

Aus dem Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Medizinische Klinik III – Zentrum für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. T. Meinertz

*Identifikation von Risikofaktoren, Bedeutung von
Diagnostikverfahren und Betablockertherapie
bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese*

eine prospektive klinische Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christina Kretzschmar aus Greifswald

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
Der Universität Hamburg am: 06.April 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r:	Prof. Dr. A. Schuchert
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. Th. Eschenhagen
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:	Priv. Doz. Dr. J. Kähler

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zielsetzungen der Studie.....	2
2	METHODEN	3
2.1	Patienten.....	3
2.1.1	Einschlusskriterien.....	3
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	3
2.2	Studienablauf und Ursachenabklärung.....	3
2.2.1	Anamneseerhebung.....	3
2.2.2	Voruntersuchungen.....	4
2.2.3	Diagnostikverfahren.....	5
2.2.3.1	Kipptischuntersuchung.....	5
2.2.3.2	Schellongtest.....	6
2.2.3.3	Externer Schleifenrekorder.....	7
2.3	Nachbeobachtung.....	8
2.3.1.1	Dauer der Studie.....	8
2.3.1.2	Datenumfang der Nachuntersuchung.....	8
2.4	Statistische Auswertung.....	9
3	ERGEBNISSE	10
3.1	Demografische und klinische Daten.....	10
3.2	Diagnostik.....	13
3.2.1	Kipptischuntersuchung.....	13
3.2.2	Schellong - Test.....	14
3.2.3	Externe Schleifenrekorder.....	15
3.3	Identifikation von Prädiktoren für Synkopen.....	18
3.3.1	Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Synkopenrezidiv.....	18
3.3.2	Rezidivsynkopenwahrscheinlichkeit.....	19
3.3.2.1	Abhängigkeit von Synkopenanzahl, Präsynkopen und Geschlecht.....	19
3.3.2.2	Abhängigkeit von Alter und Auftreten von Verletzungen.....	26
3.3.3	Synkopenrezidive in Abhängigkeit vom Kipptischtestergebnis.....	27
3.4	Risikoabschätzung für das Auftreten von Synkopen.....	28
3.4.1	Regressionanalyse.....	29
3.4.2	Erstellung einer Risikoscoretablelle.....	30
3.4.3	Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen.....	31
3.5	Therapie.....	32
3.5.1	Vergleich von Patienten mit und ohne Betablocker – Therapie.....	32
3.5.1.1	Therapiecompliance.....	33
3.5.2	Vergleich zwischen Patienten mit positivem bzw. negativem Kipptischtestergebnis im Bezug auf eine Betablockertherapie.....	34
3.6	Autofahrgewohnheiten.....	35
4	DISKUSSION	37
4.1	Einleitung.....	37

4.2	Diagnostik	38
4.2.1	Kipptischuntersuchung.....	38
4.2.1.1	Vergleich von verschiedenen Versuchsprotokollen.....	38
4.2.1.2	Bedeutung der Kipptischuntersuchung	39
4.2.2	Vergleich zwischen Schellongtest und Kipptischuntersuchung	40
4.2.3	Diagnostische Bedeutung des externen Schleifenrekorders.....	40
4.3	Identifikation von Risikofaktoren.....	41
4.4	Therapie von Synkopen	43
4.5	Autofahrgewohnheiten.....	45
5	FAZIT	46
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	47

1 Einleitung

Die *Synkope* ist ein Symptom, welches als ein vorübergehender plötzlicher und selbstlimitierender Bewusstseinsverlust mit spontaner Regeneration, definiert ist.⁽⁴⁷⁾ Die Dauer reicht von wenigen Sekunden bis zu einigen Minuten.⁽¹⁾ Ursächlich hierfür ist eine kurzzeitige cerebrale Minderperfusion. Manchmal wird eine Synkope durch das plötzliche Auftreten von Prodromi, wie Schwindel, Schweißausbruch, Übelkeit oder Sehstörungen, angekündigt. Als *Präsynkope* wird ein Zustand bezeichnet, der vom Patienten als drohende Synkope empfunden wird und mit unspezifischen Symptomen wie Schwindel einhergeht.⁽⁴⁷⁾

Die Synkope ist ein häufiges Krankheitsbild. In den USA beträgt der Anteil an stationären Aufnahmen beispielsweise 1 - 6 %.^(2,3)

Obwohl sich mögliche Faktoren anamnestisch finden lassen, bleibt die Genese oft, nach Ausschluss von kardialen und neurologischen Ursachen mittels umfangreicher Diagnostik und kostenintensiver apparativer Untersuchungsmethoden, ungeklärt.^(4,5,6) Bisher kann keine Aussage über ein mögliches Risiko eines erneuten Synkopenrezidivs für den einzelnen Patienten gegeben werden.

Ein Ziel der vorgelegten Studie war es, herauszufinden, ob sich bestimmte Prädiktoren für ein erneutes Auftreten von Synkopen identifizieren lassen, und daraus einen Risikoscore abzuleiten. Mit Hilfe einer derartigen Einteilung könnten Patienten einer gezielten Diagnostik und Therapie zugeführt werden.⁽⁷⁾

Zusätzlich wurden ausgewählte diagnostische Verfahren, wie der in der Klinik oft durchgeführte Schellongtest, die Kipptischuntersuchung und der externe Schleifenrekorder, im Bezug auf die diagnostische Bedeutung hin kritisch untersucht. Viele Patienten werden bei positivem Kipptischtest medikamentös mit einem Betablocker behandelt. Es sollte durch eine Langzeitbeobachtung die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Betablockern sowie die Therapiecompliance der Patienten ausgewertet werden. Patienten mit negativem Kipptischtest, bei denen die Diagnostik bisher nicht zur Klärung führte, blieben meist mangels therapeutischer Möglichkeit unbehandelt. Deshalb wurde untersucht, ob auch diese Patienten von einer Behandlung mit Betablockern profitieren könnten.

Die Synkope hat meist keinen bedrohlichen Charakter, aber ein Sturz könnte schwere Kopfverletzungen oder Frakturen nach sich ziehen. In bestimmten Situationen, wie beispielsweise beim Autofahren, könnten auch Verkehrsunfälle die Folge sein. Das Privatleben des Patienten wird belastet und es kann zu Einschränkungen im Berufsleben oder gar zu völliger Arbeitsunfähigkeit führen.⁽⁸⁾ Da ein Großteil der Patienten mit Synkopen aktive Autofahrer sind, wurde untersucht, ob das Auftreten von Synkopen zur Einschränkung oder Änderung des Fahrverhaltens führt. Dokumentiert wurde weiterhin, inwieweit die Empfehlung eines vorübergehenden Fahrverzichts nach ärztlicher Aufklärung berücksichtigt wurde. Da es nur wenige Studien mit Angaben zur Häufigkeit von Synkopen während der Fahrt gibt, wurde auch darauf in der Untersuchung eingegangen.^(54,55)

1.1 Zielsetzungen der Studie

1. Es sollten Risikofaktoren für das Auftreten von Synkopen identifiziert und anhand derer ein Risikoscore erstellt werden. Dieser Risikoscore sollte ein Abschätzen des individuellen Rezidivrisikos für Patienten mit Synkopen ermöglichen.
2. Der Nachweis eines prädiktiven Wertes der Kipptischuntersuchung bezüglich des Auftretens von Rezidiven sollte geführt werden. Ebenso war darzulegen, ob bestimmte klinische Merkmale der Patienten das Kipptischtestergebnis beeinflussen.
3. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Schellongtestergebnis und Kipptischtestergebnis sollte nachgewiesen bzw. widerlegt werden.
4. Der externe Schleifenrekorder sollte hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit hin untersucht werden, mögliche Anwendungsprobleme sollten ebenso heraus gestellt werden.
5. Um eine klinische Bedeutung der Betablockertherapie nachzuweisen oder zu widerlegen, sollte der Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit geprüft werden. Das Einnahmeverhalten der medikamentös behandelten Patienten sollte ebenso in die Auswertung einbezogen werden.
Mögliche therapeutische Effekte sollten, bei erfolgter Betablockertherapie unabhängig vom Ausgang der Kipptischuntersuchung, bei Patienten mit positiven bzw. negativen Kipptischtest nachgewiesen werden
6. Die Änderung der Fahrgewohnheiten von Patienten mit Synkopen sollte ebenso wie das Auftreten von Verkehrsunfällen im Rahmen der Synkope untersucht werden.

2 Methoden

2.1 Patienten

Für die Durchführung der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, mit dem Aktenzeichen OB/VII/01, vor.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, welche sich zur Abklärung mindestens einer aufgetretenen Synkope in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf vorstellten. Ein Mindestalter von 18 Jahren und die Zustimmung des Patienten wurden vorausgesetzt. Bei allen Patienten musste die Genese ungeklärt sein. Vor Einschluss in die Studie wurden in Voruntersuchungen eine organische Herzerkrankung, wie z.B. Herzklappen, - bzw. Ventrikeldysfunktionen, eine koronare Gefäßerkrankung oder Arrhythmien als Ursache der Synkope ausgeschlossen. Patienten mit kardialer Erkrankung wurden nur berücksichtigt, wenn sich kein klinischer Zusammenhang zwischen Auftreten der Synkope und der Komorbidität erkennen ließ.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit fehlendem Einverständnis. Patienten mit rezidivierenden Präsynkopen ohne Auftreten von echten Bewusstseinsverlusten sowie Patienten, bei denen eine kardiale Genese der Synkopen bekannt war, wurden nicht eingeschlossen.

2.2 Studienablauf und Ursachenabklärung

Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden aus der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf rekrutiert. Die weitere Abklärung erfolgte nach folgendem standardisiertem Vorgehen.

2.2.1 Anamneseerhebung

Es erfolgte eine ausführliche Anamnese zu den Verhaltensweisen vor, während und nach den aufgetretenen Synkopen. Die Aussagen der Patienten wurden gegebenenfalls anhand der Angaben des überweisenden Hausarztes ergänzt.

Wichtig für die weitere Nachbeobachtung waren Angaben über die Anzahl und Häufigkeit von Synkopen sowie von Präsynkopen der Patienten insgesamt und innerhalb des letzten Jahres. Des Weiteren wurden Komorbidität sowie Art und Anzahl von Verletzungen, welche sich die Patienten beim Sturz im Rahmen einer Synkope zuzogen, dokumentiert. Abschließend wurden die Patienten zu Autofahrgewohnheiten und nach einem Auftreten von Synkopen während der Fahrt befragt.

2.2.2 Voruntersuchungen

Bei allen Patienten erfolgte im ersten Schritt eine ausführliche körperliche Untersuchung sowie die Aufzeichnung eines 12 - Kanal - Ruhe EKG. Ergänzend wurde ein internistisches Routinelabor bestimmt.

Abhängig von Anamnese, Ruhe - EKG und klinischer Gesamteinschätzung erfolgten weiterführende Untersuchungen. Bei Anhalt für eine kardiale Genese schloss sich ein 24 Stunden Langzeit - EKG, eine Langzeitblutdruckmessung, eine Echokardiografie sowie eine Ergometrie an. Gegebenenfalls wurden eine Koronarangiografie oder eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt.

Eine mögliche orthostatische Dysregulation wurde mittels eines Schellongtestes diagnostiziert.

Bei Verdacht auf eine Carotissinusdysfunktion wurde ein Carotis - Druck - Versuch durchgeführt. Dabei wurde im Abstand von zwei Minuten nacheinander der rechte und der linke Carotissinus für 5 bis 10 Sekunden massiert. Dies erfolgte in sitzender und anschließend in stehender Position bei kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung und Blutdrucküberwachung. Bei Auftreten einer Asystolie von mindestens 3 Sekunden oder eines Blutdruckabfalls systolisch um 50 mmHg galt der Test als positiv.(47)

Der Ausschluss neurologischer, psychosomatischer oder HNO - Erkrankungen erfolgte bei gegebener Indikation durch entsprechende Konsilärzte, teils durch EEG - Ableitung oder durch ein Computertomogramm des Schädels.

Abschließend erfolgte bei allen Patienten eine Kipptischuntersuchung.

Tab. 1: Darstellung der Anzahl der durchgeführten Voruntersuchungen

Untersuchung	Patientenanzahl
Ruhe – EKG	162 (100 %)
24 Std. Langzeit –EKG	119 (73 %)
Langzeit Blutdruckmessung	44 (35 %)
Schellongtest	68 (42 %)
Echokardiografie	100 (62 %)
Carotissinusmassage	56 (35 %)
Ergometrie	67 (41 %)
Koronarangiografie	20 (12 %)
Elektrophysiologische Untersuchung	26 (16 %)
Psychosomatische Untersuchung	20 (12 %)
EEG	54 (33 %)
Computertomografie des Schädels	15 (9 %)
HNO – ärztliche Untersuchung	28 (17 %)
Kipptischuntersuchung	162 (100 %)

2.2.3 Diagnostikverfahren

2.2.3.1 Kipptischuntersuchung

Der Kipptisch ist ein beweglicher Tisch mit Fußstütze, mit dem der Patient manuell in eine halbstehe Position von 80° bzw. in eine waagerechte Position gekippt werden kann.

Vor Testbeginn sollte der Patient mindestens vier Stunden nüchtern bleiben, um Prodromalerscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen und eine eventuelle Aspiration bei Bewusstlosigkeit zu vermeiden. Jeder Patient wurde mit einem venösen Zugang versorgt. Da Nüchternheit eine Hypotonie durch Gravität begünstigt, wurde jedem Patienten pro nüchterner Stunde 100 ml isotonische Kochsalzlösung verabreicht. Die Infusion blieb während des Tests geschlossen an der Verweilkanüle, um bei einem Blutdruckabfall gegebenenfalls Pharmaka zu injizieren.

Aufgrund des nicht vorhandenen „Goldstandards“ wurde ein Protokoll benutzt, welches eine hohe Spezifität aufwies und eine möglichst geringe Anzahl falsch-positiver Patienten einschloss.(24)

Der Test wurde in zwei Phasen eingeteilt. Der Basistest umfasste die ersten 45 Minuten in 60° Orthostase und als zweite Phase wurde die Zeit nach erfolgter Glycerolnitratprovokation mit anschließendem zehnmütigen Nachbeobachtung festgelegt .

Protokoll

Während des Testes wurde der Patient mit Hilfe eines EKG - Monitors überwacht. Der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wurden alle zwei Minuten, gegebenenfalls häufiger, protokolliert.

Nach Anschluss sämtlicher Geräte, verweilte der Patient vor dem eigentlichen Testbeginn für 10 Minuten in liegender Position, in der Ruhephase.

Basistest:

Zu Beginn wurde der Tisch langsam, innerhalb von 30 Sekunden, in eine 60° Stellung gekippt. (Kopf nach oben). Der Patient verblieb für 45 Minuten in der Orthostase.

Provokation:

Um die Sensitivität des Testes zu erhöhen, wurde anschließend, bei ausbleibender Reaktion, eine pharmakologische Provokation nach Raviele durchgeführt. Dabei wurde den Patienten sublingual Glycerolnitrat appliziert (0,4 Mikrogramm pro 50 kg Körpergewicht), um die durch Orthostase induzierte Vasodilatation zu verstärken.(24)

Einerseits stellt die einfache Anwendung mittels eines Sprays ein großen Vorteil im bezug auf andere Provokationsmethoden dar. Andererseits ist die bessere Verträglichkeit bei Patienten mit unklarer Grunderkrankung und das erhöhte Risiko für ein Auftreten von Arrhythmien unter Isoprenalin für die Wahl des Medikamentes entscheidend gewesen.

Nach zehnmütiger Beobachtungszeit und bei ausbleibenden Symptomen galt die Provokationsphase als abgeschlossen und der Patient wurde in die waagerechte Position zurückgedreht.

Es wurde eine Gesamtdauer von 55 Minuten festgelegt.

Interpretation des Kipptischtestes

Bei Auftreten einer Synkope galt der Test als positiv und wurde dementsprechend vorzeitig beendet. Ein Abfall des arteriellen Blutdrucks unter 80 mmHg systolisch oder eine Bradykardie mit weniger als 40 Schlägen pro Minute bzw. eine Asystolie von mehr als 3 Sekunden, wurde ebenfalls als positives Testergebnis gewertet

Blieben sämtliche klinische Symptome über die gesamte Testdauer hinweg aus, wurde der Test als negativ gewertet.(47)

2.2.3.2 Schellongtest

Der Schellongtest ist ein diagnostisches Verfahren zur Identifikation der orthostatischen Hypotonie, welche sich klinisch als ein plötzlicher Blutdruckabfall infolge akuter Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung oder kurzzeitigem Bewusstseinsverlust darstellt. (9)

Der Übergang vom Liegen zum Stehen bewirkt eine Verschiebung von ca. 700 ml venösen Blutes in die Beine und ins Splanchnikusgebiet. Der gesunde menschliche Organismus verfügt über mehrere Kompensationsmechanismen. Dazu gehören einerseits hormonelle Regelkreise, wie z.B. das Adrenalin – Noradrenalin und das Vasopressin - Renin - Angiotensin System, sowie andererseits das sympathische Nervensystem. Gemeinsam wird die akute Regulation der Inotropie und Chronotropie des Herzens und Vasokonstriktion bzw. Dilatation der Gefäße gesteuert. (10, 11)

Normalerweise führt die Lageänderung lediglich zum kurzzeitigen Abfall des systolischen Blutdrucks um weniger als 20 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um weniger als 10 mmHg. Die Aufrechterhaltung des Hirnblutflusses bleibt gewährleistet.

Fehlende Gegenregulation mit signifikantem Blutdruckabfall kann Symptome cerebraler Minderperfusion wie Schwindel, Schweißausbruch, Sehstörungen oder das Auftreten von Synkopen bewirken. Bei intakten autonomen Nervensystem kommt es reaktiv zu einer überschiessenden Sympathikusaktivierung mit anschließender Tachykardie, Blässe und kalten Extremitäten. Bei Störungen des autonomen Nervensystems bleibt ein Anstieg der Herzfrequenz aus.

Protokoll

1. Liegende Position: Blutdruck und Pulsdokumentation im Abstand von einer Minute über zehn Minuten
2. Anschließend erfolgte die Lageänderung zum Stand.
3. Stehende Position: Aufzeichnung des Blutdruck und Pulsverhalten im Abstand von einer Minute über nochmals zehn Minuten

Es wurde eine Testdauer von 20 Minuten festgelegt

Interpretation des Schellongtestes

Der Schellong - Test galt nach den Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) als positiv, wenn

1. der systolische Blutdruck um mindestens ≥ 20 mmHg abfiel oder
2. der systolische Blutdruck auf 90 mmHg sank.

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob ein positiver Schellongtest auch einen positiven Prädiktor für das Kipptischtestergebnis darstellt.

2.2.3.3 Externer Schleifenrekorder

Externe Schleifenrekorder sind transportable 1 - Kanal EKG - Geräte, welche der Patient über einen Auslöseknopf bei Beschwerden aktiviert. Elektrokardiografische Signale werden durch drei direkt auf der Haut befestigten Elektroden erfasst. Nach Aktivierung durch den Patienten wird das EKG eine Minute rückwirkend aufgezeichnet. Mit diesem nicht invasiven Verfahren können Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet und mögliche Herzrhythmusstörungen als Ursache für eine Synkope erkannt werden.

Angelegt wurde der Externe Schleifenrekorder erst nach erfolgter Kipptischuntersuchung, d.h. im Nachbeobachtungszeitraum. Das richtige Bedienen des Gerätes wurde dem Patienten beim Anlegen am ersten Aufzeichnungstag durch die Medizinisch - Technische Assistentin erklärt. Dies umfasste die Probedurchführung eines Batteriewechsels durch den Patienten, da ein Batteriewechsel bei den Geräten alle drei Wochen erfolgen musste. Alle Patienten sollten selbstständig genau dokumentieren, wann, warum und wie häufig das Gerät aktiviert wurde.

2.3 Nachbeobachtung

2.3.1.1 Dauer der Studie

Der Tag der Kipptischuntersuchung galt als Beginn der Studie. Die Mindestdauer der Nachbeobachtung umfasste ein Jahr, die längste Nachuntersuchung erstreckte sich über 1306 Tage. (Median: 551 ± 245 Tage; Quartile: 25 % = 444 Tage ; 75 % = 724 Tage)

Innerhalb des ersten Jahres verstarben zwei Patienten. Ein Patient nach 189 Tagen und ein anderer nach 298 Tagen. Beide erlagen den Folgen eines Herzinfarktes.

2.3.1.2 Datenumfang der Nachuntersuchung

Die Patienten wurden bei regulären Wiedervorstellungen in der kardiologischen Ambulanz oder nach zwölf Monaten per Telefon kontaktiert.

Jedes Interview enthielt überwiegend vorgegebene Fragen. Eine offene Fragestellung ermöglichte jedoch auch eine individuelle Beantwortung.

Es wurden Angaben zu Anzahl und Häufigkeit von Synkopen bzw. Präsynkopen vor und innerhalb des Beobachtungszeitraumes dokumentiert. Eine zwischenzeitliche Ursachenklärung oder das Auftreten synkopenbedingter Verletzungen wurde ebenfalls erfasst.

Die Patienten, die mit einem externen Schleifenrekorder versorgt wurden, sollten Angaben zur Handhabung und zu eventuell aufgetretenen Problemen machen.

Die Symptome, welche zum Auslösen des Gerätes führten, und die Anzahl bzw. Häufigkeit des Aktivierens wurden festgehalten.

Medikamentös wurden nach klinischer Einschätzung einige der Untersuchten mit einem Betablocker therapiert. Es wurden Metoprolol, Propranolol, Carvedilol und Bisoprolol eingenommen und die Dosis wurde nach klinischer Gesamteinschätzung individuell bestimmt ohne ein einheitliches Medikationsschema. Die Behandlung wurde unabhängig vom Kipptischtestergebnis begonnen. Im Rahmen der Nachbefragung wurden Daten zum Einnahmeverhalten und möglichem Therapieabbruch dokumentiert. Gründe, die zum Absetzen der Medikation führten, wie z.B. aufgetretene Nebenwirkungen, ein Therapieversagen oder längere Beschwerdefreiheit, wurden ebenso wie eventuell danach aufgetretene Rezidivereignisse erfasst.

Es sollte die Wirksamkeit einer Betablockertherapie und die individuelle Therapiecompliance der Patienten untersucht werden. Bisher wurden meist nur Patienten mit einem positiven Kipptischtestergebnis mit einem Betablocker therapiert. In dieser Studie sollte, da eine medikamentöse Behandlung mit einem Betablocker unabhängig vom Kipptischtestergebnis erfolgte, der Vergleich zwischen beiden Patientengruppen geführt werden.

Autofahrende Patienten wurden anonym zum Fahrverhalten befragt. Jeder Patient wurde beim ersten Gespräch, welches am Tag der Kipptischuntersuchung erfolgte, eindringlich über die Risiken und Gefahren beim Autofahren für sich und andere hingewiesen. Es wurde die Empfehlung einer Fahrpause von 6 Monaten ausgesprochen. Dies erfolgte nach einer Empfehlung des Beirats für Verkehrsmedizin.⁽¹²⁾ Außerdem wurde auf den möglichen Verlust des Versicherungsschutzes bei rezidivierenden Synkopen aufmerksam gemacht.

Ein zweites Gespräch wurde nach ca. 6 Monaten, ein abschließendes nach einem Jahr durchgeführt. Es wurden Aussagen über eine mögliche Verhaltensänderung beim Autofahren, bzw. über das Einhalten der empfohlene Fahrpause, dokumentiert. Das Auftreten von Synkopen während des Führens eines Fahrzeuges und daraus eventuell resultierende Verkehrsunfälle wurden ebenfalls aufgenommen.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse von normalverteilten Daten wurde mit Hilfe des Student`s t - Test und des Chi Quadrat Test durchgeführt.

Zur Berechnung von Signifikanzen bei nichtparametrischen Daten wurde der Mann - Whithney - Wilcoxon Test angewendet.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

Ermittlung des Risikoscores

Als Erstes wurde die univariate Analyse durchgeführt (Kaplan – Meier - Überlebenskurven), um Faktoren zu identifizieren, die möglicherweise einen Einfluss auf sykopenrezidivfreies Überleben haben. Faktoren, die in dieser univariaten Analyse signifikant waren ($p < 0,05$), wurden in ein multivariates Cox -Regressionsmodell aufgenommen. Faktoren, die in diesem Modell signifikant blieben, wurden als Faktoren für den Risikoscore eruiert. Für die Gewichtung der einzelnen Faktoren wurde der Einfluss auf das Cox – Regressions - Modell (Relatives Risiko und Signifikanz) zugrundegelegt und bei nichtdichotomen Werten wurde ein ROC - Analyse durchgeführt, um den Cut - off Wert mit der höchsten Spezifität und Sensitivität zu ermitteln.

Medizinisch plausible Kombinationen der Risikofaktoren wurden zu einem Score zusammengefasst, z.B. Geschlecht, Auftreten von Präsynkopen und Zahl der vorrausgehenden Synkopen. Für diesen Score wurde die ROC - Fläche ermittelt und die Kombination von Risikofaktoren mit der größten ROC - Fläche wurde als entgültiger Risikoscore ausgewählt. Für die einzelne Quartile des entgültigen Scores wurde dann eine Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeiten durchgeführt.

(siehe Abb.18)

Für die Gesamtanalyse der Daten wurde SPSS für Windows Version 10.0 benutzt.

3 Ergebnisse

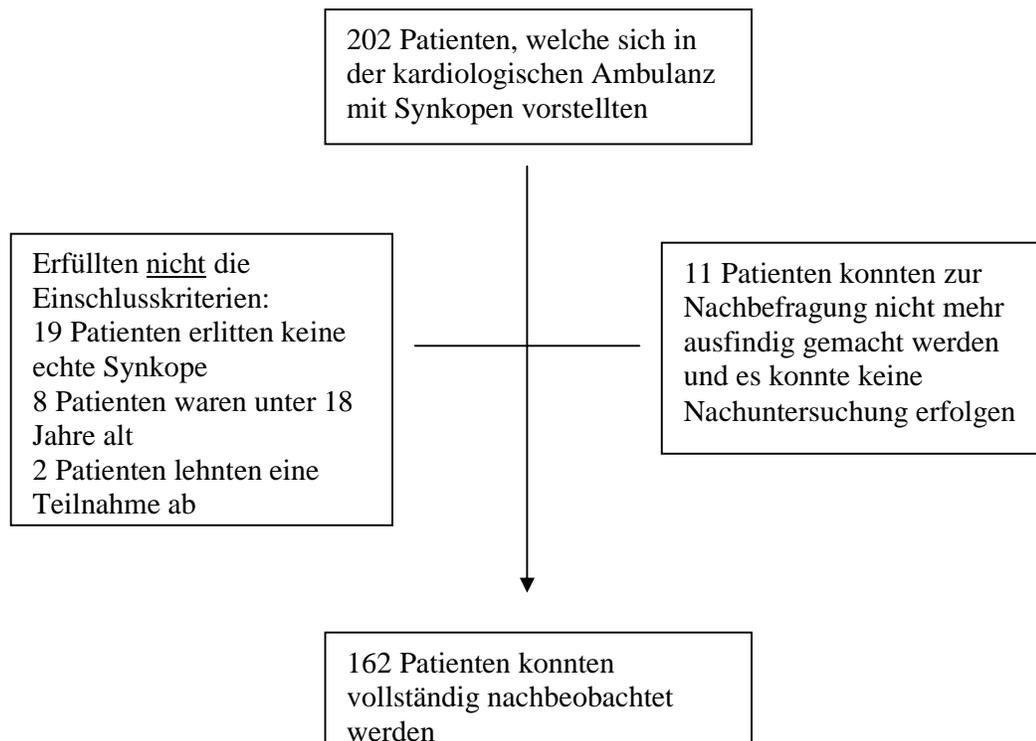
3.1 Demografische und klinische Daten

Von 202 Patienten, die sich in der kardiologischen Ambulanz mit Synkopen vorstellten, erfüllten 29 nicht die Einschlusskriterien. Neunzehn Patienten hatten bei genauer Befragung keine echten Bewusstseinsverluste, acht Patienten waren unter 18 Jahre alt und zwei Patienten lehnten die Teilnahme an der Studie ab.

Elf weitere Patienten konnten im Nachbeobachtungszeitraum nicht mehr ausfindig gemacht werden. Ursächlich hierfür war, dass die Patienten unbekannt verzogen waren und auch über die damaligen Hausärzte keine aktuelle Aussage über den Verbleib der Patienten getroffen werden konnte. Diese Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 42 ± 14 Jahren und davon waren 63 % ($n = 7$) männlich. Insgesamt hatten sechs Patienten einen positiven Kipptischtestergebnis. Bei einem Patienten war als Vorerkrankung eine koronare Herzerkrankung bekannt. Anamnestisch wiesen diese Patienten eine durchschnittliche Anzahl von 6 ± 6 Synkopen und 27 ± 37 Präsynkopen auf.

Eine vollständige Nachuntersuchung erfolgte bei 162 Patienten im Alter zwischen 18 und 84 Jahren.

Abb. 1: Darstellung aller rekrutierten Patienten

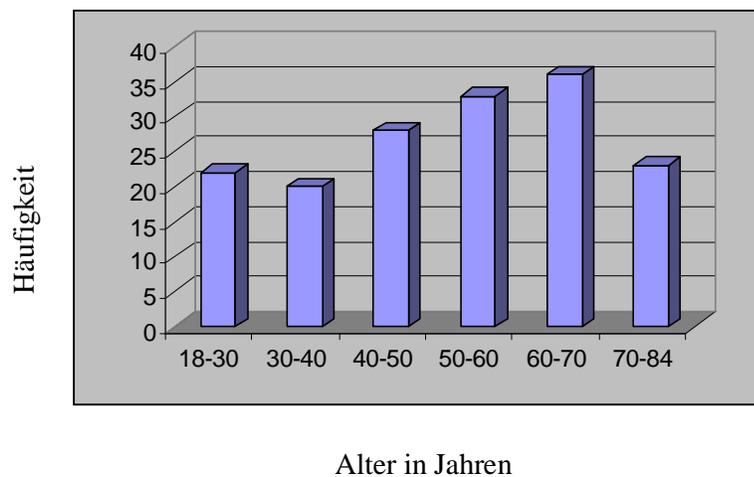


Tab. 2: Übersicht der demografischen und klinischen Befunde aller untersuchten Patienten

Merkmal	Anzahl	Prozentangabe
Patienten	162	100 %
Frauen	84	51,9 %
Männer	78	48,1 %
Mittleres Alter \pm Standardabweichung		
	55 \pm 16,8 Jahre	
Unter 30 Jahre	22	13,6 %
Über 30 Jahre	81	50,0 %
Über 60 Jahre	59	36,4 %
Präsynkopen		
	105	64,8 %
Eine Synkope	38	22,2 %
2-9 Synkopen	88	54,3 %
Über 10 Synkopen	36	23,5 %
Mind. 2 Synkopen in 6 Monaten	75	46,3 %
Verletzungen bei Synkope		
	74	45,7 %
Begleiterkrankungen		
Arterieller Hypertonus	69	42,6 %
Arrhythmien	44	27,2 %
KHK	28	17,3 %
Psychische Erkrankungen	22	13,6 %
Herzinsuffizienz	16	9,9 %
Hypotonie	14	8,6 %
TIA / Insult	10	6,2 %
Kipptisch positiv		
	64	39,5 %
Kipptisch negativ		
	98	60,5 %

Das Altersspektrum der Untersuchten reichte von 18 bis 84 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel lag bei den 60 bis 70 jährigen Patienten.

Abb. 2: Darstellung der Altersverteilung



Bei der Anamnese wurden alle Herzrhythmusstörungen, einschließlich supra - ventrikulärer, ventrikulärer oder paroxymaler Tachykardien, Bradykardien, AV - Blockierungen, WPW - Syndrome sowie ein Adams - Stoke - Anfall erfasst. Angststörungen, Depressionen, Neurosen, Phobien, Essstörungen und bekannte Hyperventilationssyndrome wurden unter psychischen Erkrankungen zusammengefasst.

Das Auftreten der Begleiterkrankungen wurde dokumentiert. (siehe Tab.2) Es zeigte sich jedoch kein klinischer Anhalt dafür, dass die erfassten Erkrankungen auch Ursache der Synkope waren.

Synkopenbedingte Verletzungen, wie Hämatome, Prellungen, Platzwunden, Verstauchungen oder Frakturen, wurden ebenfalls dokumentiert.

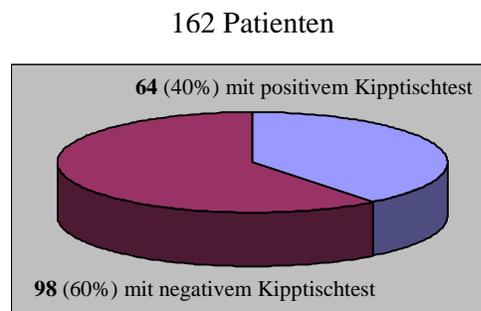
3.2 Diagnostik

3.2.1 Kipptischuntersuchung

Bei allen 162 eingeschlossenen Patienten wurde eine Kipptischuntersuchung durchgeführt. Davon hatten 40 % (n = 64) ein positives und 60 % (n = 98) ein negatives Testergebnis. Es sollte dargestellt werden, ob der Ausgang des Testes in unmittelbarem Zusammenhang mit den Merkmalen Geschlecht, Auftreten von Präsynkopen, Anzahl und Häufigkeit von Synkopen sowie Bestehen einer zuvor genannten Begleiterkrankungen steht.

Weder in der univariaten Analyse (siehe Tab.3) noch in der multivariaten Analyse fand sich ein Merkmal mit einem signifikanten Einfluss auf Kipptischtestergebnis.

Abb.3: Darstellung der Kipptischtestergebnisse



Tab.3: Vergleich von Patienten mit positivem und negativem Testergebnis

Merkmal	Positives Kipptischergebnis	Negatives Kipptischergebnis	p-Wert
männlich	28	50	0,365*
weiblich	36	48	
Alter			
Unter 30 Jahre	9	13	0,949*
Über 30 Jahre	31	50	
Über 60 Jahre	24	35	
Präsynkopen	41	64	0,868*
2 Synkopen in 6 Monaten vor Untersuchung	26	49	0,263*
Begleiterkrankung			
art. Hypertonus	25	44	0,517*
KHK	10	18	0,832*
Herzinsuffizienz	9	48	0,335*
Arrhythmien	21	23	0,209*
TIA / Insult	1	9	0,900*
Psychische Erkrankungen	10	12	0,640*
Hypotonie	7	7	0,407*

Legende: * $\hat{=}$ Chi - Quadrat -Test

3.2.2 Schellong - Test

Es erfolgte bei 68 Patienten, im Alter von 50 ± 19 , ein Schellong – Test, davon waren 37 männlich und 31 Patienten weiblich.

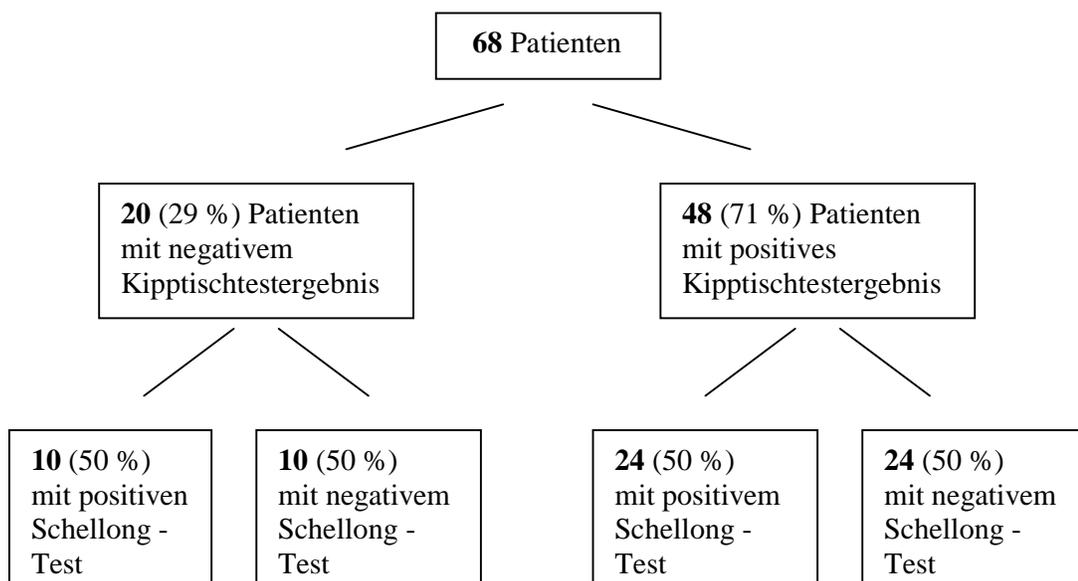
Vergleich zwischen Schellongtest, - und Kipptischtestergebnissen

Von insgesamt 68 Patienten hatten 34 ein positives und 34 Patienten ein negatives Schellong - Testergebnis.

Ein positives Kipptischtestergebnis hatten 48 (71 %) aller Untersuchten. Davon hatten 24 (50 %) auch einen positiven Schellong - Test. Die anderen vierundzwanzig Patienten hatten ein negatives Schellong - Testergebnis.

Zwischen der Gruppe der kipptischpositiven Patienten mit positivem Schellong - Test und der mit negativem Schellong - Test fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion sowie der Gesamtanzahl von Synkopen und deren Auftreten innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der Untersuchung.

Abb.4: Ergebnisdarstellung aller Patienten mit Schellong - Test



Die Sensitivität des Schellong - Test betrug 50 %, die Spezifität 29 %.

Der positive prädiktive Wert des Schellong - Test für ein positiven Kipptischtest betrug 70,5 %, der negative prädiktive Wert lediglich 29,5 %.

3.2.3 Externe Schleifenrekorder

Es wurde eine Gruppe von 24 Patienten im Alter von 51 ± 14 Jahre untersucht. Davon waren 9 männlich. Diese Patienten hatten 3 ± 4 Synkopen innerhalb des letzten halben Jahres vor Beginn der Untersuchung. Wie im Methodenteil erläutert, wurde bei diesen Patienten eine Begleiterkrankung wie eine strukturelle Herzerkrankung als Ursache für das Auftreten der Synkope ausgeschlossen. Alle Patienten hatten ein negatives Kipptischergebnis.

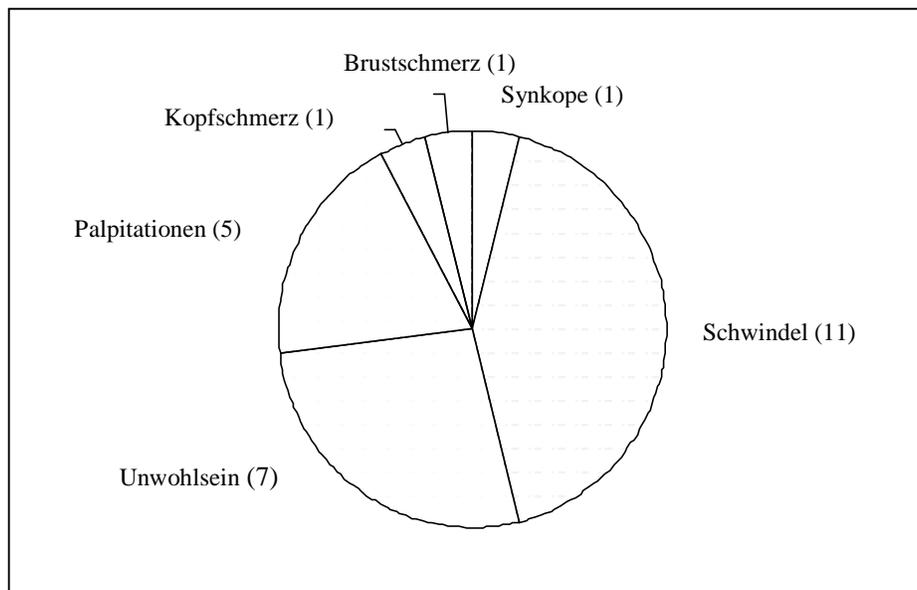
Das Gerät wurde nach einer Wartezeit von durchschnittlich 5 ± 4 Wochen im Anschluss an die Kipptischuntersuchung angelegt und wurde über 50 ± 22 Tage getragen.

Bei fünf (20 %) der Patienten konnte keine korrekte Aufzeichnung stattfinden. Ursächlich hierfür war bei zwei Patienten die Entwicklung einer Hautreaktion, bedingt durch die auf der Haut befestigten Elektroden. Bei einem anderen Patienten brach ein Kabel des Gerätes und bei zwei Patienten wurden alle vorher aufgezeichneten Daten beim Batteriewechsel versehendlich gelöscht.

Von den verbliebenen neunzehn Patienten aktivierten vierzehn das Gerät mindestens einmal.

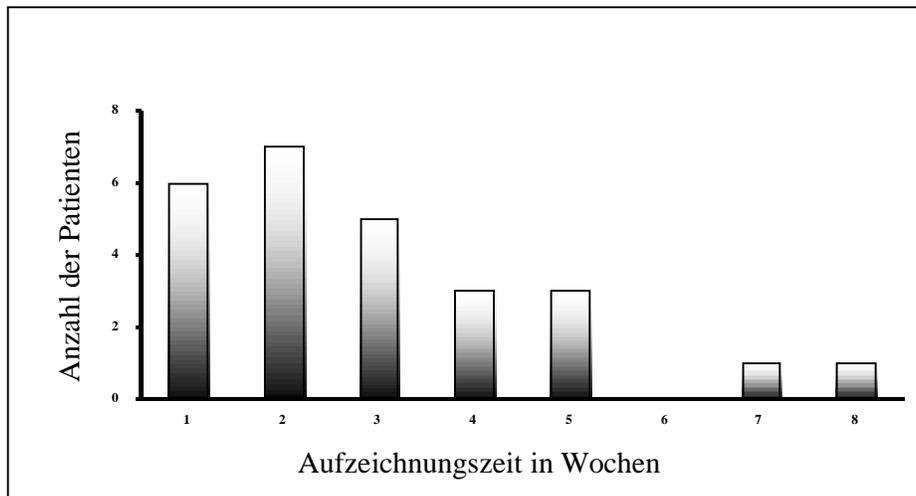
Als auslösende Symptome, gaben elf Patienten das Auftreten von Schwindel, sieben Unwohlsein, fünf Patienten Palpitationen, ein Patient Kopfschmerzen und ein anderer thorakale Schmerzen an. Das Auslösen bei einer Synkope erfolgte nur in einem Fall.

Abb.5: Darstellung der zum Auslösen führenden Symptome (n = 14)



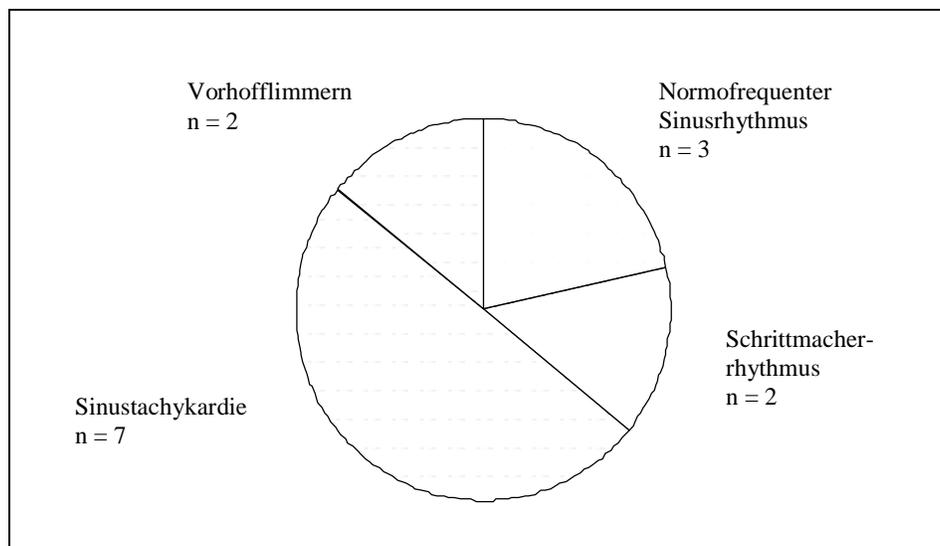
Es zeigte sich, dass die Patienten das Gerät gehäuft in den ersten Wochen des Tragens aktivieren.

Abb.6: Frequenz des Auslösens des externen Schleifenrekorders



Insgesamt wurde sieben Mal eine Sinustachykardie dokumentiert. Bei zwei Patienten zeigte sich ein Vorhofflimmern, das erstmalig erfasst wurde. Bei den übrigen Patienten wurde ein normofrequenter Sinusrhythmus bzw. regelmäßige Schrittmacheraktionen aufgezeichnet. Während der Synkope des einen Patienten wurde eine Sinustachykardie registriert.

Abb. 7: Herzrhythmen bei Auslösen des externen Schleifenrekorders
(n = 14)



Diagnostische Wertigkeit eines externen Schleifenrekorders zur Synkopenokumentation

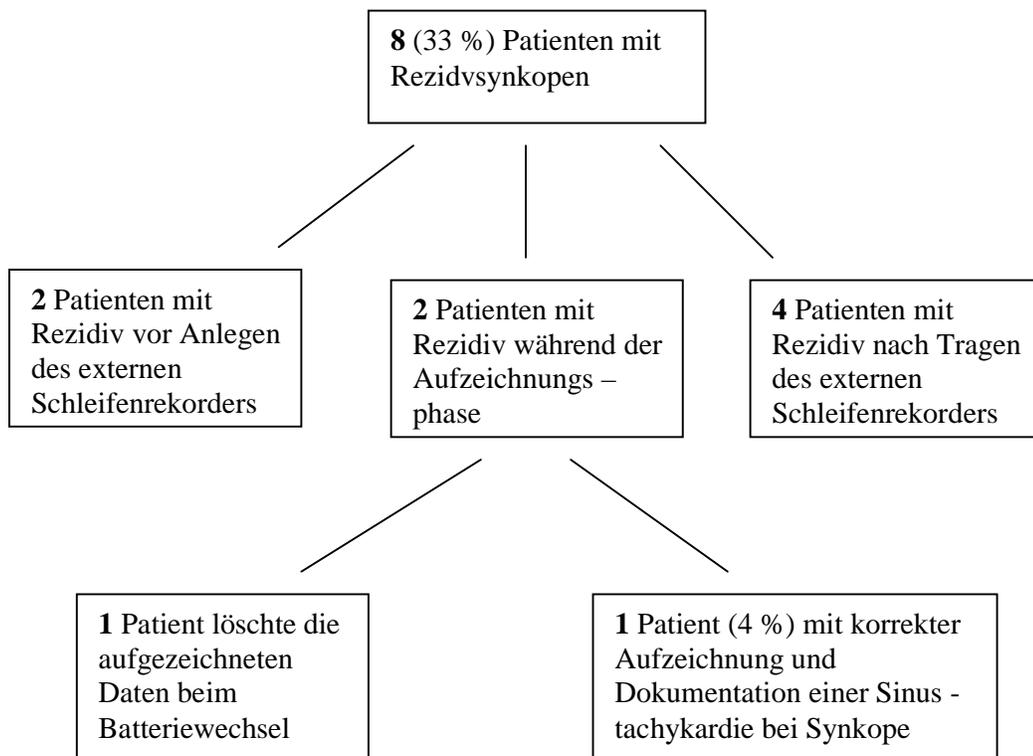
Von den vierundzwanzig untersuchten Patienten hatten acht (33 %) ein Synkopenrezidiv. Diese Ereignisse traten am Tag 1, 9, 29, 84, 122, 137, 231 und 704 nach der Kipptischuntersuchung auf.

Bei nur zwei Patienten erfolgte das erneute Ereignis während des Tragen des Gerätes. Ein Patient löschte jedoch die Aufzeichnungen versehentlich beim Batteriewechsel. Der anderer Patient löste den externen Schleifenrekorder korrekt aus und es wurde eine Sinustachykardie dokumentiert.

Zwei Patienten hatten bereits ein erneutes Rezidiv vor Anlegen des Gerätes, innerhalb der Wartezeit von durchschnittlich fünf Wochen. Über im Anschluss an die Aufzeichnungszeit aufgetretene Synkopen berichteten vier Patienten.

Insgesamt erfolgte bei nur einem Patienten (4 %) eine korrekte Aktivierung und Aufzeichnung mittels des externen Schleifenrekorders bei Auftreten einer Synkope.

Abb. 8: Darstellung des Auftretens von Rezidivsynkopen und deren Aufzeichnung



3.3 Identifikation von Prädiktoren für Synkopen

3.3.1 Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Synkopenrezidiv

Neunundzwanzig Patienten (17,9 %) hatten eine Rezidivsynkope. Im Median trat das erste Ereignis nach $59 \pm 99,8$ Tagen auf. (Quartile: 25 % = 30,5 Tage; 75 % = 185,5 Tage; Range 1 - 352 Tage)

Tab. 4: Übersicht der Patienten mit und ohne Synkopenrezidiv

	Gesamt	Mit Synkopen - rezidiv	Ohne Synkopen - rezidiv	p-Wert
männlich	78 (48,1 %)	6 (3,7 %)	72 (44,4 %)	0,001*
weiblich	84 (51,9 %)	23 (14,2 %)	61 (37,7 %)	
Alter				
Unter 30 Jahre	22 (13,6 %)	5 (3,1 %)	17 (10,5 %)	0,722*
Über 30 Jahre	81 (50,0 %)	15 (9,3 %)	66 (40,7 %)	
Über 60 Jahre	59 (36,4 %)	9 (5,6 %)	50 (30,9 %)	
Präsynkopen Ja/Nein				
Präsynkopenanzahl gesamt Median (25 - 75 Perzentile)	105 (64,8 %)	26 (16,0 %)	79 (48,8 %)	0,002*
Präsynkopenanzahl 6 Monate vor Kipptischuntersuchung Median (25 - 75 Perzentile)	3 (0 - 20)	50 (7 - 125)	2 (0 - 10)	< 0,001x
Präsynkopenanzahl 6 Monate vor Kipptischuntersuchung Median (25 - 75 Perzentile)	1 (0 - 7)	10 (2 - 20)	0 (0 - 5)	< 0,001x
Synkopenanzahl gesamt Median (25 - 75 Perzentile)				
Synkopenanzahl gesamt Median (25 - 75 Perzentile)	3 (2 - 8)	6 (3 - 20)	3 (1 - 8)	0,002x
Synkopenanzahl 6 Monate vor Kipptischuntersuchung Median (25 - 75 Perzentile)	1 (1 - 2)	2 (1 - 4)	1 (1 - 2)	0,005x
Eine Synkope vor Kipptischtest	36 (22,2 %)	2 (1,2 %)	34 (21,0 %)	0,032*
2-9 Synkopen vor Kipptischtest	88 (54,3 %)	16 (9,9 %)	72 (44,4 %)	
≥ 10 Synkopen vor Kipptischtest	38 (23,5 %)	11 (6,8 %)	27 (16,7 %)	
Begleiterkrankungen				
Arterieller Hypertonus	69 (42,6 %)	11 (6,8 %)	58 (35,8 %)	0,575*
KHK	28 (17,3 %)	1 (0,6 %)	27 (16,7 %)	0,030*
Arrhythmien	44 (27,2 %)	7 (4,4 %)	37 (22,8 %)	0,686*
Hypotonie	14 (8,6 %)	4 (2,5 %)	10 (6,1 %)	0,276*
Psychiatrische Erkrankungen	22 (13,6 %)	2 (1,2 %)	20 (12,4 %)	0,246*
TIA / Insult	10 (6,2 %)	2 (1,3 %)	8 (4,9 %)	0,858*
Herzinsuffizienz	16 (9,9 %)	2 (1,2 %)	14 (8,7 %)	0,553*
Verletzungen				
Verletzungen	74 (45,7 %)	14 (8,6 %)	60 (37,1 %)	0,757*
Kipptischtest positiv				
Kipptischtest positiv	64 (39,5 %)	12 (7,4 %)	52 (32,1 %)	0,820*
Kipptischtest negativ	98 (60,5 %)	17 (10,5 %)	81 (50 %)	

Legende: + = T-Test ; * = Chi Quadrat Test ; x = Mann - Whithney Test

3.3.2 Rezidivsynkopenwahrscheinlichkeit

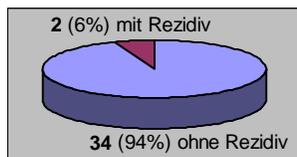
3.3.2.1 Abhängigkeit von Synkopenanzahl, Präsynkopen und Geschlecht

Nach Auswertung bestimmter Merkmale bei Patienten mit und ohne Rezidiv (siehe Tab.4) stellten sich Signifikanzen im Bezug auf das Auftreten von Rezidivsynkopen dar.

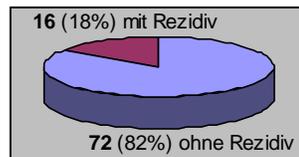
Synkopen

Wie bereits in Tabelle 4 dargestellt wurde bei Patienten mit höherer Anzahl an Synkopen auch ein erhöhtes Auftreten eines Rezidivs registriert. Beim Vergleich zwischen Patienten mit nur einer Synkope, zwei bis neun Synkopen oder zehn bzw. mehr Synkopen zeigte, dass das Auftreten eines Synkopenrezids prozentual mit der Zahl der Synkopen anstieg. ($p = 0.0277$)

36 Patienten mit einer Synkope



88 Patienten mit 2 – 9 Synkopen



38 Patienten mit 10 oder mehr Synkopen

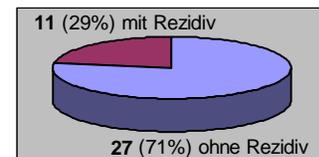
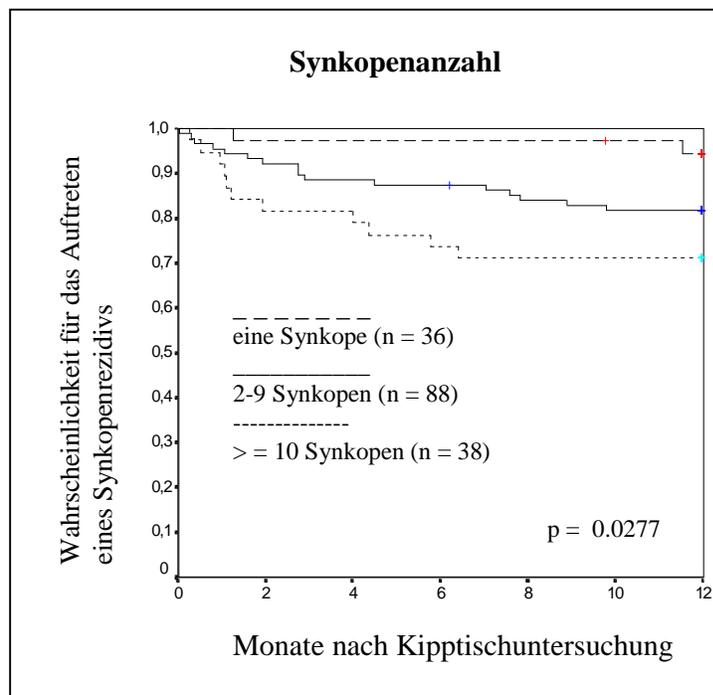
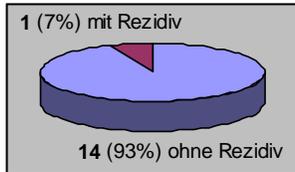


Abb. 9: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit von der Anzahl an Synkopen

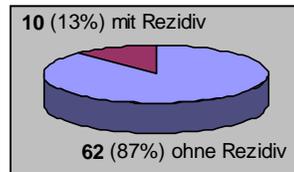


Es wurde nicht nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Synkopen, sondern auch zwischen Frequenz, und dem Auftreten eines Rezidivs gefunden. Die Rezidivquote stieg prozentual mit der Anzahl der Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Kipptischuntersuchung an.

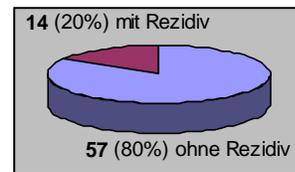
15 Pat. ohne Synkopen
in 6 Monaten



72 Pat. mit einer Synkope
in 6 Monaten



71 Pat. mit 2-9 Synkopen
in 6 Monaten



4 Pat. mit ≥ 10 Synkopen in 6 Monaten

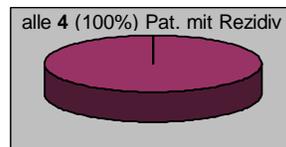
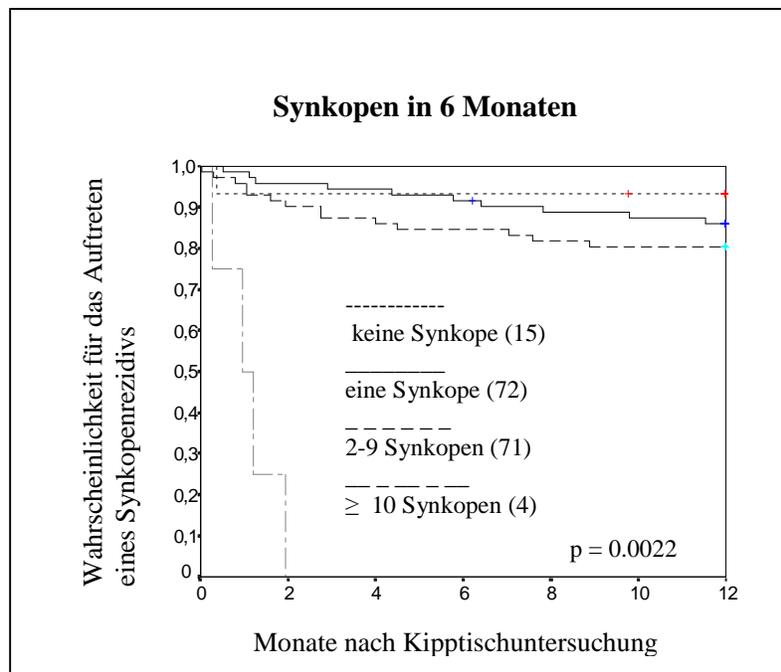


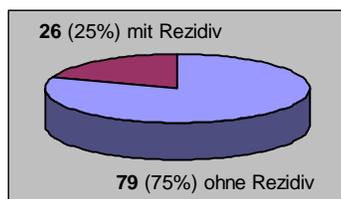
Abb. 10: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit von der Anzahl an Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate



Präsynkopen

Von 162 Patienten mit Synkopen hatten 105 (65 %) auch Präsynkopen. Der Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Präsynkopen zeigte, dass bei 26 (25 %) der Patienten mit Präsynkopen und bei 3 (5 %) der anderen 57 Patienten ein erneutes Rezidivereignis auftrat. ($p = 0.0023$)

105 Patienten mit Präsynkopen



57 Patienten ohne Präsynkopen

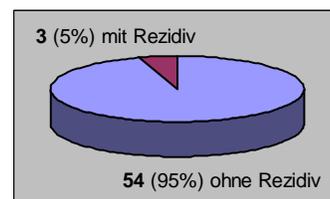
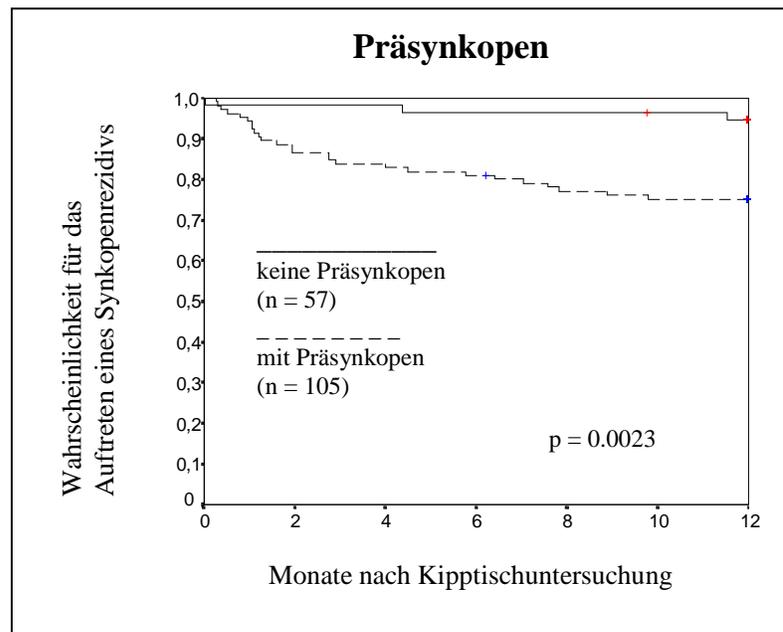


Abb. 11: Kaplan-Meier Darstellung in Abhängigkeit vom Auftreten von Präsynkopen



Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der Präsynkopen und dem Auftreten eines Synkopenrezidivs. (siehe Tabelle 4)

Das Auftreten von Rezidiven stieg prozentual mit der Anzahl der Präsynkopen. Nur 5 % der Patienten ohne Präsynkopen, 9 % der Patienten mit einer Präsynkope, 12 % der Patienten mit 2 bis 9 Präsynkopen und 32 % der Patienten mit 10 und mehr Präsynkopen berichteten von einem erneuten synkopalen Ereignis. ($p = 0.007$)

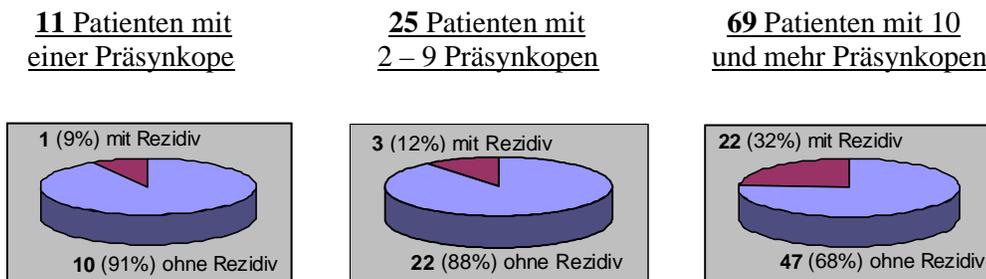
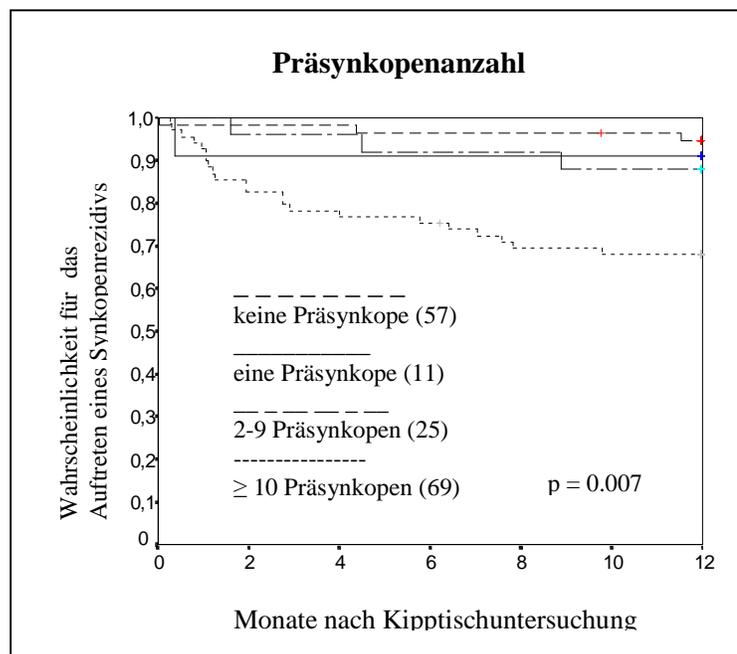
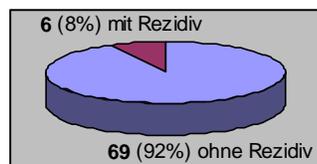


Abb. 12: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit von Anzahl der Präsynkopen



Als weiterer positiver Prädiktor für einen Rezidiv konnte das Auftreten von Präsynkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie identifiziert werden. Von 75 Patienten ohne Präsynkopen innerhalb des letzten sechs Monate vor Beginn der Studie hatten 6 (8 %) eine Rezidivsynkope während von 87 Patienten mit Präsynkopen in diesem Zeitraum 23 (26 %) ein erneutes synkopales Ereignis im Verlauf der Untersuchung hatten. ($p = 0.026$)

75 Patienten ohne Präsynkopen
innerhalb der letzten 6 Monate



87 Patienten mit Präsynkopen
innerhalb der letzten 6 Monate

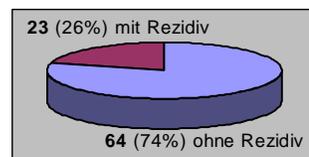
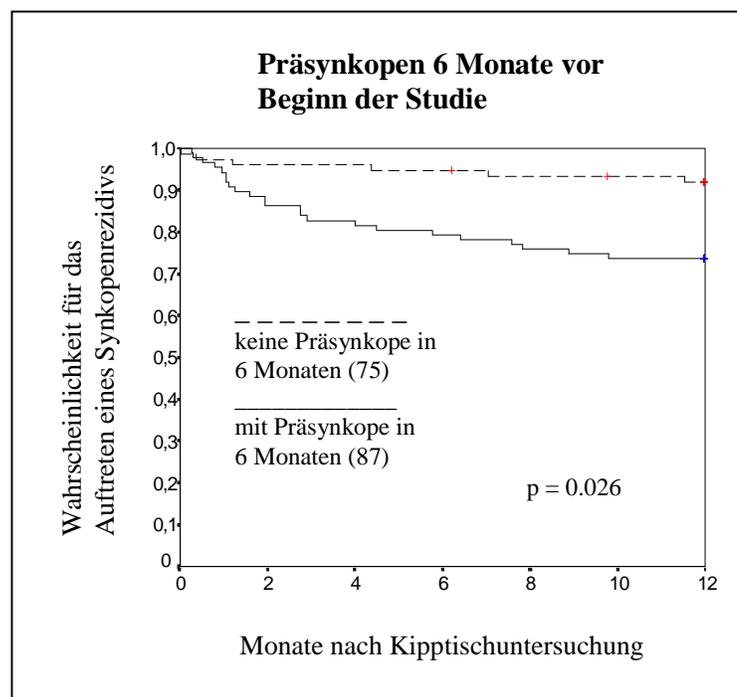


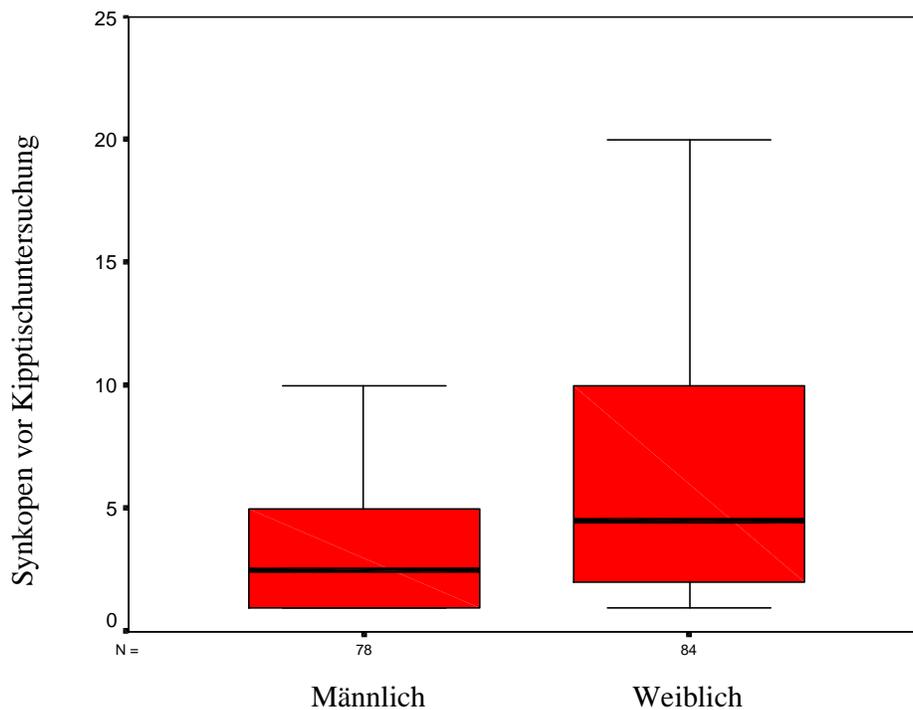
Abb.13: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit vom Auftreten von Präsynkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn



Geschlecht

Die weiblichen Patienten hatten bereits bei der ersten Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz eine höhere Anzahl an Synkopen als die männlichen Patienten. Über zehn oder mehr Synkopen berichteten 35 (42 %) der Frauen und nur 13 (17 %) aller Männer. Nur eine Synkope vor Einschluss in die Studie gaben 25 (32 %) der insgesamt 78 männlichen Patienten und 11 (13 %) aller 84 Frauen an. In der statistischen Auswertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Anzahl von Synkopen in der Anamnese. ($p < 0.05$)

Abb.14: Boxplot - Darstellung der Anzahl an Synkopen vor Kipptischuntersuchung in Abhängigkeit vom Geschlecht



Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Auftreten von Synkopen konnte auch beim Vergleich von Patienten mit und ohne Synkopenrezidiv nachgewiesen werden. Von insgesamt 78 Männern hatten sechs (8 %) und dreiundzwanzig (27 %) der 84 untersuchten Frauen eine erneute Synkope nach der Kipptischuntersuchung.

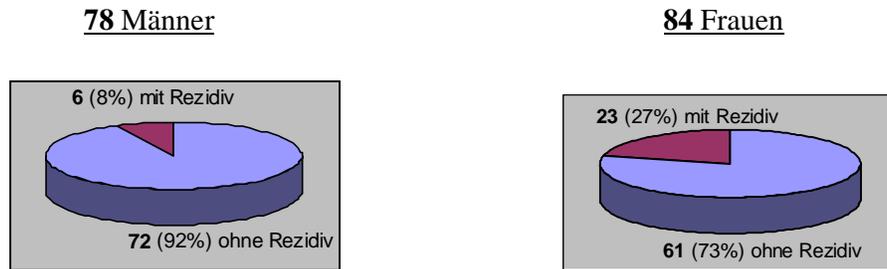
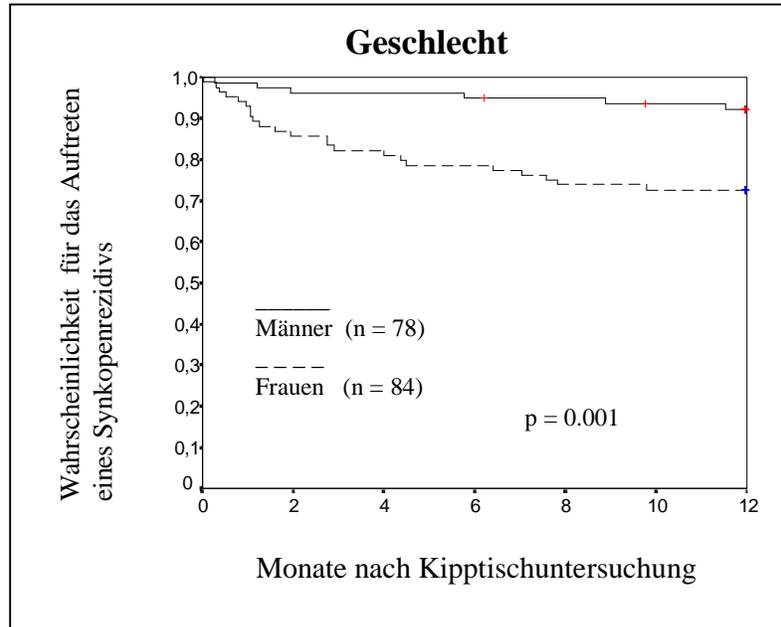


Abb. 15: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit vom Geschlecht



Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und einem Auftreten von Rezidivsynkopen. (p = 0.001)

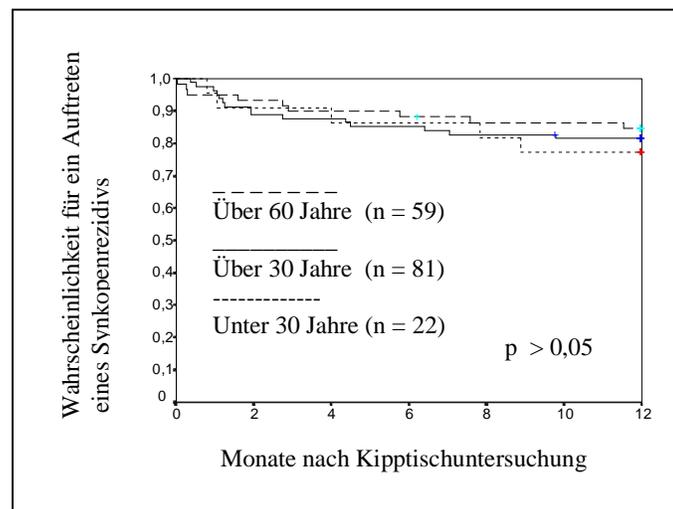
3.3.2.2 Abhängigkeit von Alter und Auftreten von Verletzungen

Alter

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer bestimmten Altersgruppe von Patienten und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit gefunden werden. ($p > 0,05$)

	Patientenanzahl	Anzahl der Rezidive (%)
Unter 30 Jahre	22	5 (23 %)
Über 30 Jahre	81	15 (19 %)
Über 60 Jahre	59	9 (15 %)

Abb.16: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit vom Alter



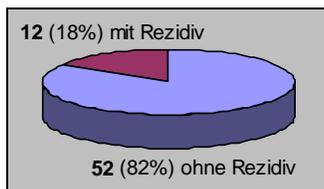
Verletzungen

Von 162 Patienten berichteten 74 (45,7 %) über synkopenbedingte Verletzungen. Nur 14 (19 %) dieser Patienten hatten auch ein Synkopenrezidiv. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Verletzungen, welche sich beim Sturz im Rahmen der Synkope zugezogen wurden, und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit ermittelt werden. ($p > 0,05$)

Synkopenrezidive in Abhängigkeit vom Kipptischtestergebnis

Von insgesamt 162 untersuchten Patienten hatten 64 ein positives und 98 ein negatives Testergebnis. Von den positiv Getesteten hatten 12 (18 %) Patienten eine erneute Synkope. Von den Patienten mit negativem Testergebnis wurden 17 (17 %) erneut synkopal.

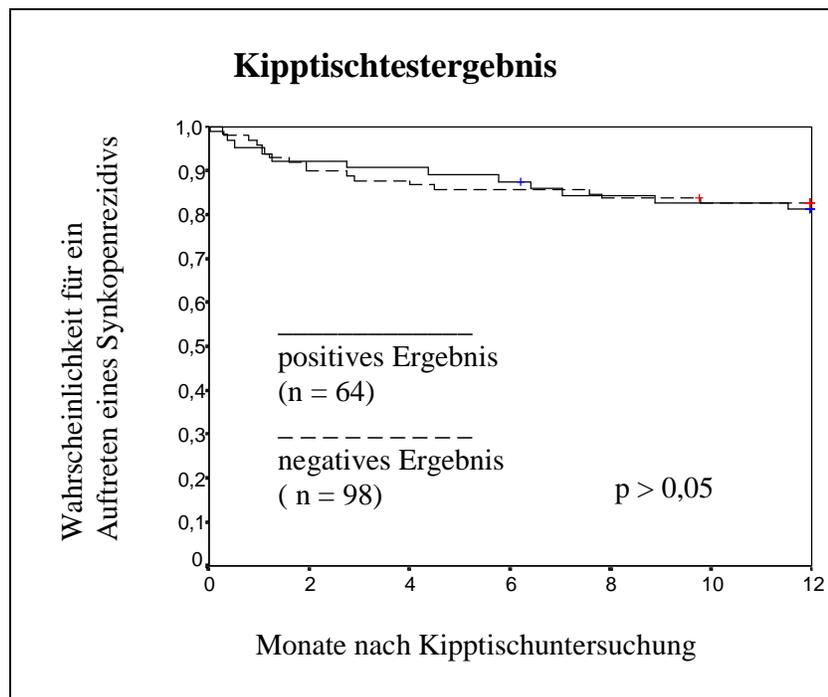
64 Patienten mit positiven
Kipptischtest



98 Patienten mit negativen
Kipptischtest



Abb. 17: Kaplan Meier Darstellung der Wahrscheinlichkeit eines erneuten Synkopenrezidivs in Abhängigkeit vom Kipptischtestergebnis



Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Kipptischtestergebnis und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit festgestellt werden. ($p > 0,05$)

3.4 Risikoabschätzung für das Auftreten von Synkopen

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

Signifikanzen

- 1a. Eine hohe Gesamtanzahl an Synkopen in der Anamnese erhöhte signifikant das Rezidivrisiko.
- 1b. Das Auftreten von Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der Studie war ebenfalls mit einer zunehmenden Wahrscheinlichkeit für ein Rezidivereignis verbunden.
- 2a. Patienten mit Präsynkopen hatten signifikant mehr Rezidive als Patienten ohne Präsynkopen.
- 2b. Eine erhöhte Anzahl und ein Auftreten von Präsynkopen innerhalb des letzten halben Jahres vor der Kipptischuntersuchung stellte ebenso ein positiven Prädiktor für das Auftreten eines Synkopenrezidivs dar.
3. Bereits zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz wiesen weibliche Patienten im Gegensatz zu männlichen Patienten eine signifikant erhöhte Anzahl von Synkopen auf. Im Nachbeobachtungszeitraum hatten Frauen ein erhöhtes Risiko für Rezidivsynkopen.

Ohne Signifikanz

1. Das Alter der Patienten und ein synkopenbedingtes Verletzen hatte keinen Einfluss auf die Synkopenrezidivwahrscheinlichkeit.
2. Im Bezug auf ein positives oder negatives Kipptischtestergebnis konnte keine Signifikanz für das Auftreten eines Rezidivs festgestellt werden.

Diese Erkenntnisse wurden für die weitere Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen genutzt.

3.4.1 Regressionanalyse

Um den unabhängigen Anteil der einzelnen, in der univariaten Analyse identifizierten (signifikanten) Risikofaktoren für Synkopenrezidive zu bestimmen, erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse. (Cox - Regression)

Obwohl sich in der univariaten Analyse kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rezidivrisikos von Patienten mit positivem bzw. negativem Kipptischergebnis fand, wurde die Kipptischuntersuchung in zwei der drei Modelle aufgenommen, um auch in der multivariaten Analyse einen solchen Unterschied ausschließen zu können. Ein fehlender prädiktiver Wert des Kipptischtestes für Synkopenrezidive sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse würde den Einsatz der Kipptischuntersuchung zum Abschätzen des Rezidivrisikos in Zukunft fraglich erscheinen lassen.

Modell 1:

In Modell 1 wurden Geschlecht, das Kipptischtestergebnis sowie das Auftreten von Präsynkopen bzw. Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn zusammengefasst.

Merkmal	Signifikanz	Exponent	Konfidenzintervall (95 %)
Geschlecht	0,003	3,9	1,562 – 9,638
Präsynkopen innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn	0,622	1,0	0,992 – 1,014
Auftreten von Synkopen innerhalb der letzten 6 Monate	< 0,001	1,2	1,133 – 1,309
Kipptischergebnis	0,971	1,0	0,481 – 2,136

Modell 2:

In das Modell 2 wurden Geschlecht und Kipptischtestergebnis zusammen mit der Synkopenanzahl und dem Auftreten von Präsynkopen aufgenommen.

Merkmal	Signifikanz	Exponent	Konfidenzintervall (95 %)
Geschlecht	0,007	3,5	1,415 – 8,627
Auftreten von Präsynkopen	0,010	4,8	1,459 – 16,097
Synkopenanzahl	0,006	1,0	1,003 – 1,016
Kipptischergebnis	0,825	1,1	0,515 – 2,298

Modell 3:

In Modell 3 wurden Geschlecht, Auftreten von Präsynkopen und die Anzahl an Synkopen ohne Einbeziehung der Kipptischuntersuchung erfasst.

Merkmal	Signifikanz	Exponent	Konfidenzintervall (95 %)
Geschlecht	0,006	3,5	1,422 – 8,660
Auftreten von Präsynkopen	0,010	4,8	1,450 – 15,938
Synkopenanzahl	0,006	1,0	1,003 – 1,015

Trotz dieser unabhängigen Modelle blieb der Einfluss der Gesamtanzahl bzw. Häufigkeit der Synkopen, des Auftretens von Präsynkopen sowie des Geschlechts auf ein erhöhtes Rezidivrisiko signifikant. Auch nach Berücksichtigung der Anzahl der Synkopen in der Anamnese haben Frauen gegenüber Männern je nach Modell ein 3,5 bis 3,9 fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Synkopenrezidivs. Die multivariate Analyse bestätigte, dass das Kipptischtestergebnis keine Aussagekraft für das mögliche Rezidivrisiko hat.

3.4.2 Erstellung einer Risikoscoretabelle

Für jeden ermittelten Risikofaktor wurden Punkte vergeben. Diese wurden zu einem individuellen Score der Patienten addiert und bei den so erhaltenen Scores erfolgte eine ROC – Analyse. (siehe Statistische Auswertung)

Für die Merkmale: weiblich, mehr als eine Synkope, mehr als eine Synkope innerhalb der letzten 6 Monaten sowie für das Auftreten einer oder mehrere Präsynkopen, wurde je ein Punkt vergeben um den Ausgangsscore zu berechnen. Danach konnten maximal vier Punkte erreicht werden. Da dies zu einer groben ROC - Kurve führte, wurde die Zahl der Synkopen bzw. Präsynkopen weiter differenziert. Durch Variation der pro Merkmal vergebenen Punktzahl wurden insgesamt zwanzig verschiedene Risikoscores erstellt und der Score mit der größten ROC - Fläche wurde als Risikoscore ausgewählt. (siehe Tab.5)

Tab.5: Darstellung der Risikoscoreberechnung

Merkmal	Punkteanzahl		
Männlich	0		
Weiblich	5		
Synkopenanzahl	ab 2 = 1	ab 5 = 2	ab 10 = 3
Synkopenanzahl in 6 Monaten	ab 2 = 2	ab 3 = 4	ab 10 = 6
Präsynkopenanzahl	0 = 0	1-9 = 2	ab 10 = 3
Präsynkopenanzahl in 6 Monaten	0 = 0	1-9 = 2	ab 10 = 3

Es konnten maximal bis 20 Punkte erreicht werden.

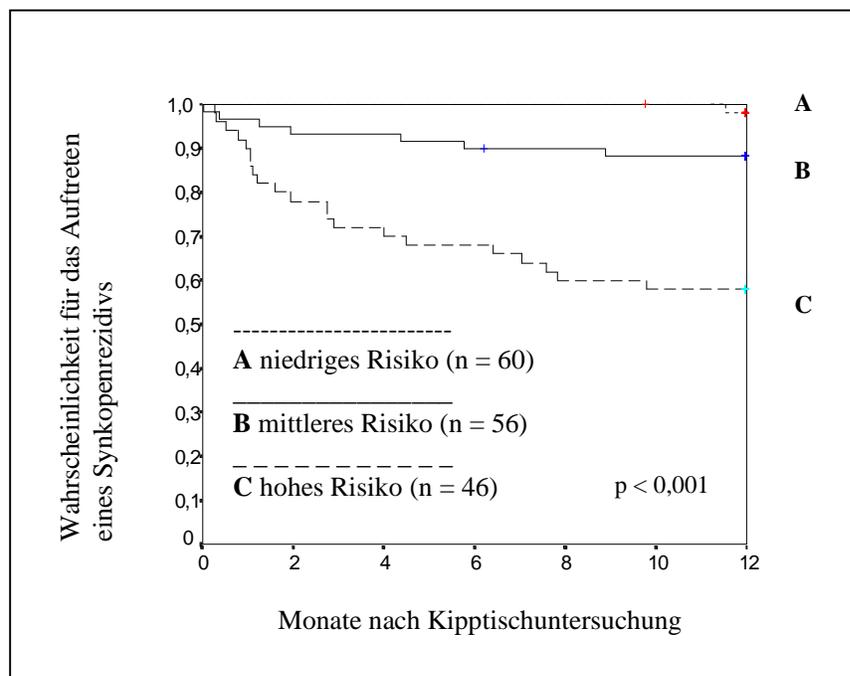
3.4.3 Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen

Anhand ihres Risikoscores wurden die Patienten in Risikotertile eingeteilt. Dabei wurde zwischen niedrigem (0–5 Punkte, Gruppe A), mittlerem (6–10 Punkte, Gruppe B) und hohem (11–20 Punkte, Gruppe C) Risiko unterschieden. Von 162 Patienten zählten 53 zur Gruppe A, 59 Patienten zur Gruppe B und 50 Patienten zur Gruppe C. Die höchste Anzahl an Synkopenrezidiven und somit auch das höchste Rezidivrisiko ergab sich in Gruppe C, der Gruppe mit dem zuvor berechneten höchsten Risikoscore.

Tab.6: Darstellung der Risikogruppen und deren Rezidivhäufigkeit

Risiko	Score	Anzahl der Patienten (%)	Anzahl Rezidive	Rezidivrisiko innerhalb der Gruppe in Prozent
Niedrig (Gruppe A)	0 - 5	60 (37 %)	1	1,7 %
Mittel (Gruppe B)	6 - 10	56 (35 %)	9	16,1 %
Hoch (Gruppe C)	11 -20	46 (28 %)	19	41,3 %

Abb. 18: Kaplan – Meier Darstellung für ein Auftreten von Synkopenrezidiven in Abhängigkeit von der Risikogruppe



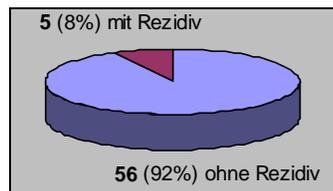
3.5 Therapie

3.5.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Betablocker – Therapie

Insgesamt erfolgte bei 61 (38 %) der 162 Patienten im Alter von 54 ± 16 Jahren eine medikamentöse Behandlung mittels eines Betablockers. Davon waren neunundzwanzig Patienten männlich.

Nur 5 (8 %) der Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, bekamen einen Rezidiv. Von insgesamt 101 Patienten ohne Betablockertherapie hatten 24 (24 %) ein erneutes synkopales Ereignis. Die Einnahme eines Betablockers senkt signifikant die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivsynkope. ($p = 0,012$)

61 Pat. mit Betablocker - Therapie



101 Pat. ohne Betablocker - Therapie

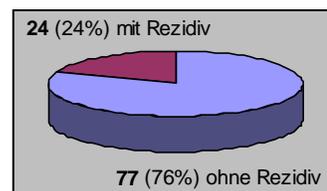
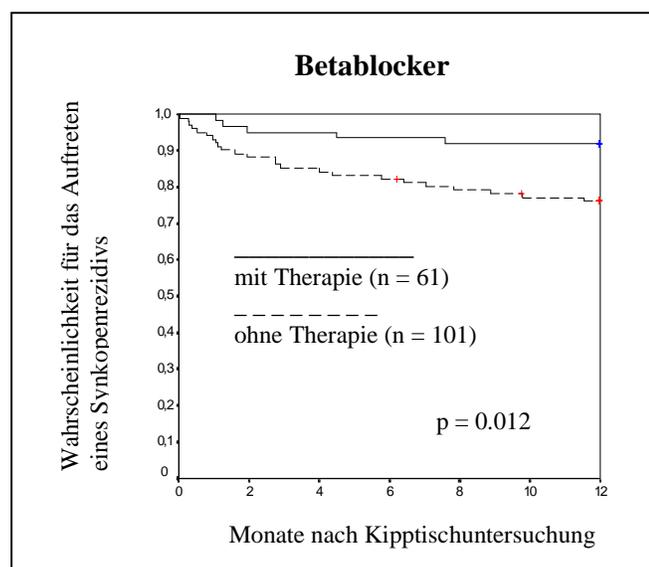


Abb.19: Kaplan – Meier Darstellung für das Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit von der Einnahme eines Betablockers



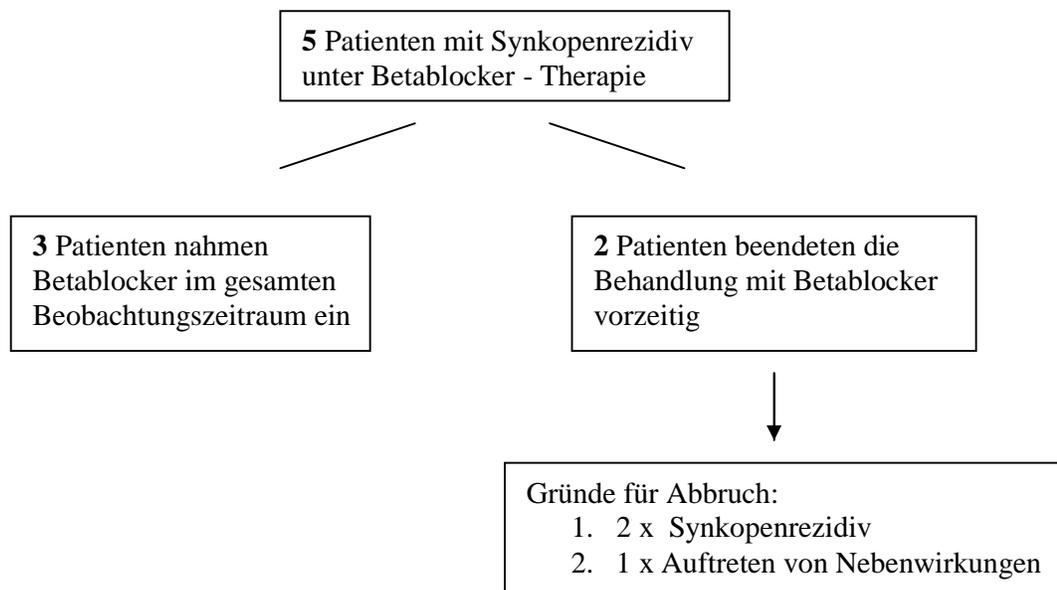
3.5.1.1 Therapiecompliance

Von den fünf Patienten, bei denen ein Synkopenrezidiv auftrat, nahmen drei Patienten Bisoprolol, ein Patient Metroprolol und ein Patient Propranolol ein. Zu den Rezidiven kam es im Median nach 59 ± 84 Tagen. (Range 32 - 231)

Die Medikamenteneinnahme wurde von 2 (3 %) der insgesamt 61 behandelten Patienten vorzeitig beendet. Eine 45 jährige Patientin unterbrach die Behandlung mit Metroprolol nach 74 Tagen, da trotz regelmäßiger Einnahme ein Rezidiv und zusätzlich Nebenwirkungen auftraten. Die Dosis lag bei 100 mg Metroprolol täglich. Eine 48 jährige Patientin brach nach 114 Tagen, nach Auftreten eines Synkopenrezidivs, die Propranololbehandlung mit 80 mg pro Tag ab.

Keine dieser Patientinnen hatte nach Abbruch der Therapie einen erneuten Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

Abb 20: Übersicht über Therapieabbrüche

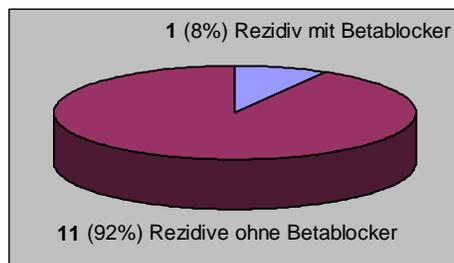


3.5.2 Vergleich zwischen Patienten mit positivem bzw. negativem Kipptischtestergebnis im Bezug auf eine Betablockertherapie

Insgesamt hatten von 162 Patienten 64 (40 %) Patienten ein positives und 98 (60 %) ein negatives Kipptischtestergebnis. Es erfolgte der Vergleich zwischen positiv bzw. negativ getesteten Patienten mit und ohne Betablockertherapie im Bezug auf die Rezidivhäufigkeit.

Es wurden von vierundsechzig positiv getesteten Patienten 28 (44 %) und von achtundneunzig Patienten mit negativem Kipptischtestergebnis 33 (34%) mit einem Betablockertherapiert. Zwölf Patienten in der Gruppe der positiv getesteten Patienten hatten ein Rezidiv, davon nahm nur 1 (8 %) Patient einen Betablocker ein. Von den Patienten mit negativem Kipptischtest hatten 17 Patienten eine Rezidivsynkope, wobei der Anteil der behandelten Patienten bei 4 (24 %) lag.

12 Rezidive bei Patienten mit **positiven** Kipptischtest



17 Rezidive bei Patienten mit **negativen** Kipptischtest

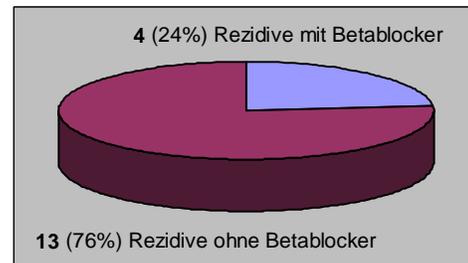


Abb. 21 A : Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit eines positiven Kipptischtests

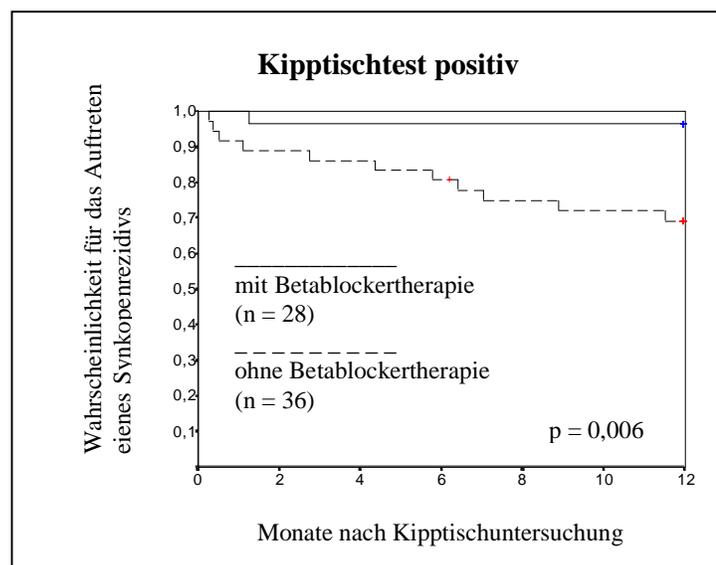
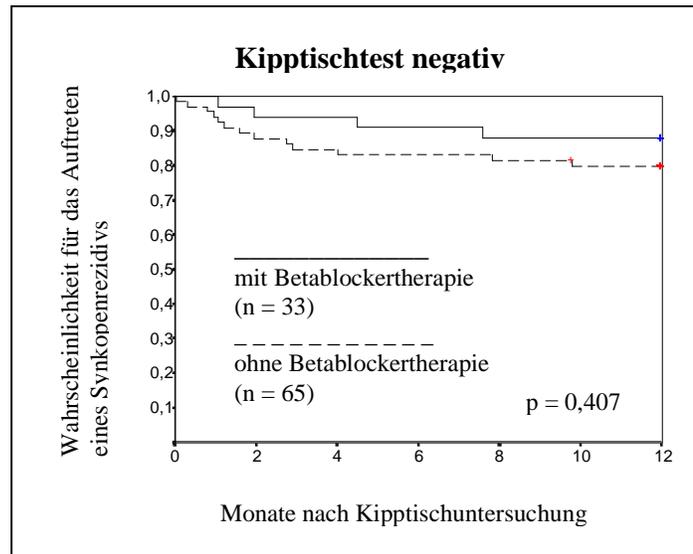


Abb.21 B: Kaplan – Meier Darstellung in Abhängigkeit eines negativen Kipptischtests

Die Kaplan Meier Grafiken verdeutlichen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines erneuten Rezidivs bei allen mit Betablocker behandelten Patienten, ob mit positivem oder negativem Kipptischtest, geringer ist als bei nicht medikamentös therapierten Patienten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergibt sich jedoch nur bei Patienten mit positiven Kipptischtestergebnis. (p = 0,006)

3.6 Autofahrtgewohnheiten

Von 122 Patienten mit einem gültigen Führerschein stimmten 104 (85 %) Patienten im Alter von 48 ± 16 Jahre der anonymen Nachbefragung zu. Davon waren 59 männlich.

Tab.7: Klinische Daten der 104 untersuchten Patienten

Merkmal	Anzahl der Patienten
Männlich	59 (57 %)
Alter (Jahre / Standardabweichung)	48 ± 16
Synkopenanzahl (Range)	3 (2 - 20)
Begleiterkrankungen	
KHK	16 (15 %)
Arterieller Hypertonus	40 (38 %)
Herzinsuffizienz	6 (6 %)
Arrhythmien	27 (26 %)
TIA/Insult	2 (2 %)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (13 %)
Prodromi	61 (59 %)
Verletzungen bei Synkope	42 (40 %)
Positiven Kipptischtest	40 (38 %)

Erstes Gespräch am Tag der Kipptischuntersuchung:

Drei der 104 Patienten berichteten über eine erlittene Synkope während des Führens eines Fahrzeuges. Dabei kam es bei einem Patienten zu einem Verkehrsunfall, bei dem sich der Patient nur geringe Verletzungen zuzog. Andere Verkehrsteilnehmer waren nicht beteiligt.

Nach dem Auftreten der ersten Synkope stellten lediglich 7 (6,7 %) der Patienten das Autofahren von sich aus ein, 2 Patienten (1,9 %) erst auf Empfehlung des behandelnden Arztes.

Befragung nach 6 Monaten:

Nach einem halben Jahr erinnerten sich noch 82 (78,8 %), der beim ersten Gespräch ausführlich informierten Patienten, an die ärztliche Aufklärung und an die empfohlene vorübergehende Einstellung des Autofahrens.

Alle 95 (100 %) Patienten, welche bereits beim ersten Gespräch Auto fuhren, fuhren auch weiterhin trotz aufgetretener Synkope ein Fahrzeug ohne Beachtung sämtlicher Empfehlungen.

Abschlussgespräch nach 12 Monaten:

Insgesamt hatten 19 (18,3 %) der Patienten einen erneuten Rezidiv.

Nur 1 (0,9 %) Patient hatte ein synkopales Ereignis während der Autofahrt, verursachte jedoch keinen Verkehrsunfall und verletzte sich nicht.

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Trotz umfangreicher Diagnostik bleibt die Ursache von Synkopen häufig ungeklärt.^(3,4,5,6,13) Für viele Patienten bedeutet eine fehlende Ursachenabklärung und somit ein ungewisses spontanes Auftreten von Rezidiven eine Einschränkung der Lebensqualität.⁽⁸⁾ Ziel der Untersuchung war für Synkopenpatienten, bei denen keine Ursache gefunden werden konnte, eine individuelle Risikoprognose abgeben zu können. Nach Zuordnung in bestimmte Risikogruppen und Abschätzen eines hohen oder niedrigen Rezidivrisikos, könnte eine individuelle Beratung und Therapie erfolgen.

Da bei Patienten im Rahmen der Synkopenabklärung oft ein umfangreiches Diagnostikprogramm durchgeführt wird, sollten speziell drei Verfahren bezüglich der diagnostischen Bedeutung kritisch untersucht werden. Dazu zählte der Schellongtest, welcher manchmal als eine Art kurzer Kipptischtest gedeutet wird, die Kipptischuntersuchung selbst sowie der externe Schleifenrekorder als modernes Untersuchungsverfahren.

Bisher führten die unterschiedlichen medikamentösen Behandlungsstrategien nicht immer zum Erfolg. In den letzten Jahren kam es gehäuft zum Einsatz sogenannter Betablocker, jedoch nur nach positivem Kipptischtest.

In der Studie sollten einerseits das Einnahmeverhalten und die Wirksamkeit des Medikamentes, andererseits aber auch der Einfluss von Betablockern auf die Rezidivhäufigkeit von Patienten mit negativem Kipptischtest untersucht werden und ob diese Patienten eventuell ebenso von der Therapie profitieren könnten.

Eine Abschätzung des individuellen Risikos würde auch eine Beurteilung der Fahrtauglichkeit der Patienten zulassen.

Inwiefern Patienten ärztliche Empfehlungen zum Führen eines Fahrzeugs beachten oder eigene Autofahrgewohnheiten ändern, könnte ebenfalls wegweisend sein für zukünftige Aufklärungsgespräche.

4.2 Diagnostik

4.2.1 Kipptischuntersuchung

4.2.1.1 Vergleich von verschiedenen Versuchsprotokollen

Mit der Einführung der Kipptischuntersuchung wurde es zwar möglich eine Synkope unter klinischen Bedingungen zu provozieren, aber der Vergleich der Ergebnisse gestaltet sich, bedingt durch fehlenden einheitlichen „Goldstandard“, bei den unterschiedlichen Versuchsprotokollen schwierig.

Eines der ersten empfohlenen Untersuchungsprotokolle war das „Westminster-Protokoll“ von Sutton. Dieser führte den Test in einem Neigungswinkel von 60° und über 60 bzw. 45 min durch. Dieses Protokoll wurde seither oft variiert.^(14, 15)

Barron verglich 1995 Versuchsprotokolle des Kipptischtestes untereinander.⁽¹⁶⁾

Er stellte fest, dass es mit zunehmender Testdauer und einer Zunahme des Neigungswinkel zu deutlich mehr positiven Ergebnissen gekommen war. Auch das Alter der Patienten spielte danach eine erhebliche Rolle. So waren eher Kinder und Greise von einer Kreislaufreaktion betroffen.

Bei der Wahl der medikamentösen Provokation wurde in den meisten Fällen eine Isoprenalininfusion verwendet.^(17, 18, 19, 20, 21, 14)

Natale untersuchte die Spezifität des Testes. Dabei untersuchte er 150 Patienten, die keine Synkope in der Vorgeschichte aufwiesen. Es stellte sich heraus, dass die „falsch“ positiven Testergebnisse mit dem Neigungswinkel und einer steigenden Dosis des Provokationsmedikamentes zunahmen.

Ohne eine Provokation lag die Spezifität bei 92 %, wenn der Kippwinkel zwischen 60 und 70 ° lag. Steigerte man den Winkel auf 80 °, nahm gleichzeitig die Spezifität um 12 % ab. Unter einer Isoprenalin - Infusion sank die Spezifität bei 60 - 70° auf 88 % und bei 80° sogar auf 60 %.⁽²²⁾ Auch unter der neueren Provokation mit Glycerolnitrat variierte man die Testlänge. So erreichte A. Del - Rosso eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 94 % durch ein auf 45 Minuten reduziertes Versuchsprotokoll.⁽²³⁾

Raviele veröffentlichte gleichzeitig eine Studie, in der er mit seinem Versuchsprotokoll eine Spezifität von 94 % erreichte. Die Sensitivität des Testes lag bei 54 %. Seine Patienten blieben ebenfalls 45 Minuten in der Orthostase bei 60° Neigungswinkel. Anschließend wurde ihnen sublingual Glycerolnitrat verabreicht und sie wurden weitere 20 Minuten nachbeobachtet.⁽²⁴⁾ Angelehnt an dieses Versuchsprotokoll wurde in dieser Studie die Kipptischuntersuchung durchgeführt.

4.2.1.2 Bedeutung der Kipptischuntersuchung

Ein Vergleich der untersuchten Patienten mit positiven (40 %) bzw. negativen (60 %) Kipptischtestergebnis zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Geschlecht, Alter, Auftreten von Präsynkopen, Häufigkeit der Synkopen oder einer bestimmten Komorbidität.

McGavigan untersuchte von 1992 - 1998 insgesamt 590 Patienten mit rezidivierenden Synkopen mit Hilfe eines Kipptischtestes. Die Patienten im Alter von 12 bis 83 Jahren wurden in vier Altersgruppen eingeteilt, die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen war annähernd identisch. Es konnte nicht festgestellt werden, dass ein bestimmtes Alter oder das Geschlecht des Patienten ein positives Kipptischergebnis zur Folge hatte. ⁽²⁵⁾

Es liegen zur Zeit keine Studien vor, die untersuchen, ob das Auftreten von Präsynkopen, Häufigkeit der Synkopen oder bestimmte Begleiterkrankungen einen Einfluss auf das Kipptischtestergebnis haben.

Es sollte weiterhin untersucht werden, ob das Kipptischtestergebnis auch ein Prädiktor für das Auftreten eines Synkopenrezidivs darstellt. Achtzehn Prozent der positiv und sieben Prozent der negativ getesteten Patienten hatten eine Rezidivsynkope. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Ausgang der Kipptischuntersuchung und einer erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit für Synkopen gefunden werden. ($p > 0.05$)

Es liegen nur sehr wenige vergleichbare Studien vor, die eine Aussage über die Prognose von Patienten im Bezug auf eine Rezidivwahrscheinlichkeit abhängig vom Testergebnis geben. Sheldon veröffentlichte 1997 eine Studie in der 153 Patienten mit positivem Kipptischtestergebnis und 74 Patienten mit negativem Testergebnis untersucht wurden. Es stellte sich heraus, dass beide Gruppen unabhängig vom Ausgang des Kipptischtestes eine annähernd gleiche Rezidivquote aufwiesen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwei Jahre. 41 % der positiv getesteten Patienten und 37 % aus der Gruppe mit negativer Kipptischuntersuchung hatten einen erneuten Rezidiv. ⁽²⁶⁾

Die Kipptischuntersuchung scheint eine geringe Bedeutung bezüglich einer Risikoabschätzung für Synkopenrezidive zu haben. Die multivariate Analyse bestätigte, dass das Kipptischtestergebnis in dieser Studie keine Aussagekraft für ein mögliches Rezidivrisiko hat. Somit ist der Einsatz der Kipptischuntersuchung zur Abschätzung des Rezidivrisikos als sehr kritisch zu betrachten und sollte in weiteren Studien untersucht und belegt werden.

4.2.2 Vergleich zwischen Schellongtest und Kipptischuntersuchung

In der Studie sollte herausgefunden werden, ob der Schellong - Test einen prädiktiven Wert für eine positive Kipptischuntersuchung hat.

Es stellte sich heraus, dass nur 50 % der Patienten mit einer positiven Kipptischuntersuchung auch einen positiven Schellong - Test aufwiesen. Die Sensitivität des Schellong - Testes einen positiven Kipptischtest anzuzeigen betrug fünfzig und die Spezifität neunundzwanzig Prozent. Der positive prädiktive Wert des Schellong - Tests für einen positiven Kipptischtest betrug 70,5 %, der negative prädiktive Wert lediglich 29,5 %.

Der Schellongtest hat somit keinen prädiktiven Wert für eine positive Kipptischuntersuchung bei Patienten mit unklaren Synkopen.

Es liegen keine weiteren Studien vor, die sich mit der Untersuchung eines prädiktiven Wertes des Schellongtestes für die Kipptischuntersuchung befassen. Es zeigt sich jedoch, dass der Schellongtest nicht als eine Art kurze Kipptischuntersuchung anzusehen ist und diese nicht ersetzen kann. Das ist eventuell durch die unterschiedliche pathophysiologischen Mechanismen zwischen orthostatischer Dysregulation und möglicher vasovagaler Reaktion zu begründen.^(9,27,10,28,29,30)

4.2.3 Diagnostische Bedeutung des externen Schleifenrekorders

Als drittes diagnostisches Verfahren wurde der externe Schleifenrekorder, den vierundzwanzig Patienten mit negativem Kipptischergebnis anwendeten, untersucht. Durch rückwirkende EKG - Aufzeichnung beim Auftreten von Beschwerden bzw. bei Auftreten einer Synkope sollte ermittelt werden, wie häufig intermittierende Rhythmusstörungen als Ursache dokumentiert werden können.

Die Untersuchung zeigte, dass nur ein synkopales Ereignis, von den 8 Patienten mit Synkopenrezidiv aufgezeichnet werden konnte. Obwohl das Gerät häufig ausgelöst wurde (n = 14), konnten nur unspezifische Herzrhythmen dokumentiert werden. Somit ist die diagnostische Verwertbarkeit des Gerätes als äußerst gering einzuschätzen.

Linzer et al. führte eine ähnliche Untersuchung durch. Dort konnte während der Aufzeichnungszeit bei 32 von 57 (56 %) der Patienten eine Synkope oder eine Präsynkope innerhalb eines Monats festgehalten werden. Es konnte bei 14 Patienten durch den externen Schleifenrekorder eine Herzrhythmusstörung als Ursache der Symptomatik diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.⁽³¹⁾

Ziemetbaum et al. analysierte 172 Patienten, bei denen keine Synkope im Aufzeichnungszeitraum aufgetreten war.⁽³²⁾

Es gibt weitere Studien, in denen allerdings implantierbare Langzeit Schleifenrekorder untersucht wurden. Krahn testete 1999 insgesamt 85 Patienten über 18 Monate. Dabei konnten bei 42 % der Patienten eine Rhythmusstörung als Ursache für die Beschwerden dokumentiert werden.⁽³³⁾ In einer weiteren Studie wurde die Bedeutung einer üblichen Diagnostikabfolge, inclusive eines Ruhe - EKG's, einer Kipptischtestuntersuchung sowie einer elektrophysiologische Untersuchung und einer EKG - Aufzeichnung über ein Jahr mittels eines implantierbaren Schleifenrekorders verglichen. Eine Ursacheabklärung erfolgte mit den herkömmlichen Untersuchungsmethoden bei 6 (20 %) der insgesamt dreißig Patienten. In der Gruppe mit implantierten Schleifenrekorder konnte bei 14 (52 %) von siebenundzwanzig Patienten eine Diagnose gestellt werden.⁽³⁴⁾

Die letzteren 2 Studien zeigen wie effektiv ein Langzeit EKG - Monitoring zur Diagnosefindung sein kann. Als Ursachen für die geringe Effektivität der Untersuchung in der vorliegenden Studie sind einerseits das geringe Auftreten von Synkopen während der Aufzeichnungsphase, und andererseits die insgesamt niedrige Rezidivhäufigkeit (13 %) zu nennen.

Bei dem externen Schleifenrekorder muss kritisch bemerkt werden, dass die Handhabung mit erheblichen Anwendungsfehlern verbunden war. Beispielsweise kam es zu einem vorzeitigen Beenden der Aufzeichnung durch den Patienten selbst oder zum versehentlichen Löschen der Daten beim Batteriewechsel. 1996 veröffentlichte Krahn bereits eine Studie in der festgestellt wurde, dass die Anwendung eines externen Schleifenrekorders mit einer eingeschränkten technischen Durchführbarkeit einhergeht und eine sehr gute Compliance des Patienten voraussetzt.⁽³⁵⁾

Letztendlich scheint der externe Schleifenrekorder nur bei Patienten mit einem gehäuften Auftreten von Synkopen zur Dokumentation von möglichen Herzrhythmusstörung empfehlenswert zu sein. Eine Langzeit - EKG Aufzeichnung scheint in der Diagnoseabklärung sinnvoll, es sollte jedoch bei mangelnder technischer Durchführbarkeit ein implantierbare Schleifenrekorder verwendet werden.

4.3 Identifikation von Risikofaktoren

Als Ziel der Studie sollten Risikofaktoren der Patienten mit Synkopen unklarer Genese identifiziert und wenn möglich eine Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen erfolgen.

Von insgesamt 162 Patienten hatten 29 (17,9 %) innerhalb des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums ein Synkopenrezidiv. In anderen Studien liegt die Rezidivhäufigkeit bei etwa 30 % der Patienten.⁽⁴⁹⁾ Der Unterschied ist am ehesten durch das voruntersuchte Patientenkollektiv, bei dem bereits schwerwiegende Erkrankungen wie organische Herzerkrankungen, koronare Gefäßerkrankungen oder Arrhythmien erkannt oder ausgeschlossen wurden, zu erklären.

Es konnte gezeigt werden, dass sich mit einer zunehmender Gesamtzahl an Synkopen und mit einem Auftreten von mehreren Synkopen in kurzem Abstand das Risiko eines erneuten Rezidivs signifikant erhöht. ($p < 0,05$) Beispielsweise hatten von 36 Patienten mit nur einer Synkope in der Anamnese zwei (6 %) der Patienten einen Rezidiv, von 38 Patienten mit zehn oder mehr Gesamtsynkopen hatten elf (24 %) ein erneutes synkopales Ereignis. Die Patienten, die mehr als 10 Synkopen innerhalb des letzten halben Jahres aufwiesen, hatten in 100 % der Fälle ein Synkopenrezidiv.

Natale und Sheldon kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde festgestellt, dass sich bei einer Anzahl von mehr als 10 Synkopen sowie bei einem Auftreten von Synkopen in kurzen Abständen die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht. (36,37)

Die Mehrzahl der Patienten, 105 (65 %), hatten auch Präsynkopen. Es stellte sich heraus, dass das Auftreten von Präsynkopen mit einer schlechteren Prognose für den Patienten einhergeht. ($p < 0,05$) So traten erneute Synkopen bei 25 % der Patienten mit Präsynkopen und bei nur 5 % der Patienten ohne Präsynkopen auf. In der Regressionsanalyse konnte eine 4,8 fache Erhöhung des Rezidivrisikos bei Patienten mit Präsynkopen ermittelt werden.

Eine hohe Anzahl an Präsynkopen (> 10) war in der univariaten Analyse signifikant mit einer Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden. Die Regressionsanalyse zeigte aber, dass Präsynkopen zwar einen Prädiktor für Rezidivsynkopen darstellen, die Häufigkeit aber in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko hat.

Vergleichbare Studien im Bezug auf die Rezidivrisikoerhöhung von Patienten mit Präsynkopen liegen nicht vor.

Von den insgesamt 29 Synkopenrezidiven traten 79 % bei Frauen auf. Das Rezidivrisiko war deutlich höher als bei den männlichen Patienten. ($p < 0,05$) Im Gegensatz zu den Männern war das relative Risiko für Frauen bis um das 3,9 fache erhöht. Bereits bei der ersten Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz wurde festgestellt, dass Frauen eine signifikant höhere Anzahl von Synkopen als Männern aufwiesen. Eventuell hat die einmalige Synkope für Frauen einen geringeren Krankheitswert als für Männer. Denkbar wäre auch, dass Männer, die erstmalig eine Synkope erlitten hatten, frühzeitiger zu weiteren Abklärung in eine kardiologische Abteilung überwiesen wurden.

Im Bezug auf die Rezidivhäufigkeit bei unterschiedlichem Geschlecht liegen wenige vergleichbare Studien vor. Natale veröffentlichte 1995 eine Studie, bei der 54 Patienten über einen Zeitraum von $3 \pm 1,5$ Jahren im Bezug auf Rezidivsynkopen ohne jegliche Therapie nachbeobachtet wurden. Dabei konnte keine Geschlechtsspezifität für ein Auftreten von rezidivierenden Synkopen festgestellt werden. (36) Einer Studie Sheldons ist zu entnehmen, dass es eher Frauen waren, bei denen ein erneuter Rezidiv auftrat. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit positivem Kipptischergebnis untersucht. Wie hoch das mögliche Risiko von Frauen in dieser Studie ist, wird nicht deutlich. (37)

Letztendlich bedarf der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Auftreten von Synkopen in weiteren Studien genauerer Abklärung.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Altersgruppe und dem gehäuftem Auftreten von Synkopen gefunden werden. ($p > 0,05$)

In anderen Studien findet man ein höheres Rezidivrisiko beim älteren Menschen. Schillinger untersuchte beispielsweise 507 Patienten, die in einer Notfallaufnahme mit rezidivierenden Synkopen eingeliefert wurden. Dort wurde festgestellt, dass eher ältere Patienten über 60 Jahre mit Synkopen in der Ambulanz untersucht wurden und eine höhere Rezidivrate als jüngere Patienten mit Synkopen aufwiesen.⁽³⁸⁾

Der Unterschied zu der vorliegenden Studie könnte dadurch bedingt sein, dass es sich um ein gut voruntersuchtes Patientenkollektiv handelte, bei dem zahlreiche schwerwiegende Erkrankungen bereits ausgeschlossen wurden.

Des Weiteren konnte dargelegt werden, dass synkopenbedingte Verletzungen keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko haben. ($p > 0,05$) Im Gegensatz dazu stellte Ammirati et al 2001 fest, dass Patienten, welche sich durch den Sturz bei der Synkope verletzten, auch mehr Synkopen in der Anamnese aufwiesen.⁽³⁹⁾

In der vorliegenden Studie konnte eine erhebliche Anzahl an Verletzungen, von Prellungen bis hin zu schwerwiegende Frakturen, bei 46 % der Patienten dokumentiert werden. In der Studie von Ammirati verletzten sich 27 % teils schwer.⁽³⁹⁾ Es wird deutlich, dass die Synkope zwar als eine prognostisch günstige Erkrankung bezeichnet wird, die Verletzungsgefahr aber nicht unerheblich ist.

Durch Identifikation der Risikofaktoren, Geschlecht, Anzahl und Häufigkeit von Synkopen sowie des Auftretens von Präsynkopen, konnte ein Risikoscore erstellt werden, der ein Abschätzen des individuellen Risikos der Patienten ermöglicht.

4.4 Therapie von Synkopen

Mangels prospektiver Studien mit positiven Ergebnissen erfolgt die Therapie und Prophylaxe rezidivierender Synkopen in der Regel empirisch.

Ein häufiger Therapieansatz für die Behandlung von Synkopen sind Betarezeptorenblocker. Als ein wichtiger Faktor in der Pathogenese einer Synkope ist die kurzzeitig erhöhte sympathoadrenerge Aktivität und eine anschließende überschüssige Vagusaktivität anzunehmen. (17,18,19,20,21,⁴⁰ ,⁴¹ ,⁴² ,⁴³ ,⁴⁴ ,⁴⁵ ,⁴⁶) Betablocker hemmen frühzeitig den gesteigerten Sympathikotonus.

In einer explorativen Datenanalyse sollte dargestellt werden, ob Patienten mit Synkopen unklarer Genese von der Einnahme eines Betablockers profitieren. Es wurden 38 % der Patienten mit einem Betablocker therapiert. Nur 8 % der behandelten Patienten hatten im Gegensatz zu 24 % der nicht medikamentös behandelten Patienten ein erneutes Rezidivereignis. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Betablockers und einem geringeren Rezidivrisiko. ($p < 0,05$)

In den neusten europäischen Leitlinien wird eine Betablockertherapie bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese nicht mehr empfohlen, da gehäuft erfolglose Langzeituntersuchungen diesbezüglich publiziert wurden. (^{47, 48, 49, 50, 51}) Beispielsweise verglichen 1996 Sheldon und Mitarbeiter 101 Patienten, die eine Betablockertherapie erhielten, mit 52 Patienten ohne medikamentöse Therapie. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Rezidivhäufigkeit.⁽⁴⁹⁾ Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit einem positiven Kipptischtestergebnis in diese Studie eingeschlossen. Auch Madrid et al untersuchten 50 Patienten, die mehr als 2 Synkopen pro Jahr aufwiesen. Es wurde bei den Patienten Atenolol eingesetzt, die Kontrollgruppe nahm ein Placebopräparat ein. Nach einem Jahr konnte kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen im Bezug auf die Rezidivquote festgestellt werden. ⁽⁵¹⁾

Auch Brignole verglich 15 Patienten, die mit Betablocker therapiert wurden mit weiteren 15 Patienten, die nur ein Placebopräparat erhielten. Auch er stellte fest, dass in beiden Gruppen annähernd gleichen Rezidivquoten (20 bzw. 27 %) erzielt wurden.⁽⁴⁸⁾ Flevari teilte in einer Studie 30 Patienten in drei zu untersuchende Gruppen ein. Eine Gruppe wurde mit Propranolol therapiert, eine mit Nadolol und die dritte erhielt ein Placebopräparat. Erstaunlicherweise konnte innerhalb dieser drei Gruppen darstellt werden, dass die Rezidivwahrscheinlichkeit in allen Gruppen reduziert wurde, d.h. auch die Einnahme des Placebopräparates senkte die Anzahl der Rezidive.⁽⁵⁰⁾ Dies lässt vermuten, dass bereits die Betreuung der Patienten mit rezidivierenden Synkopen und die Verschreibung der Einnahme eines Medikamentes zu einem möglichen Therapieerfolg führen kann. Bezüglich der Aussagekraft der Studie ist die geringe Patientenzahl zu beachten.

Obwohl diese Studien eigentlich gegen den Einsatz von Betablockern sprechen, gibt es auch Studien, die einen positiven Effekt einer Therapie ermittelten.

So führte Natale 1995 eine Studie durch, bei der er mehrere medikamentöse Therapieansätze untersuchte. Es wurden 210 Patienten mit Metoprolol therapiert. Von letztendlich 130 Patienten, die dauerhaft mit einem Betablocker eingestellt wurden, hatten nur 12 (6 %) nach $2,8 \pm 1,8$ Jahren eine erneute Synkope.⁽²²⁾

Cox und Mitarbeiter untersuchten ein größeres Patientenkollektiv und stellten fest, dass die intravenöse Gabe von Betablockern bei der Kipptischuntersuchung einen guten prädiktiven Wert für den Erfolg einer langfristigen oralen Betablockertherapie ergab. Es hatten 94 % aller Patienten, die mit einer oraler Therapie weiterbehandelt wurden, kein synkopales Ereignis mehr.⁽⁵²⁾

Neu an der vorliegenden Studie war, dass die Behandlung mit einem Betablocker nicht an den Ausgang der Kipptischuntersuchung gekoppelt wurde. Der Vergleich zwischen medikamentös behandelten Patienten mit unterschiedlichen Kipptischergebnis zeigt, dass sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Senkung der Rezidivquote und einem positiven Kipptischtest ergab. ($p > 0.05$) Es konnte aber eine geringere absolute Zahl an Rezidiven bei behandelten Patienten mit negativen Kipptischergebnis im Gegensatz zu Patienten ohne medikamentösen Therapie registriert werden. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Patienten mit positivem Kipptischtest scheinen besser auf die Behandlung mit Betablockern anzusprechen, wobei aufgrund einer fehlenden Placebokontrolle bei dieser Subgruppenanalyse eine kritische Interpretation der Ergebnisse erfolgen sollte.

Es stellte sich heraus, dass die Bereitschaft von Patienten mit Synkopen Betablocker einzunehmen, hoch ist. Von den 61 Patienten, die medikamentös behandelt wurden, beendeten zwei Patienten die Therapie vorzeitig, einerseits aufgrund von Nebenwirkungen, andererseits nach Auftreten eines Rezidivs. Es liegen keine weiteren vergleichbaren Studien vor, die hohe Akzeptanz einer Medikamenteneinnahme der Patienten lässt jedoch auf ein erhebliches Krankheitsgefühl mit dem Wunsch nach Besserung schließen.

4.5 Autofahrgewohnheiten

Von 104 Patienten mit Synkopen fuhren zum Beginn der Studie noch 95 Patienten ein Auto. Die ärztlicher Aufklärung über Risiken und die Empfehlung des vorübergehenden Einstellens des Fahrens für 6 Monate führte zu keiner Änderung der Fahrgewohnheiten. Dies mag durch ein Vergessen des Informationsgesprächs in der Untersuchungssituation zurückzuführen sein. Dagegen spricht wiederum, dass sich doch 78 % der Patienten an die Aufklärung sowie an die ärztliche Empfehlung, das Fahren zu pausieren, erinnern konnten. Hinzu kommt, dass viele Patienten sich nicht sofort nach Auftreten der ersten Synkope ärztlich vorstellen, sondern erst nach mehreren Ereignissen. Dies lässt vermuten, dass die Aufklärung des Patienten erst dann erfolgt, wenn die Zeit des höchsten Risikos bereits vorüber ist.

Nach den Europäischen Leitlinien stehen als Ursache für Verkehrsunfälle Synkopen mit 21 % an zweiter Stelle der Unfallstatistik.⁽⁵³⁾ Von den 104 untersuchten Patienten hatten 19 (18 %) innerhalb eines Jahres einen Rezidiv. Nur ein Patient (0,9 %) hatte eine Synkope während der Autofahrt, verursachte dabei jedoch keinen Verkehrsunfall und blieb unverletzt. Sheldon et al. versuchten ebenfalls herauszufinden wie hoch das Risiko eines Verkehrsunfalls bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen ist. Es wurde festgestellt, dass das Risiko gering ist. Von 209 Patienten wurden 5 Patienten während der Autofahrt bewusstlos, wobei 4 Patienten dabei einen Verkehrsunfall verursachten und sich zwei der Fahrer verletzten.⁽⁵⁴⁾ Auch Bhatia et al stellten fest, dass eine Synkope während der Autofahrt äußerst selten vorkam.⁽⁵⁵⁾

In den aktuellen Europäischen Leitlinien wird empfohlen, den Patienten bis zur Diagnosefindung vom Führen eines Autos abzuraten.⁽⁴⁷⁾ Dies ist jedoch als problematisch anzusehen, da bei 13 - 41 % der Patienten mit Synkopen keine Ursache festgestellt werden kann. Auch die Risikoeinschätzung sowie Behandlungs - möglichkeiten bei den meisten anderen Patienten sind nur begrenzt möglich.⁽⁵⁶⁾ Bei der generellen Nichtbeachtung und im Bezug auf die geringe Unfallquote ist dies eventuell neu zu bewerten, und in weiteren Studien zu untersuchen.

5 Fazit

Mit Hilfe der Kipptischuntersuchung scheint es nicht möglich, Rückschlüsse auf die Rezidivwahrscheinlichkeit zu ziehen. Es konnte kein prädiktiver Wert für ein Auftreten von Synkopenrezidiven ermittelt werden und eine Aussage über die Prognose des Patienten kann anhand des Ergebnisses nicht getroffen werden. Der Einsatz der Kipptischuntersuchung im bezug auf die Risikoabschätzung der Patienten erscheint deshalb fraglich.

Weiterhin konnte keine Prävalenz einer bestimmten Altersgruppe oder eines bestimmten Geschlechts für ein positives oder negatives Testergebnis gefunden werden.

Es konnte dargelegt werden, dass der Schellongtest keinen prädiktiven Wert für den Ausgang der Kipptischuntersuchung hat. Der Schellongtest ersetzt somit nicht die Kipptischuntersuchung und ist nicht als eine Art verkürzter Kipptischtest anzusehen.

Für den externen Schleifenrekorder als moderneres Diagnostikverfahren konnte nur eine geringe diagnostische Bedeutung nachgewiesen werden. Die Handhabung erfordert eine hohe Compliance des Patienten. Die Anwendung sollte, bei relativ geringer diagnostischer Verwertbarkeit, nur in Einzelfällen, z.B. bei Patienten mit hoher Synkopenfrequenz empfohlen werden. Insgesamt scheint die Anwendung von implantierten Schleifenrekordern sinnvoller zu sein.

Es konnten mehrere Risikofaktoren für rezidivierende Synkopen identifiziert werden. Eine erhöhte Anzahl an Synkopen und das gehäufte Auftreten dieser sowie das Auftreten von Präsynkopen sind für ein erhöhtes Rezidivrisiko verantwortlich. Frauen haben eine deutliche höhere Wahrscheinlichkeit ein Synkopenrezidiv zu bekommen, als Männer. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter oder dem synkopenbedingten Verletzen und dem Rezidivrisiko festgestellt werden.

Nach Identifikation der Risikofaktoren ist jetzt ein Abschätzen des individuellen Rezidivrisikos mittels eines erstellten Risicoscores möglich.

Es zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Synkopenrezidive bei Patienten mit einer Betablockertherapie im Vergleich zu den nicht medikamentös behandelten Patienten. Letztendlich bleibt der positive Effekt einer Betablockertherapie bei den untersuchten Patienten kontrovers zu diskutieren, da die Studie ohne eine Placebokontrolle durchgeführt wurde. Es konnte ebenso eine statistisch signifikante Reduzierung der Rezidivquote für medikamentös behandelte Patienten mit einem positiven Kipptischtest im Gegensatz zu Patienten mit negativen Kipptischtest nachgewiesen werden. Bei explorativer und nicht placebokontrollierter Studie sollten die Interpretation der Ergebnisse jedoch zurückhaltend erfolgen.

Die Bereitschaft zur Änderung der Fahrgewohnheiten bei Patienten mit Synkopen scheint sehr gering zu sein. Das Risiko eines Auftretens von Synkopen während der Autofahrt oder das synkopenbedingte Verursachen eines Verkehrsunfalls ist in dieser Studie als niedrig einzuschätzen.

6 Literaturverzeichnis

-
- ¹ Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233 – 7
 - ² Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Karpoor WV (1996) Tilt table for assessing syncope *J Am Coll Cardiol* 28 : 263-75
 - ³ Day SC, Cook EF, Fudenstein H, Goldmann L (1982) Evaluation of outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 72:15-23
 - ⁴ Pires LA, Ganji JR, Jarandila R, Steele R, Diagnostic patterns and temporal trends in the evaluation of adult patients hospitalized with syncope. *Arch Intern med* 2001;161:1889-95
 - ⁵ Schillinger M, Domanovits H, Mullner M, Herkner H, Lagner AN, Admission for syncope: evaluation, cost and prognosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2000;112:835-41
 - ⁶ Nyman JA, Krahn AD, Bland PC, Griffith S, Manda V. The cost of recurrent syncope of unknown origin in elderly patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1386-94
 - ⁷ Orlansky B. Syncope evaluation at a crossroad. For which patients? *Circulation* 2001;104:7-8
 - ⁸ Linzer M, Varia I, Pontintn M, Divine GW, Grubb BP, Estes NA 3rd. Medically unexplained syncope: relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 1992;92:18S-25S
 - ⁹ G. Herold et al *Innere Medizin* 2001 Seite 255
 - ¹⁰ Quan KJ, Carlson MD, Thames MD (1997) Mechanism of heart rate and arterial blood pressure control: Implication for the pathophysiology of neurokardiogenic syncope. *PACE* 20:764-74
 - ¹¹ Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM (1997) Neural circulatory control in vasovagale syncope. *PACE* 20:753-63
 - ¹² Lewrenz H, Friedel B, 1992 *Krankheit und Kraftverkehr herausgegeben vom Bundesminister für Verkehr* 71:23-28
 - ¹³ Eagle KA, Black HR, Cook EF, Goldmann L., Evaluation of prognosis classifications for patients with syncope *AM J Med.* 1985; 79:455-460
 - ¹⁴ Fitzpatrick A., Sutton R. (1989) Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 658-660
 - ¹⁵ Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R (1986), Head up tilt : A useful test for investigation unexplained syncope. *Lancet* 1352-1354

-
- ¹⁶ Barron H., Fitzpatrick A, Goldschlager N (1995) Head up tilt testing: Do we need to give an added push? *Am J Med* 99:689-90
- ¹⁷ Calkins H., Seifert M., Morady F. (1995) Clinical presentation and long-term follow up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. *Am heart J* 129:1159-64
- ¹⁸ O'Marcaigh, MacLellan-Tobert SG, Porter CJ (1994) Tilt table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope, *Pediatrics* 93:278-83
- ¹⁹ Tonnessen GE, Haft JJ, Fulton J, Rubenstein DG (1994) The value of tilt table testing with isoproterenol in determining therapy in adults with syncope and presyncope of unexplained origin. *Arch Intern Med* 154:1613-17
- ²⁰ Mahonda N. Bhuripanyo K. Kangkagate C, Wasanit K (1995) Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt test results *Am Heart J* 30:1250-3
- ²¹ Müller G, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW (1993) Usefulness of Metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young person *Am J Cardiol* 71:592-5
- ²² Natale A. Akhtar M. Jazayeri M. Dhala A., Blanck Z. Deshpande S. Krebs A. Sra JS (1995) Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 92:54-58
- ²³ Del-Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Ieri A (1998) Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 135 (4) 564-70
- ²⁴ Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, (1995) Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 76:267-272
- ²⁵ McGavigan AD, Hood S. The influence of sex and age on response to head-up tilt-table testing in patients with recurrent syncope *Age Ageing* 2002 Jul;30(4):295-8
- ²⁶ Sheldon R, Rose S, Koshman ML ; comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol* 1997 Sep 1;80 (5) :581-5
- ²⁷ Hermosillo AG, Marquez MF; Jauregui – Renaud K; orthostatic hypotension 2001; *Cardiol Rev* 2001 Nov-Dec; 9(6):339-47
- ²⁸ Lewis T (1932) Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br Med J* 1:873-876
- ²⁹ Barcroft H, Edholm OG (1945) on the vasodilatation in human skeletal muscles during post-haemorrhagic fainting. *J Physiol (London)* 104:161-75

-
- ³⁰ Öberg B, Thoren P (1972) Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of the caval veins in the cat – A possible cause of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 85:164-73
- ³¹ Linzer M., Pritchett LC, Pontinen M., Mc Carthy E., Divine GW, Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope *Am J Cardiol* 1990; 66:214-219
- ³² Ziemetbaum PJ, Kim KY, Ho KKL, Zebede J, Josephson ME, Goldberger AL, Utility of patient-activated cardiac event recorder in general clinic practice. *Am J Cardiol* 1997;79:371-372
- ³³ Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle- Newhouse T, Norris C for the reveal investigators. Use of extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Circulation* 1999;99:406-410
- ³⁴ Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Randomized assesment of syncope trial conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51
- ³⁵ Krahn AD, Klein GJ, Yee R recurrent unexplained syncope: diagnostic and therapeutic approach *Can J Cardiol* 1996 Oct; 12 (10) : 989-94
- ³⁶ Natale A, Geiger J, Maglio C, Newby KH, Sra J recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic intervention *Am J Cardiol* (1996) ; 77: 1001 – 1003
- ³⁷ Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman Lou, Killam S, risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patient with syncope *Circulation* 93 (1996) 973-981
- ³⁸ Schillinger M., Müllner M., Meron G. , Laggner AN Causes and outcome of syncope *Wien Klin Wochenschr* (1999)111/13:512 – 516
- ³⁹ Ammirati F, Colivicci F, Velardi A, santini M prevalence and correlates of syncope-related traumatic injury in tilt-induced vasovagal syncope *Ital Heart J* 2001 2 (1) : 38-41
- ⁴⁰ Slotwiner DJ, Stein KM, Lippmann N, Markowitz SM, Lerman BB (1997) Response of neurocardiac syncope to β -blocker therapy: interaction between age and parasympathetic tone *PACE* 20:810-14
- ⁴¹ Abe H, Kobayashi H., Nakashima Y, Izumi F., Kuroiwa A (1994) Effects of β -adrenergic blockade on vasodepressor reaction in Patients with vasodepressor syncope. *Am Heart J* 128:911-8
- ⁴² Jhamb DK, Singh B, Sharda B, Kaul U (1996) Comperative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. *Am Heart J* 132:608-1

-
- ⁴³ Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, Bronzetti G (1997) Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 77:268-272
- ⁴⁴ Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, Silberstein TA (1995) Acute and long term betaadrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 26:1293 - 8
- ⁴⁵ Sra JS, Jazayeri MR, Avitalli B, Dhala A (1993) Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 328:1085-90
- ⁴⁶ Mosqueda-Garcia R., Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-2906
- ⁴⁷ Task force on syncope, European Society of Cardiology: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22:1256-1306
- ⁴⁸ Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L. A controlled trial of acute and long term medical therapy in tilt – induced neurally mediated syncope. *Am Cardiol* 1992;70:339-42
- ⁴⁹ Sheldon R., Rose S., Flanagan P., Koshman L., Killiam S. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patient after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;78:536 – 9
- ⁵⁰ Flevari P, Livanis E, Theodorakis G; Neurocardiogenic syncope : prospective, randomised, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patient well being *PACE* 2000; 23 : 666
- ⁵¹ Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in highly symptomatic population : a prospective double – blind, randomised and placebo- controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37:554 – 7
- ⁵² Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, Silberstein TA, Levin E, Pringle L, Castellanos A, Myerburg RL, Acute and long term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1293-1298
- ⁵³ Task force report Prepared on behalf of the Task force by MC Petch; Driving and heart disease, *Eur Heart J* 1998;19:116-77
- ⁵⁴ Sheldon R, Koshman RN, Can patient with neuromediated syncope safely drive motovehicles? *Am J Cardiol* 1995; 75:955-956
- ⁵⁵ Bathia A, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Akhtar M, Sra AJ Driving safety among patients with neurocardiogenic syncope, *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 Nov 22(11) :1576-80

⁵⁶ Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt I, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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 an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Christina Kretschmar

Danksagung

Hiermit danke ich ganz herzlich PD Dr. A. Schuchert für seine ständige Diskussionsbereitschaft und die gute Betreuung. Des Weiteren gilt besonderer Dank Dr. Renke Maas, der stets Fragen beantwortete und Probleme zu lösen versuchte. Ich möchte mich auch bei Herrn Prof. Dr. T. Meinertz und bei allen Mitarbeitern des Herzzentrums, insbesondere bei Gabi Frost, bedanken. Abschließend sollen meine Freunde spezielle Erwähnung finden, da diese durch konstruktive Kritik einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Dabei sind insbesondere Jens Becker, Timo Nekien, Susanne Rodekamp, Tanja Tribian, Oliver Woytitzki, Astrid Hoffmann sowie mein Bruder Karsten Kretschmar zu nennen. Auch meine Mutter soll hier keinesfalls unerwähnt bleiben, denn durch ihre Unterstützung wurde mir ein Medizinstudium erst ermöglicht.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Christina Kretzschmar
Geboren am: 08.September 1973
Geburtsort: Greifswald
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung	1980 – 1990 1990 – 1992	Besuch der POS Pritzwalk Besuch des Gymnasiums Pritzwalk
Berufsausbildung	10/92-10/93	Beginn der Ausbildung zur Krankenschwester im Albertinenkrankenhaus Hamburg
Hochschulausbildung	10/1993 04/1996	Beginn Humanmedizinstudium an der Universität Lübeck Wechsel an die Universität Hamburg
Praktisches Jahr	04/00-08/00 08/00-12/00 12/00-04/01	Chirurgie AK St. Georg Innere Medizin AK Eilbek Anästhesie UK Eppendorf
AIP	07/01-07/03	Innere Medizin AK Eilbek

Assistenzärztin	seit 07/2003	Innere Abteilung des Bethesda – Allgemeines Krankenhaus Bergedorf
------------------------	--------------	---

Christina Kretzschmar
Hamburg, 22.02.2004