

Aus der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie  
Direktor Prof. Dr. S. Willems

# Entwicklung eines einfachen klinischen Scores zur Berechnung des Rezidivrisikos neurokardiogener Synkopen

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Vorgelegt von Tobias Steinig aus Magdeburg

Hamburg, 2010

Angenommen von der medizinischen Fakultät am: 30.05.2011  
Veröffentlicht mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:	Prof. Dr. S. Willems
Prüfungsausschuss, 2. Gutachter:	Prof. Dr. A. Schuchert
Prüfungsausschuss, 3. Gutachter:	PD Dr. T. Deuse

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1.	Begriffsbestimmung: Synkope, Reflexsynkope, Präsynkope	1
1.2.	Geschichtliches	2
1.3.	Epidemiologie und Klassifikation	2
1.4.	Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie	3
1.5.	Klinik	7
1.6.	Synkopen und Verkehrsteilnahme	8
1.7.	Diagnostik	9
1.7.1.	Initiale Untersuchung	9
1.7.1.1.	Anamnese	9
1.7.1.2.	Körperliche Untersuchung	11
1.7.1.3.	Ruhe – EKG	11
1.7.2.	Weiterführende Diagnostik	12
1.7.2.1.	Echokardiographie	13
1.7.2.2.	Karotis – Druck – Versuch	13
1.7.2.3.	Kipptischtest	15
1.7.2.4.	Elektrographisches Monitoring	19
1.7.2.5.	Elektrophysiologische Untersuchung	21
1.7.2.6.	ATP – Test	22
1.7.2.7.	Belastungsuntersuchungen	22
1.8.	Therapie	23
1.8.1.	Nichtmedikamentöse Therapie	24
1.8.2.	Medikamentöse Therapie	26
1.8.3.	Schrittmachertherapie	27
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	
2.1.	Untersuchte Population	28
2.2.	Methoden	29
2.2.1.	Definition der Synkope und Einschlusskriterien	29
2.2.2.	Ausschlusskriterien	29
2.2.3.	Untersuchungsablauf	30
2.2.4.	Anamneseerhebung	31
2.2.5.	Ruhe – EKG	31
2.2.6.	Schellong – Test	31
2.2.7.	Langzeit-EKG	32
2.2.8.	Langzeit – Blutdruckmessung	32
2.2.9.	Karotis – Druck – Versuch	33
2.2.10.	Kipptischuntersuchungen	33

2.3.	Therapie	34
2.4.	Follow – up und Studienendpunkt	35
<b>3.</b>	<b>Statistische Analyse</b>	
3.1.	Kaplan – Meier – Kurve	36
3.2.	Cox – Regressions – Analyse	37
3.3.	Log – Rank – Test	38
3.4.	ROC	38
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
4.1.	Univariate Analyse	41
4.2.	Multivariate Analyse	44
4.3.	Entwicklung und Validierung des Scores	48
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	
5.1.	Synkopenanzahl	52
5.2.	Weibliches Geschlecht	53
5.3.	Asthma bronchiale	55
5.4.	Kipptischuntersuchung	56
5.5.	Limitationen der Studie	57
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	58
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	60
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	

## Einleitung

Rezidivierende Synkopen stellen für betroffene Patienten häufig bedrohliche Ereignisse dar und lösen meist viele Ängste aus. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen einfachen Risikoscore zu etablieren, mit dem es möglich ist, das Rezidivrisiko neurokardiogener Synkopen zu beurteilen. Bevor die Daten und Ergebnisse vorgestellt werden, soll ein kurzer Überblick über Synkopen und die aktuellen Standards zur Diagnostik und Therapie gegeben werden.

### 1.1. Begriffsbestimmung: Synkope, Reflexsynkope, Präsynkope

Die Synkope (abgeleitet von den griechischen Wörtern „syn“ für „mit“ und „koptein“ für „unterbrechen“) ist definiert als vorübergehende Unterbrechung des zerebralen Blutflusses mit plötzlichem Verlust des Bewusstseins und des Haltetonus. Die Synkope tritt plötzlich auf, es kommt jedoch zu einer meist sofortigen, spontanen und kompletten Erholung (Moya et al. 2009). Die Bezeichnung neurokardiogene Reflexsynkope bezieht sich auf einen Reflex, der nach Auslösen durch bestimmte Triggerfaktoren zu einer Vasodilatation und/oder Bradykardie führt. Die Bezeichnungen neurokardiogene Synkope und vasovagale Synkope werden in der Literatur häufig synonym gebraucht (Grubb 1999a).

Die Präsynkope bezeichnet einen Zustand, bei dem der Patient die Vorzeichen einer Synkope verspürt, ohne dass ein Bewusstseinsverlust eintritt. Die Symptome einer Präsynkope können relativ unspezifisch sein, wie zum Beispiel Schwindel oder Schwarzsehen. Oft gleichen sie den Symptomen, die in der Prodromalphase einer zuvor tatsächlich erlebten Synkope aufgetreten waren (Moya et al. 2009).

## **1.2. Geschichtliches**

Schon vor mehr als zwei Jahrhunderten begann man, nach den Ursachen für Synkopen zu suchen. So identifizierte Hunter im Jahr 1773 die vasodepressorische Reaktion als einen Grund für das Auftreten einer Synkope. Ein Jahrhundert später, im Jahr 1890, beschrieb Foster die kardiainhibitorische Reaktion als eine andere mögliche Pathogenese (Shah 2003).

## **1.3. Epidemiologie und Klassifikation**

Synkopen gehören mit 3 bis 5 % aller Notaufnahmen und 1 bis 6 % der Krankenhauseinweisungen zu den häufigsten Aufnahmegründen. Sie sind damit ein häufigeres Problem als beispielsweise Patienten mit zerebralen Krampfanfällen (Fenton 2000, Kapoor et al. 1983).

Etwa ein Drittel der Bevölkerung erleidet einmal im Leben eine Synkope. Es handelt sich also um ein häufiges Problem, das einen großen Leidensdruck auslösen kann und dessen Ursache häufig schwer zu diagnostizieren ist (Hilz 2002, Kapoor 2000). Die Synkope ist nicht als eine eigenständige Entität zu verstehen, sondern ist ein Symptom, welches durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Arbeitsgruppe für die Diagnostik und das Management von Synkopen, die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gebildet wurde, definiert in den aktuellen Leitlinien den Oberbegriff des transienten Bewusstseinsverlustes durch vier Leitsymptome: transiente Symptomatik, ein plötzlicher Beginn, eine kurze Dauer und eine spontane und komplette Erholung. Eine weitere Unterteilung erfolgt durch die Abgrenzung einer traumatischen Genese, z.B. durch eine Gehirnerschütterung von einer nicht-traumatischen Genese. Diese wird weiter unterteilt in Synkopen, epileptische Anfälle, psychogene Pseudosynkopen und weitere, seltene Ursachen, die manchmal bereits durch die Anamnese von einer tatsächlichen Synkope unterschieden werden

können. Man unterscheidet nach der Pathogenese drei Formen von Synkopen. Die kardial bedingten Synkopen durch Herzrhythmusstörungen oder organische Herzerkrankungen, die Synkopen, die durch eine orthostatische Hypotension bedingt sind, und die große Gruppe der neurokardiogenen Reflexsynkopen (Moya et al. 2009). Die Häufigkeit der Synkopenursachen variiert nach dem Lebensalter. Die weitaus häufigste Ursache einer Synkope ist, vor allem bei jungen Patienten, die neurokardiogene Reflexsynkope. Bei älteren Patienten jenseits des 65. Lebensjahres sind kardiale Synkopen häufiger, ebenso spielt die orthostatische Hypotension eine größere Rolle (Colmann 2004).

#### **1.4. Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie**

Die häufigste Form der neurokardiogenen Reflexsynkope, die vasovagale Synkope, resultiert aus reflexvermittelten Änderungen des Gefäßtonus und der Herzfrequenz (Kapoor 2000). Als Auslöser wird die Aktivierung eines neurokardiogenen Reflexes angesehen, der nach den Entdeckern als Bezold – Jarisch – Reflex bezeichnet wird: Durch den Lagewechsel von der liegenden in die aufrechte Position kommt es durch Gravitationskräfte zu einem venösen Pooling mit Verlagerung von bis zu 800 ml Blut in die untere Körperhälfte (Grubb 1997b). Um das Herzminutenvolumen konstant zu halten, erfolgt durch reflektorische Aktivierung des Sympathikus eine Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens und der Herzfrequenz (Klingenheben 1995). Echokardiographisch konnte nachgewiesen werden, dass die gesteigerte Kontraktionskraft bei verminderter kardialer Vorlast zu einem „Leerpumpen“ des linken Ventrikels führen kann („empty heart“-Syndrom) (Shalev, 1991). Dadurch werden Mechanorezeptoren in der Wand des linken Ventrikels und der großen Gefäße aktiviert, die über vagale Nervenfasern (C-Fasern) zum Hirnstamm geleitet werden. Es kommt nun zum einen durch die reflektorische Vagusaktivierung und zum

<p><b>Neurokardiogene Synkope</b></p>	<p><b>Vasovagal:</b> Ausgelöst durch emotionale Belastung, Angst, Schmerz, Behandlungen, Blut-Phobie</p> <p><b>Situationssynkope:</b> Husten, Niesen Gastrointestinale Trigger (Erbrechen, Stuhlgang, viszeraler Schmerz) Miktion Nach Belastungen Post-prandial Andere (z.B. Lachen)</p> <p><b>Carotissinus-Synkope:</b> Atypische Formen (ohne erkennbare Trigger und / oder atypische Klinik)</p>
<p><b>Synkope durch orthostatische Dysregulation</b></p>	<p><b>Primäres Versagen des autonomen Nervensystems:</b> Tatsächliche autonome Insuffizienz, Multisystematrophie, M. Parkinson mit autonomer Insuffizienz</p> <p><b>Sekundäres Versagen des autonomen Nervensystems:</b> Diabetes mellitus, Amyloidose, Urämie</p> <p><b>Medikamentös induzierte orthostatische Hypotension:</b> Alkohol, Vasodilatoren, Diuretika, Antidepressiva</p> <p><b>Volumenverlust:</b> Blutungen, Diarrhoe, Erbrechen, usw.</p>
<p><b>Kardiale Synkope</b></p>	<p><b>Bradykardien:</b> Sinusknotensyndrom, AV-Blockierungen, Schrittmacherdysfunktion</p> <p><b>Tachykardien:</b> Supraventrikulär, ventrikulär</p> <p><b>Medikamentös induzierte Brady- oder Tachykardie</b></p> <p><b>Strukturelle Herzerkrankungen:</b> Herzklappenerkrankungen, ischämische Herzerkrankung, Lungenembolie, Pulmonaler Hypertonus</p>

**Tabelle 1: Klassifizierung von Synkopen (nach Brignole 2001)**

anderen durch die konsekutive Reduktion der sympathischen Aktivität in der Peripherie zu einem Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes und zur Bradykardie. Die Folgen sind plötzlicher Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit (Klingenheben 1995).



Man unterscheidet zwei Mechanismen, die aufgrund dieses Reflexbogens eine neurokardiogene Synkope auslösen können: die kardiainhibitorische Reaktion, bei der die Bradykardie durch die Aktivierung des Parasympathikus im Vordergrund steht und die vasodepressorische Reaktion, die durch die herabgesetzte sympathische Aktivität bedingt ist und sich vor allem durch einen Blutdruckabfall manifestiert. Häufig liegt auch eine gemischte Form vor, bei der beide Mechanismen zusammen auftreten.

Noch nicht abschließend geklärt ist, warum bei einigen Menschen der an sich physiologische Reflexbogen zu einer neurokardiogenen Synkope führt. Durch die Vasokonstriktion venöser Kapazitätsgefäße und Arteriolen sowie durch das gesteigerte Herzminutenvolumen erreicht ein gesunder Proband innerhalb von maximal 60 Sekunden nach dem Lagewechsel wieder orthostatische Stabilität (Lamarre-Cliche 2001). Die normalerweise fein abgestimmte Kooperation zwischen Sympathikus und Parasympathikus ist bei Patienten mit neurokardiogenen Reflexsynkopen jedoch gestört, so dass es bei länger bestehender orthostatischer Belastung zum Überwiegen des Parasympathikus mit den obengenannten Folgen kommt. Die Annahme, dass bei diesen Patienten bereits der basale Vagotonus erhöht ist, stützt sich auf Studien, während der bei Patienten mit typischer kardiainhibitorischer Synkope die Herzfrequenzvariabilität untersucht wurde und sich deutlich erhöhte Werte im Hochfrequenzbereich finden ließen – ein Parameter, der vorwiegend den Vagotonus widerspiegelt (Takase 1993, Piccirillo 2004). Auch andere Faktoren, die zur Synkopenentstehung beitragen könnten, wie zum Beispiel Veränderungen der zirkulierenden Katecholamine (Hohenloser 1993) wurden diskutiert und sind Gegenstand vieler Untersuchungen.

Verschiedene Trigger können den beschriebenen Reflex auslösen. Bei der klassischen vasovagalen Reflexsynkope handelt es sich hierbei meist um emotionalen oder körperlichen Stress, so dass hier die charakteristische Anamnese schon zur Diagnose führen kann.

Während Patienten mit orthostatischer Hypotonie oft schon durch eine orthostatische Blutdruckmessung im Sinne eines Schellong – Tests diagnostiziert werden können, ist die kardiovaskuläre Regulation zwischen den synkopalen Ereignissen bei Patienten mit neurokardiogener Synkope nicht reduziert sondern normal oder eher gesteigert. Während des Kipptisch – Tests zeigt sich bei diesen Patienten ein Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz nicht früh nach der orthostatischen Belastung, wie bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie. Häufig geht der Synkope sogar eine Überaktivität des autonomen Systems voraus. Dabei kommt es als Ausdruck einer sympathischen Überreaktivität zu Palpitationen, zur Piloarreaktion, Blässe, profusen Schweißausbrüchen und Mydriasis. Nach längerfristiger orthostatischer Belastung, manchmal erst nach 40 oder 50 Minuten oder durch zusätzliche Provokation kommt es relativ plötzlich zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks oder der Herzfrequenz bzw. beiden Parametern (Grubb 1999b, Kaufmann 1997).

Neben der häufigen vasovagalen Synkope rechnet man auch die Situationssynkopen den neurokardiogenen Reflexsynkopen zu. Typische Auslöser von Situationssynkopen sind z.B. Miktion, Stuhlgang oder Husten.

Eine andere Form der neurokardiogenen Reflexsynkope stellt die Karotissinus – Synkope dar. Sie ist definiert als Synkope, die anamnestisch in Beziehung zu mechanischer Reizung des Karotissinus, zum Beispiel beim Kopfwenden, auftritt und sich klinisch durch Massage des Karotissinus reproduzieren lässt (Moya et al. 2009). Es ist schon lange bekannt, dass mechanischer Druck auf die Bifurkation der A. carotis communis einen Reflex auslöst, der zu Bradykardie und Blutdruckabfall führt. Der afferente Schenkel dieses Reflexbogens verläuft dabei von den Mechanorezeptoren der A. carotis zum Kern des N. vagus und zum Vasomotorenzentrum im Mittelhirn. Über den N. vagus und die parasymphathischen Ganglien verläuft der efferente Schenkel dann zum Sinusknoten und zum AV-Knoten sowie zu den peripheren Blutgefäßen. Ob die

Hypersensitivität zentral, also in den Kernen im Hirnstamm oder peripher in den Mechanorezeptoren der A. carotidea begründet ist, wird noch diskutiert (O'Mahoney 1995, Tea 1996).

Präsynkopen wurden lange Zeit als minderschwere oder abortive Form einer Synkope angesehen. Eine Studie, die Präsynkopen und tatsächliche Synkopen mithilfe implantierter Loop – Recorder verglich, konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem Herzrhythmus und der Symptomatik während der Präsynkope zeigen. Meist wurde während der Beschwerden ein normaler Sinusrhythmus dokumentiert. Im Gegensatz dazu wurde bei Synkopen überdurchschnittlich häufig eine Bradykardie mit folgender Asystolie beobachtet (Moya, 2001). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es sich bei Präsynkopen meist um unspezifische Symptome handelt, die zwar zu einer vermehrten Häufigkeit von Synkopen führen, jedoch andere, multifaktorielle Ursachen haben.

## **1.5. Klinik**

Die neurokardiogene Reflexsynkope tritt häufig unter bestimmten Begleitumständen auf. Langfristiges, bewegungsarmes Stehen, insbesondere wenn die Umgebungstemperatur erhöht ist, Nahrungsaufnahme, intensive körperliche oder emotionale Belastung und Alkoholenuss sind typische Auslöser (Grubb 1999b). Ein häufig in der Literatur zu findendes Beispiel stellt der Gardeoffizier mit der Bärenfellmütze dar, bei dem zusätzlich zu dem langen Stehen auch die Thermoregulation beeinträchtigt ist (Hilz 2002). Typisch für die vasovagale Synkope, jedoch nicht zwingender Bestandteil, ist das Auftreten verschiedener Prodromalsymptome wie zum Beispiel Benommenheit, Schwindel, Schwitzen, körperliche Schwäche oder Schwarzsehen vor dem Eintritt des Bewusstseinsverlustes. Die Patienten können lernen, dass bei Auftreten dieser Symptome binnen Minuten oder Sekunden eine Synkope droht und können Verletzungen dann durch Hinsetzen oder –legen verhindern (Shah 2003). Die Bewusstlosigkeit dauert in der

Regel mehrere Sekunden bis wenige Minuten, nach einiger Zeit des Liegens erholen sich die Patienten schnell, wobei Kopfschmerzen noch bis zu einigen Stunden bestehen bleiben können (Klingenheben 1995).

## **1.6. Synkopen und Verkehrsteilnahme**

Eine gefürchtete Konstellation stellt die Synkope während der Verkehrsteilnahme dar. Nicht nur für die betroffenen Patienten selbst, sondern auch für andere Verkehrsteilnehmer können sich denkbare Gefahren ergeben. Im Jahr 2004 empfahl die damalige Arbeitsgruppe für die Diagnostik und das Management von Synkopen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in ihren Leitlinien ein Fahrverbot für Patienten nach einer Synkope bis zur endgültigen Klärung der Genese (Brignole et al. 2004). Eine Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte an 104 Patienten mit Synkopen eine Rezidivrate von 18,3% nach im Median 59 (8 – 352) Tagen. Die Rate an durch Synkopen verursachte Unfälle war gering. Ein Patient verletzte sich bei der Synkope, ein weiterer Patient verursachte einen Verkehrsunfall, jedoch ohne sich dabei zu verletzen. Der Anteil der Patienten, die das von uns ausgesprochene Fahrverbot bis zum Follow-up beachtet hatten war mit 9 % jedoch sehr gering (Maas 2003). Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurden aufgrund neuer Daten zum Rezidivrisiko von Synkopen während der Verkehrsteilnahme geändert. In einer großen Studie an über 3800 Patienten, die aufgrund einer Synkope untersucht wurden, hatten 9,8% eine Synkope während des Autofahrens, davon 37% eine neurokardiogene Reflexsynkope und 12% eine kardiale Synkope. Eine Rezidivsynkope während des Steuerns eines Autos trat nur bei 10 Patienten im Zeitraum von 8 Jahren auf. Die kumulative Wahrscheinlichkeit eines Synkopenrezidivs während des Autofahrens war mit 7% in 8 Jahren sehr gering. Das Risiko, aufgrund einer Synkope einen Verkehrsunfall zu verursachen war mit 0,8% deutlich kleiner als das

Risiko in der Gesamtbevölkerung als Fahranfänger (16-24 Lebensjahre) oder als älterer Verkehrsteilnehmer einen Unfall zu verschulden (Sorajja 2009). Diese Daten lassen darauf schließen, dass das Risiko eines Autounfalls bei Patienten mit einer Synkope in der Anamnese gegenüber dem der Gesamtbevölkerung nicht erhöht ist. Es wird daher bei Patienten, die eine Synkope während des Autofahrens hatten, keine besondere Strategie bezüglich der Synkopenabklärung und des weiteren Procederes im Vergleich zur Standardabklärung empfohlen (Moya et al. 2009).

## **1.7. Diagnostik**

### **1.7.1. Initiale Untersuchung**

Ausgangspunkt der Diagnostik bei stattgehabter Synkope sind die sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung in Verbindung mit einer Blutdruckmessung im Liegen und im Stehen, sowie das obligate 12 – Kanal – EKG. Diese initiale Untersuchung sollte klären ob es sich bei dem Bewusstseinsverlust tatsächlich um eine Synkope handelt oder ob es wichtige klinische Hinweise gibt, die eine andere Erkrankung als Ursache des Bewusstseinsverlusts vermuten lassen. Besondere Bedeutung kommt dem eventuellen Vorliegen einer organischen Herzerkrankung zu, da kardiale Synkopen eine erhöhte Ein – Jahres – Mortalität aufweisen und somit dringend abklärungs- und therapiebedürftig sind (Moya et al. 2009, Kapoor 1983).

#### **1.7.1.1. Anamnese**

In einigen Fällen kann allein durch die gründliche Erhebung der Anamnese die Ursache einer Synkope diagnostiziert werden, oder die Anamnese kann ausschlaggebend sein für die weitere diagnostische Strategie. Sie hat somit einen großen Stellenwert in

der Diagnostik von Synkopen (Alboni 2001). Sheldon et al. konnten die wichtige Rolle der klinischen Anamnese für die Diagnostik einer vasovagalen Synkope zeigen, indem sie mit Hilfe eines Fragebogens wichtige anamnestische Fakten sammelten und damit mit hoher Sensitivität und Spezifität vasovagale Synkopen von Synkopen anderer Ursache unterscheiden konnten. Außerdem wurde beschrieben, dass auch das Lebensalter in dem die Synkope das erste Mal aufgetreten ist, eine große Rolle spielt. Die Neigung zu Reflexsynkopen manifestiert sich meist schon in jungen Jahren, bei Frauen im Mittel im 17. Lebensjahr, bei Männern im 22. Lebensjahr. Die Erstmanifestation vor dem 44. Lebensjahr weist mit einer Sensitivität und Spezifität von 81% auf neurokardiogene Reflexsynkopen hin, jenseits dieser Altersgrenze handelt es sich häufiger um kardiale Grunderkrankungen, die zur Synkope führen (Sheldon 2006, Morillo 2006).

Wichtige anamnestische Hinweise können z.B. Fragen nach den äußeren Umständen kurz vor Eintritt des Bewusstseinsverlustes, der Körperposition, der zu diesem Zeitpunkt ausgeübten Aktivität oder auslösenden Gegebenheiten wie beispielsweise langes Stehen in überfüllten, warmen Räumen oder Ähnliches liefern. Auch die Frage nach Prodromalsymptomen direkt vor der Synkope, Schilderungen von Augenzeugen zum Ablauf und auch Angaben über die Dauer und das Ende der Attacke können differentialdiagnostisch hilfreich sein. Die ausführliche Anamnese bezüglich durchgemachter oder bestehender Erkrankungen, insbesondere Herzerkrankungen, neurologischer Erkrankungen oder metabolischer Störungen wie Diabetes mellitus stellen, wie auch die Familienanamnese und die Frage nach den zum Zeitpunkt der Synkope eingenommenen Medikamenten oder Drogen, wichtige Bausteine für die Diagnosefindung und den Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen dar (Sheldon 2006, Moya et al. 2009).

### **1.7.1.2. Körperliche Untersuchung**

Viele der während der körperlichen Untersuchung erhobenen Befunde können bei der Identifikation typischer Ursachen für Synkopen helfen und andere Ursachen für Bewusstseinsverluste ausschließen. Tachykardien und Bradykardien können ihre Ursache in verschiedenen Herzrhythmusstörungen haben, unregelmäßiger Puls z.B. ein Hinweis auf Vorhofflimmern sein. Unregelmäßigkeiten der Atmung, insbesondere Hyperventilation können bei Lungenembolien oder psychiatrischen Ursachen ungeklärter Bewusstseinsverluste auftreten. Bei der Auskultation des Herzens können Herzgeräusche beispielsweise auf das Vorhandensein einer Aortenklappenstenose oder anderer Pathologien hinweisen. Pathologische Befunde während der neurologischen Untersuchung können als Ursache des Bewusstseinsverlustes einen zerebrovaskulären Zwischenfall vermuten lassen.

Die in jedem Fall bei der initialen Untersuchung durchzuführende Blutdruckmessung sollte an beiden Armen, im Liegen sowie im Stehen durchgeführt werden. Damit kann eine orthostatische Hypotonie als Ausdruck einer autonomen Insuffizienz meist sehr schnell nachgewiesen werden.

Auch an völlig andere Entitäten wie eine gastrointestinale Blutung mit konsekutiver Anämie und Hypovolämie und konsekutiver Synkope muss als Differentialdiagnose eingeschlossen und entsprechend abgeklärt werden (Linzer 1997).

Bei ca. 50% der Patienten mit rezidivierenden neurokardiogenen Reflexsynkopen lässt sich die Diagnose jedoch nicht allein durch Anamnese und körperliche Untersuchung stellen, so dass hier weitere Diagnostik betrieben werden muss (Benditt 1996).

### **1.7.1.3. Ruhe – EKG**

Das initiale Ruhe – EKG ist bei Patienten mit klassischer neurokardiogener Synkope in den meisten Fällen normal. Wenn sich

pathologische Befunde erheben lassen, können es Arrhythmien sein, die mit einem erhöhten Risiko für rhythmogene Synkopen einhergehen oder es können sich Veränderungen zeigen, die das Auftreten von Arrhythmien und Synkopen begünstigen wie beispielsweise eine Delta – Welle als Hinweis auf ein WPW – Syndrom. Auf jeden Fall sollte ein pathologischer EKG – Befund jeglicher Art Anlass zu weiterführender Diagnostik sein, da jede EKG – Veränderung im Zusammenhang mit einer Synkope auf eine rhythmogene Genese hinweist, welche mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht (Moya et al. 2009).

### **1.7.2. Weiterführende Diagnostik**

Die initiale Untersuchung kann, basierend auf Symptomen, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder der erhobenen EKG – Befunde zu einer sicheren Diagnose führen, so dass keine weitere Diagnostik notwendig wird. Weitaus häufiger führt die initiale Untersuchung jedoch zu einer Verdachtsdiagnose, die durch weiterführende Untersuchungen erhärtet werden muss. Lässt sich eine sichere Diagnose mithilfe dieser Untersuchungen stellen, wie beispielsweise die Auswertung eines Langzeit-EKGs den Nachweis von mit der Symptomatik vereinbarer Herzrhythmusstörungen erbringen, wird eine entsprechende Therapie, z.B. die Implantation eines Herzschrittmachers, eingeleitet. In einem Teil der Fälle kann jedoch immer noch keine sichere Diagnose gestellt werden. Bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen bei denen durch die kardiologische Diagnostik eine organische Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte, erfolgt nun die Evaluation bezüglich neurokardiogener Synkopen. Als nächste diagnostische Schritte erfolgen Kipptisch – Test beziehungsweise bei Patienten, die älter als 40 Jahre alt sind, ein Karotis – Druck – Versuch.

Für Patienten mit einem einzigen synkopalen Ereignis ohne Hinweis auf eine organische Herzerkrankung bzw. kardiale Ursache der Synkope besteht keine Indikation zur Therapie. Bei Vorliegen der



typischen Trigger und Prodromi kann das Vorliegen einer neurokardiogenen Synkope postuliert werden. Es werden klinische Kontrollen ohne weitere Untersuchungen empfohlen (Moya et al. 2009).

#### **1.7.2.1. Echokardiographie**

Die Echokardiographie wird empfohlen, wenn Verdachtsmomente für das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung bestehen. Befunde, die echokardiographisch erhoben werden können und allein als ursächlich für eine Synkope gewertet werden, so dass keine weitere Abklärung indiziert ist, sind zum Beispiel eine schwere Aortenklappenstenose, obstruierende intrakardiale Tumoren oder Thromben, eine Perikardtamponade oder eine Aortendissektion (Moya et al. 2009). Mehrere große Studien zeigten, dass bei unauffälliger Anamnese, körperlicher Untersuchung und Auskultationsbefund, sowie normalem EKG der diagnostische Wert der Echokardiographie bezüglich synkopenverursachender kardialer Pathologien gering ist (Panther 1998, Recchia 1995). Bei Patienten mit Synkopen und unauffälliger initialer Untersuchung ist der häufigste während der Echokardiographie zu erhebende Befund ein Mitralklappenprolaps. Da jedoch sowohl die Synkope als auch ein Mitralklappenprolaps häufig vorkommen, ist dieser Befund nicht als diagnostisch für die Synkope zu werten, da man in den meisten Fällen von einer Koinzidenz beider Befunde ausgehen kann (Recchia 1995).

#### **1.7.2.2. Karotis – Druck – Versuch**

Der Karotis –Druck – Versuch wird generell für Patienten ab einem Alter von 40 Jahren empfohlen, wenn sich durch die initiale Untersuchung die Ursache der Synkope nicht klären ließ. Während des vorsichtigen, einseitigen Massierens der Bifurkation der Arteria carotis communis sowohl in liegender als auch in aufrechter Position

für jeweils 10 Sekunden, wird das Puls- und Blutdruckverhalten durch kontinuierliches elektrokardiographisches Monitoring und nichtinvasive Blutdruckmessung protokolliert und beobachtet. Die Reaktionen auf diese Untersuchung lassen sich, ähnlich denen bei der Kipptischuntersuchung, in kardioinhibitorische (z.B. Asystolie), vasodepressorische (Blutdruckabfall) und gemischte Antwort einteilen. Die Diagnose einer Karotissinus-Synkope wird gestellt, wenn sich durch das oben beschriebene Verfahren eine Synkope auslösen lässt. In einigen Fällen kommt es zu einer pathologischen Reaktion ohne das Auftreten einer Synkope. Eine ventrikuläre Pause länger als 3 Sekunden und/oder ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 50 mmHg definieren eine Karotissinus-Hypersensitivität. Im Zusammenhang mit einer spontanen Synkope kann auch hier die Diagnose einer Karotissinus-Synkope gestellt werden (Moya et al. 2009). Die hauptsächlichen Komplikationen, die durch den Test auftreten können, sind neurologischer bzw. neurovaskulärer Natur. Obwohl diese Komplikationen selten auftreten, sollte bei Vorliegen von transienten ischämischen Attacken oder Schlaganfällen in den letzten drei Monaten vor der Untersuchung auf die Karotis – Sinus – Massage verzichtet werden. Gleiches gilt bei dopplersonographischem Nachweis signifikanter Stenosen oder Plaques im Bereich der Aa. Carotideae (Moya et al. 2009). In seltenen Fällen kann es während der Untersuchung auch zu Episoden von Vorhofflimmern kommen, die jedoch selbstlimitiert sind und der keine große klinische Bedeutung beigemessen wird (McIntosh 1993, Franke, 1969). Die bei kardioinhibitorischer Reaktion auftretende Asystolie dauert nur für die Zeit des Karotis – Sinus – Druckversuchs an, so dass gewöhnlich keine Reanimationsmaßnahmen notwendig sind. Wegen der potentiellen Risiken, die diese Art der Untersuchung birgt, sollte sich der Untersucher jedoch jederzeit der Komplikationen bewusst sein und in der Lage sein, diese entsprechend zu behandeln (Moya et al. 2009).

### 1.7.2.3. Kipptischtest

Mit der Kipptischuntersuchung ist es möglich, den neurokardiogenen Reflex, der zur Synkope führt, unter Laborbedingungen auszulösen. Da durch das passive Kippen beim Kipptischtest der Einfluss der Muskelpumpe der unteren Extremitäten ausgeschaltet wird, muss der gesamte orthostatische Stress durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems bewältigt werden, dem Untersucher werden dadurch gezielte Aussagen zur Funktionsfähigkeit dieses Systems ermöglicht (Lamarre-Cliche 2001).

Eines der ersten Untersuchungsprotokolle, das zur Durchführung von Kipptischuntersuchungen empfohlen wurde, ist das sogenannte „Westminster-Protocol“ der Londoner Arbeitsgruppe um Sutton im Jahre 1986 (Kenny 1986). Hierbei wird der Patient mithilfe des Kipptisches über einen Zeitraum von 45 bis 60 Minuten auf 60° gekippt. Dieses Protokoll wurde seither häufig in Bezug auf den Kippwinkel, die –dauer sowie verschiedene Pharmaka zur Provokation orthostatischen Stresses variiert. Die dabei publizierten Protokolle unterscheiden sich zum Teil deutlich bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität (Klingenheben 1995).

Der Kipptischtest besteht aus 2 Hauptphasen. Während der ersten 30 Minuten ruht der Patient in liegender Position, wodurch sich das kardiovaskuläre System stabilisieren kann und sich der Patient an die Umgebung adaptiert. Dadurch kann die Sensitivität des Tests gesteigert werden (Ten Harkel 1990). Es folgt nun das Kippen des Tisches von der waagerechten Position, in Abhängigkeit des verwendeten Protokolls, auf 60 bis 80° für 30 bis 45 Minuten. Eine dritte Phase, in welcher der Test mit pharmakologischer Stimulation wiederholt wird, kann bei Ausbleiben charakteristischer Befunde während der zweiten Testphase angeschlossen werden. Verschiedene Pharmaka stehen dafür zur Verfügung, am häufigsten werden für diese Provokationstests Isoprenalin und Nitroglyzerin verwendet. Es wurde in vergleichenden Studien gezeigt, dass Sensitivität und Spezifität der Untersuchungen mit intravenöser

Applikation von Isoprenalin und der sublingualen Verabreichung von Nitroglyzerin in etwa vergleichbar sind (Raviele 2000, Oraili 1999).

Während der gesamten Untersuchung werden Herzfrequenz und Blutdruckverhalten kontinuierlich, mindestens aber alle 3 Minuten, protokolliert (Lamarre-Cliche 2001). Es können vier grundlegende Antwortmuster während des Tests identifiziert werden. Als normal gilt ein Anstieg der Herzfrequenz um ca. 10 – 15 Schläge pro Minute, ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks um ca. 10 mmHg und leichte Änderungen im systolischen Blutdruckverhalten (Grubb 1997a). Das Ausbleiben des Herzfrequenzanstiegs bzw. ein Anstieg von weniger als 10% des Ausgangswertes wird als chronotrope Inkompetenz bezeichnet. Im Gegensatz dazu kann es auch zu einem exzessiven Anstieg der Herzfrequenz sowohl zu Beginn als auch über die gesamte Dauer der orthostatischen Belastung kommen. Die Herzfrequenz nimmt dabei Werte von über 130 Schlägen pro Minute an (Posturales Tachykardiesyndrom).

Eine neurokardiogene Reflexsynkope kann drei verschiedene, typische Antwortmuster zeigen: die kardiodepressorische Synkope mit/ohne Asystolie, die vasodepressorische Synkope sowie die gemischte Form (Brignole, 2000).

Im Falle der typischen neurokardiogenen Reflexsynkope kommt es zu Beginn der orthostatischen Belastung zu einer kompletten Kompensation der veränderten Körperlage, das heißt zu einer Stabilisierung von Blutdruck und Herzfrequenz (was eine normale Barorezeptor – Funktion suggeriert) bis zum plötzlichen Beginn der vasovagalen Reaktion. Die Patienten mit dieser Art von Reaktion sind meist jung und gesund, weisen jedoch viele Synkopen in ihrer Vorgeschichte auf und die erste Synkope ereignete sich in vielen Fällen bereits in der Kindheit bzw. im Jugendalter. Mit der Synkope assoziierte Verletzungen werden von diesen Patienten selten beschrieben. Diesem Reaktionsmuster, das auch als klassische Form beschrieben wird, scheint ein „hypersensibles“ autonomes System zugrunde zu liegen, das auf verschiedene Stimuli mit der

<b>Normal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Herzfrequenz um 10-15 Schläge/min</li> <li>• Anstieg des diastolischen Blutdrucks um ca. 10 mmHg</li> <li>• Leichte Änderungen im systolischen Blutdruckverhalten</li> </ul>
<b>Typ I: gemischte Form</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Synkope, jedoch nicht unter 40/min oder unter 40/min für kürzer als 10 sec, mit oder ohne Asystolie von unter 3 sec Dauer</li> <li>• Abfall des Blutdrucks vor dem Abfall der Herzfrequenz</li> </ul>
<b>Typ IIA: Kardioinhibition ohne Asystolie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall der Herzfrequenz auf unter 40/min für mehr als 10 sec Dauer</li> <li>• Kein Auftreten einer Asystolie über 3 sec Dauer</li> <li>• Abfall des Blutdrucks vor dem Abfall der Herzfrequenz</li> </ul>
<b>Typ IIB: Kardioinhibition mit Asystolie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer Asystolie von mehr als 3 sec Dauer</li> <li>• Abfall des Blutdrucks zusammen mit dem Abfall der Herzfrequenz oder Abfall des Blutdrucks vor dem Abfall der Herzfrequenz</li> </ul>
<b>Typ III: Vasodepression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Synkope, jedoch um nicht mehr als 10% des höchsten Ausgangswertes</li> </ul>
<b>Chronotrope Insuffizienz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Anstieg der Herzfrequenz während des Kipptischtests (bzw. Anstieg um weniger als 10% des Ausgangswertes vor dem Kipptischtest)</li> </ul>
<b>Exzessiver Herzfrequenzanstieg</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exzessiver Herzfrequenzanstieg sowohl zu Beginn der orthostatischen Belastung als auch während der gesamten Dauer des Kipptischtests bis zum Auftreten der Synkope (z.B. Herzfrequenz &gt;130/min)</li> </ul>

**Tabelle 2: Klassifikation der Kipptischergebnisse (nach Brignole 2001)**

oben beschriebenen überschießenden autonomen Antwort reagiert (Moya et al. 2009).

Im Gegensatz dazu bleibt bei anderen Patienten die Adaptation an die orthostatische Belastung komplett aus und es kommt zu einem progredienten Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz vom Beginn der Belastung an bis zum Auftreten von Symptomen. Der Grund dafür scheint in einer Unfähigkeit des autonomen Nervensystems zu liegen, schnell auf äußere Einflüsse zu reagieren, diese Konstellation wird daher auch als „autonome Hyposensibilität“ bezeichnet. Die Patienten in dieser Kategorie sind oft älter, viele haben entsprechende Vorerkrankungen und haben häufig erst wenige Synkopen erlebt, die auch erst im höheren Alter erstmalig auftraten. Das lässt vermuten, dass die Synkopen andere zugrundeliegende Dysfunktionen widerspiegeln. Die Tatsache, dass außerdem viele Parallelen zur autonomen Insuffizienz bezüglich der Klinik als auch des Antwortmusters während des Kipptischtests bestehen zeigt, dass es durchaus Überlappungen der vasovagalen Reflexsynkope und komplexeren Störungen des autonomen Nervensystems gibt. Der Kipptischtest kann helfen, zwischen diesen beiden Formen zu unterscheiden (Brignole et al. 2001).

Der Kipptischtest ist im Allgemeinen eine sichere Untersuchungstechnik und mit wenigen Risiken oder Komplikationen behaftet. Die im Falle einer kardiainhibitorischen Synkope auftretende Asystolie kann nicht als Komplikation gewertet werden, da sie den Endpunkt der Untersuchung darstellt. Ein sofortiges Zurückkippen in die Rückenlage ist gewöhnlich alles, was bei Auftreten einer prolongierten Bewusstlosigkeit getan werden muss, so dass Reanimationsmanöver nur selten notwendig sind. Bei Vorliegen schwerer kardialer Grundleiden kann es jedoch durch den Gebrauch von provozierenden Pharmaka während des Kipptischtests zu schweren Komplikationen kommen (Brignole et al. 2001). In der Literatur sind Fallberichte über das Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung und bei Patienten mit einem Sick-

Sinus-Syndrome unter Isoprenalin-Infusion während des Kipptischtests beschrieben worden (Leman 1999, Gatzoulis 1995). Bei Gebrauch von Nitroglycerin wurden bis jetzt keine größeren Komplikationen publiziert. Unbedeutendere Nebenwirkungen der Medikamente wie Palpitationen durch das Isoprenalin und Kopfschmerzen durch Nitroglycerin sind häufig, bedürfen jedoch keiner Therapie (Brignole et al. 2001).

Die Reproduzierbarkeit der Kipptischuntersuchung wurde in den vergangenen Jahren gut untersucht. Die Reproduzierbarkeit eines initial positiven Kipptischtests ist sowohl mit als auch ohne Provokation mit Nitroglycerin gut (Aerts 2005).

Die Kipptischuntersuchung wird zur Evaluation rezidivierender Synkopen bei ausgeschlossener kardialer Grunderkrankung empfohlen. Außerdem ist sie indiziert, wenn es aus klinischer Sicht erforderlich ist, eine Anfälligkeit des Patienten gegenüber einer Reflexsynkope zu demonstrieren. Eine Kipptischuntersuchung wird nicht empfohlen, wenn die Diagnose einer neurokardiogenen Reflexsynkope schon aufgrund der typischen Anamnese gestellt werden kann, oder es sich um ein einzelnes Ereignis handelt. Ausnahmen stellen die Evaluation von Synkopen in sogenannten Hoch – Risiko – Konstellationen, wie zum Beispiel bei Piloten oder Busfahrern oder bei großem Leidensdruck durch bei der Synkope verursachter Verletzung oder Panik dar (Moya et al. 2009).

#### **1.7.2.4. Elektrokardiographisches Monitoring**

Die Indikation zum elektrokardiographischen Monitoring wird gestellt, wenn sich während der initialen Untersuchung der Verdacht auf eine Arrhythmie als Ursache der Synkope ergibt. Anamnestische Faktoren, die eine kardiale Genese der Synkope vermuten lassen sind z.B. das Vorliegen einer zuvor diagnostizierten organischen Herzerkrankung, oder das Auftreten von Palpitationen sowie begleitenden Brustschmerzen vor bzw. während der Attacke. Als typische EKG-Veränderungen, die auf das Vorliegen einer

arrhythmogenen Synkope hinweisen gelten z.B. Schenkel-, AV- oder SA – Blockbilder, QRS-Veränderungen, asymptomatische Sinusbradykardien etc. Besteht nicht der Verdacht auf lebensbedrohliche Arrhythmien, so dass eine stationäre Aufnahme und kontinuierliche Rhythmusüberwachung erforderlich wird, erfolgt das elektrokardiographische Monitoring ambulant und nichtinvasiv als 24 beziehungsweise 48 – Stunden – EKG wenn Symptome häufig, also einmal in 24 Stunden auftreten. Treten Synkopen oder Präsynkopen seltener auf, beispielsweise einmal pro Woche, kann ein externer Event – Recorder eingesetzt werden. Diese Geräte werden aktiviert wenn Symptome auftreten und sind daher zur Diagnostik von Palpitationen oder Präsynkopen, nicht jedoch zur Synkopen Diagnostik brauchbar.

Lässt sich während der Langzeit-EKG-Aufzeichnung eine Korrelation zwischen EKG-Veränderungen wie Bradyarrhythmien oder Tachyarrhythmien und dem Auftreten einer Synkope feststellen, gilt die arrhythmogene Genese der Synkope als gesichert. Tritt, im Umkehrschluss die Synkope ohne Korrelation zu elektrokardiographischen Auffälligkeiten auf, kann die arrhythmogene Genese der Synkope ausgeschlossen werden (Moya et al. 2009). Die Langzeit – EKG – Untersuchung ist ein nichtinvasives, relativ preisgünstiges Verfahren zur kontinuierlichen elektrokardiographischen Aufzeichnung. Die Untersuchungstechnik stößt jedoch schnell an ihre Grenzen wenn Synkopen oder Präsynkopen nicht häufig, sondern in monatlichem oder gar jährlichem Abstand auftreten. In diesen Fällen kann die Implantation eines Ereignisrekorders hilfreich sein, um eine rhythmogene Ursache der Symptome zu beweisen. Ein Ereignisrekorder wird subcutan in Lokalanästhesie implantiert und hat eine Batterielaufzeit von bis zu 36 Monaten. Die Aufzeichnung erfolgt entweder semiautomatisch durch Erkennung voreingestellter Arrhythmien oder durch Aktivierung, die vom Patienten selbst oder von während der Synkope anwesenden Zeugen vorgenommen werden kann. In den aktuellen Leitlinien wird die Implantation eines Ereignisrekorders früh



in der Synkopenabklärung empfohlen, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein Synkopenrezidiv innerhalb der Batterielaufzeit eines implantierten Gerätes auftreten wird und die bis dahin erfolgte Diagnostik keine Ursache der Synkope zeigen konnte. Der diagnostische Wert des implantierten Ereignisrekorders in der Synkopendiagnostik wurde in den letzten Jahren gut untersucht. Bei Patienten mit organischer Herzerkrankung konnte die Häufigkeit einer Diagnosefindung signifikant gesteigert werden. Das Rezidivrisiko für Synkopen blieb davon jedoch unbeeinträchtigt. Das liegt vor allem daran, dass die einzige Therapie zur Verhinderung von Rezidivsynkopen, die einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo zeigen konnte, die Implantation eines Herzschrittmachers darstellt (Brignole et al. 2001, Farwell 2004, Deharo 2006, Moya et al. 2009).

#### **1.7.2.5. Elektrophysiologische Untersuchung**

Bei Patienten mit Synkopen, bei denen ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien, linksventrikuläre Dysfunktion oder andere strukturelle Herzerkrankungen dokumentiert sind, kann die elektrophysiologische Untersuchung zur weiteren Diagnostik herangezogen werden.

Die elektrophysiologische Untersuchung ist ein invasives Verfahren, mit dem es möglich ist, durch Messung der Aktivierungszeit verschiedener Anteile des Herzens mithilfe von transvenös eingebrachten Elektrodenkathetern die Sinusknotenerholungszeit, die AV – Überleitung und bei Herzrhythmusstörungen den Mechanismus und den Ursprungsort einer Arrhythmie festzustellen (Mapping) und gegebenenfalls durch eine Ablation zu behandeln. Der Wert der elektrophysiologischen Untersuchung bei Patienten mit Synkopen und unauffälligen Untersuchungsbefunden wird jedoch in der Literatur nur mit ca. 2-6% angegeben (Brignole et al. 2004). Prädiktoren für ein pathologisches Ergebnis der

elektrophysiologischen Untersuchung bei der Synkopenabklärung sind Alter, organische Herzerkrankung, Myokardinfarkt, reduzierte linksventrikuläre Funktion, Schenkelblockbilder, Sinusbradykardien und höhergradige AV – Blockierungen im EKG. (Saugrista-Sauleda 2001)

#### **1.7.2.6. Adenosin (ATP) – Test**

Endogene Adenosin – Freisetzung scheint bei der Auslösung von Synkopen eine Rolle zu spielen (Shen 1996). Mithilfe des Adenosin – Tests ist es möglich, eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, die durch andere Untersuchungen nicht erklärbare Synkopen haben und eine typische Klinik aufweisen. Wahrscheinlich sind diese Synkopen heterogenen Ursprungs, sie weisen jedoch eine benigne Prognose auf. Der Test besteht aus der schnellen Injektion eines Bolus von 20 mg Adenosin während kontinuierlicher EKG – Aufzeichnung. Das Auftreten einer Asystolie von mehr als 6 sec Dauer oder das Auftreten eines AV – Blockes von mehr als 10 sec Länge wird als Hinweis auf eine Adenosin – sensitive – Synkope gewertet. Neuere Studien haben jedoch keine Korrelation zwischen einem Adenosin – induzierten AV – Block und mittels Ereignisrekorders erhobener EKG – Aufzeichnungen während einer spontanen Synkope zeigen können, so dass in den aktuellen Leitlinien keine Empfehlung zur Durchführung des Adenosin – Tests gegeben wird (Brignole et al. 2004).

#### **1.7.2.7. Belastungsuntersuchungen**

Belastungsuntersuchungen, ergometrisch oder per Stress - Echokardiographie werden für Patienten empfohlen, die eine Synkope während oder kurz nach einer körperlichen Belastung erlitten haben. Entscheidend ist die Belastungsuntersuchung für den Nachweis ischämischer Herzerkrankungen aber auch bei

katecholaminsensitiven Kammertachykardien. Es ist wichtig, dass die Untersuchung bei Auftreten von Symptomen abgebrochen wird und dass während der Untersuchung, aber auch in der darauf folgenden Ruhephase, kontinuierlich sowohl der Blutdruck als auch das EKG abgeleitet und sorgfältig überwacht werden, da während beider Phasen Synkopen auftreten können (Brignole et al 2001). Synkopen, die während der Belastung auftreten sind in den meisten Fällen kardialer Genese, obwohl auch Reflexsynkopen mit deutlichem Blutdruckabfall, aber ohne Bradykardie, ausgelöst durch überschießende Vasodilatation unter körperlicher Belastung beschrieben sind (Greci 1991, Sneddon 1994). Im Gegensatz dazu sind nach Beendigung der körperlichen Belastung auftretende Synkopen fast ausschließlich auf eine autonome Insuffizienz (Smith 1995) oder eine neurokardiogen vermittelte Ursache (Arad 1993) zurückzuführen. Bei diesen, typischerweise kardial gesunden Patienten kommt es nach der Belastung zu einem Blutdruckabfall, der mit einer deutlichen Bradykardie oder sogar Asystolie einhergehen kann (Brignole et al. 2001). Bei Patienten mit vasovagalen Synkopen konnte eine unzureichende Vasokonstriktion im Bereich der Splanchnikusgefäße sowie der Widerstandsgefäße des Unterarms während körperlicher Belastung nachgewiesen werden (Thomson 1996).

Belastungsuntersuchungen sind nicht generell zur Evaluation von Patienten mit Synkopen geeignet, sie haben ihren Platz ausschließlich in der Diagnostik von Synkopen während oder nach körperlicher Belastung, sind in diesen Fällen jedoch wichtiger Bestandteil der Diagnostik (Moya et al. 2009).

## **1.8. Therapie**

Die generellen Therapieziele bei der Behandlung von Synkopen bestehen in der Prävention von Rezidiven sowie in einer Verminderung des synkopenassoziierten Mortalitätsrisikos. Bei

Synkopen kardiovaskulärer Genese bestimmen die Art und Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung das Mortalitätsrisiko und damit auch die Indikation zur Behandlung. Eine Behandlung ist nicht notwendig bei Patienten, die nur eine einzige Synkope in der Anamnese aufweisen und keiner sogenannten Hoch-Risiko-Gruppe angehören. Zur Hoch-Risiko-Gruppe werden beispielsweise Berufskraftfahrer vor allem in der Personenbeförderung, Piloten oder Kranfahrer gezählt (Brignole et al. 2001).

Mit steigender Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöht sich jedoch auch bei der neurokardiogenen Reflexsynkope das Risiko von Verletzungen, so dass hier eine Therapie erforderlich ist. Trotz der Häufigkeit der neurokardiogenen Reflexsynkope beruhen die Therapiestrategien immer noch auf einem inkompletten Verständnis ihrer pathophysiologischen Grundlagen und die therapeutische Strategie ist größtenteils durch klinische Erfahrung bestimmt.

### **1.8.1. Nichtmedikamentöse Therapie**

Die erste Stufe der Behandlung bei Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope stellt die Aufklärung über die Harmlosigkeit des Befundes und Strategien zur Vermeidung erneuter Synkopen dar. Auslösende äußere Umstände, die in der Vergangenheit zu Synkopen geführt haben, sollten vom Patienten gemieden werden, so zum Beispiel überfüllte, heiße Räume und langes Stehen (Brignole et al. 2001). Es wurde gezeigt, dass die Einnahme vasodilatierender Medikamente, die aufgrund anderer Begleiterkrankungen eingenommen werden, die Anfälligkeit gegenüber vasovagalen Synkopen erhöhen kann. Deshalb ist hier zur Vermeidung von Rezidivsynkopen eine Reduktion oder auch das Absetzen dieser Medikamente angezeigt (Gaggioli 2001). Die Substitution von Salz in Form von Tabletten oder entsprechenden Sportgetränken führt zu einer Volumenexpansion und dadurch zu

einer gesteigerten orthostatischen Toleranz und kann so in einigen Fällen Synkopen verhindern (El-Sayed 1996).

Eine Sensibilisierung gegenüber der Wahrnehmung prodromaler Symptome kann durch das rechtzeitige Einnehmen einer sicheren Körperlage den Sturz und eventuell auch die Synkope verhindern. Eine weitere Möglichkeit, bei Auftreten von Prodromalsymptomen das synkopale Ereignis abzuwenden, besteht in sogenannten „Counterpressure“ – Manövern. Für drei dieser Manöver konnte die Wirksamkeit statistisch belegt werden. Durch isometrische Faustschlussübungen („Hand grip“) kann bei bevorstehender Synkope der Blutdruck in der kritischen Phase angehoben werden und so der Bewusstseinsverlust abgefangen werden. Patienten, die dafür mit Handmuskeltrainingsbällen ausgerüstet und entsprechend eingewiesen wurden, erlitten in einer Studie von Brignole aus dem Jahr 2002 signifikant weniger Synkopen als die Kontrollgruppe (Brignole 2002). Ebenfalls als wirkungsvoll haben sich Anspannungsübungen der Arme („Arm tensing“) erwiesen. Dabei wird mit der einen Hand die andere Hand gegriffen und mit maximaler Anspannung versucht, die Hände auseinander zu ziehen. Dadurch wird eine isometrische Kontraktion der Muskulatur beider Arme erzeugt. Die dritte in der Literatur beschriebene Möglichkeit ist das Übereinanderlegen der Beine („Leg – Crossing“) und die maximale Anspannung der Oberschenkel-, Bauch- und Gesäßmuskulatur mit dem gleichen Resultat (Krediet 2002). Die Patienten werden instruiert, diese Manöver solange durchzuführen wie sie können oder bis zum Sistieren der Symptome. Gegebenenfalls sollte ein weiteres Manöver angeschlossen werden. Nachdem Morillo 1993 bemerkte, dass bei Patienten, die sich wiederholt Kipptischtesten unterzogen die Rate der dabei induzierten Synkopen sank, lag die Idee nahe, diese zufällige Beobachtung auch therapeutisch zu nutzen (Morillo 1993). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die trainingsweise über mehrere Monate täglich ein bis zwei mal für 10 bis 50 Minuten eine der beim Kipptischtest ähnliche Körperposition einnahmen, weniger

Rezidivsynkopen aufwiesen als die Kontrollgruppe (DiGirolamo 1999). Diese Ergebnisse konnten durch andere Studien bestätigt werden (Kinay 2004, Reybrouck 2002). Als Mechanismus wird vermutet, dass durch das tägliche Training eine Desensibilisierung der kardiopulmonalen Rezeptoren erreicht wird und so die überschießende sympathische Reaktion, die für die neurokardiogene Synkope verantwortlich ist, unterbleibt (DiGirolamo 1999). In einer weiteren Studie werden diesem Kipp – oder Orthostase – Training auch im direkten Vergleich mit der medikamentösen Therapie Vorteile bezeugt, die sowohl in der Prävention von Synkopenrezidiven als auch in der einfachen und kostengünstigen Durchführbarkeit und Nebenwirkungsfreiheit dieser Therapie begründet sind (Abe 2003). Ein Nachteil des Kipptisch – Trainings ist vor allem jedoch die mangelnde Compliance aufgrund des Zeitaufwandes, der täglich erforderlich ist.

### **1.8.2. Medikamentöse Therapie**

Eine große Anzahl der verschiedensten Medikamente wurde in der Vergangenheit zur Rezidivprophylaxe neurokardiogener Reflexsynkopen eingesetzt (Betablocker, Disopyramid, Scopolamin, Clonidin, Theophyllin, Cortison, Ephedrin, Ergotamin, Etilefrin, Midodrin, Serotonin – Reuptake – Hemmer, Enalapril) (Brignole, 2004). Insbesondere wurden lange Zeit Betablocker zur Rezidivprophylaxe empfohlen. Mehrere große randomisierte Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, konnten jedoch keinen Unterschied in der Rezidiv – Häufigkeit zwischen Patienten mit und ohne Betablockertherapie zeigen. Eine aktuelle Arbeit von der Arbeitsgruppe um Sheldon zeigte, dass die Betablockertherapie auch die Lebensqualität bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen nicht verbessern kann (Sheldon 2009). Nach den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Kardiologie sind Betablocker zur Rezidivprophylaxe vasovagaler Synkopen nicht indiziert (Moya et al.

2009). Auch für die anderen genannten Medikamente, die sich teilweise in kleineren Studien als wirkungsvoll zur Rezidivprophylaxe vasovagaler Synkopen gezeigt hatten, gibt es keine großen randomisierten Studien, die einen Vorteil gegenüber Placebo zeigen konnten (Brignole et al. 2004). Zusammenfassend gibt es derzeit keine medikamentöse Therapieempfehlung zur Rezidivprophylaxe vasovagaler Synkopen.

### **1.8.3 Schrittmachertherapie**

Die Implantation eines Herzschrittmachers bei Patienten mit Reflexsynkopen wurde in den letzten Jahren häufig untersucht. Daten aus randomisierten, nicht verblindeten Studien suggerieren bei Patienten, die während der Kipptischuntersuchung eine kardioinhibitorische Reaktion mit prolongierter Asystolie oder Bradykardie zeigen, einen Benefit der Schrittmachertherapie (Brignole 2006). In der 2000 publizierten, randomisierten, multizentrischen VASIS – Studie konnte eine Reduktion des Risikos von Rezidivsynkopen durch die Implantation eines Zweikammerschrittmachers in der Patientengruppe mit kardioinhibitorischer Reaktion beim Kipptisch demonstriert werden (Sutton 2000). Eine 2001 von der Arbeitsgruppe um Ammirati publizierte Studie konnte zeigen, dass Patienten, die einen Zweikammerschrittmacher mit Rate – Response - Funktion implantiert bekamen, signifikant weniger Synkopenrezidive hatten als Patienten, die Betablocker zur Rezidivprophylaxe erhalten hatten (Ammirati 2001). Auf der anderen Seite zeigen aktuelle Auswertungen andere Ergebnisse. Eine Metaanalyse über neun randomisierte Studien, die eine Herzschrittmachertherapie bei Patienten mit kardioinhibitorischer Reaktion während der Kipptischuntersuchung untersuchten, ergab durch den Vergleich der verblindeten mit den unverblindeten Studien Hinweise auf einen Placeboeffekt durch die Implantation des Schrittmacheraggregates. Der Nutzen der Herzschrittmachertherapie bei Patienten mit

kardioinhibitorischer Reaktion während der Kipptischuntersuchung konnte somit nicht bewiesen werden (Sud 2007). Diese Ergebnisse lassen sich durch einige Überlegungen auch pathophysiologisch nachvollziehen. Viele Patienten erleiden die Synkope aufgrund einer gemischten vasodepressorischen und kardioinhibitorischen Reaktion. Während die Herzschrittmachertherapie gegen die kardioinhibitorische Form hilft, hat sie für die vasodepressorische Form keine Wirkung. Für Patienten, die aufgrund einer mit einem Ereignisrekorder dokumentierten Asystolie oder Bradykardie während einer spontanen Synkope einen Herzschrittmacher erhielten, sieht die Datenlage anders aus. In der ISSUE 2 Studie wurden 392 Patienten mit vermuteter Reflexsynkope mit einem implantierten Ereignisrekorder versorgt. Fast ein Drittel der Patienten (n=102) wiesen eine Korrelation zwischen Synkope und Herzrhythmus auf. Dreiundfünfzig der Patienten erhielten einen Herzschrittmacher. Es zeigte sich eine dramatische Reduktion der Rezidivsynkopen in der Gruppe der mit einem Schrittmacher therapierten Patienten. Die Autoren folgern, dass die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers nicht vom Ergebnis der Kipptischuntersuchung, sondern vom Vorliegen einer Korrelation zwischen Herzrhythmus und spontaner Synkope abhängig gemacht werden sollte (Brignole 2006). Weitere große Studien zu diesem Thema werden zurzeit durchgeführt.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1. Untersuchte Population**

Zwischen den Jahren 2000 und 2003 suchten 379 Patienten die Kreislaufambulanz des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf wegen einer Synkope unklarer Ursache zur weiteren Diagnostik inklusive Kipptischuntersuchung auf. Vor Einschluss in die Studie mussten durch entsprechende Voruntersuchungen organische



Ursachen, wie Herzklappenvitien, ausgeschlossen worden sein. Die eingeschlossenen Patienten wurden über einen mittleren Zeitraum von 707 (167-2160) Tagen nach der Kipptischuntersuchung nachbeobachtet.

276 dieser Patienten erfüllten die unten genannten Einschlusskriterien und wurden in die vorliegende prospektive Studie eingeschlossen.

## **2.2. Methoden**

### **2.2.1. Definition der Synkope und Einschlußkriterien**

Wir benutzten die folgende Definition einer Synkope der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie:

*Die Synkope ist definiert als Symptom, welches zu einem vorübergehenden, selbstlimitierten Verlust des Bewusstseins führt und gewöhnlich zum Sturz führt.* (Moya et al. 2009). Primär erkennbare Komata, Schockzustände unterschiedlicher Genese und epileptische Anfälle zählten nicht als Synkopen.

Orientierend an den bereits veröffentlichten Studien zum Thema, postulierten wir das Vorliegen einer neurokardiogenen Synkope bei allen Patienten, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten: (1) eine oder mehrere Synkopen aus aufrechter Körperposition in den letzten 12 Monaten mit (2) typischer Anamnese und Auslösesituation, (3) unauffälligen Routineuntersuchungen bezüglich anderer Synkopenursachen wie signifikanter Klappenvitien, Ischämie, Brady- oder Tachykardie, außerdem (4) ein Mindestalter von 18 Jahren und (5) das Vorliegen der kompletten Anamnese und einer standardisierten, telefonischen Nachsorgeuntersuchung. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt und die Patienten

mussten ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie durch eine Unterschrift bekunden.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten unter 18 Jahren und Patienten, von denen keine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vorlag. Lag eine diagnostizierte organische Erkrankung als Synkopenursache vor, führte dies ebenfalls zum Ausschluss.

### **2.2.3. Untersuchungsablauf**

Alle Patienten wurden bei Aufnahme, wenn möglich unter Einbeziehung fremdanamnestischer Aussagen, sorgfältig anamnestiziert und es wurde ein Aufnahmestatus erhoben. Obligatorisch zur Erstuntersuchung gehörten außerdem ein Ruhe – 12 – Kanal – EKG sowie ein Langzeit – EKG über 24 Stunden, eine Basis – Labordiagnostik (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Blutzucker) und, wenn bisher noch nicht erfolgt, ein Schellong – Test.

Je nach klinischer Indikation erfolgten zum Ausschluss anderer kardialer Synkopenursachen ein Karotis – Druckversuch, eine 24 Stunden Langzeit – Blutdruckmessung sowie eine Echokardiographie. Konnte die Ursache der Synkope auf diesem Wege nicht geklärt werden und gab es Hinweise für eine rhythmologische Genese, schloss sich, das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, eine elektrophysiologische Untersuchung bzw. die Implantation eines Ereignisrecorders an. Bei Hinweisen auf eine ischämische Herzerkrankung erfolgte bei klinischer Indikation eine Koronarangiographie. Bestand aufgrund der Eingangsuntersuchung und der Anamnese der Verdacht auf eine nichtkardiale Ursache der Synkopen, wurden die Patienten den entsprechenden Fachabteilungen zur weiteren Abklärung überwiesen.

Nach Ausschluss anderer Synkopenursachen wurde dann die Kipptischuntersuchung durchgeführt. Bei Patienten positivem oder nicht eindeutigem Ergebnis der ersten Untersuchung wurde zu einem späteren Zeitpunkt die Kipptischuntersuchung wiederholt.

#### **2.2.4. Anamneseerhebung**

Die Anamneseerhebung erfolgte nach einem standardisierten Fragebogen unter Erfassung der Synkopenzahl, -dauer, prodromaler Symptome und der Situation des Auftretens der Synkope im Hinblick auf mögliche Triggerfaktoren. Besonderer Wert wurde auf die Erfassung der Vorerkrankungen, der Vormedikation und Verletzungen, die im Zusammenhang mit der Synkope standen gelegt.

#### **2.2.5. Ruhe – EKG**

Das zwölfkanalige Ruhe – EKG wurde als diagnostisch für eine Synkope angesehen, wenn während der EKG – Schreibung symptomatische Bradykardien mit Frequenzen unter 35/min, Pausen von über 3 Sekunden Länge, supraventrikuläre Tachykardien mit Frequenzen über 180/min, AV – Blockierungen 2. Grades (Typ Wenckebach oder Mobitz) und 3. Grades, sowie ventrikuläre Tachykardien von über 10 Sekunden Länge auftraten.

Beim Auftreten von Zeichen einer Myokardischämie wurde das Ruhe – EKG ebenfalls als diagnostisch für eine Synkope gewertet.

#### **2.2.6. Schellong (Orthostase-) Test**

Der Schellong – Test wurde durch Protokollierung der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz im Stehen und im Liegen für jeweils 10 Minuten durchgeführt. Als positiver Test und somit als orthostatische Hypotonie als Ursache der Synkope wurde gewertet

wenn im Stehen ein Blutdruckabfall von mindestens 20 mmHg oder eine Präsynkope oder Synkope auftrat.

### **2.2.7. Langzeit – EKG**

Es wurde ein zweikanaliges 24 – Stunden – EKG durchgeführt, das semiautomatisch ausgewertet wurde. Die Patienten wurden dazu angehalten, während der Messung ein Protokoll ihres Tagesablaufs zu führen, das in die Auswertung miteinbezogen wurde.

Als positive Befunde wurden beim Auftreten von klinischen Symptomen während der Registrierung Bradykardien mit Frequenzen unter 35/min, Pausen von über 3 Sekunden Länge, supraventrikuläre Tachykardien mit Frequenzen über 180/min, AV – Blockierungen 2. Grades (Typ Wenckebach oder Mobitz) und 3. Grades, sowie ventrikuläre Tachykardien von über 10 Sekunden Länge gewertet. Traten während der Registrierung trotz elektrokardiographischer Auffälligkeiten keine klinischen Symptome auf, wurde das Ergebnis als Ursache für die Synkope gewertet, wenn andere Ursachen nicht nachweisbar waren.

### **2.2.8. Langzeit – Blutdruckmessung**

Die 24 – Stunden – Blutdruckmessung erfolgte durch Anlegen einer oszillometrischen Blutdruckmanschette, die im Abstand von 60min eine automatische Blutdruckmessung vornahm. Des Weiteren bestand für den Patienten die Möglichkeit beim Auftreten von Symptomen die Messung manuell zu starten. Als diagnostisch für eine orthostatische Synkope wurden auffällige Hypotonien mit einem systolischen Blutdruck von unter 80 mmHg mit begleitender für den Patienten charakteristischer klinischer Symptomatik gewertet. Die Patienten wurden dazu angehalten, während der Messung ein Protokoll ihres Tagesablaufs zu führen, das in die Auswertung miteinbezogen wurde.

### **2.2.9. Karotisdrukversuch**

Der Karotisdrukversuch erfolgte nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Während der Untersuchung erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von EKG und Blutdruck (nichtinvasive Blutdruckmessung). Nach Protokollierung der Basisdaten für Puls und Blutdruck erfolgte die Massage der rechten Arteria carotis am vorderen Rand des Musculus sternocleidomastoideus auf Höhe des Cricoid – Knorpels für 5 bis maximal 10 Sekunden. Blieb dieser Versuch ohne Ergebnis, wurde das gleiche Procedere an der linken A. carotis nach einer Pause von 1 – 2 Minuten wiederholt. Der Test wurde nicht durchgeführt wenn Stenosen der Karotiden bekannt waren oder ein auffälliger Auskultationsbefund über den Karotiden erhoben wurde.

Als positiv wurde der Test gewertet wenn eine Asystolie von mehr als 3 Sekunden oder ein Blutdruckabfall von mehr als 50 mmHg ausgehend vom Ausgangswert provoziert werden konnte.

Ein hypersensitiver Carotissinus wurde als Ursache der Synkope nur gewertet, wenn andere Ursachen nicht nachweisbar waren und der Karotisdrukversuch eindeutig reproduzierbar war.

### **2.2.11. Kipptischuntersuchungen**

Die Kipptischuntersuchungen fanden 14.00 Uhr nachmittags nüchtern statt, es musste ein Mindestabstand von 4 Stunden zur letzten Mahlzeit vom Patienten eingehalten werden. Die Einnahme kardiovaskulär wirksamer Medikamente wie Antihypertensiva, Etilefrin und Betablocker mussten zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens 5 Halbwertszeiten pausiert sein.

Die Untersuchung erfolgte in einem ruhigen, abgedunkelten Raum mit einem mechanischen Kipptisch. Die Patienten wurden mit zwei Gurten, einer um Becken oder Bauch, der zweite um den

Oberschenkel gesichert und zur Adaptation für 15 Minuten in liegender Position belassen. Während der Untersuchung erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von EKG und nichtinvasiver Blutdruckmessung (Siemens Sirecast 1280, Siemens Siredoc 220). Es wurde obligat eine Venenverweilkanüle gelegt. Im Abstand von 5 Minuten wurden Blutdruck und Puls protokolliert. Anschließend wurde eine passive Kippung auf 70° durchgeführt und der Kipptisch für 45 Minuten in dieser Position belassen. Kam es in dieser Zeitspanne nicht zum Auftreten von Symptomen oder Auffälligkeiten im Blutdruck und/oder Pulsstatus, wurde eine Stimulation mit 2 Sprühstößen Glyceroltrinitrat (Nitrolingual® N-Spray, 1 Sprühstoß=0,4mg Glyceroltrinitrat) vorgenommen und erneut für 10 Minuten gekippt.

Als positiv im Sinne der Untersuchung wurde das Auftreten einer Synkope bzw. ein Abfall von Blutdruck und/oder Herzfrequenz im Sinne der von der Europäische Gesellschaft für Kardiologie beschriebenen Reaktionen gewertet.

## **2.4. Therapie**

Nach der Kipptischuntersuchung wurden alle Patienten mit positivem Ergebnis über die Diagnose einer neurokardiogenen Synkope, die gute Prognose aber auch über die Möglichkeit von Rezidiven aufgeklärt. Den Patienten wurden Instruktionen für das Vermeiden erneuter Synkopen wie z.B. ausreichende Flüssigkeitszufuhr und das Meiden der bekannten Triggerfaktoren erteilt. Ebenso wurden Coping Strategien beim Auftreten von Prodromalsymptomen, z.B. das Einnehmen einer sicheren Körperlage oder isometrische Counterpressure – Manöver, vermittelt. Bei Patienten mit hohem Leidensdruck durch eine große Anzahl von Synkopen in der Vorgeschichte und positivem Kipptischtest begannen wir in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen und physischer Konstitution

der Patienten leitliniengerecht eine medikamentöse Therapie mit Betablockern bzw. nach Änderung der Leitlinien ab Ende 2001 mit Midodrin oder Fluoxetin.

#### **2.4. Nachbeobachtung und Studienendpunkt**

Nach Entlassung wurden alle Patienten instruiert, das Auftreten von Rezidivsynkopen oder Präsynkopen beziehungsweise typischer prodromaler Symptome in Form eines Tagebuchs zu protokollieren. Alle eingeschlossenen Patienten wurden für mindestens 24 Monate nachbeobachtet. Die Befragung erfolgte alle drei Monate durch klinische Verlaufskontrollen oder mithilfe eines standardisierten Fragebogens entweder telefonisch oder auf dem Postweg. Der primäre Studienendpunkt war das Auftreten der ersten Rezidivsynkope.

### **3. Statistische Analyse**

Das Ziel der Studie ist es, einen Score zu erarbeiten, mit dem es möglich ist, das Rezidivrisiko einer Synkope durch die Erhebung einfacher klinischer Parameter vorherzusagen. Es wurden von den eingeschlossenen Patienten jeweils 1090 Variablen, inklusive Vorerkrankungen, eingenommener Medikamente, wichtiger Untersuchungsergebnisse und Laborwerte, sozialer Faktoren, der Familienanamnese, sowie natürlich Synkopenanzahl, Kipptischergebnis und Synkopen oder Präsynkopen während der Nachuntersuchungszeit mithilfe einer Excel-Tabelle (Microsoft® Excel2000) erfasst. Die eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Aus den erhobenen Daten der ersten 176 Patienten wurde der Risiko – Score erarbeitet. Das verbliebene Kollektiv diente als Validierungsgruppe. Als erstes wurden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit und ohne Rezidivsynkopen analysiert, um mögliche Faktoren, die für Rezidive prädisponieren, herauszufinden. Die in dieser univariaten Analyse

als signifikant eingeschätzten Parameter ( $p < 0,05$ ) wurden anschließend in ein Cox-Regressionsmodell übernommen und einer multivariaten Analyse unterzogen.

Die Faktoren, die weiterhin statistisch signifikant blieben, wurden für die Erarbeitung des Risikoscores verwendet. Zur Gewichtung der einzelnen Faktoren wurde deren Einfluss auf die Cox-Regressions-Analyse durch Ermittlung des relativen Risikos und der Signifikanz überprüft. Bei nicht dichotomen Werten wurde eine ROC-Kurven-Analyse durchgeführt, um einen Cut-Off-Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zu ermitteln.

Der Risiko-Score wurde aus den statistisch signifikanten und medizinisch sinnvoll kombinierbaren Prädiktoren für Rezidivsynkopen entwickelt, die aus den Daten der Score-Gruppe herausgearbeitet wurden. Es ist möglich durch simple Addition von zu vergebenen Punkten der unabhängigen Prädiktoren eines Synkopenrezidivs ein individuelles Risiko für das Rezidivrisiko zu errechnen.

Die verbliebenen 100 Patienten wurden in die Validierungs-Gruppe eingeschlossen, um den Vorhersagewert des Risiko-Scores zu verifizieren. Die Überlebenskurven der beiden Patientengruppen wurden mit Hilfe des log-rank-Tests verglichen. Die Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  SD oder Häufigkeiten dargestellt. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Datenanalyse wurde mit dem SPSS statistical software package (spss 12.0, Chicago, Ill) durchgeführt.

### **3.1. Kaplan-Meier-Kurve**

Die Kaplan-Meier-Methode ist eine Form der Überlebenszeitanalyse. Die Grundlage von Überlebenszeitanalysen bildet das individuelle Zeitintervall zwischen einem definierten Beobachtungsbeginn (hier der Einschluss in die Studie) und dem Beobachtungsende (hier das



Synkopenrezidiv). Ein Teil unserer Patienten hatte jedoch bis zum Follow-up kein Synkopenrezidiv erlitten. Mit der Wahl eines Ersatzendpunktes (hier die Follow-up-Untersuchung) erhält man eine sogenannte zensierte Beobachtungszeit. Die echten und die zensierten Überlebenszeiten von allen eingeschlossenen Patienten werden der Größe nach aufgelistet. Bei allen echten Zeitwerten wird die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet. Diese hängt von der Anzahl der Individuen, die zum Beobachtungszeitpunkt das Ereignis (Synkope) noch erleben könnten ab („Patients at risk“). Die Multiplikation aller vorangegangenen Überlebenswahrscheinlichkeiten bis zum Beobachtungszeitpunkt ergibt die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit für den betreffenden Zeitpunkt. Es wird also in unserem Fall die Wahrscheinlichkeit berechnet, zu einem bestimmten Zeitpunkt rezidivfrei zu sein.

Wir haben aus dem vorliegenden Datensatz mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen vermuteter Risikofaktoren für Synkopen rezidivfrei zu bleiben (Event-free-survival), berechnet. Die dabei als statistisch signifikant vermuteten Parameter wurden weiterverfolgt.

### **3.2. Cox-Regression-Analyse (multivariate Analyse)**

Die Cox-Regressionsanalyse ist ein statistisches Modell zur Analyse von Überlebensdaten. Der Vorteil dieser Analyse besteht darin, die Effekte mehrerer gleichzeitig vorliegender Faktoren auf die Überlebenszeit untersuchen zu können. In der vorliegenden Arbeit soll also beispielsweise der Einfluss von Alter, Geschlecht und Kipptischergebnis auf die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben untersucht werden. Es ist mit der Cox-Regressions-Analyse möglich, den Einfluss eines einzelnen Faktors isoliert zu betrachten, wie z.B. das Kipptischergebnis, ohne eine Verfälschung durch den möglichen Einfluss anderer Faktoren, wie Alter und Geschlecht zu riskieren.

### **3.3. Log-rank-Test**

Der Log-rank-Test ist ein Standardverfahren, um Unterschiede zwischen den Überlebenskurven von 2 (oder mehr) Patientengruppen zu prüfen. In unserer Arbeit wollen wir Patienten mit Synkopenrezidiv mit Patienten, die rezidivfrei blieben, vergleichen. Mit der Kaplan-Meier-Kurve ist es lediglich möglich, einen Unterschied der Überlebenszeitkurven zu einem bestimmten Zeitpunkt zu verifizieren. Der Log-rank-Test erlaubt einen Vergleich der beiden Überlebenszeitkurven während der gesamten Dauer der Testperiode.

### **3.4. Receiver operation characteristics (ROC)**

Mit einer ROC-Kurve (ROC = Receiver-Operation-Characteristic) kann das Zusammenwirken von Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Tests analysiert werden. Als Sensitivität eines Tests bezeichnet man den Anteil richtig positiv erkannter Fälle an der Gesamtzahl positiver Fälle („wahre“ Fälle). Die Spezifität gibt den Anteil richtig negativ erkannter Fälle an der Gesamtzahl der negativen Fälle an. Bei der ROC-Analyse wird für jeden möglichen Schwellenwert das dazugehörige Wertepaar für die Sensitivität und die Spezifität in einem Koordinatennetz aufgetragen. Mit Hilfe der ROC-Kurve kann beim Verschieben des Schwellenwertes ein Gewinn an richtig positiven Fällen (höhere Sensitivität) gegen das gleichzeitige Ansteigen falsch positiver Fälle (niedrigere Spezifität) abgewogen werden. Im Idealfall bildet die ROC-Kurve einen rechten Winkel. In diesem Falle wären die Messwerte für die wahrhaft positiven Fälle alle oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes und die Messwerte für die wahrhaft negativen Fälle alle unterhalb dieses Schwellenwertes. Im gegenteiligen Extremfall verläuft die ROC-Kurve als Winkelhalbierende. In diesem Fall wären die Messwerte

für die positiven und die negativen Fälle die gleichen. Es ließe sich kein Schwellenwert für den diagnostischen Test finden, der positive von negativen Fällen trennt.

#### **4. Ergebnisse**

Von den einer Kipptischuntersuchung unterzogenen Patienten (N=379) gelang eine vollständige Nachbeobachtung bei 306 Patienten (kein Follow-up bei 70 Patienten). Bei 29 Patienten wurde eine andere Ursache für die Bewusstlosigkeit gefunden, ein Patient verstarb während des Follow-ups, so dass das weiter untersuchte Patientenkollektiv aus 276 Patienten bestand.

Die demographischen und klinischen Eigenschaften der 276 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug  $51.6 \pm 16.9$  Jahre, 46% der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Die durchschnittliche Anzahl der erlittenen Synkopen betrug  $9.7 \pm 27.8$ . Vierzig Prozent (n=100) hatten 2 Synkopen, dreißig Prozent (n=82) hatten mehr als 4 Synkopen erlitten. Sechsendsechzig Prozent (n=181) berichteten über Präsynkopen, von denen 38% mehr als 10 Präsynkopen während ihres Lebens erlitten. Eine Verletzung trat bei 47% (n=130) der Patienten auf. Ein positives Kipptischergebnis fand sich bei 37% (n=102) aller Patienten. Sechsenddreißig Prozent (n=100) waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Raucher.

<b>Baseline-Daten</b>	<b>Alle Patienten</b>
Patienten	276
Frauen, n (%)	128 (46)
Alter in Jahren, MW (SD)	51 (17)
Hypertonus, n (%)	95 (34)
Hypotonus, n (%)	24 (9)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	35 (13)
Strukturelle Herzerkrankung*, n (%)	39 (14)
Psychiatrische Erkrankung, n (%)	30 (11)
Raucher, n (%)	100 (36)
Synkopen	
MW (SD)	9,7 (27,8)
Median (IQR)	3 (2-7)
Synkopen	
1-2, n (%)	110 (40)
3-4, n (%)	84 (30)
≥5, n (%)	82 (30)
Präsynkopen, n (%)	181 (66)
>10 Präsynkopen n (%)	106 (38)
Positiver Kipptisch, n (%)	102 (37)
Verletzung bei Synkopen, n (%)	130 (47)
Familiäre Belastung mit Synkopen, n (%)	43 (16)
Risikomedikation§, n (%)	46 (17)
Betablocker, n (%)	47 (17)
Bradykardie im Holter EKG, n (%)	19 (7)
*Klappenvitien, Hypertrophie	
§ Benzodiazepine, Sympathomimetika, Chronische Schmerztherapie, AT-1 Blocker	

**Tabelle 3: Baseline - Daten der eingeschlossenen Patienten**

#### 4.1. Univariate Analyse

Während des Follow-ups berichteten 23.5% (n=65) der 276 Patienten über Synkopenrezidive.

Das Studienkollektiv wurde im ersten Schritt auf verschiedene mögliche Auslöser von Rezidivsynkopen hinsichtlich demographischer Faktoren, klinischer Symptome, Life-style-Risikofaktoren und Begleiterkrankungen untersucht. Die statistische Signifikanz wurde mit Hilfe des T-Test bei kategorischen Variablen und des Chi-Square-Test bei kontinuierlichen Variablen untersucht.

Bei der Analyse der demographischen Faktoren fiel eine signifikant häufigere Anzahl von Synkopenrezidiven beim weiblichen Geschlecht im Vergleich zum männlichen Geschlecht auf. In der Gruppe der Patienten mit Rezidivsynkopen lag die Anzahl der Patienten weiblichen Geschlechts bei 67.3% (n=44), im Vergleich zu einem deutlich geringeren Anteil von 49.3% (n=104) Frauen in der Gruppe der rezidivfreien Patienten (p=0,01). Eine ebenfalls erhöhte Anzahl von Rezidivsynkopen zeigte sich bei Patienten, die in der Anamnese bereits mehrere Synkopen erlitten hatten. Von den Patienten mit mehr als 3 Synkopen in der Vorgeschichte hatten zwei Drittel (66.2%, n=43) ein oder mehrere Synkopenrezidive, nur 40.8% (n=86) blieben rezidivfrei (p<0,001). Ähnliches zeichnete sich auch für die Präsynkopen in der Anamnese ab. Von den Patienten mit mehr als 10 Präsynkopen in der Anamnese erlitten über die Hälfte der Untersuchten Synkopenrezidive (53.8%, n=35), nur ein Drittel (33.6%, n=71) blieb rezidivfrei (p<0,006). Ein weiterer auffälliger Faktor war die Erkrankung an Asthma bronchiale, 7.7% (n=5 von 65) in der Gruppe der Patienten mit Synkopenrezidiv, nur 1.3% (n=4 von 211) in der Gruppe der Rezidivfreien litten an Bronchialasthma.

In der Gruppe der Patienten mit Rezidivsynkopen hatten während der Synkopenabklärung 38.5% (n=25) ein positives Kipptischergebnis, allerdings hatten auch 36.5% (n=77) der

	<b>Kein Rezidiv</b>	<b>Synkopenrezidiv</b>	<b>p</b>
Anzahl Patienten (%)	211 (77,4)	65 (23,6)	
Mittl. Alter in Jahren (SD)	51.8 + 16.9	51.2 (17.3)	0.793
Weibliches Geschlecht, n (%)	104 (49.3)	44 (67.3)	0.010
Mittelwert der Anzahl an Synkopen absolut (SD)	7.2. + 17.9	17.6 + 46.8	0.008
> 3 Synkopen, n (%)	86 (40.8)	43 (66.2)	< 0.001
Präsynkopen j/n (%)	68.6 + 314	61.1 + 167	0.85
> 10 Präsynkopen, n (%)	71 (33.6)	35 (53.8)	0.006
Asthma bronchiale, n (%)	4 (1.3)	5 (7.7)	0.036
Positiver Kipptischtest, n (%)	77 (36.5)	25 (38.5)	0.881
<b>Klinische Symptomatik</b>			
Verletzung, n (%)	99 (46.9)	31 (47.7)	1.000
Prodromi, n (%)	125 (59.2)	34 (52.3)	0.317
Palpitationen, n (%)	63 (29.9)	24 (36.9)	0.289
<b>Life – style Risikofaktoren</b>			
Rauchen, n (%)	74 (35.1)	26 (40)	0.747
Adipositas, n (%)	28 (13.3)	13 (20.0)	0.232
Hyperlipidämie, n (%)	47 (22.3)	17 (26.2)	0.615
Familiäre Belastung mit Synkopen n (%)	36 (17.1)	7 (10.8)	0.245
Alkohol, n (%)	5 (2.4)	2 (2.1)	0.671
<b>Begleiterkrankungen</b>			
Psychiatrische Erkrankung, n (%)	22 (10.4.)	8 (12.3)	0.653
Art. Hypertonus, n (%)	75 (35.5)	20 (30.8)	0.551
Art. Hypotonie, n (%)	18 (8.5)	6 (9.2)	0.807
Diabetes mellitus Typ 1, n (%)	3 (1.3)	0	1.000
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	10 (4.7)	2 (2.1)	0.783
COPD, n (%)	9 (4.3)	1 (1.5)	0.460
Migräne, n (%)	6 (2.9)	2 (3.1)	1.00

**Tabelle 4: Univariate Analyse**

rezidivfreien Patienten ein positives Kipptischergebnis, so dass sich kein signifikanter Unterschied ergab ( $p=0,881$ ). Bezüglich des Alters ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede. In der Gruppe der rezidivfreien Patienten lag das Durchschnittsalter bei 51.8 Jahren, die Patienten, die über Synkopenrezidive berichteten, waren im Schnitt 51.2 Jahre alt ( $p=0,793$ ).

Bezüglich der klinischen Symptome wie Prodromi, Palpitationen oder auch Verletzungen während einer Synkope zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Synkopenrezidiven und den rezidivfreien Patienten. Außerdem untersuchten wir die Häufigkeit von Rezidivsynkopen in Bezug auf Lebensgewohnheiten und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Für das Rauchen, die Hypercholesterinämie, regelmäßigen Alkoholkonsum und einen erhöhten Body-mass-index fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Synkopenrezidiv. Auch hinsichtlich der familiären Belastung mit rezidivierenden Synkopen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine weitere Gruppe von Variablen, die wir untersuchten, war das Vorhandensein von Begleiterkrankungen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine chronische Blutdruckdysregulation sowohl im Sinne einer arteriellen Hyper- als auch einer Hypotonie keinen Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit neurokardiogener Synkopen hat. Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus, sowohl vom juvenilen als auch vom adulten Typ, kamen in der Gruppe der Rezidivsynkopen ebenso wie in der Gruppe der Rezidivfreien ohne eine statistisch signifikante Häufung in einer der beiden Gruppen vor. Auch psychiatrische Erkrankungen, Migräne und das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zeigten keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Rezidivsynkopen.

## 4.2. Multivariate Analyse

Im zweiten Schritt unterzogen wir die in der ersten, univariaten, Analyse aufgefallenen möglichen Prädiktoren einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse. Für vier der gefundenen Konditionen konnte eine statistische Signifikanz auch in der multivariaten Analyse bewiesen werden. Für das weibliche Geschlecht ergab sich ein doppelt so hohes Risiko für das Auftreten einer Rezidivsynkope (Cox Hazard Ratio 2.0,  $p=0,01$ ). Bei Vorliegen von mehr als 3

Prädiktoren für Rezidivsynkopen	Cox Hazard Ratio	p
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	2.0 (1.2-3.3)	0.010
<b>&gt; 3 Synkopen in der Anamnese</b>	2.5 (1.5-4.2)	< 0.001
<b>&gt; 10 Präsynkopen in der Anamnese</b>	2.1 (1.3-3.5)	0.002
<b>Asthma bronchiale</b>	3.3	0.011

**Tabelle 5: Multivariate Analyse**

synkopalen Ereignissen in der Anamnese ließ sich ebenfalls ein mehr als doppelt so hohes Risiko eines Rezidivs zeigen (Cox Hazard Ratio 2,5;  $p<0,001$ ). Auch für das Vorliegen von mehr als 10 Präsynkopen in der Anamnese zeigen unsere Daten ein mehr als doppelt so hohes Risiko (Cox Hazard Ratio 2,1;  $p=0,002$ ). Für die an Bronchialasthma leidenden Patienten zeigte sich ein 3-fach erhöhtes Risiko für Rezidivsynkopen (Cox Hazard Ratio 3.3,  $p= 0.011$ ).

Die in den Abbildungen 1 bis 5 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigen den Anteil der rezidivfreien Patienten in Bezug auf das Geschlecht, das Vorliegen von bis zu drei und mehr als drei



Synkopen, das Vorliegen von bis zu 10 oder mehr als 10 Präsynkopen und in Bezug auf die Erkrankung an Asthma bronchiale. Wie in Abbildung 5 dargestellt, lässt sich kein Unterschied in Bezug auf das Kipptischergebnis erkennen.

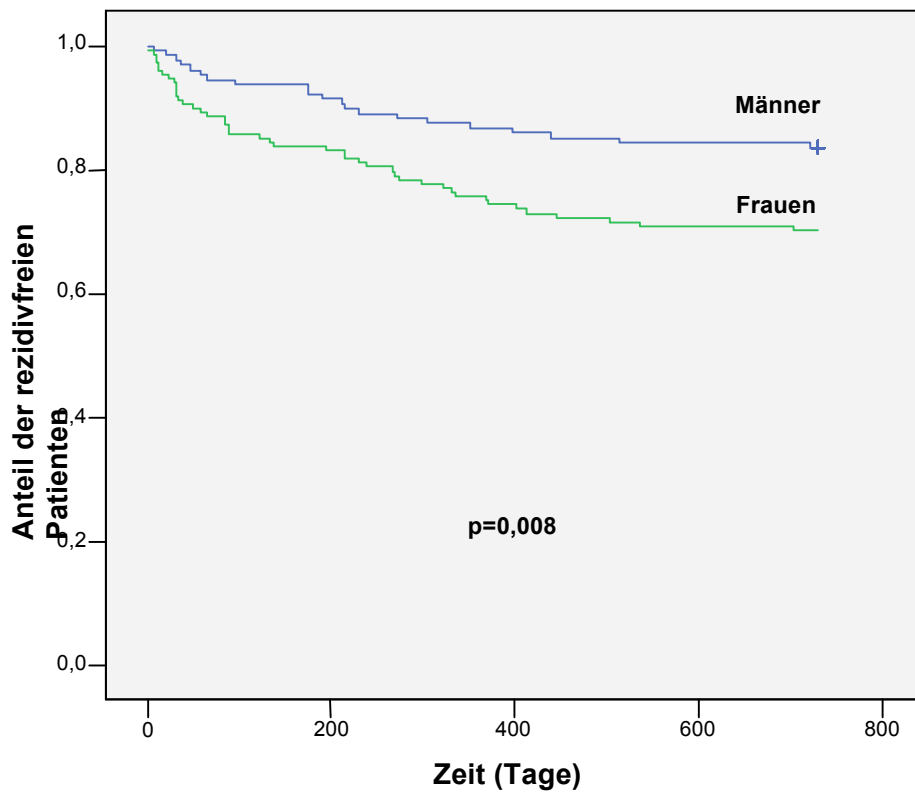


Abbildung 1: Einfluss des Geschlechts auf das Rezidivrisiko

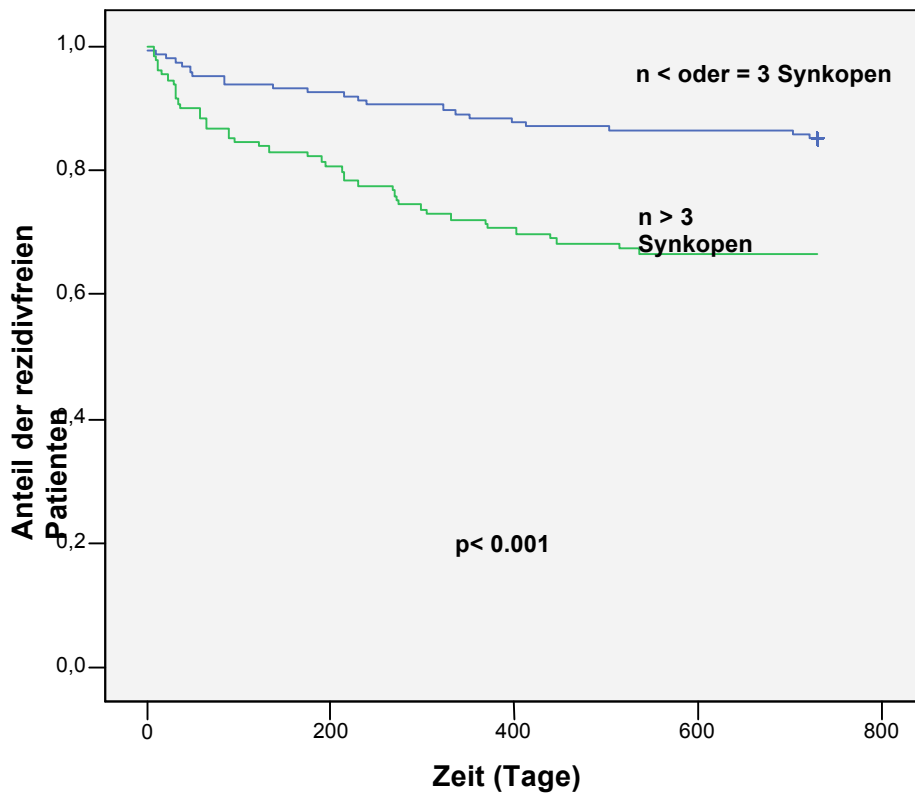


Abbildung 2: Einfluss der Synkopenanzahl auf das Rezidivrisiko

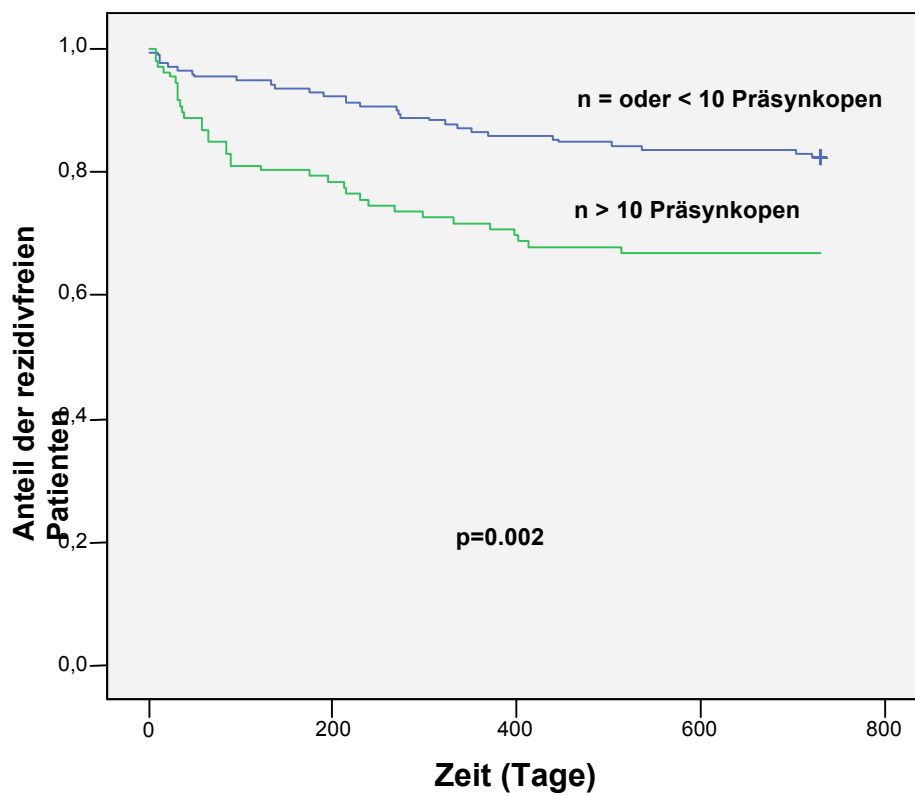


Abbildung 3: Einfluss der Präsynkopenanzahl auf das Rezidivrisiko

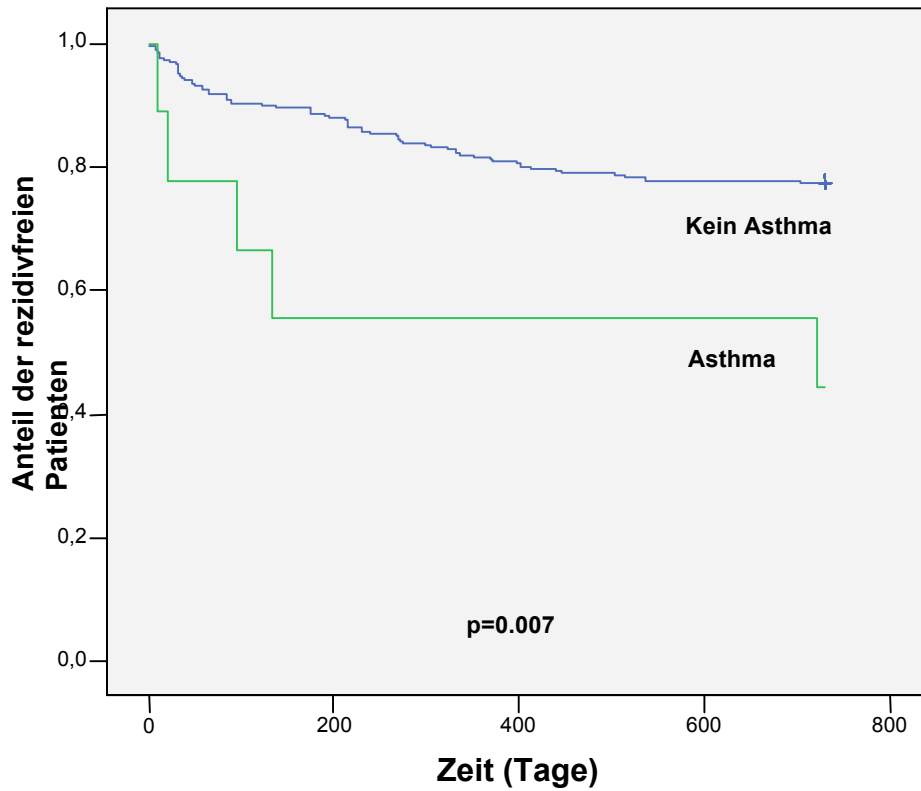


Abbildung 4: Einfluss der Erkrankung an Asthma bronchiale auf das Rezidivrisiko

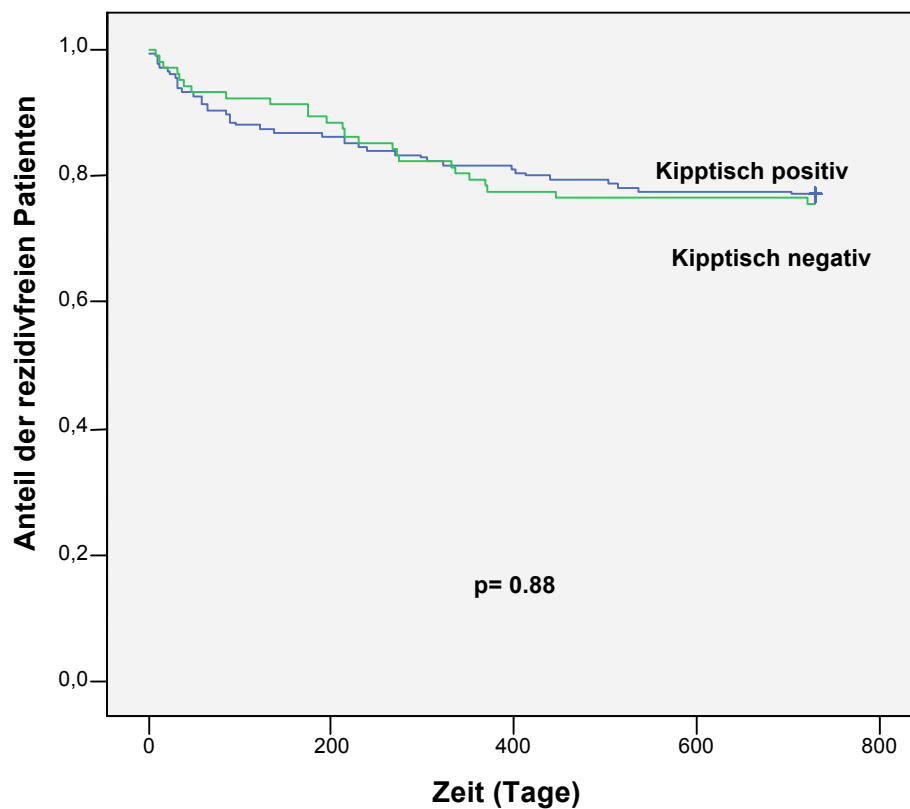


Abbildung 5: Einfluss des Ergebnisses der Kiptischuntersuchung auf das Rezidivrisiko

### 4.3. Entwicklung und Validierung des Scores

Wir entwickelten aus den gewonnenen Daten einen prognostischen Score, der die drei gefundenen unabhängigen Prädiktoren beinhaltet.

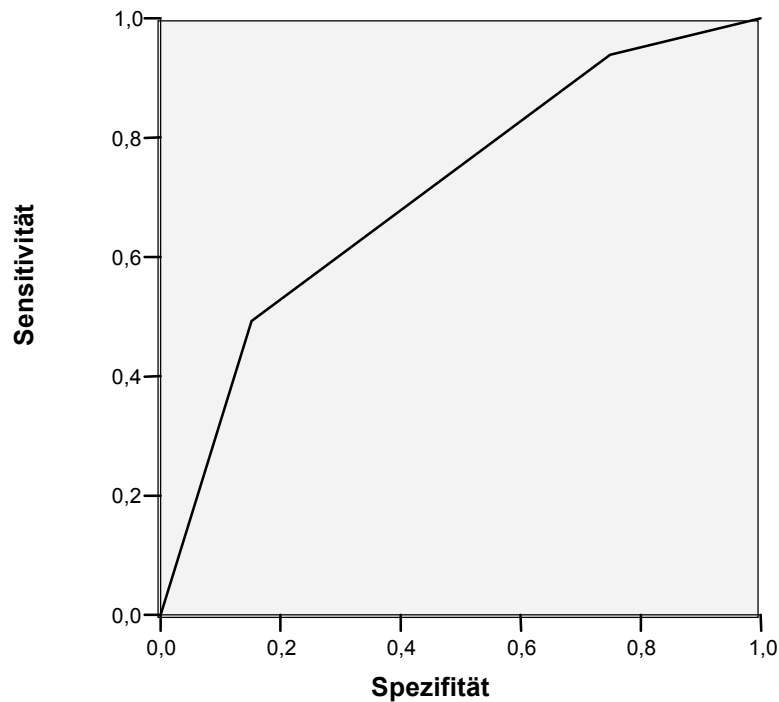
Ausgehend von dem zugrundeliegenden Hazard-Ratio wurden für jeden unabhängigen Prädiktor Score-Punkte vergeben: Für das weibliche Geschlecht 1 Punkt, für mehr als drei Synkopen in der Vorgeschichte 2 Punkte und für die Erkrankung an Bronchialasthma 3 Punkte (Tabelle 6).

	<b>Score-Punkte</b>
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1
<b>Mehr als 3 Synkopen in der Anamnese</b>	2
<b>Asthma bronchiale</b>	3
<b>Total</b>	Max. 6

**Tabelle 6: Berechnung des Scores**

Es ergeben sich Möglichkeiten von null bis zu sechs Punkten, wobei sechs Punkte das höchste Risiko indizieren.

Zur Untersuchung der Aussagekraft unseres Scores, Synkopenrezidive vorherzusagen, berechneten wir ROC-Kurven, dargestellt in Abbildung 6. Die Fläche unter der Kurve für unseren Risk score betrug 0.83 (95% Konfidenzintervall 0.74 bis 0.92).



**Abbildung 6: ROC-Kurven (s. Text)**

Abschließend klassifizierten wir die Patienten in drei Risikogruppen: Eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko mit einem Score von 0, eine Gruppe mit mittlerem Risiko mit einem Score von 1-4 und einer Hochrisiko-Gruppe mit einem Score über 4 Punkten. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 8 zeigt den Anteil der rezidivfreien Patienten in den einzelnen Gruppen über die Laufzeit der Studie. Patienten in der Hochrisiko-Gruppe hatten signifikant mehr Synkopenrezidive als die in den anderen beiden Gruppen: 50% Rezidive in dieser Gruppe gegenüber lediglich 18,7% in der Gruppe mit mittlerem und sogar nur 7% Rezidive in der Gruppe mit dem niedrigstem Risikoscore (log rank p für das rezidivfreie Intervall <0,001, Abb. 8, Tabelle 7)

Index	Total N	Patienten ohne Rezidivsynkope	
	N		Prozent
Niedrig	77	72	93,5%
Mittel	113	85	75,2%
Hoch	86	54	62,8%
Gesamt	276	211	76,4%

Tabelle 7: Validierung des Scores

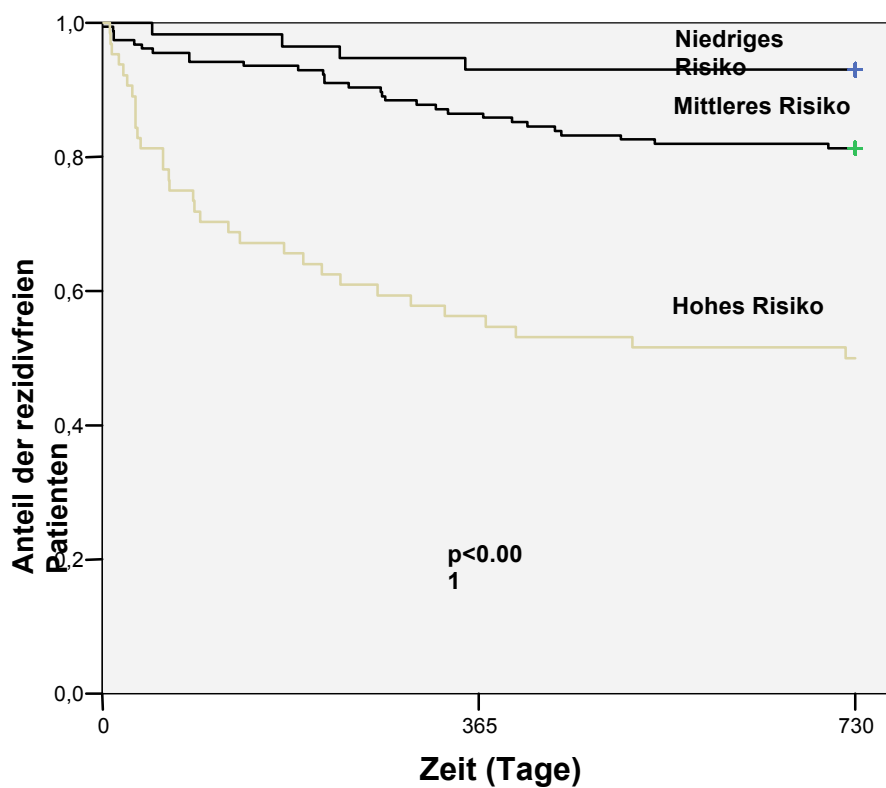


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven der Risikogruppen

## 5. Diskussion

Mehrere Studien zur Identifizierung potentieller Risikofaktoren für Synkopenrezidive wurden bereits durchgeführt. Es wurden Arrhythmien, kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch psychiatrische Störungen gefunden (Kapoor 1983, Sheldon 1996).

Die Beurteilung des Rezidivrisikos vasovagaler Synkopen ist sowohl für die Entscheidung über die Notwendigkeit weiterer Diagnostik und die Entscheidung zur Einleitung einer spezifischen Therapie als auch für die Einschätzung der Prognose sehr wichtig. Unseres Wissens bietet der vorliegende Score erstmals die Möglichkeit, durch einfache klinische Parameter die Wahrscheinlichkeit für Rezidive neurokardiogener Synkopen vorherzusagen. Dabei spielt, anders als in vorliegenden Arbeiten, das Ergebnis des Kipptischtests keine Rolle. Das Risiko von Rezidivsynkopen ist durch die einfache Berechnung des Scores auch ohne die Durchführung dieser zeitaufwändigen Untersuchung relativ sicher einzuschätzen.. Zur Berechnung des Scores sind durch eine genaue Anamnese einfach zu erfragende Angaben wie die Anzahl der vorhergegangenen Synkopen und Präsynkopen und das Geschlecht erforderlich. Ohne komplexe Rechenmanöver werden die vergebenen Punkte einfach addiert und man erhält einen Punktwert, der eine geringe, mittlere oder hohe Wahrscheinlichkeit von Rezidivsynkopen anzeigt. Alle genannten Risikofaktoren haben sich in unserer Arbeit als unabhängige Prädiktoren erwiesen.

Das einfache Berechnen des Risikos eines Rezidivs hat sehr große Bedeutung für das weitere Management und die Prognose bei Auftreten einer vasovagalen Synkope. Es ist jedoch ebenso wichtig für die medizinische und psychologische Betreuung von Patienten, die aus beruflichen Gründen am Straßenverkehr teilnehmen müssen, oder andere Hoch – Risiko – Berufe ausüben.

## 5.1. Synkopenanzahl

In der Literatur findet sich die Anzahl von Synkopen vor der Diagnosestellung als stärkster Prädiktor für Rezidivsynkopen (Sheldon 1996, Grubb 1997). Die Arbeitsgruppe von Sheldon beschrieb 1996 erstmals Risikofaktoren für Rezidive vasovagaler Synkopen bei Patienten mit positivem Kipptisch – Ergebnis. In der multivarianten Analyse erwies sich die Anzahl der vorausgegangenen Synkopen als stärkster unabhängiger Risikofaktor. Über eine logarithmische Funktion kann man danach das Risiko für Rezidive, basierend auf der Synkopenanzahl, berechnen (Sheldon 1996). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe von Baron im Jahr 2004. Es konnte eine deutlich höhere Inzidenz von Rezidivsynkopen bei Patienten mit 5 oder mehr Synkopen in der Vorgeschichte im Vergleich zu Patienten mit weniger Rezidiven gezeigt werden (25.1% vs. 44%) (Baron, 2004). Kouakam et al untersuchten 2001 Kinder und Jugendliche von 7 bis 18 Jahren bezüglich rezidivierender Synkopen. Auch hier wurde als stärkster Prädiktor für Synkopenrezidive die Anzahl der Synkopen vor der Diagnosestellung beschrieben. Das Kipptisch – Ergebnis erwies sich, wie in unserer Arbeit, als unerheblich (Kouakam 2001). Will man das Risiko für Rezidivsynkopen jedoch allein durch die Anzahl der vorhergegangenen Synkopen bestimmen, so stößt man schnell an die Grenzen der Methode wenn der Patient erst eine oder zwei Synkopen erlitten hat. Es wäre dann notwendig zu warten, bis weitere Synkopen auftreten. Vor allem in diesem Fall sind zusätzliche Prädiktoren sehr sinnvoll. Außerdem ist für die von Sheldons Arbeitsgruppe beschriebene Berechnung des Risikos eine logarithmische Rechnung erforderlich, was den Einsatz in der Praxis erschwert (Sheldon 1996).



## 5.2. Weibliches Geschlecht

Unseren Daten zufolge haben Frauen ein höheres Risiko, Synkopenrezidive zu erleiden. In der Literatur finden sich dazu widersprüchliche Daten. Die Mehrzahl der großen Studien fand keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Rezidivrisikos vasovagaler Synkopen. (Sheldon 1996, Grimm 1997, Baron-E. 2005, Raviele 2004). Einige kleinere Studien fanden jedoch ebenfalls ein höheres Rezidivrisiko für Frauen (Bastos 2006). Der Geschlechtsunterschied bezüglich des Risikos, Rezidivsynkopen zu erleiden lässt sich durch einige Überlegungen durchaus nachvollziehen. Im Vergleich zu den männlichen Patienten hatten Frauen bereits mehr Synkopen bis zur Einweisung in unsere Klinik ( $p < 0,0001$ ), was statistisch zu einem gewissen Selektionseffekt führt, der bei der Beurteilung der Daten berücksichtigt werden muss. Die Beobachtung kann zum Einen bedeuten, dass Frauen tatsächlich häufiger Synkopen erleiden als Männer. Die Tatsache, dass die Prävalenz von Synkopen bei Frauen höher ist als bei Männern wird auch in anderen Studien beschrieben (Fu 2004, Ganzeboom 2003, Jamjoom 2009, Serletis 2006). Eine andere einfache Erklärung könnte sein, dass Frauen erst in einem späteren Stadium der Erkrankung zum Kipptischtest überwiesen wurden. Das wiederum kann bedeuten, dass Frauen eine größere Anzahl Synkopen tolerieren bis sie medizinische Hilfe suchen oder dass die Zuweiser bereits systematische Unterschiede zwischen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechts machen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei der Entscheidung, weitere Diagnostik voranzutreiben, die persönliche Erfahrung und der Einschätzung des Krankheitsbildes sowohl durch die betroffene Person selbst als auch durch den Einweiser eine zentrale Rolle spielt. Synkopen bei jungen Frauen haben sehr häufig eine benigne Ursache und werden daher mit wesentlich weniger diagnostischem Aufwand evaluiert als beispielsweise Synkopen bei älteren Männern. Dadurch können die geschlechtsspezifischen Unterschiede im psychologischen Umgang

mit Synkopen ebenso erklärt werden wie die unterschiedlichen Strategien der zuweisenden Hausärzte.

In unserem Patientenkollektiv unterschieden sich die weiblichen und männlichen Patienten weder im Alter, noch im Kipptisch – Ergebnis noch in der Begleittherapie mit Betablockern. Außerdem blieben die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Rezidivrisiko für Synkopen auch signifikant nachdem die Daten für die Anzahl vorausgegangener Synkopen und anderer Risikofaktoren korrigiert worden waren. Diese Tatsache ist ein weiterer Beweis für die Unabhängigkeit des Risikofaktors weibliches Geschlecht. Wir untersuchten weiterhin die geschlechtsspezifischen Risikofaktoren wie beispielsweise die Einnahme oraler Antikontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie und fanden keine Unterschiede bei Frauen mit und ohne Rezidivsynkopen. Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass die Subgruppen der Patientinnen mit den genannten Medikamenten nicht groß genug waren um eine statistisch haltbare Aussage machen zu können. Ältere Frauen werden häufiger als Männer aufgrund einer Synkope in die Notaufnahme gebracht. Sie haben seltener eine vorbestehende KHK oder kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus als Männer und werden statistisch häufiger ohne diagnostizierte Ursache der Synkope wieder entlassen (Grossmann 2005). Das könnte ein Hinweis auf eine geringere Toleranz gegenüber orthostatischem Stress verglichen mit Männern sein. Experimentelle Daten lassen einen Zusammenhang mit Östrogen und Progesteron vermuten (Meendering 2005). Außerdem scheint das kleinere Schlagvolumen bei Frauen im Vergleich zu Männern zu verminderter Füllung der Ventrikel während der Orthostase zu führen, was vor allem unter hypovolämen Zuständen relevant wird (Fu 2005). Beschrieben wird außerdem ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Ausschüttung vasoaktiver Hormone in Ruhe und während einer Kipptischuntersuchung (Geelen 2002).

### 5.3. Asthma bronchiale

Es gibt bisher keine Studie, die den Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und der Frequenz des Auftretens vasovagaler Synkopen untersucht hat. Unseres Wissens ist die vorliegende Arbeit die Erste, die Anhaltspunkte für ein höheres Risiko für Rezidivsynkopen bei Patienten mit Asthma bronchiale zeigen konnte. Aufgrund der nur kleinen Subgruppe der Patienten mit Asthma bronchiale ergeben sich natürlich statistische Einschränkungen. Dennoch gibt es einige Überlegungen, die einen Zusammenhang möglich erscheinen lassen. Pathophysiologisch kann man sich eine mögliche Beziehung zwischen Synkopen und Asthma bronchiale vorstellen wenn man eine größere Anfälligkeit der Patienten gegenüber einer Reflexsynkope beim trockenen Hustenstoß oder eine dadurch ausgelöste vagale Reaktion mit Hypotonie und Bradykardie postuliert. Bereits 1976 wurde eine verminderte Flussgeschwindigkeit in der Arteria carotis interna als Ursache von Synkopen beim Husten beschrieben (Desser 1976). Es werden in der Literatur auch Fälle beschrieben, in denen die Hustenstöße bei Patienten mit Sick – Sinus – Syndrome eine Bradykardie und sogar einen Sinusarrest mit konsekutiver Synkope auslösten (Choi 1989). Benditt et al. beschrieben 2005 eine unangemessene Relation zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten mit Husten im Vergleich zu anderen Patienten mit neurokardiogenen Synkopen, was bei diesen Patienten zu prolongierter Hypotonie und Bradykardie führte (Benditt 2005). Eine andere Erklärung für das häufigere Auftreten von Rezidivsynkopen, hier allerdings weniger neurokardiogener Genese als viel mehr rhythmogene Synkopen kann der Gebrauch von inhalativen Sympathomimetika sein. Eine Meta – Analyse mehrerer randomisierter Studien konnte zeigen, dass die Medikation mit Beta – (2) – Mimetika mit einem höheren Risiko kardiovaskulärer Ereignisse inklusive dem plötzlichen Herztod assoziiert war. Diese Studie zeigte, dass die Medikation mit Beta – (2) – Mimetika die

Herzfrequenz erhöht und das Serum – Kalium erniedrigt, was das Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien begünstigt (Salpeter 2004). Zusammenfassend kann der Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und dem Risiko für Rezidivsynkopen anhand unserer Daten nicht bewiesen werden. Die aufgefallene Korrelation sollte jedoch Anlass geben, in künftigen Studien zu neurokardiogenen Synkopen auch diese Ursache weiter zu evaluieren.

#### **5.4. Kipptischuntersuchung**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Ergebnis der Kipptisch – Untersuchung einen geringen prädiktiven Wert zur Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit vasovagaler Synkopen hat. Aufgrund der vielen beschriebenen Testprotokolle inklusive der verschiedenen, zur Provokation eingesetzten Pharmaka reicht der diagnostische Wert der Kipptischuntersuchung in der Diagnostik unklarer Bewusstseinsverluste von 26 bis 87% (Fitzpatrick 2000). In der Literatur wird die Reproduzierbarkeit eines initial negativen Kipptischergebnisses mit 85-94% höher beschrieben als die Reproduzierbarkeit eines initial positiven Tests (31-92%) (Petkar 2008). Ein Problem der Kipptischuntersuchung ist die Korrelation der unter klinischen Bedingungen ausgelösten Reaktion mit dem Mechanismus einer tatsächlichen spontanen Synkope. Durch die Implantation von Ereignisrekordern konnte gezeigt werden, dass spontane Synkopen überdurchschnittlich häufig kardioinhibitorischer Genese sind, auch bei Patienten, die während der Kipptischuntersuchung eine vasodepressorische oder gemischte Form gezeigt hatten. Zwischen dem Mechanismus der während des Kipptischtests induzierten Synkopen und den mit dem Ereignisrekorder aufgezeichneten spontanen Synkopen ließ sich keine Korrelation abbilden (Brignole 2006). Bei der wichtigen Gruppe der Patienten mit kardioinhibitorischer Reaktion und prolongierter Asystolie während des Kipptischtests, bei denen die Entscheidung

zur Schrittmacherimplantation gefällt werden muss, konnte eine schlechte Reproduzierbarkeit des Kipptischtests nachgewiesen werden. Von 33 Patienten mit einer Asystolie während eines ersten Tests, die dann einen zweiten Test absolvierten, hatten nur 12 beim zweiten Test ebenfalls eine Asystolie. Bei 13 Patienten verlief der zweite Kipptischtest sogar negativ (Mazillo 2002). Eine Therapiestratifizierung aufgrund des Kipptischergebnisses gestaltet sich vor diesem Hintergrund schwierig.

Dazu kommt, dass die Kipptisch – Untersuchung eine zeitaufwendige Methode ist, die spezielles technisches und personelles Equipment erfordert und deshalb nicht in jedem Krankenhaus angeboten werden kann. Im Gegensatz zu früheren Publikationen hatten wir eine wesentlich geringere Anzahl positiver Kipptisch – Ergebnisse in unserem Patientenkollektiv, vergleichbar mit der Erstbeschreibung des verwendeten Protokolls mit einer Sensitivität von 51% und einer Spezifität von 94%. In späteren Publikationen wurden Sensitivität und Spezifität mit 62% und 92% beschrieben (Raviele 1995, Bartoletti 2000).

Trotz der Diskussionen über die diagnostische Wertigkeit des Kipptischtests besonders in Bezug auf die Evaluation neuer Therapiekonzepte ist die Untersuchung mangels einer besseren Alternative derzeit immer noch der Standard zur Evaluation neurokardiogener Synkopen und deren Abgrenzung zur orthostatischen Hypotonie und anderer zu Synkopen führenden Konstellationen.

## **5.5. Limitationen**

Bei der Diagnostik der Synkopen hielten wir uns an die Leitlinien zur Diagnostik und zum Management von Synkopen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Wie in der Einleitung dargestellt, gibt es jedoch keine ganz sichere Möglichkeit, das Vorliegen einer Reflexsynkope zu beweisen. Daraus ergibt sich potentiell die

Möglichkeit auch Synkopen anderer Genese mit in unser Patientenkollektiv eingeschlossen zu haben. Die Wahrscheinlichkeit, Nicht – Reflex – Synkopen eingeschlossen zu haben ist jedoch schon allein aufgrund der Häufigkeit der neurokardiogenen Reflextsynkope sehr gering.

Das Ziel der Studie war zu zeigen, dass das Rezidivrisiko vasovagaler Synkopen durch einen einfachen Risiko – Score vorhergesagt werden kann, ohne dafür auf komplizierte Rechenmanöver angewiesen zu sein. Durch eine Überprüfung des Score an unserem Patientenkollektiv konnten wir die prognostische Aussagefähigkeit des Scores validieren. Wie jeder Risiko – Score muss jedoch auch dieser unter anderen klinischen und geographischen Umständen geprüft werden. Aufgrund der wenigen klinischen und anamnestischen Daten, die benötigt werden und der unkomplizierten Berechnung des Score sind prospektive Follow – Up – Daten auch in anderen Kollektiven einfach zu erheben.

Einige der eingeschlossenen Patienten hatten aufgrund der verschiedensten Begleiterkrankungen auch eine entsprechende Begleitmedikation, so dass iatrogene Synkopen in einigen Fällen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Die Mehrheit der bei uns untersuchten Patienten wurde durch Hausärzte oder niedergelassene Kardiologen in unsere Klinik überwiesen, hier könnte eine systematische Fehlerquelle aufgrund der Vorselektion der Patienten vermutet werden. Es könnte sein, dass die zu uns überwiesenen Patienten im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten mit Synkopen einen größeren Leidensdruck verspüren.

## **6. Zusammenfassung**

Das Risiko von Synkopenrezidiven kann durch einen einfachen Risikoscore während der Routineuntersuchung vorhergesagt werden. Der Score basiert auf einigen einfach zu erfragenden klinischen Parametern. Es ist dadurch einfach möglich,

Patienten mit hohem Rezidivrisiko zu erkennen und entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Ein weiteres Einsatzgebiet könnte die Vorab – Selektion von Patienten für größere Studien zur Therapie neurokardiogener Synkopen sein, da man mit dem Score Patienten mit hohem Rezidivrisiko einfach erkennen kann.

Die Anzahl vorangegangener Synkopen und Präsynkopen, weibliches Geschlecht und mit den genannten Einschränkungen auch die Erkrankung an Asthma bronchiale in der Anamnese waren die stärksten Prädiktoren für Synkopenrezidive.

## **7. Literaturverzeichnis**

Abe H, Sumiyoshi M, Kohshi K, Nakashima Y: Effects of orthostatic self-training on head-up tilt testing for the prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope: comparison of pharmacological therapy. *Clin Exp Hypertens* 2003 Apr, 25 (3):191-8.

Aerts AJ, Dendale P, Block P, Dassen WR: Reproducibility of nitrate-stimulated tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Am Heart J* 2005 Aug;150(2):251-6.

Alboni P, Brignole M, Menozzi C: Diagnostic Value of History in Patients with Syncope with or without Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921.

Arad M, Solomon A, Roth A, Atsmon J, Rabinowitz B: Postexercise syncope: evidence for increased activity of the sympathetic nervous system. *Cardiology* 1993;83:121-3.

Ammirati F, Colivicchi F, Santini M: Permanent Cardiac Pacing Versus Medical Treatment for the Prevention of Recurrent Vasovagal Syncope: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 2001 Jul;104:52-57.

Bastos S, Scanavacca M, Darrieux F, Ludovice AC, Sosa E, Hachul DT: Clinical outcome of patients with neurocardiogenic syncope (NCS) after therapy interruption. *Arq Bras Cardiol* 2006 Apr;86 (4).



Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lermann BB: ACC expert consensus document: tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-75.

Benditt DG, Samniah N et al.: Effect of cough on heart rate and blood pressure in patients with "cough syncope". *Heart Rhythm* 2005;2(8): 807-1.

Brignole M, Gigli G, Altomonte F et al: The cardioinhibitory reflex evoked by carotid sinus stimulation in normal and in patients with cardiovascular disorders. *G Ital Cardiol* 1985;15:514-19.

Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R.: New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000; 2:66 – 76.

Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, Dijk Jgvan, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W:  
Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *European Heart Journal* 2001; 22:1256-1306.

Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G: Long term outcome of paced and non-paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-43.

Brignole M, Croci F, Menozzi C: Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2054-60.

Brignole M: An Update on the Treatment of Vasovagal Syncope. *Hellenic J Cardiol* 2004;(45):132-135.

Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P, and for the International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group: Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085-1092.

Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wouter Wieling W, Andresen D, Benditt DG, and Vardas P for the International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group: Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *European Heart Journal* 2006;27,2232–2239.

Baron-Esquivias G, Errazquin F, Pedrote A, Cayuela A, Gomez S, Aguilera A, et al. Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *Am Heart J* 2004 May;147(5):883-9.

Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-42.

Chen MY, Goldenberg JF, Milstein S: Cardiac Electrophysiologic and hemodynamic correlates of Neurally Mediated Syncope. *Am J Cardiol* 1989;63:66.

Choi YS, KimJJ, et al.: Cough syncope caused by sinus arrest in a patient with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12(6):883-6.

Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H: Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14 (Suppl 1):i9-i17.

Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.

Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane, P: An Implantable Loop Recorder Study of Highly Symptomatic Vasovagal Patients. *JACC* 2006 Feb;47(3):587–93.

Desser KB, Harris CL, Benchimol A: Carotid blood velocity during cough studies in man. *Stroke* 1976;7;416-418.

DiGirolamo E, Dilorio C, Lenzi L, Sabatini P, Barsotti A: Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999 Oct;100(17):1798-801.

El-Sayed H, Hainsworth R: Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;75:114-15.

Farwell DJ, Freemantle N, Sulke AN: Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* 2004;25:1257–1263.

Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK: Vasovagal Syncope. *Ann Intern Med* 2000;133:714-725.

Fitzpatrick AP, Zaidi A. Tilt methodology in reflex syncope: emerging evidence. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:179–80.

Foglia-Manzillo G, Romano M, Corrado G, Tagliagambe LM, Tadeo G, Spata M, Spinelli A, Grieco A, Santarone M: Reproducibility of asystole during head-up tilt testing in patients with neurally mediated syncope. *Europace* 2002;4:365–367.

Franke H: Über das Karotissinus-Syndrom und den sogenannten hyperaktiven Karotissinus Reflex. Stuttgart: Friedrich-Kave-Schattauer Verlag, 1963.

Fu Q, Arbab-Zadeh A, Perhonen MA, Zhang R, Zuckerman JH, Levine BD: Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *Am J Physiol* 2004,286(1):H449-457.

Fu Q, Witkowski S, Okazaki K, Levine BD: Effects of gender and hypovolemia on sympathetic neural responses to orthostatic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Jul;289(1):R109-16.

Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R: Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997;80:1092-4.

Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W: Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91(8):1006-1008.

Gatzoulis KA, Mamarelis IE, Apostolopoulos T, Dilaveris P, Gialafos J, Toutouzas: Polymorphic ventricular tachycardia induced during tilt table testing in a patient with syncope and probably dysfunction of the sinus node. *Pace* 1995;18:1075-9.

Geelen G, Laitinen T, Hartikainen J, Lansimies E, Bergstrom K, Niskanen L. Gender influence on vasoactive hormones at rest and during a 70 degrees head-up tilt in healthy humans. *J Appl Physiol* 2002 Apr;92(4):1401-8.

Greci ED, Ramsdale DR: Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J* 1991;121:603-6.

Grimm W, Degenhardt M, Hoffmann J, Menz V, Maisch WB: Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997;18: 1465–9.

Grubb BP, Kosinski D (a): Tilt table testing: concepts and limitations. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1997 Mar;20(3Pt 2):781-7 (1).

Grubb B, Kosinsky D (b): Dysautonomic and reflex syncope syndromes. *CardiolClin* 1997;15(2):257-68.

Grubb BP, Kimmel S: Head-upright tilt table testing. A safe and easy way to asses neurocardiogenic syncope. *Postgrad Med* 1998;103(1):133-40.

Grubb BP, Karas B: Neurally mediated syncope. In: Mathias CJ, Bannister SR (Hrsg): *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* NewYork:OxfordUniversityPress,1999:437-447.

Hilz, M, Marthol H, Neundörfer B: Syncope- A Systematic Overview of Classification, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *FortschrNeurolPsychiatr* 2002;70:95-107.

Hohenloser SH, Klingenleben T, Lehmann M, Hablawetz E, Just H: Serial Catecholamine Determinations in Patients With Tilt-Induced Syncope: Insights Into The Pathogenesis Of Neurally Mediated Syncope. *Pace* 1993;16, No.4/7II:47.

Jamjoom AAB, Nikkar-Esfahani A and Fitzgerald JEF: Operating theatre related syncope in medical students: a cross sectional study. *BMC Medical Education* 2009;9:14.

Kapoor WN, Karpf M, Wieland S, Peterson JR, Levey GS: A prospective evaluation and follow up of patients with syncope. *New Eng J Med* 1983;309(4)197-204.

Kapoor W: Evaluation and outcome of patients with Syncope. *Medicine* 1990;69:169-75.

Kapoor WN, Smith MA, Miller NL: Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.

Kapoor WN, Hanusa B: Is Syncope a risk Factor for poor Outcomes? Comparison of Patients with and without Syncope. *Am J Med* 1996;100:646-55.

Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC: Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med.* 1995 Nov;99(5):505-12.

Kapoor WN: Syncope. *N Engl J Med* 2000 Dec 21;343(25):1856-62.

Kaufmann H: Neurally mediated syncope and syncope due to autonomic failure: differences and similarities. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:183-196.

Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R: Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1352-1354.

Klingenheben T, Hohnloser SH: Die neurokardiale Synkope: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. *Z Kardiol* 1995;84:137-145.

Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O: Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope. *Jpn Heart J* 2004 Sep; 45(5):833-43.

Kouakam C, Vaksman G, Pachy E, Lacroix D, Rey C, Kacet S: Long-term follow-up of children and adolescents with syncope; predictor of syncope recurrence. *Eur Heart J* 2001 Sep; 22(17):1618-25.

Krediet P, van Dijk N, Linzer M: Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-9.

Lamarre-Cliche M, Cusson J: The fainting patient: value of the head-upright tilt-table test in adult patients with orthostatic intolerance. *CMAJ* 2001 Feb 6;164(3):372-6.

Leman RB, Clarke E, Gillette P: Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pace* 1999; 22:675-7.

Linzer M, Yang EH, Estes NAM et al. for the Clinical Efficacy Project of the American College of Physicians: Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. *Ann Intern Med* 1997;126:989.

Maas R, Ventura R, Kretzschmar C, Aydin A, Schuchert A. Syncope, driving recommendations, and clinical reality: survey of patients. *Bmj* 2003 Jan 4;326(7379):21.

Malik P, Koshman M L, Sheldon R: Timing of first recurrence of syncope predicts syncopal frequency after a positive tilt table test result. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 29(6):1284-9.

McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA: Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203-8.

Melby DP, Cytron JA, Benditt DG: New approaches to the treatment and prevention of neurally mediated reflex (neurocardiogenic) syncope. *Curr Cardiol Rep.* 2004 Sep;6(5):385-90.

Meendering JR, Torgrimson BN, Houghton BL, Halliwill JR, Minson CT: Menstrual cycle and sex affect hemodynamic responses to combined orthostatic and heat stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 Aug;289(2):H631-42.

Mittal S, Stein KM, Markowitz SM: Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation.* 1999;99:1318 –1324.

Mitchell L, Richardson D, Davies A, Bexton R, Kenny R: Prevalence of hypotensive disorders in older patients with a pacemaker in situ who attend the Accident and Emergency Department because of falls or syncope. *Europace* 2002;4,143–147.

Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ: A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1843-8.



Morillo CA: Evidence-based common sense: the role of clinical history for the diagnosis of vasovagal syncope. *Eur Heart J* 2006 Feb;27(3):253-4.

Moya A, Brignole M, Menozzi C: Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-7.

O'Mahoney D: Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet* 1995;346:950-2.

Orlani S, Maleki M, Minooii M, Kafai I: Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusions. *Heart* 1999;81:603-5.

Panther R, Mahmood S, Gal R: Echocardiography in the diagnostic evaluation of syncope. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:294-8.

Piccirillo G, Naso C, Moise A, Lionetti M, Nocco M, DiCarlo S, De Laurentis T, Magri D, Cacciafesta M, Marigliano V: Heart Rate and Blood Pressure Variability in Subjects With Vasovagal Syncope. *Clin Sci(Lond.)* 2004 Feb 25.

Raviele SA, Menozzi C, Brignole M et al.: Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-72.

Raviele A, Giada F, Brignole M et al.: Diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. A comparative study. *Am J Cardiol* 2000;85:1194-8.

Raviele A, Giadaa F, Menozzi C, Specac G, Orazid S, Gasparinia G, Sutton R, Brignolef M, for the Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *European Heart Journal* 2004;25, 1741–1748.

Recchia D, Barzilei B: Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med* 1995;10:649-55.

Reybrouck T, Heidbuchel H, van De Werf F, Ector H: Long term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002 Oct; 25(10):1441-6.

Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE: Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004 Jun; 125(6):2309-21.

Sagrasta-Sauleda J, Romero-Ferrer B, Moya A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin. *Eur Heart J* 2001;22:857– 865.

Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS: Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006; 27(16):1965-1970.

Shah JS, Gupta AK, Lokhandwala YY: Neurally-mediated Syncope: An Overview and Approach. *JAPI* 2003;51:805-810.

Sheldon Robert S, Sheldon Aaron G, Connolly Stuart J, Morillo Carlos A, Klingenheben T, Krahn AD, Koshman M, Ritchie Debbie: Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006;17(1):49-54.

Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman M-L, Frenneaux M for the Syncope Symptom Study Investigators: Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *European Heart Journal* 2006;27(3):344-350.

Sheldon RS, Amuah JE, Connolly SJ, Morillo CA, Talajic M, Kus T, Fouad-Tarazi F, Klingenheben T, Krahn AD, Koshman ML, Ritchie D.: Effect of Metoprolol on Quality of Life in the Prevention of Syncope Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; Jun 26.

Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ, Wood DL, Bailey KR, Low PA, Gersh BJ: Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:146 –154.

Shalev Y, Gal R, Tchou P, Anderson A, Avitall B, Akhtar M, Jazayeri M: Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:746-751.

Smith GPD, Mathias CJ: Postural hypotension enhanced by exercise in patients with chronic autonomic failure. *Q J Med* 1995;88:251-6.

Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, McKenna WJ, Camm AJ, Frenneaux MP: Exercise induced vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994;71:554-7.

Sorajja D, Nesbitt G, Hodge D, Low P, Hammill S, Gersh B, Shen WK: Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. *Circulation* 2009 Sep 15;120(11):928-34.

Stromer H: Neurocardiogenic syncope. Determining the diagnosis with the tilt table test. *MMW Fortschr Med* 2002 Oct 17;144(42):17.

Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD: The Expectation Effect and Cardiac Pacing for Refractory Vasovagal Syncope. *AmJMed* 2007;120:54-62.

Sutton R, Peterson M, Brignole M: Proposed Classification for Tilt Induced Vasovagal Syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;3:180.

Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A, for the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators: Dual-Chamber Pacing in the Treatment of Neurally Mediated Tilt-Positive Cardioinhibitory Syncope Pacemaker Versus No Therapy: A Multicenter Randomized Study. *Circulation* 2000; 102:294-299.

Takase B, Bjerregaard P, Greewalt TD, Kotar SL, Janosik DL: Heart rate variability and head-up tilt in patients with syncope of undetermined etiology (abstr.). *Pace* 1993;16:No. 4/II:347.

Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ: New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93:1411-16.

Ten Harkel ADJ, Van Lieshout JJ, Van Lieshout AJ, Wieling W: Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest. *J Appl Physiol* 1990;68:147-53.

Thomson HL, Atherton JJ, Khafagi FA, Frenneaux MP: Failure to reflex vasoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1996;93:953-9.

## **Danksagung**

Hiermit danke ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. S. Willems für die Überlassung des Themas und seine Betreuung. Desweiteren gilt mein Dank insbesondere Herrn Dr. M. A. Aydin für die gute Betreuung, die konstruktive Kritik und die ständige Diskussionsbereitschaft. Außerdem bedanke ich mich recht herzlich bei allen Mitarbeitern des Herzzentrums, besonders bei Gabi Frost, für die Hilfe bei der Erhebung der Daten. Abschließend danke ich meiner Frau, Gesine Steinig für die kritische Durchsicht der Arbeit und ihre Geduld. Auch meine Eltern sollen keineswegs unerwähnt bleiben, denn durch ihre Unterstützung wurde mir das Medizinstudium erst ermöglicht.

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Tobias Steinig  
Geboren am: 25.07.1977  
Geboren in: Magdeburg  
Familienstand: verheiratet mit Gesine Steinig, 2 Kinder

---

<b>Schulbildung</b>	1984 – 1990	Grundschule Möser
	1990 – 1996	Gymnasium Burg
<b>Grundwehrdienst</b>	1996/97	Verden/Aller
<b>Hochschulausbildung</b>	1998 – 2004	Universität Hamburg
<b>Berufliche Ausbildung</b>	3/2005 – 7/2010	Segeberger Kliniken - Herzzentrum - Assistenzarzt Innere Medizin und Kardiologie
	Seit 7/2010	Funktionsoberarzt Elektrophysiologie

Tobias Steinig  
17. November 2010

### **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.

Tobias Steinig