumeist auf Schrittmachern basierender Therapie innerhalb eines Jahres bei 10% lag, zeigte sich bei Patienten ohne spezifische Therapie eine Rekurrenzrate von 41%. Bei isolierter Betrachtung der Patienten mit Herzschrittmachern konnte lediglich eine Rekurrenzrate von 5% festgestellt werden (12; 88).

In der ISSUE-3-Studie wurde wie schon in der ISSUE-2-Studie die Effektivität einer Schrittmachertherapie auf die Prävention einer Rekurrenz von Synkopen bei Patienten mit vermeintlich vasovagal bedingten Synkopen und Asystolien gegenüber einer nicht therapierten Gruppe untersucht. Von den Patienten mit der Diagnose einer vasovagalen Synkope mit Asystolien erhielten 60 Patienten einen Herzschrittmacher und 86 Patienten blieben unversorgt. Der Beobachtungszeitraum betrug 24 Monate bzw. die Zeit bis zur ersten Synkopen-Rekurrenz. Schlussendlich konnte eine Synkopen-Rekurrenz bei 17% der schrittmacherstimulierten Gruppe gegenüber 46% der unstimulierten Gruppe festgestellt werden. Bei Patienten mit Schrittmacherstimulation konnte somit eine Risikoreduktion um 57% erreicht werden (90).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass fast die Hälfte der TLOC-Patienten dieser Arbeit mit Asystolie-Diagnose einen Herzschrittmacher erhielt. Gemäß der ISSUE-2 und ISSUE-3 Studie stellen Herzschrittmacher ein effektives Mittel zur Prävention von Folgeereignissen bei dieser Patientengruppe dar.

5.2.2 ESUS-Patienten

5.2.2.1 Diagnostische Erfolgsquote

Im direkten Vergleich der in dieser Arbeit ermittelten diagnostischen Erfolgsquote von 31% mit den diagnostischen Erfolgsquoten anderer ILR-Studien bei ESUS-Patienten lässt sich feststellen, dass diese im oberen Drittel angesiedelt ist. In den zum Vergleich herangezogenen Studien konnten diagnostische Erfolgsquoten zwischen 12,4% bei Sanna

et al. (80) bis hin zu 33,7% bei Rojo-Martinez E et al. (78) festgestellt werden (19; 77; 21; 27).

Im Vergleich mit anderen zeitlich limitierten Monitoringmethoden zeigten ILR-Studien darüber hinaus teils erheblich höhere diagnostische Erfolgsquoten. So verglichen Sanna et al. im Rahmen der CRYSTAL-AF-Studie die diagnostische Erfolgsquote eines ILRs (Reveal XT™) gegenüber einer konventionellen Diagnostik mit geplanten und ungeplanten Einbestellungen zu Kontroll-EKGs. Innerhalb eines Überwachungszeitraumes von 6 Monaten konnte bei 8,9% der ILR-Patienten gegenüber 1,4% der Patienten mit sporadischen Kontroll-EKGs ein VHF nachgewiesen werden. Die Unterschiede in den Erfolgsquoten wurden bei einer Verlängerung des Monitoringzeitraumes auf 12 Monate noch deutlicher mit 12,4% in der ILR-Gruppe bzw. 2% in der Gruppe mit sporadischen Kontroll-EKGs (80). In einer Studie von Bell et Kapral aus dem Jahr 2000 wurden 7 Studien retrospektiv in Hinblick auf die diagnostische Erfolgsquote von 24h-Holter-EKGs bei Patienten mit embolischen Schlaganfällen ausgewertet. Dabei konnten diagnostische Erfolgsquoten von 1 bis 5% bei den Patienten festgestellt werden (8). Auch bei Gladstone et al. konnten 2014 im Rahmen der EMBRACE-Studie bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und einer VHF-Definition von 2,5 Minuten eine diagnostische Erfolgsquote von 2,5% festgestellt werden. Selbst bei einer Reduktion der VHF-Definition auf mindestens 30 Sekunden Dauer stieg die diagnostische Erfolgsquote lediglich auf 3,2% (33). Die diagnostische Wertigkeit eines 7-Tage-Holter-EKGs wurde durch Ritter et al. in direktem Vergleich zu einer ILR-Monitoringstrategie an Patienten mit kryptogenem Schlaganfall durchgeführt. Hierbei konnte eine diagnostische Erfolgsquote von 1,7% bei Patienten mit 7-Tage-Holter-EKG gegenüber 17% bei Patienten mit ILR-Strategie festgestellt werden (77). Die zweitlängste verfügbare Monitoringstrategie stellen externe Ereignisrekorder (ELRs) dar, welche über einen Zeitraum von 4 bis maximal 6 Wochen, abhängig von der Patientencompliance den Herzrhythmus überwachen können (16). Im Rahmen der von Gladstone et al. im Jahr 2014 durchgeführten EMBRACE-Studie wurden Patienten mit kryptogenem Schlaganfall einem Monitoring mittels ELR über eine Dauer von 30 Tagen unterzogen. Bei einer VHF-Definition von 2,5 Minuten konnte hierbei eine diagnostische Erfolgsquote von 9,9% bzw. bei einer VHF-Definition von 30 Sekunden eine Erfolgsquote von 16,1% nachgewiesen werden (33).

Es lässt sich somit schlussfolgern, dass ein prolongiertes Rhythmusmonitoring mittels eines ILRs sowohl in dieser Arbeit als auch in den Vergleichsstudien kurzweiligeren Monitoringstrategien in Bezug auf die diagnostische Erfolgsquote deutlich überlegen ist.

5.2.2.2 Zeit bis Diagnosestellung

Die Erstdiagnose eines VHF bei ESUS-Patienten in dieser Arbeit erfolgte durchschnittlich nach 91,77 Tagen, bei einer jedoch ausgeprägten Standardabweichung von 101,44

Tagen. Die mediane Zeitspanne bis zur Erstdiagnose betrug 50,5 Tage. In den zum Vergleich herangezogenen Studien zeigte sich eine heterogene Verwendung von zeitlichen Durchschnitts- und Medianwerten. So wurden abhängig von der jeweils betrachteten Studie durchschnittliche Zeitspannen von 64 Tagen bei Ritter et al. (77) bis 150 Tagen bei Etagen et al. (27) bzw. mediane Zeitspannen von 48 Tagen bei Cotter et al. (21) bis 102 Tagen bei Rojo-Martinez E. et al. (78) bis zur Erstdiagnose VHF beschrieben. Sowohl die ermittelte durchschnittliche als auch die mediane Zeitspanne dieser Arbeit decken sich somit mit den aus der Literatur beschriebenen Werten.

Die Frage, ob andere Monitoringstrategien für den Einsatz bei Patienten mit ESUS ebenfalls geeignet wären, lässt sich somit in Zusammenschau mit den erhobenen Zeitspannen bis zur Erstdiagnose VHF klären. In Anbetracht der vorliegenden Diagnosezeitpunkte ist festzustellen, dass keine andere Monitoringmethode abseits eines prolongierten Monitorings mittels ILRs eine geeignete Methode dargestellt hätte. Selbst die zweitlängste Monitoringstrategie durch externe Ereignisrekorder (ELRs) mit einer maximalen Monitoringdauer von 6 Wochen (16) hätte, in Anbetracht der minimalen durchschnittlichen Zeitspanne von 64 Tagen bis zur Erstdiagnose, eine unbefriedigende diagnostische Erfolgsquote erzielt.

Zur weiteren Verdeutlichung der Relevanz eines prolongierten Monitorings berechneten einige Autoren in ihren Studien zudem die prozentualen Diagnosenstellungen innerhalb bestimmter Zeiträume. So zeigten Ritter et al., dass 70% der Diagnosen innerhalb der ersten 3 Monate und hiervon lediglich 30% innerhalb der ersten Woche gestellt werden konnten (77). Rojo-Martinez E. et al. stellten fest, dass die Mehrheit von 75% der Diagnosen innerhalb der ersten 6 Monate und 0 aller Diagnosen erst nach Ablauf von 6 Monaten gestellt wurden (78). Bei Etagen et al. zeigte sich sogar, dass alle Erstdiagnosen erst nach Ablauf von 2 Monaten gestellt werden konnten (27). Betrachtet man die in dieser Arbeit berechnete Kaplan-Meier Kurve so zeigt sich, dass analog zu Asystolien bei TLOC-Patienten auch hier die Diagnosestellungen mit der Zeit zwar abnahmen, jedoch noch nach mehreren Monaten noch Diagnosestellungen bei einer nicht unerheblichen Zahl von ESUS-Patienten erfolgten (siehe Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der VHF-Diagnosezeitpunkte).

Es wird somit deutlich, dass ein prolongiertes Monitoring über einen Zeitraum von mehreren Monaten zur suffizienten Detektion eines Großteils der Patienten mit okkultem VHF, in Anbetracht der schwerwiegenden Konsequenzen bei Verfehlung einer Diagnose, unverzichtbar ist.

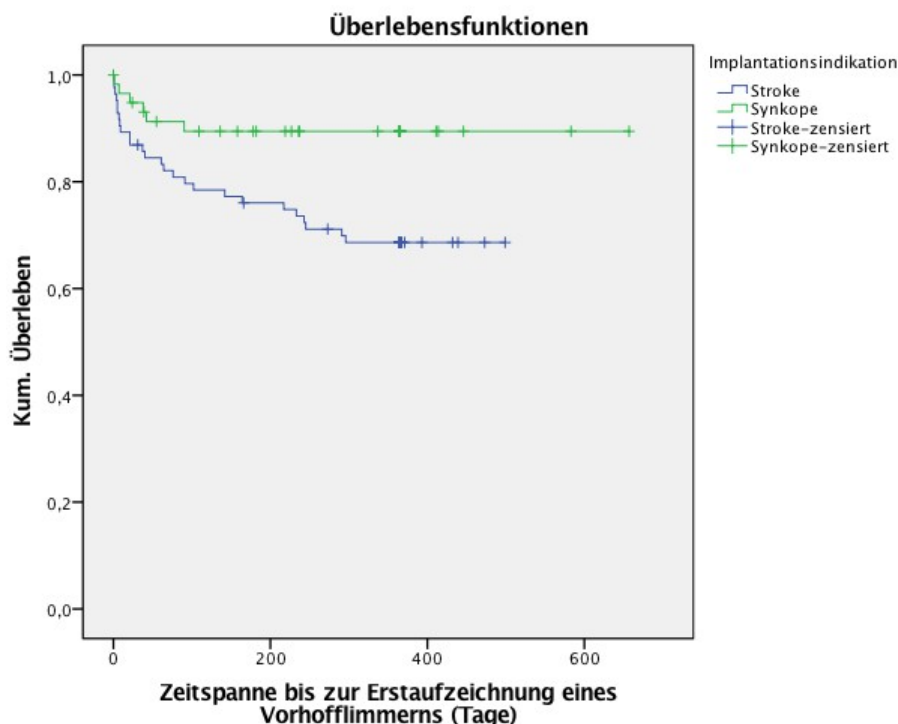


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der VHF-Diagnosezeitpunkte

5.2.2.3 Therapeutische Konsequenzen

Insgesamt wurde bei 22 Patienten der ESUS-Gruppe eine orale Antikoagulation etabliert. Bezogen auf die Gesamtgruppengröße erhielten somit 26,19% bzw. bezogen auf Patienten mit Erstdiagnose VHF 84,6% der Patienten eine orale Antikoagulation.

In der auf diesen Aspekt bezugnehmenden Literatur ließen sich durchgehend sehr hohe Raten an OAK-Etablierungen feststellen. So wurde in der CRYSTAL-AF-Studie (80) nach 12 Monaten bei 97% der Patienten, bei Ritter et al. gar bei 100% (77) der Patienten mit Erstdiagnose VHF, eine orale Antikoagulation etabliert. Leider konnte aufgrund fehlender Daten keine Analyse der Gründe durchgeführt werden, welche zum Verzicht einer oralen Antikoagulation geführt haben.

5.3 Prädiktoren für Asystolien und Vorhofflimmern

Prädiktoren für Asystolien

Bezüglich der Identifizierung von Prädiktoren für Asystolien stellte sich in dieser Arbeit lediglich ein arterieller Hypertonus als signifikant heraus. Es konnten keine Vergleichsstudien gefunden werden, die ebenfalls nach Prädiktoren für das Auftreten von

Asystolien bei Synkopen-Patienten forschten. Lediglich Mitro et al. untersuchten in einer Gruppe von 112 Synkopen-Patienten Prädiktoren für eine Schrittmacherimplantation. Dabei führten jedoch sowohl Asystolien als auch Bradykardien zu einer Schrittmacherimplantation. Hierbei stellten sich u.a. ein männliches Geschlecht sowie ein Alter > 65 Jahre als Prädiktoren heraus (59). Beide Variablen wurden auch in dieser Arbeit überprüft, stellten sich jedoch als nicht signifikant heraus. In Anbetracht der relativ geringen Gruppengröße ist die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch eingeschränkt. Es bedürfte somit größer angelegter Studien, um diesen Umstand besser untersuchen zu können.

Prädiktoren für Vorhofflimmern

Mittels Kaplan-Meier-Analyse konnte festgestellt werden, dass ein arterieller Hypertonus (p-Wert: 0,00), eine Adipositas (p-Wert: 0,01), ein Alter >65a (p-Wert: 0,00) sowie ein CHA2DS2-VASc-Score von 3-6 (p-Wert: 0,02) sich als signifikant in Hinblick auf das Auftreten von VHF erwiesen.

Die im Rahmen der Framingham-Studie evaluierten Risikofaktoren zur Entwicklung von VHF konnten in dieser Arbeit somit teilweise bestätigt werden (arterieller Hypertonus, höheres Alter), andere signifikante Einflussfaktoren, welche in beiden Arbeiten erhoben wurden (Geschlecht, Diabetes mellitus II, Herzinsuffizienz, abgelaufener Myokardinfarkt), konnten jedoch am ehesten aufgrund der verhältnismäßig geringen Patientenanzahl nicht reproduziert werden (9).

5.4 Fazit

Der Vorteil von implantierbaren Ereignisrekordern wie dem Medtronic Reveal LINQ™ gegenüber anderen Monitoringmethoden liegt, neben der winzigen Ausmaße und folglich exzellenten Compliance, v.a. in der außergewöhnlich langen Monitoringdauer und der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit zur Aufzeichnung einer diagnostisch relevanten Herzrhythmusstörung begründet. Anhand der in dieser Arbeit nachgewiesenen Zeitspannen bis zur Diagnosestellung sowohl bei TLOC- als auch ESUS-Patienten ist ersichtlich, dass lediglich ein prolongiertes Monitoringverfahren mittels eines ILRs den Großteil aller Diagnosen erst ermöglicht hat. Sowohl in der TLOC- als auch der ESUS-Gruppe konnten deutlich bessere diagnostische Erfolgsquoten als bei kurzweiligeren Monitoringverfahren wie Holter-EKGs festgestellt werden.

Im Hinblick auf die Erkennung einzelner Herzrhythmusstörung zeigte der Reveal LINQ™ eine heterogene Performance. Während einige Herzrhythmusstörung gut erkannt wurden, wie z.B. VHF bei ESUS-Patienten, so musste festgestellt werden, dass die Asystolie- und v.a. die Bradykardie-Detektionsperformance deutlich hinter den Erwartungen zurück-

blieben. Es fiel zudem auf, dass sich die Detektionsperformance zumeist entweder als sehr gut oder sehr schlecht herausstellte. Eine mittlere Detektionsperformance hingegen konnte nur bei wenigen Patienten nachgewiesen werden.

Hauptgrund für Fehldetektionen bei ESUS-Patienten mit VHF waren mehrheitlich Ektopien, welche trotz etablierter Präventionsalgorithmen wie einer P-Wellen- sowie Mustererkennung nicht als solche identifiziert werden konnten. Fehldetektionen bei Asystolie- und Bradykardie-Episoden waren nahezu ausschließlich auf Undersensing zurückzuführen, welches trotz fortschrittlicher Präventionsalgorithmen ebenfalls häufig nicht verhindert werden konnte.

Letztendlich ist die Performance der Algorithmen abhängig von der Signalqualität. So erschwert eine von niederamplitudigen Artefakten belastete Baseline die Detektion von P-Wellen und verhindert somit unter Umständen die Erkennung von SVES oder Sinusarrhythmien. Auf der anderen Seite mindert transientes Undersensing jeglicher Genese die Performance von Asystolie- und Bradykardie-Detektionen.

Eine manuelle Durchsicht der Episoden ist und bleibt somit trotz fortschrittlicher Algorithmen unverzichtbar. Durch manuelle Umprogrammierungen kann zwar versucht werden, einigen Arten von Fehldetektionen wie Undersensing oder Oversensing zu begegnen, jedoch werden Ektopien mit irregulären Kopplungsintervallen und meandernder Baseline weiterhin schwer zu verhindern sein. Durch technische Innovationen sowohl auf dem Gebiet der Gerätehardware als auch im Bereich der Softwarealgorithmen ist in Zukunft mit einer weiteren Verbesserung der Detektionsperformance durch Reduktion von Fehldetektionen durch Ektopien und Undersensing zu rechnen.

6. Zusammenfassung

Implantierbare Ereignisrekorder (Implantable Loop Recorders = „ILRs“) haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie werden in der Diagnostik von Patienten mit transienten Bewusstseinsverlusten (Total Loss of Consciousness = „TLOC“) durch Synkopen unklarer Ätiologie und Patienten mit kryptogenen Schlaganfällen mit embolischem Muster (Embolic Stroke of Undetermined Source = „ESUS“) eingesetzt. Untersuchungen zur diagnostischen Aussagekraft dieser Methode wurden bislang wenig durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit des Medtronic Reveal LINQ™ ILRs in Bezug auf seine Performance bei der Detektion von Arrhythmien sowie seiner diagnostischen Wertigkeit bei TLOC- und ESUS-Patienten zu untersuchen. Zur Beurteilung der Detektionsperformance des Reveal LINQ™ ILRs wurde in dieser Arbeit eine manuelle Episodenanalyse durchgeführt. Hierauf aufbauend wurden Positiv-Prädiktive Werte (PPVs) für alle Arrhythmien in beiden Patientenpopulationen berechnet. Darüber hinaus wurden für beide Patientengruppen eine diagnostische Erfolgsquote, die Zeitspannen bis zur Diagnosestellung und der Anteil therapeutischer Konsequenzen berechnet.

Bei der Detektion von Asystolien war jede zweite Episode bei TLOC-Patienten eine Fehldetektion (PPV-Mittelwert: 52%), welche in der Mehrheit auf eine Unterempfindlichkeit (Undersensing) zurückzuführen war. Die Detektionsperformance von Bradykardie-Episoden lag bei TLOC-Patienten bei 8%, wobei alle Fehldetektionen per se auf Undersensing zurückzuführen waren. Bei der Detektion von Tachykardien konnte bei TLOC-Patienten ein PPV-Mittelwert von 61% festgestellt werden, wobei Fehldetektionen zu 59% auf eine Überempfindlichkeit (Oversensing) und zu 41% auf Artefakte zurückzuführen waren. Bezüglich der Detektionsperformance von Vorhofflimmern (VHF) ließ sich bei ESUS-Patienten ein PPV-Mittelwert von 70% feststellen. Die überwiegende Mehrheit der Fehldetektionen war mit 81% auf supraventrikuläre- und ventrikuläre Extrasystolen (SVES/VES) zurückzuführen, gefolgt von Artefakten mit 14%, Oversensing mit 4% und zuletzt Undersensing mit 2%. Im Hinblick auf gesicherte Diagnosen und therapeutische Konsequenzen konnte bei TLOC-Patienten in 35% der Fälle nach durchschnittlich 114 Tagen eine Diagnose durch Aufzeichnung einer Asystolie jeglicher Genese gestellt werden. In der Folge wurde bei 47% dieser Patienten ein Herzschrittmacher implantiert (17% der Gesamtgruppe). In der ESUS-Gruppe konnte in 31% der Fälle nach einer durchschnittlichen Zeitspanne von 92 Tagen die Erstdiagnose VHF gestellt werden. Von den diagnostizierten Patienten erhielten 85% eine orale Antikoagulation (26% der Gesamtgruppe).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse präsentierte sich der Reveal LINQ™ ILR sowohl bei TLOC- als auch bei ESUS-Patienten als effektives Diagnosetool. Aufgrund der substantiellen Zahl an Fehldetektionen durch Undersensing präsentierte sich die

Asystolie-Detektionssperformance bei TLOC-Patienten als wenig zufriedenstellend, während sich die VHF-Detektionsperformance bei ESUS-Patienten trotz Fehldetektionen durch SVES/VES als gut herausstellte. Eine manuelle Episodenanalyse ist und bleibt somit unverzichtbarer Bestandteil des Monitoringprozesses.

Summary

Implantable loop recorders (ILRs) have been playing an increasingly important role in diagnostic evaluations during recent years. They are used in the diagnostic process of patients with a total loss of consciousness (TLOC) by syncope of uncertain origin and in patients with embolic strokes of undetermined source (ESUS). However, studies on the diagnostic performances of these devices have been scarcely published.

The main goal of this study was the evaluation of the diagnostic detection performance of the Medtronic Reveal LINQ™ ILR and additionally the diagnostic value in patients with TLOC and ESUS. To evaluate the arrhythmia detection performance of the Reveal LINQ™ ILR, all detected episodes were reviewed manually. Based on this manual episode review, a positive-predictive value (ppv) was calculated for each available arrhythmia type in both study populations. Furthermore the diagnostic yield, the time to event and percentage of established therapeutic consequences were calculated.

Concerning the detection performance for asystoles, every second asystole episode in TLOC-patients was a false-positive detection (ppv-average: 52%). The majority of these false-positive detections was due to undersensing.

The detection performance for bradycardia in TLOC-patients was 8% (ppv-average) and all false-positive detections were due to undersensing.

The tachycardia detection performance in TLOC-patients was 61% (ppv-average), whereby 59% of false-positive episodes were due to oversensing and 41% were due to artifacts.

The atrial fibrillation detection performance in ESUS-patients was 70% (ppv-average). The majority of false-positive episodes was due to premature atrial and ventricular complexes (80%), followed by artifacts (14%) and oversensing (4%). Undersensing only accounted for 2% of the total number of false-positive atrial fibrillation episodes.

In terms of diagnostic yields, 35% of TLOC-patients were diagnosed with an asystole after a mean time to event of 114 days. In 47% of TLOC-patients diagnosed with asystole, a pacemaker was implanted (17% of the total TLOC-population). In 31% of ESUS-patients a diagnosis of atrial fibrillation was established, after a mean time to event of 92 days. Of ESUS-patients diagnosed with atrial fibrillation, 85% were ultimately treated with an oral anticoagulant (26% of the total ESUS-population).

Conclusively, the Reveal LINQ™ ILR presented as an effective diagnostic tool in TLOC- and ESUS-patients. Due to the high number of false-positive detections due to undersensing, the asystole detection performance is still limited. In contrast, the atrial fibrillation detection performance in ESUS-patients presented as more reliable, despite a substantial number of false-positive detections due to ectopic beats. A manual episode review still represents an indispensable step in the diagnostic process, despite advanced detection algorithms.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AF	Atriales Flimmern bzw. Vorhofflimmern
ARVC	Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AS	Asystolie-Episode
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atriale Tachykardie
AV-Block	Atroventrikulärer Block
AVNRT	AV-nodale Reentry-Tachykardie bzw. AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
AVRT	Atrioventrikuläre Reentry-Tachykardie
B	Bradykardie-Episode
CT	Computertomographie
cCT	Craniale Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EKG	Elektrokardiogramm
ELR	External Loop Recorder bzw. Externer Ereignisrekorder
EMI	Elektromagnetische Interferenzen
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
ESUS	Embolic Stroke of Undetermined Source
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FN	False Negative
FP	False Positive
FVT	Fast Ventricular Tachycardia
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzfrequenz
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ILR	Implantable Loop Recorder bzw. Implantierbarer Ereignisrekorder
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAH	Linksanteriorer Hemiblock
LPHB	Linksposteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Md	Median
Min.	Minuten
Mn	Mean bzw. Durchschnitt
MRT	Magnetresonanztomographie

n	Zahl
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
PAC	Premature Atrial Complex bzw. Supraventrikuläre Extrasystole
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDA	Personal Digital Assistant
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
PTT	Prothrombinzeit
RSB	Rechtsschenkelblock
SA-Block	Sinuatraler-Block
SD	Standardabweichung
SE	Sensitivität
Sek.	Sekunden
SJM	Saint Jude Medical
SP	Spezifität
SSS	Sinusknotensyndrom
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole(n)
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
Sympt.	Symptom-Episode
T	Tachykardie-Episode
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TIA	Transiente Ischämische Attacke
TLOC	Transient Loss of Consciousness bzw. Transienter Bewusstseinsverlust
TP	True Positive
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VES	Ventrikuläre Extrasystole(n)
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WPW	Wolff-Parkinson-White Syndrom
Ws	Wahrnehmungsschwelle
Z.n.	Zustand nach

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Reveal LINQ™ Ereignisrekorder (82)	25
Abbildung 2:	Reveal LINQ™ Systemkomponenten (1)	25
Abbildung 3:	Technische Daten der Reveal LINQ™ Ereignisrekorders. H = Höhe; B = Breite; T = Tiefe (55)	26
Abbildung 4:	Mögliche Implantationslokalisationen des Reveal LINQ™ (55)	28
Abbildung 5:	Der Erkennungszyklus des Reveal LINQ™. 1. Ausblendzeit; 2. Abfallverzögerung; 3. Abfall der Wahrnehmungsschwelle (Ws) auf 30%-Niveau; 4. Ws auf 30%-Niveau ; 5. Abfall der Ws auf 20%-Niveau; 6. Weiterer Abfall der Ws bis Empfindlichkeit erreicht wird oder überschwelliger Komplex eintrifft (55)	29
Abbildung 6:	EKG-Beispiel einer Asystolie. Eine Asystolie von 7 Sekunden Dauer wird registriert. Die Episode endet nach Wahrnehmung von 12 konsekutiven Komplexen	30
Abbildung 7:	EKG-Beispiel einer Bradykardie. Eine Intervalldauer von 2000ms (entspricht auf 1 Minute gerechnet einer Herzfrequenz von 30/min) wird über eine Dauer von 16 Schlägen gehalten	31
Abbildung 8:	EKG-Beispiel einer Tachykardie. Eine Intervalldauer von 340 ms (entspricht auf 1 Minute gerechnet einer Herzfrequenz von 176/min) wird für eine Dauer von 16 konsekutiven Schlägen unterschritten	32
Abbildung 9:	VHF-Detektionsparameter (55)	34
Abbildung 10:	Lorenz-Plot. Ein Lorenz-Plot stellt die Differenz zwischen konsekutiven R-Zacken-Intervallen (ΔRR) auf der horizontalen Achse und der R-Zacken-Intervalldifferenz der vorausgegangenen R-Zacken auf der vertikalen Achse dar. Im dargestellten Lorenz-Plot ist links eine zentrale Punkttakkumulation aufgrund sehr geringer Intervallschankungen im Sinne eines Sinusrhythmus zu erkennen. Im rechten Bild hingegen ist eine breite Streuung der Punkte aufgrund ausgeprägter Intervallschwankungen im Sinne eines VHF dargestellt (55)	34

Abbildung 11: Rhythmusanalyse VHF.

Das Bild zeigt die verschiedenen auf die Detektion von VHF einflussnehmenden Faktoren sowie die Bildung des AF-Evidenz Scores bzw. des Modified AF-Evidenz Scores. Für eine genauere Beschreibung siehe Rubrik „Erkennung von VHF“ (74)35

Abbildung 12 : EKG-Beispiel eines Vorhofflimmerns35

Abbildung 13: P-Sense™ Algorithmus.

Das Bild zeigt den Prozess der Ermittlung von P-Wellen-Evidenzen. In allen bis auf einem 600 ms messenden Baseline-EKG Fenster können jeweils eindeutige P-Wellen in Abwesenheit von Flatterwellen oder Noise festgestellt werden, welche schließlich zu einem Anstieg des P-Wellen-Evidenz Scores beitragen (54)38

Abbildung 14: Punkttakkumulationen im Lorenz-Plot.

In der Abbildung sind typische Punkttakkumulationen dreier supraventrikulärer Rhythmen zu erkennen. Das linke Bild zeigt einen Sinusrhythmus mit zentraler Punkttakkumulation als Folge wenig ausgeprägter Intervallschwankungen. Das mittige Bild hingegen weist den Aspekt eines VHF mit diffus verteilten Punkten aufgrund ausgeprägter Intervallschwankungen auf. Das rechte Bild zeigt eine Punkttakkumulation in bestimmten Segmenten des Lorenz-Plots, wie sie v.a. bei (supraventrikulären) Extrasystolen z.B. in Form von Bigemini und Trigemini auftreten (55; 54)38

Abbildung 15: Punkttakkumulationen in Segmenten.

Das linke Bild zeigt das EKG eines supraventrikulären Trigemini mit einer im mittleren Bild dazu passenden Punkttakkumulation im Lorenz-Plot. Im rechten Bild sind die zugehörigen Segmente des Lorenz-Plots hervorgehoben. Im Falle von SVES als Bigemini/Trigemini projizieren sich die Punkte v.a. auf die Segmente 5, 9, 8 und 11 (54)39

Abbildung 16: Diminishing R-Wave Rejection Rule.

Das Bild zeigt die Zurückweisung einer Asystolie-Episode aufgrund eines Low-Signal-Evidence Counter Wertes von 2 vor dem Beginn der Asystolie-Episode (56)39

Abbildung 17: Noise-Rejection Algorithmus.

Das Bild zeigt die Zurückweisung einer FVT-Tachykardie-Episode aufgrund von mehr als 20 Signalausschlägen innerhalb von 0,78 Sekunden vor dem FVT-Detektionspunkt (57)40

Abbildung 18: Undersensing-Fehldetektion - Absolutes Undersensing	43
Abbildung 19: Undersensing-Fehldetektion - Relatives Undersensing	44
Abbildung 20: Loss of Signal-Fehldetektion	45
Abbildung 21: Oversensing-Fehldetektion.	
Die Abbildung zeigt ein regelmäßiges Oversensing von T-Wellen	46
Abbildung 22: Artefakt-Fehldetektionen	46
Abbildung 23: SVES/VES-Fehldetektionen	47
Abbildung 24: Patientenzahlen.	
TLOC = Transient Loss Of Consciousness; ESUS = Embolic Stroke of Unknown Origin; n = Patientenzahl	51
Abbildung 25: Episodenzahlen.	
AS = Asystolie-Episoden; B = Bradykardie-Episoden, T = Tachykardie-Episoden, VHF = VHF-Episoden, Sympt. = Symptom-Episoden (manuelle Auslösung)	54
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilungen der Asystolie-PPVs bei TLOC-Patienten	59
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilungen der Bradykardie-PPVs bei TLOC-Patienten	59
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilungen der Tachykardie-PPVs bei TLOC-Patienten	60
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilungen der VHF-PPVs bei ESUS-Patienten	60
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der Asystolie-Diagnosezeitpunkte	65
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve mit graphischer Darstellung der VHF-Diagnosezeitpunkte	65
Abbildung 32: Asystolie-Detektionsperformance Studienvergleich.	
L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, L1: Passmann et al. (70), X1: Furukawa et al. (31), B2/1: Lacour et al. (48), B1/1: Lauschke et al. (49)	71

Abbildung 33: Bradykardie-Detektionsperformance Studienvergleich.

L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, L1: Passmann et al. (70),
X1: Furukawa et al. (31), B2/1: Lacour et al. (48), B1/1: Lauschke et al.
(49)73

Abbildung 34: Tachykardie-Detektionsperformance Studienvergleich.

L(E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, X1: Furukawa et al. (31),
X3: Volosin et al. (94), B2/1: Lacour et al. (48)74

Abbildung 35: Tachykardie-Fehldetektionen Studienvergleich.

L (E): ESUS-Patienten, L (T): TLOC-Patienten, X1: Furukawa et al. (31),
X3: Volosin et al. (94), B2/1: Lacour et al. (48)75

Abbildung 36: VHF-Detektionsperformance Studienvergleich.

L(E): ESUS-Patienten, L(T): TLOC-Patienten, L2: Mittal et al. (ESUS)
(61), L3: Mittal et al. (TLOC) (61), L4: Maddox et al. (67), L5: Sanders et
al. (79), X1: Furukawa et al. (31), X2: Hindricks et al. (38), B2/1: Lacour et
al. (48), B2/2: Nölker et al. (66), B1/1: Lauschke et al. (49), B1/2: Ciconte
et al. (20), B1/3: Biotronik™ (10), C1: Nölker et al. (65)80

Abbildung 37: VHF-Fehldetektionen Studienvergleich.

L(E): ESUS-Patienten, L(T): TLOC-Patienten, L4: Maddox et al. (67),
B2/1: Lacour et al. (48), B2/2: Nölker et al. (66), B1/2: Ciconte et al. (20),
C1: Nölker et al. (65)80

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Patientencharakteristika	52
Tabelle 2:	Implantation und Untersuchungszeitraum	54
Tabelle 3:	Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – TLOC-Patienten	57
Tabelle 4:	Episodenzahlen und Positiv-Prädiktive Werte – ESUS-Patienten	57
Tabelle 5:	Signifikanztestung der PPV-Werte – TLOC vs. ESUS	58
Tabelle 6:	Fehldetektionsartenverteilung – TLOC-Patienten	63
Tabelle 7:	Fehldetektionsartenverteilung – ESUS-Patienten	63
Tabelle 8:	Diagnostische Erfolgsquote, Zeit bis Diagnose und Konsequenzen	65
Tabelle 9:	Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für Asystolien	66
Tabelle 10:	Signifikanztestung von Variablen als Prädiktoren für VHF	66

10. Literaturverzeichnis

1. Accessdata.fda.gov. (2013). [online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980016S436M.pdf [Accessed: 31.03.2019, 22:45].
2. Adams, H., Bendixen, B., Kappelle, L., Biller, J., Love, B., Gordon, D. and Marsh, E. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), pp.35-41.
3. Aste, M. and Brignole, M. (2017). Syncope and paroxysmal atrioventricular block. *Journal of Arrhythmia*, 33(6), pp.562-567.
4. Ay, H., Gungor, L., Arsava, E., Rosand, J., Vangel, M., Benner, T., Schwamm, L., Furie, K., Koroshetz, W. and Sorensen, A. (2009). A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology*, 74(2), pp.128-135.
5. Babuty, D., Pierre, B., Clementy, N., Lallemand, B., Marie, O. and Fauchier, L. (2011). Implantable Loop Recorder in Clinical Practice. *Cardiac Pacemakers - Biological Aspects, Clinical Applications and Possible Complications*.
6. Bang, O., Lee, P., Joo, S., Lee, J., Joo, I. and Huh, K. (2003). Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke. *Annals of Neurology*, 54(2), pp.227-234.
7. Bang, O., Ovbiagele, B. and Kim, J. (2014). Evaluation of Cryptogenic Stroke With Advanced Diagnostic Techniques. *Stroke*, 45(4), pp.1186-1194.
8. Bell, C. and Kapral, M. (2000). Use of Ambulatory Electrocardiography for the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Stroke. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 27(01), pp.25-31.
9. Benjamin, E. (1994). Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population Based Cohort. *JAMA*, 271(11), pp.840-844.
10. Biotronik (2017). *BioMonitor 2 Technical Manual*. Lake Oswego: Biotronik. *
11. Bortnik, M., Occhetta, E., Magnani, A., Degiovanni, A., & Marino, P. (2011). Inappropriate asystole detection in early postoperative phase after loop recorder implantation. *ISRN cardiology*, 2011, 146062.

12. Brignole, M., Sutton, R., Menozzi, C., Garcia-Civera, R., Moya, A., Wieling, W., Andresen, D., Benditt, D. and Vardas, P. (2006). Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *European Heart Journal*, 27(9), pp.1085-1092.
13. Brignole, M. (2007). Diagnosis and treatment of syncope. *Heart*, 93(1), pp.130-136.
14. Brignole, M. (2008). Indications and utility of external loop recorders. *E-Journal of Cardiology Practice*, [online] 7(5). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/Indications-and-utility-of-External-Loop-Recorders> [Accessed 31.03.2019, 22:30].
15. Brignole, M., Vardas, P., Hoffman, E., Huikuri, H., Moya, A., Ricci, R., Sulke, N., Wieling, W., Auricchio, A., Lip, G., Almendral, J., Kirchhof, P., Aliot, E., Gasparini, M., Braunschweig, F., Lip, G., Almendral, J., Kirchhof, P. and Botto, G. (2009). Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*, 11(6), pp.836-836.
16. Brignole, M., Moya, A., de Lange, F., Deharo, J., Elliott, P., Fanciulli, A., Fedorowski, A., Furlan, R., Kenny, R., Martín, A., Probst, V., Reed, M., Rice, C., Sutton, R., Ungar, A., van Dijk, J., Torbicki, A., Moreno, J., Aboyans, V., Agewall, S., Asteggiano, R., Blanc, J., Bornstein, N., Boveda, S., Bueno, H., Burri, H., Coca, A., Collet, J., Costantino, G., Díaz-Infante, E., Delgado, V., Dolmans, F., Gaemperli, O., Gajek, J., Hindricks, G., Kautzner, J., Knuuti, J., Kulakowski, P., Lambrinou, E., Leclercq, C., Mabo, P., Morillo, C., Piepoli, M., Roffi, M., Shen, W., Simpson, I., Stockburger, M., Vanbrabant, P., Windecker, S., Zamorano, J., Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J., Coman, I., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M., Ponikowski, P., Richter, D., Roffi, M., Shlyakhto, E., Sousa-Uva, M., Simpson, I., Zamorano, J., Roithinger, F., Chasnoits, A., Vandekerckhove, Y., Traykov, V., Puljevic, D., Papasavvas, E., Kautzner, J., Mølgaard, H., Nawar, M., Parikka, H., Vavlukis, M., Piot, O., Etsadashvili, K., Klingenhoben, T., Devereux, S., Ságghy, L., Gudmundsson, K., Beinart, R., Raviele, A., Abdrakhmanov, A., Mirrakhimov, E., Kalejs, O., Benlamin, H., Puodziukynas, A., Dimmer, C., Sammut, M., Raducan, A., Vukmirović, M., Abdelali, S., Hemels, M., Haugaa, K., Baranowski, R., Cunha, P., Dan, G., Tyurina, T., Bertelli, L., Mitro, P., Lozano, I., Bergfeldt, L., Osswald, S., Afef, B., Özdemir, H. and Lim, P. (2018). 2018 ESC

Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), pp.1883-1948.

17. Brüggengjürgen, B., Rossnagel, K., Roll, S., Andersson, F., Selim, D., Müller-Nordhorn, J., Nolte, C., Jungehülsing, G., Villringer, A. and Willich, S. (2007). The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: The Berlin Acute Stroke Study. *Value in Health*, 10(2), pp.137-143.
18. Camm, A., Kirchhof, P., Lip, G., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S., Kolh, P., Le Heuzey, J., Ponikowski, P., Rutten, F., Vahanian, A., Auricchio, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., Popescu, B., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P., Tendera, M., Vardas, P., Widimsky, P., Vardas, P., Agladze, V., Aliot, E., Balabanski, T., Blomstrom-Lundqvist, C., Capucci, A., Crijns, H., Dahlof, B., Folliguet, T., Glikson, M., Goethals, M., Gulba, D., Ho, S., Klautz, R., Kose, S., McMurray, J., Perrone Filardi, P., Raatikainen, P., Salvador, M., Schalij, M., Shpektor, A., Sousa, J., Stepinska, J., Uetoea, H., Zamorano, J. and Zupan, I. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19), pp.2369-2429.
19. Christensen, L., Krieger, D., Højberg, S., Pedersen, O., Karlsen, F., Jacobsen, M., Worck, R., Nielsen, H., Aegidius, K., Jeppesen, L., Rosenbaum, S., Marstrand, J. and Christensen, H. (2014). Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *European Journal of Neurology*, 21(6), pp.884-889.
20. Ciconte, G., Saviano, M., Giannelli, L., Calovic, Z., Baldi, M., Ciaccio, C., Cuko, A., Vitale, R., Giacomelli, D., Conti, M., Lipartiti, F., Giordano, F., Maresca, F., Moscaticello, M., Vicedomini, G., Santinelli, V. and Pappone, C. (2016). Atrial fibrillation detection using a novel three-vector cardiac implantable monitor: the atrial fibrillation detect study. *EP Europace*, 19(7), pp.1101-1108.
21. Cotter, P., Martin, P., Ring, L., Warburton, E., Belham, M. and Pugh, P. (2013). Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*, 80(17), pp.1546-1550.
22. Da Costa, A., Defaye, P., Romeyer-Bouchard, C., Roche, F., Dauphinot, V., Deharo, J., Jacon, P., Lamaison, D., Bathélemy, J., Isaaz, K. and Laurent, G. (2013). Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated

syncope, bundle branch block and negative workup: A randomized multicentre prospective study. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106(3), pp.146-154.

23. Da Silva, R. (2014). Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Frontiers in Physiology*, 5, 471.
24. Duckeck, W. and Kuck, K. (1993). Syncope in supraventricular tachycardia. Incidence, pathomechanism and consequences. *Herz*, 18(3), pp.175-181.
25. En.wikipedia.org. (2019). *Premature atrial contraction*. [online] Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Premature_atrial_contraction [Accessed 31.03.2019, 21:30].
26. En.wikipedia.org. (2019). *Premature ventricular contraction*. [online] Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Premature_ventricular_contraction [Accessed 31.03.2019, 21:30].
27. Etgen, T., Hochreiter, M., Mundel, M. and Freudenberger, T. (2013). Insertable Cardiac Event Recorder in Detection of Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 44(7), pp.2007-2009.
28. Farewell, D., Freemantle, N. and Sulke, A. (2004). Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 25(14), pp.1257-1263.
29. Farwell, D., Freemantle, N. and Sulke, N. (2005). The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *European Heart Journal*, 27(3), pp.351-356.
30. Foth C, Alvey H. Rhythm, Ventricular Tachycardia (VT, V Tach) (Updated 16.12.2018). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532954> [Accessed: 31.03.2019, 21:00].
31. Furukawa, T., Maggi, R., Bertolone, C., Ammirati, F., Santini, M., Ricci, R., Giada, F. and Brignole, M. (2011). Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. *Europace*, 13(3), pp.431-437.
32. Gillis, A. and Rose, M. (2000). Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *The American Journal of Cardiology*, 85(12), pp.1445-1450.

33. Gladstone, D., Spring, M., Dorian, P., Panzov, V., Thorpe, K., Hall, J., Vaid, H., O'Donnell, M., Laupacis, A., Côté, R., Sharma, M., Blakely, J., Shuaib, A., Hachinski, V., Coutts, S., Sahlas, D., Teal, P., Yip, S., Spence, J., Buck, B., Verreault, S., Casaubon, L., Penn, A., Selchen, D., Jin, A., Howse, D., Mehdiratta, M., Boyle, K., Aviv, R., Kapral, M. and Mamdani, M. (2014). Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 370(26), pp.2467-2477.
34. Glotzer, T., Daoud, E., Wyse, D., Singer, D., Ezekowitz, M., Hilker, C., Miller, C., Qi, D. and Ziegler, P. (2009). The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2(5), pp.474-480.
35. Grau, A., Weimar, C., Buggle, F., Heinrich, A., Goertler, M., Neumaier, S., Glahn, J., Brandt, T., Hacke, W. and Diener, H. (2001). Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*, 32(11), pp.2559-2566.
36. Güldner, S., Langada, V., Popp, S., Heppner, H., Mang, H. and Christ, M. (2012). Patients With Syncope in a German Emergency Department. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 109(4), pp.58-65.
37. Hart, R., Diener, H., Coutts, S., Easton, J., Granger, C., O'Donnell, M., Sacco, R. and Connolly, S. (2014). Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*, 13(4), pp.429-438.
38. Hindricks, G., Pokushalov, E., Urban, L., Taborsky, M., Kuck, K., Lebedev, D., Rieger, G. and Pürerfellner, H. (2010). Performance of a New Leadless Implantable Cardiac Monitor in Detecting and Quantifying Atrial Fibrillation Results of the XPECT Trial. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 3(2), pp.141-147.
39. Israel, C., Grönefeld, G., Ehrlich, J., Li, Y. and Hohnloser, S. (2004). Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(1), pp.47-52.
40. Kashou AH, Kashou HE. (Updated 27.10.2018). Rhythm, Atrioventricular Block. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459147> [Accessed 31.03.2019, 21:00].
41. Kawamura, M., Scheinman, M., Vedantham, V., Marcus, G., Tseng, Z. and Badhwar, N. (2016). Clinical and Electrophysiological Characteristics of Incessant

Atrioventricular Nodal Re-Entrant Tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2(5), pp.596-602.

42. Keikawus, A., Baenkler, H., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., Ditting, T., Eich, W., Ernst, S., Fritze, D., Fießl, H., Goeckenjan, G., Hahn, J., Hamm, C., Harenberg, J., Hengstmann, J., Herzog, W., Hofmann, T., Holzapfel, N., Huck, K., Kähler, J., Keller, M., Klingmüller, D., Köster, R., Kowol, S., Kuck, K., Löwe, B., Matzdorff, A., Müller-Tasch, T., Nienaber, C., Nikendei, C., Pausch, J., Petzsch, M., Rösch, W., Sauer, N., Schlehofer, B., Schmidt, M., Schneider, H., Schuchert, A., Schwab, M., Schweikert, H., Stern, H., Teschner, A., Träder, C., Usadel, K., Veelken, R., Wahl, P., Zastrow, A., Ziegler, R. and Zipfel, S. (2008). *Innere Medizin*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag, pp.87-124.
43. Kernan, W., Ovbiagele, B., Black, H., Bravata, D., Chimowitz, M., Ezekowitz, M., Fang, M., Fisher, M., Furie, K., Heck, D., Johnston, S., Kasner, S., Kittner, S., Mitchell, P., Rich, M., Richardson, D., Schwamm, L. and Wilson, J. (2014). Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 45(7), pp.2160-2236.
44. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A., Oldgren, J., Popescu, B., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., Agewall, S., Camm, J., Baron Esquivias, G., Budts, W., Carerj, S., Casselman, F., Coca, A., De Caterina, R., Deffereos, S., Dobrev, D., Ferro, J., Filippatos, G., Fitzsimons, D., Gorenek, B., Guenoun, M., Hohnloser, S., Kolh, P., Lip, G., Manolis, A., McMurray, J., Ponikowski, P., Rosenhek, R., Ruschitzka, F., Savelieva, I., Sharma, S., Suwalski, P., Tamargo, J., Taylor, C., Van Gelder, I., Voors, A., Windecker, S., Zamorano, J. and Zeppenfeld, K. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 50(5), pp.e1-e88.
45. Kishore, A., Vail, A., Majid, A., Dawson, J., Lees, K., Tyrrell, P. and Smith, C. (2014). Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 45(2), pp.520-526.
46. Krahn, A., Klein, G., Yee, R. and Skanes, A. (2001). Randomized Assessment of Syncope Trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation*, 104(1), pp.46-51.
47. Krahn, A., Klein, G., Yee, R. and Skanes, A. (2004). Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *American Heart Journal*, 148(2), pp.326-332.

48. Lacour, P., Dang, P., Huemer, M., Parwani, A., Attanasio, P., Pieske, B., Boldt, L., Haverkamp, W. and Blaschke, F. (2017). Performance of the New BioMonitor 2-AF Insertable Cardiac Monitoring System: Can Better be Worse?. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 40(5), pp.516-526.
49. Lauschke, J., Busch, M., Haverkamp, W., Bulava, A., Schneider, R., Andresen, D., Nägele, H., Israel, C., Hindricks, G. and Bänsch, D. (2016). New implantable cardiac monitor with three-lead ECG and active noise detection. *Herz*, 42(6), pp.585-592.
50. Linzer, M., Pontinen, M., Gold, D., Divine, G., Felder, A. and Blair Brooks, W. (1991). Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(10), pp.1037-1043.
51. Locati, E., Vecchi, A., Vargiu, S., Cattafi, G. and Lunati, M. (2013). Role of extended external loop recorders for the diagnosis of unexplained syncope, pre-syncope, and sustained palpitations. *Europace*, 16(6), pp.914-922.
52. Luengo-Fernandez, R., Yiin, G., Gray, A. and Rothwell, P. (2012). Population-Based Study of Acute- and Long-Term Care Costs after Stroke in Patients with AF. *International Journal of Stroke*, 8(5), pp.308-314.
53. Maier, I., Schregel, K., Karch, A., Weber-Krueger, M., Mikolajczyk, R., Stahrenberg, R., Gröschel, K., Bähr, M., Knauth, M., Psychogios, M., Wachter, R. and Liman, J. (2017). Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. *Stroke Research and Treatment*, 2017, pp.1-6.
54. Medtronic (2013). *Powerful Cardiac Monitoring Enhanced Features and Algorithms Guide*. [ebook] Medtronic, pp.1-42. Available at: <http://www.richardbogle.com/uploads/1/6/7/1/16713358/reveal-linq-system-features-i.pdf> [Accessed 31.03.2019, 22:00].
55. Medtronic (2015). *Medtronic Reveal LINQ™ LNQ11 Insertable Cardiac Monitor and Patient Assistant PA96000*. [ebook] Medtronic, <https://manuals.medtronic.com>. Available at: http://manuals.medtronic.com/ontent/dam/emanuals/crdm/CONTRIB_215657.pdf [Accessed 31.03.2019, 22:00].
56. Medtronic Academy. (2019). *Pause Episode Detection - ICM Feature*. [online] Available at: <https://www.medtronicacademy.com/features/pause-episode-detection-icm-feature> [Accessed 31.03.2019, 21:30].

57. Medtronic Academy. (2019). *Tachy Episode Detection - ICM Feature*. [online] Available at: <https://www.medtronicacademy.com/features/tachy-episode-detection-icm-feature> [Accessed 31.03.2019, 21:30].
58. Mitro, P., Kirsch, P., Valocik, G. and Murin, P. (2011). A prospective study of the standardized diagnostic evaluation of syncope. *Europace*, 13(4), pp.566-571.
59. Mitro, P., Šimurda, M. and Müller, E. (2017). Clinical characteristics associated with bradycardia and asystole in patients with syncope undergoing long-term electrocardiographic monitoring with implantable loop recorder. *Wiener klinische Wochenschrift*, 129(13-14), pp.451-457.
60. Mittal, S., Movsowitz, C. and Steinberg, J. (2011). Ambulatory External Electrocardiographic Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), pp.1741-1749.
61. Mittal, S., Rogers, J., Sarkar, S., Koehler, J., Warman, E., Tomson, T. and Passman, R. (2016). Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm*, 13(8), pp.1624-1630.
62. Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., Blanc, J. J., Brignole, M., Dahm, J. B., Deharo, J. C., Gajek, J., Gjesdal, K., Krahm, A., Massin, M., Pepi, M., Pezawas, T., Granell, R. R., Sarasin, F., Ungar, A., Van Dijk, J. G., Walma, E. P., Wieling, W., Abe, H., Benditt, D. G., Decker, W. W., Grubb, B. P., Kaufmann, H., Morillo, C., Olshansky, B., Parry, S. W., Sheldon, R., Shen, W. K., Vahanian, A., Bax, J., Ceconi, C., Dean, V., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hobbs, R., Kearney, P., McDonagh, T., McGregor, K., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Vardas, P., Widimsky, P., Auricchio, A., Acarturk, E., Andreotti, F., Asteggiano, R., Bauersfeld, U., Bellou, A., Benetos, A., Brandt, J., Chung, M. K., Cortelli, P., Da Costa, A., Extramiana, F., Ferro, J., Gorenek, B., Hedman, A., Hirsch, R., Kaliska, G., Kenny, R. A., Kjeldsen, K. P., Lampert, R., Møllgard, H., Paju, R., Puodziukynas, A., Raviele, A., Roman, P., Scherer, M., Schondorf, R., Sicari, R., Vanbrabant, P., Wolpert, C. And Zamorano, J. L. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European Heart Journal*, 30(21), pp.2631–2671.
63. Moya, A., Garcia-Civera, R., Croci, F., Menozzi, C., Brugada, J., Ammirati, F., Del Rosso, A., Bellver-Navarro, A., Garcia-Sacristan, J., Bortnik, M., Mont, L., Ruiz-Granell, R. and Navarro, X. (2011). Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *European Heart Journal*, 32(12), pp.1535-1541.

64. Mozaffarian, D., Benjamin, E., Go, A., Arnett, D., Blaha, M., Cushman, M., Das, S., de Ferranti, S., Després, J., Fullerton, H., Howard, V., Huffman, M., Isasi, C., Jiménez, M., Judd, S., Kissela, B., Lichtman, J., Lisabeth, L., Liu, S., Mackey, R., Magid, D., McGuire, D., Mohler, E., Moy, C., Muntner, P., Mussolino, M., Nasir, K., Neumar, R., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D., Reeves, M., Rodriguez, C., Rosamond, W., Sorlie, P., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T., Virani, S., Woo, D., Yeh, R. and Turner, M. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update. *Circulation*, 133(4).
65. Nölker, G., Mayer, J., Boldt, L., Seidl, K., Van Driel, V., Massa, T., Kollum, M., Brachmann, J., Deneke, T., Hindricks, G., Jung, W., Brunner, K., Kraus, S., Hümmer, A. and Lewalter, T. (2016). Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 27(12), pp.1403-1410.
66. Nölker, G., Busch, M., Schmitt, J., Roithinger, F., Young, G., Taborsky, M. and Piorkowski, C. (2017). Abstract 16347: The BioMonitor 2 Master Study: Early Experience With a New Insertable Cardiac Monitor. *Circulation*, 136(Suppl 1), pp.1-5.
67. Otto, M. (2016). *High false positives found for Medtronic's implantable AF detectors*. [online] Mdedge.com. Available at: <https://www.mdedge.com/clinicalneurologynews/article/107345/arrhythmias-ep/high-false-positives-found-medtronics> [Accessed 31.03.2019, 21:00].
68. Parry, S. and Matthews, I. (2010). Implantable loop recorders in the investigation of unexplained syncope: a state of the art review. *Heart*, 96(20), pp.1611-1616.
69. Paruchuri, V., Adhaduk, M., Garikipati, N., Steinberg, J. and Mittal, S. (2011). Clinical utility of a novel wireless implantable loop recorder in the evaluation of patients with unexplained syncope. *Heart Rhythm*, 8(6), pp.858-863.
70. Passman, R., Rogers, J., Sarkar, S., Reiland, J., Reisfeld, E., Koehler, J. and Mittal, S. (2017). Development and validation of a dual sensing scheme to improve accuracy of bradycardia and pause detection in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm*, 14(7), pp.1016-1023.
71. Patti L, Ashurst JV. (Updated 2019 Feb 28). Rhythm, Tachycardia, Supraventricular (SVT). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441972> [Accessed: 31.03.2019, 21:00].

72. Podoleanu, C., DaCosta, A., Defaye, P., Taieb, J., Galley, D., Bru, P., Maury, P., Mabo, P., Boveda, S., Cellarier, G., Anselme, F., Kouakam, C., Delarche, N. and Deharo, J. (2014). Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: A randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(10), pp.546-552.
73. Pürerfellner, H., Pokushalov, E., Sarkar, S., Koehler, J., Zhou, R., Urban, L. and Hindricks, G. (2014). P-wave evidence as a method for improving algorithm to detect atrial fibrillation in insertable cardiac monitors. *Heart Rhythm*, 11(9), pp.1575-1583.
74. Pürerfellner, H. (2015). *AF monitoring and stroke: XPECT & REVEAL LINQ*.
75. Putaala, J., Metso, A., Metso, T., Konkola, N., Kraemer, Y., Haapaniemi, E., Kaste, M. and Tatlisumak, T. (2009). Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke*, 40(4), pp.1195-1203.
76. Ringleb, P., Bousser, M., Ford, G., Bath, P., Brainin, M., Caso, V., Cervera, A., Chamorro, A., Cordonnier, C., Csiba, L., davalos, A., Diener, H., Ferro, J., Hacke, W., Hennerici, M., Kaste, M., Langhorne, P., Lees, K., Leys, D., Lodder, J., Markus, H., Mas, J., Mattle, H., Muir, K., Norrving, B., Obach, V., Paolucci, S., Ringelstein, E., Schellinger, P., Sivenius, J., Skvortsova, V., Stibrant Sunnerhagen, K., Thomassen, L., Toni, D., von Kummer, R., Wahlgreen, N., Walker, M. and Wardlaw, J. (2008). Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*, 25(5), pp.457-507.
77. Ritter, M., Kochhäuser, S., Duning, T., Reinke, F., Pott, C., Dechering, D., Eckardt, L. and Ringelstein, E. (2013). Occult Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 44(5), pp.1449-1452.
78. Rojo-Martinez, E., Sandin-Fuentes, M., Calleja-Sanz, A., Cortijo-Garcia, E., Garcia-Bermejo, P., Ruiz-Pinero, M., Rubio-Sanz, J. and Arenillas-Lara, J. (2013). High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism. *Revista de Neurologia*, 57(6), pp.251-257.
79. Sanders, P., Pürerfellner, H., Pokushalov, E., Sarkar, S., Di Bacco, M., Maus, B. and Dekker, L. (2016). Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm*, 13(7), pp.1425-1430.

80. Sanna, T., Diener, H., Passman, R., Di Lazzaro, V., Bernstein, R., Morillo, C., Rymer, M., Thijs, V., Rogers, T., Beckers, F., Lindborg, K. and Brachmann, J. (2014). Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 370(26), pp.2478-2486.
81. Sarasin, F., Carballo, D., Slama, S. and Louis-Simonet, M. (2005). Usefulness of 24-h Holter monitoring in patients with unexplained syncope and a high likelihood of arrhythmias. *International Journal of Cardiology*, 101(2), pp.203-217.
82. Seet, R., Friedman, P. and Rabinstein, A. (2011). Prolonged Rhythm Monitoring for the Detection of Occult Paroxysmal Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke of Unknown Cause. *Circulation*, 124(4), pp.477-486.
83. Semelka, M., Gera, J. and Usman, S. (2013). Sick sinus syndrome: a review. *American Family Physician*, 87(10), pp.691-696.
84. Sivakumaran, S., Krahn, A., Klein, G., Finan, J., Yee, R., Renner, S. and Skanes, A. (2003). A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. *The American Journal of Medicine*, 115(1), pp.1-5.
85. Soteriades, E., Evans, J., Larson, M., Chen, M., Chen, L., Benjamin, E. and Levy, D. (2002). Incidence and Prognosis of Syncope. *New England Journal of Medicine*, 347(12), pp.878-885.
86. Strickberger, S. (2006). Scientific statement on the Evaluation of syncope. *Clinical Autonomic Research*, 16(6), pp.369-370.
87. Suarez-Fuster, L., Oh, C. and Baranchuk, A. (2017). Transcutaneous electrical nerve stimulation electromagnetic interference in an implantable loop recorder. *Journal of Arrhythmia*, 34(1), pp.96-97.
88. Subbiah, R., Gula, L., Klein, G., Skanes, A., Yee, R. and Krahn, A. (2008). Syncope: Review of Monitoring Modalities. *Current Cardiology Reviews*, 4(1), pp.41-48.
89. Sun, B. (2013). Quality-of-Life, Health Service Use, and Costs Associated With Syncope. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(4), pp.370-375.
90. Sutton, R., Ungar, A., Sgobino, P., Russo, V., Massa, R., Melissano, D., Beiras, X., Bottoni, N., Ebert, H., Francese, M., Jorfida, M., Giuli, S., Moya, A., Andresen,

- D. and Brignole, M. (2014). Cardiac pacing in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: effectiveness analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Registry. *EP Europace*, 16(4), pp.595-599.
91. Tanno, K. (2017). Use of implantable and external loop recorders in syncope with unknown causes. *Journal of Arrhythmia*, 33(6), pp.579-582.
 92. Understanding Diagnosis and Treatment of Cryptogenic Stroke. (2015). [ebook] American Heart Association/ American Stroke Association, pp.1-24. Available at: http://kswgtg.com/cryptogenic/guide/pubData/source/P1032_ASA_Cryptogenic_Stroke_HCP_Digest.pdf [Accessed 31.03.2019, 22:45].
 93. Vitale, E., Ungar, A., Maggi, R., Francese, M., Lunati, M., Colaceci, R., Del Rosso, A., Castro, A., Santini, M., Giuli, S., Belgini, L., Casagrande, I. and Brignole, M. (2010). Discrepancy between clinical practice and standardized indications for an implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *Europace*, 12(10), pp.1475-1479.
 94. Volosin, K., Stadler, R., Wyszynski, R. and Kirchhof, P. (2013). Tachycardia detection performance of implantable loop recorders: results from a large 'real-life' patient cohort and patients with induced ventricular arrhythmias. *Europace*, 15(8), pp.1215-1222.
 95. Voss, F., Eckardt, L., Busch, S., Estner, H., Steven, D., Sommer, P., von Bary, C. and Neuberger, H. (2016). AV-Reentry-Tachykardie und Wolff-Parkinson-White-Syndrom. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*, 27(4), pp.381-389.
 96. Wolf, P., Abbott, R. and Kannel, W. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), pp.983-988.
 97. Ziegler, P., Glotzer, T., Daoud, E., Wyse, D., Singer, D., Ezekowitz, M., Koehler, J. and Hilker, C. (2010). Incidence of Newly Detected Atrial Arrhythmias via Implantable Devices in Patients With a History of Thromboembolic Events. *Stroke*, 41(2), pp.256-260.

11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med Herbert Nägele für die Ermöglichung dieser Arbeit sowie seine allseits freundliche und hilfreiche Betreuung.

Für die konstruktive und kritische Durchsicht meiner Arbeit danke ich herzlichst meinem Vater.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Frau Natalie, welche mich zu jeder Zeit und mit viel Geduld bei dieser Arbeit unterstützt hat.

12. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: