

Aus dem Klinikum am Steinenberg in Reutlingen  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Abteilung für Kardiologie/Innere Medizin

Chefärzte: Professor Dr. K. Haase/ Professor Dr. B. Braun

In Zusammenarbeit mit der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkte Kardiologie und Kreislaufkrankungen)

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. P. Gawaz

## **Reaktionsmuster und Komplikationen bei Kipptischuntersuchungen**

Analyse von 1.892 Untersuchungen an 1.097 Patienten

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Silvia Brigitte Glag, geb. Mielke

aus

Burghausen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Haasis
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Haase





## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Synkopen – Definition und Ursachen.....	7
1.2	Synkopen – Epidemiologie .....	9
1.3	Synkopen - Pathophysiologie.....	10
1.4	Synkopen - Diagnostik.....	12
1.4.1	Grundlagen.....	12
1.4.2	Die Kipptischuntersuchung .....	13
1.5	Synkopen - Therapie .....	15
1.6	Fragestellung der Arbeit .....	17
2	Material und Methode .....	18
2.1	Patienten.....	18
2.2	Kipptischuntersuchung .....	19
2.3	Statistik.....	22
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Patientendaten .....	24
3.2	Befunde der Kipptischuntersuchung.....	28
3.2.1	Synkopen und Präsynkopen ohne Stimulation .....	28
3.2.1.1	Häufigkeiten der Ereignisse.....	28
3.2.1.2	Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt .....	29
3.2.1.3	Einfluss von Geschlecht und Alter .....	31
3.2.2	Synkopen und Präsynkopen unter Isoprenalinstimulation .....	33
3.2.2.1	Häufigkeiten der Ereignisse.....	33
3.2.2.2	Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt .....	34
3.2.2.3	Einfluss von Geschlecht und Alter .....	35
3.2.3	Synkopen und Präsynkopen unter Nitroglycerinstimulation.....	36
3.2.3.1	Häufigkeiten der Ereignisse.....	36
3.2.3.2	Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt .....	37
3.2.3.3	Einfluss von Alter und Geschlecht .....	37
3.3	Reaktionsmuster und Komplikationen .....	39

3.3.1	Arten der Reaktionsmuster/Komplikationen und ihre Häufigkeiten ..	39
3.3.1.1	Asystolie.....	40
3.3.1.2	Synkopen mit konvulsiver Komponente .....	42
3.3.1.3	Sinuatraler Block und höhergradiger atrioventrikulärer Block..	43
3.3.1.4	Supraventrikuläre Tachykardie .....	44
3.3.1.5	Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern .....	44
3.3.1.6	Hypertensive Krise und Erbrechen .....	44
3.3.2	Komplikationsmanagement.....	45
4	Fallbeispiel .....	47
5	Diskussion.....	50
5.1	Leertest - Anteil positiver Tests .....	51
5.2	Leertest - Zeitdauer bis zum Auftreten der Ereignisse.....	52
5.3	Leertest - Geschlechts- und Altersspezifität .....	53
5.4	Provokation mit Isoprenalin – Anteil positiver Tests.....	54
5.5	Provokation mit Nitroglycerin – Anteil positiver Tests .....	55
5.6	Provokationstests - Geschlechts- und Altersspezifität.....	56
5.7	Reaktionstypen .....	57
5.8	Extremvarianten der Synkope und Komplikationen.....	58
5.9	Schlussfolgerung.....	63
6	Zusammenfassung .....	66
7	Anhang .....	69
8	Literaturverzeichnis.....	71
9	Danksagungen .....	80
10	Lebenslauf .....	81

# 1 Einleitung

## 1.1 Synkopen – Definition und Ursachen

Der Begriff „Synkope“ stammt aus dem Altgriechischen: *synkóptein* = zusammenschlagen.

In der Medizin wird eine Synkope als plötzlich eintretende Bewusstlosigkeit von kurzer Dauer und spontaner Erholung definiert. Diesem Zustand können Präsynkopen mit Bewusstseinsstörungen oder verschiedene andere Symptome wie Blässe, Schwindel, Sehstörungen oder epigastrische Beschwerden wie z.B. Übelkeit vorausgehen.

Die Ursache einer Synkope ist eine transiente zerebrale Minderdurchblutung. Dafür gibt es vielfältige Gründe, so dass Synkopen je nach Genese unterteilt werden können.

*Tab. 1 Ursachen für Bewusstlosigkeit (nach Seidl, 2005)*

<b>Ursachen für Synkopen</b>	
Neurokardiogene Synkope (23%)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Karotissinus-Syndrom</li><li>• Vasovagale Synkope</li><li>• Situationsbedingte Synkope (Schreck, Husten, Niesen, Erbrechen, Stuhlgang, Miktion, nach Belastung, Blasinstrumente)</li><li>• Andere (Postprandial, Gewichtsabnahme)</li></ul>
Orthostatische Synkope (8%)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Autonome Dysregulation (Unfähigkeit des autonomen Nervensystems zur adäquaten Vasokonstriktion)<ul style="list-style-type: none"><li>- primär (z.B. bei Parkinson),</li><li>- sekundär (z.B. diabetische Neuropathie, Amyloidose)</li></ul></li><li>• Volumenmangel (Hämorrhagie, Diarrhoe, M. Addison)</li><li>• Medikamenteninduzierte orthostatische Synkope</li></ul>
Rhythmogene Synkope (14%)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrom des kranken Sinusknotens</li><li>• AV-Überleitungsstörungen</li><li>• Supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien</li><li>• Angeborene rhythmogene Syndrome</li></ul>

---

	(z.B. Brugada-Syndrom, Long-QT-Syndrom, Short-QT-Syndrom)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenteninduzierte Proarrhythmie</li> </ul>
Mechanische Ursachen für Synkopen bei strukturellen Herz-Gefäßerkrankungen (4%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klappenfehler (insbesondere Aortenstenose)</li> <li>• Obstruktive Kardiomyopathie</li> <li>• Myxom</li> <li>• Akuter Myokardinfarkt</li> <li>• Akute Aortendissektion</li> <li>• Perikardtamponade</li> <li>• Lungenembolie/pulmonale Hypertonie</li> </ul>
Synkope bei zerebrovaskulären Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steal-Syndrom</li> </ul>
Bewusstseinsstörungen anderer Ursache Mit Verschlechterung des Bewusstseins bzw. mit Bewusstlosigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolische Störungen (Hypoglykämie, Hypoxie, Hyperventilation)</li> <li>• Epilepsien</li> <li>• Intoxikation</li> <li>• TIA (vertebro-basilären Ursprungs)</li> </ul>
Ohne Bewusstlosigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kataplexie</li> <li>• „drop attacks“</li> <li>• psychogen (Somatisierung)</li> <li>• TIA</li> </ul>

---

Bei fehlender kardialer Grunderkrankung stellen vasovagale Synkopen die häufigste Synkopenform dar (Benditt et al., 1996). Sie treten meist im Stehen, gelegentlich auch im Sitzen auf. Symptome, die einer Synkope vorausgehen können, sind Schwäche, Schweißausbruch, Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Parästhesien, Übelkeit und/oder Erbrechen. Dieser Zustand, der auch als "Präsynkope" bezeichnet wird, kann Sekunden bis wenige Minuten anhalten. Nimmt der Betroffene zu diesem Zeitpunkt eine liegende Position ein, kann ein Bewusstseinsverlust möglicherweise verhindert werden (Samoil und Grubb, 1992). Selten hält die Bewusstlosigkeit länger als 30 s an. Gelegentlich können während dieser Bewusstlosigkeit myoklonische oder tonische Muskelaktivitäten beobachtet werden, welche die Abgrenzung zu einer epileptiformen Erkrankung erschweren.

Neurokardiogene Synkopen können folgendermaßen eingeteilt werden (nach Sutton et al. 1992):

Typ I = Mischtyp

Gleichzeitiger Abfall von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz. Dabei fällt die Herzfrequenz nicht länger als 10 s unter 40/min.

Typ II = kardioinhibitorischer Typ

Abfall der Herzfrequenz unter 40/min für länger als 10 s oder Asystolie über 3 s Dauer mit vorangegangenem (Typ A) oder folgendem Blutdruckabfall (Typ B).

Typ III = vasodepressiver Typ

Ausgeprägter Blutdruckabfall bei gleich bleibender oder um höchstens 10 % des Maximalwertes abfallender Herzfrequenz.

## **1.2 Synkopen – Epidemiologie**

Synkopen stellen ein relativ häufiges Ereignis dar. Nach amerikanischen Untersuchungen liegt in einer Notaufnahme der Anteil von Patienten mit einer Synkope bei 3 % (Day et al., 1982). Jüngere europäische Studien gehen von etwa 1 % aus (Ammirati et al., 2000; Blanc et al., 2002).

Nach verschiedenen Schätzungen erfahren 20 bis 50 % aller Personen im Laufe ihres Lebens mindestens eine Synkope bei oft großer Rezidivneigung (Hust, 1999).

Die Kosten durch die Behandlung dieser Patienten betragen in den USA jährlich etwa 750 Millionen US-Dollar (Nyman et al., 1999).

Im Gegensatz zu Synkopen, deren Ursache in einer strukturellen Herzerkrankung liegt, haben Synkopen mit vasovagalem Ursprung eine gute

Prognose und gehen nicht mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes ein (Bloomfield, 1999 a). Trotzdem sind die Patienten bei bestimmten Tätigkeiten des täglichen Lebens eingeschränkt. Dies kann das Führen eines KFZ, den Beruf (z.B. Lokomotivführer, Feuerwehr), Hobbys (z.B. Bergsteigen, Tauchen) etc. betreffen, woraus sich wiederum Konsequenzen wie Depressionen und Angststörungen ergeben können. Eine amerikanische Studie zeigte, dass 20 % der Patienten, die eine Synkope erlitten, sich verletzten. In 6 % der Fälle bestanden Frakturen, 3 % verursachten einen Verkehrsunfall (Kapoor et al., 1987). Decter et al. berichten von zwei Patienten, die aufgrund einer vasovagalen Synkope jeweils einen Autounfall verursachten (Decter, 1994), weitere Beispiele für Synkopen beim Führen eines KFZ finden sich in der Arbeit von Sheldon et Koshman (1995).

### **1.3 Synkopen - Pathophysiologie**

Die allgemeine Ursache einer Synkope liegt in einer vorübergehenden zerebralen Minderperfusion. Dies geschieht in den meisten Fällen in Zusammenhang mit einem Absinken des systemischen Blutdrucks, was im Rahmen von Bradykardien, Asystolien oder anderen Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehlern, Orthostasereaktionen oder vasovagalen Reaktionen auftreten kann.

Die häufigste Ursache von Synkopen sind vasovagale Mechanismen. Diese treten typischerweise in Ruhe in aufrechter Position auf, wie z.B. beim längerem Stehen oder Sitzen. Der dazugehörige Mechanismus wird als Bezold-Jarisch Reflex bezeichnet: beim Lagewechsel aus der horizontalen in die vertikale Position werden aufgrund der Gravitation bis zu 800 ml Blut in dem Venensystem der unteren Extremitäten gepoolt, was zu einer Abnahme der kardialen Vorlast führt. Dieser Effekt tritt in der Regel innerhalb der ersten 10 s nach Positionswechsel auf. Des Weiteren führt der erhöhte Druck in den Kapillaren nach längerem Stehen zu einer Filtration von Plasma in den

interstitiellen Raum. Es wird angenommen, dass dadurch eine weitere Abnahme des Plasmavolumens um etwa 15-20 % (etwa 700 ml) resultiert (Benditt et al, 2004). Die daraus folgende Schlagvolumenminderung führt zu einer verringerten Dehnung des Aortenbogens und der Barorezeptoren im Carotissinus und somit zur Abnahme des Vagotonus. Eine hierdurch erhöhte Stimulation des Sympathikus führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und Inotropie, so dass im Rahmen einer physiologischen Adaptation der systemische Blutdruck stabil gehalten wird. Auch wenn der genaue Mechanismus neurokardiogener Synkopen weiterhin noch diskutiert wird, geht man von einer Dysreaktion des vegetativen Nervensystems aus: Durch die sympathikusinduzierte Hyperkontraktilität der linken Herzkammer erfolgt eine Aktivierung intramyokardialer Mechanorezeptoren. Diese leiten über nicht-myelinisierte C-Fasern des Tractus solitarius das afferente Signal des Reflexes zum Nucleus solitarius des Hirnstamms. Durch einen konsekutiven Sympathikusentzug sowie Parasympathikusaktivierung kommt es zum Blutdruckabfall mit Bradykardie bis hin zur Asystolie und zu einer peripheren Vasodilatation. Durch die „Flachlagerung“ des Patienten im Rahmen einer Synkope wird der pathologische neurokardiogene Regelkreis unterbrochen und die Kreislaufstabilisierung tritt sofort wieder ein (Hust et al, 1998). Andere Auslöser für neurokardiogene Synkopen können emotionale Trigger wie Schmerz, Ekel oder andere Stress-Situationen sowie Miktion oder Husten sein.

Es existieren noch weitere Hypothesen bezüglich der Pathophysiologie der neurokardiogenen Synkope: Zum Beispiel berichten Mosqueda et al. (1997) über erhöhte präsynkopale Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin. Vanderheyden et al. (1998) maßen dagegen gleich bleibende Noradrenalin und Adrenalin Spiegel jedoch erhöhte Renin- und Aldosteronspiegel. Diese Untersuchungen unterstützen die Theorie eines „neurohumoralen“ Einflusses.

Allerdings bleiben die exakten Mechanismen, die eine neurokardiogene Synkope bedingen, bis dato unklar.

## **1.4 Synkopen - Diagnostik**

### **1.4.1 Grundlagen**

Der erste Schritt in der Ursachendiagnostik einer Synkope ist eine exakte Anamneseerhebung, insbesondere auch eine Fremdanamnese. Durch die Angaben des Patienten und Zeugen des Ereignisses erhält man oft Hinweise auf typische Auslöser, z.B. längeres Stehen/Sitzen oder emotionaler Stress, sowie auf den Ablauf der Synkope (Prodromi, Dauer, Krämpfe). Des Weiteren müssen die Familienanamnese, Begleiterkrankungen des Patienten (strukturelle Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, Morbus Parkinson etc.), sowie die aktuelle Medikation, insbesondere Antiarrhythmika und blutdruckregulierende Medikamente erfasst werden.

Der Anamnese schließt sich eine genaue körperliche Untersuchung an. Eine besondere Gewichtung kommt Herzgeräuschen, Strömungsgeräuschen über den Karotiden und Blutdruckdifferenzen der Arme zu. Auch sollte eine neurologische Untersuchung mit eingeschlossen sein.

An apparativen Untersuchungen ist ein 12-Kanal-EKG obligat, um angeborene oder erworbene Long-QT-Syndrome, Short-QT-Syndrome, Delta-Wellen bei WPW- und LGL-Syndromen und das Brugada-Syndrom zu erfassen. Eine Langzeit-EKG-Messung über 24 Stunden ist bei Verdacht auf Herzrhythmusstörungen indiziert sowie ggf. eine echokardiographische Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung.

Seit 1986 steht mit dem Kipptisch-Test ein effektives, nicht-invasives Verfahren zur Synkopenabklärung zu Verfügung. Über diese Methode soll im folgenden Kapitel genauer eingegangen werden.

Bleibt nach den genannten Untersuchungen die Ursache der Synkope(n) weiterhin unklar, ist bei fortbestehender Symptomatik die Implantation eines Eventrekorders überlegenswert oder die Durchführung einer elektrophysiologische Untersuchung (EPU).

#### **1.4.2 Die Kipptischuntersuchung**

1986 stellten Kenny et al. die erste Studie zur Kipptischuntersuchung als diagnostisches Mittel zur Aufklärung von Synkopen vor, indem man einen möglichen neurokardiogenen Mechanismus provoziert. Inzwischen gilt dieses Verfahren in der Synkopen-diagnostik als der „Goldstandard“ und bietet mit vergleichsweise hoher Sensitivität (60-80 %) und Spezifität (80-90 %) eine effektive Methode, die Diagnose "neurokardiogene Störung" zu stellen (Benditt et al., 1996).

2001 wurden von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Indikationen für eine Kipptischuntersuchung zusammengefasst (Brignole et al., 2001):

Klasse I Level A

- Eine Synkope unklarer Genese und Hochrisikoumgebung (Auftreten von oder mögliches Risiko für körperliche Verletzungen oder berufliche Konsequenzen)
- Rezidivierende Synkopen und fehlende organische Herzerkrankung
- Rezidivierende Synkopen und organische Herzerkrankung, wobei eine kardiale Genese ausgeschlossen wurde
- Vorliegen eines Nutzen aus klinischer Sicht, die Diagnose neural-vermittelte Synkope zu bestätigen

## Klasse II Level C

- Das Verständnis des hämodynamischen Ablaufs bei der Synkope beeinflusst die Therapie
- Differentialdiagnose zwischen Synkope und Epilepsie
- Rezidivierende „drop attacks“ unklarer Genese
- Rezidivierende Präsynkopen oder Schwindel

## Erläuterung Klasse - Empfehlungsgrad Definition

- I. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.

## Erläuterung Level - Evidenzniveau Definition

- A. Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B. Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
- C. Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

Bezüglich der Durchführung dieses Tests wird auf das Kapitel „Material und Methode – Kipptischuntersuchung“ verwiesen.

Im Vergleich zum Schellong-Test bietet die passive Lagerung des Patienten einen größeren orthostatischen Stress aufgrund der nicht aktivierten Beinmuskulatur und damit fehlender Venenpresse. Daneben ist die Unfallgefahr

(Sturz mit Folgen) geringer und EKG und Blutdruck können weitgehend artefaktfrei dokumentiert werden (Bräuninger et al., 1996).

Bei negativem Leertest ist ein medikamentöser Provokationsversuch möglich, der die Sensitivität des Tests erhöht, allerdings bei etwas geringerer Spezifität. Bekannt ist, dass die Konzentration der Serumkatecholamine vor einer vasovagalen Synkope ansteigt (Almquist, 1989). Daher verstärkt der starke Beta-Stimulator Isoprenalin (Isopropyl-Noradrenalin) zusätzlich eine mögliche vasovagale Reaktion und wird zur Provokation eingesetzt. Ähnliche Effekte besitzen Adenosin (direkte Aktivierung des Sympathikus) (Shen et al, 1996) und Nitroglycerin (direkte Vasodilatation mit verstärktem venösem Pooling) (Raviele et al., 1995).

Relative Kontraindikationen für eine Kipptischuntersuchung sind Synkopen bei starker linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion, höhergradige Mitralstenosen, höhergradige proximale Koronarstenosen und höhergradige zerebrovaskuläre Stenosen (Benditt et al., 1996).

## **1.5 Synkopen - Therapie**

Die Basis der Synkopen-therapie ist die Information des Patienten bezüglich seines Krankheitsbildes. Den Patienten wird empfohlen Triggersituationen zu vermeiden oder zu reduzieren und bei präsynkopalen Missempfindungen eine horizontale Lage einzunehmen. Auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Kochsalzaufnahme ist zu achten, da dadurch das intravasale Volumen erhöht wird. Blutdrucksenkende Medikamente sollten soweit als möglich reduziert oder gar abgesetzt werden, insbesondere bei älteren Menschen.

Bei positivem Kipptisch kann Patienten ein Kipptischtraining angeboten werden (Ector et al., 1998; Brignole et al., 2004).

Über den prophylaktischen Einsatz verschiedener Pharmaka zur Therapie neurokardialer Synkopen wird berichtet, die Europäische Gesellschaft für Kardiologie gibt diesbezüglich aber keine Empfehlungen (European Society of Cardiology, 2004). Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. schlägt die Gabe des peripheren Vasokonstriktors Midodrin vor (Seidl et al., 2005). Kontrovers diskutiert wird der Einsatz von Beta-Rezeptorenblockern, welche die periphere Auswirkung des präsynkopal hohen Sympathikotonus reduzieren und besonders bei Patienten mit einem Herzfrequenzanstieg vor Synkope oder positiver Antwort auf Isoprenalinstimulation eingesetzt werden können (Leor et al., 1994; Lippmann et al., 1994). Allerdings gehen die aktuellen europäischen Leitlinien von einer fehlenden Wirksamkeit der Betablockertherapie aus (Seidl et al., 2005).

Andere Medikamente, die eingesetzt werden können, sind Fludrocortisonacetat, das als Mineralocorticosteroid das intravasalen Flüssigkeitsvolumen vermehrt, Disopyramid mit einer negativ inotropen, vasokonstriktorischen und anticholinergen Wirkung, Ergotamin und  $\alpha$ -Agonisten, ebenfalls mit peripheren vasokonstriktivem Effekt oder Theophyllin, welches die Adenosin-Aufnahme der Neuronen blockiert und dadurch die Transmitterfreisetzung fördert. Eine randomisierte placebokontrollierte Studie von Di Girolamo et al. (1999) ergab, dass der Serotonin-Reuptake-Inhibitor Paroxetin die Symptome verbessert und das Rezidivrisiko deutlich senkt.

Als mögliche Alternative oder Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie steht die Implantation eines Herzschrittmachers zu Verfügung. Dabei zeigt sich eine Reduktion des Rezidivrisikos, eine komplette Verhinderung von Synkopen kann aber nicht erzielt werden (Sutton et al., 2000; Connolly et al., 1999). Allerdings korrigierten Connolly et al. ihre Aussage 2003 nach einer doppelblind randomisierten Studie. Danach ist aufgrund der nicht signifikanten Reduktion der neurokardiogenen Synkopen unter Herzschrittmachertherapie bei vergleichsweise hohem Komplikationsrisiko die Empfehlung zur Schrittmacherimplantation nicht gegeben (2003).

## 1.6 Fragestellung der Arbeit

Die Aufgabe der vorliegenden retrospektiven Studie war die Darstellung sämtlicher Untersuchungsergebnisse der Kipptischuntersuchungen, die im Klinikum am Steinenberg in Reutlingen im Zeitraum von November 1994 bis einschließlich Dezember 2004 durchgeführt wurden.

Es sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Wie hoch ist der Anteil an positiven Tests?
- Wann treten die Ereignisse ein?
- Gibt es eine Geschlechts- und Altersspezifität?
- Wie verhalten sich die Ereignisse unter Stimulation mit Isoprenalin und Nitroglycerin?
- Welchen Anteil haben die einzelnen Typen der vasovagalen Synkopen?

Einen besonderen Schwerpunkt sollte die Beantwortung folgender Fragen bilden. Hierzu existiert nur wenig Datenmaterial; eine systematische Untersuchung zur Frage der Reaktionsmuster und möglicher Komplikationen beim Kipptischtest wurde bisher noch nicht durchgeführt:

- Wie häufig treten Extremvarianten der Synkope, z.B. in Form von Asystolie oder AV-Block bzw. andere Komplikationen auf?
- Besteht bei den Ereignissen Asystolie und AV-Block ein Zusammenhang zu Alter, Geschlecht oder der Einnahme eines Beta-Blockers?
- Welches Komplikationsmanagement wurde durchgeführt und mit welchem Ergebnis?

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Patienten**

In diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 14.11.1994 bis zum 31.12.2004 im Klinikum am Steinberg in Reutlingen, Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, einem Kipptischtest unterzogen. Die Indikationen zu diesem Test waren Folgende:

- Verdacht auf neurokardiogene Synkopen
- Mindestens eine bisher ungeklärte Synkope oder Präsynkope
- Ausschlussdiagnostik bei Schwindel und Stürzen
- Therapiekontrolle nach positivem Kipptisch-Test

Folgende Untersuchungen wurden in die Vordiagnostik eingeschlossen:

- Anamnese (Anzahl und Ablauf der Synkope(n), Medikamentenanamnese, Begleiterkrankungen)
- Klinische Untersuchung
- 12-Kanal-Ruhe-EKG
- Ggf. Echokardiographie
- Ggf. Langzeit-EKG
- Ggf. neurologische Vorstellung

Hatten die Patienten eine Dauermedikation, so wurde diese am Tag der Untersuchung fortgesetzt bzw. bei Kontrolluntersuchungen entsprechend verändert.

Der Kipptischtest wurde nur durchgeführt, wenn sich der/die Patient/in wohl fühlte und keine Ursachen einer Testverfälschung wie z.B. ein grippaler Infekt oder eine Gastroenteritis vorlagen.

## 2.2 Kipptischuntersuchung

Vor der Untersuchung hielten die Patienten eine mindestens 2-3 stündige Nahrungskarenz ein. Allen Patienten wurde ein venöser Zugang (Vasofix<sup>®</sup> Braunüle<sup>®</sup>, Firma B. Braun Melsungen AG, (Melsungen, Deutschland)) gelegt. Dabei wurden die Patienten bezüglich ihrer Aversion gegenüber Spritzen befragt und gegebenenfalls eine anschließende Pause von mindestens 30 min eingehalten, bevor der eigentliche Kipptischtest begann. Dieser fand in einem ruhigen, angenehm temperierten Raum (22-24 °C) statt. Die Möglichkeit einer Reanimation (Notfallkoffer, Defibrillator, Beatmungsmaske und -beutel, Intubationsbesteck etc.) war im Raum jederzeit gegeben. Auch war sichergestellt, dass ein reanimationserfahrener Arzt sofort hinzugezogen werden konnte.

Der verwendete Kipptisch wurde von uns mitentwickelt und stammt von der Firma AGA Sanitätsartikel GmbH (Löhne, Deutschland). Es handelt sich um ein motorgetriebenes System, so dass ein zügiger Wechsel von Flachlagerung zu Kippposition und umgekehrt möglich ist. Um Verletzungen beim Eintritt einer Synkope zu vermeiden, wurden die Patienten mit einem breiten, nicht eng-anliegenden, höhenverstellbaren Brustgurt fixiert. Die kontinuierliche EKG-Überwachung (12 Kanal-EKG) erfolgte mit einem Gerät der Firma Schwarzer GmbH (München, Deutschland), als Monitor diente ein Model Sirecust 722 der Firma Siemens AG (München und Berlin, Deutschland). Der Blutdruck wurde nicht-invasiv im Intervall von zwei Minuten gemessen, falls nötig erfolgten Zwischenmessungen.

Im Falle einer arteriellen Hypertonie in der Anamnese sowie dem Verdacht auf eine Dysautonomie erfolgte initial eine Blutdruckmessung an beiden Armen, als Messarm wurde der Arm mit dem höheren Wert gewählt.

Nach einem initialem Ruheintervall von 15 min in horizontaler Position wurde der Patient innerhalb von 10 s in eine aufrechte Position von 70° gekippt.

Während der gesamten Untersuchung erfolgte keine, den/die Patient/in ablenkende Unterhaltung. Mögliche Prodromi einer Synkope wurden von dem Untersucher engmaschig beobachtet. Nach 20 bis 45 min in aufrechter Position wurde der Tisch innerhalb von 10 s wieder in die Horizontale gefahren und die Untersuchung beendet bzw. unter Isoprenalinprovokation wiederholt (s.u.). Die Zeitdauer in aufrechter Position wurde in Abhängigkeit der Indikation bzw. der Synkopenanamnese festgelegt. So wurde z.B. bei Patienten, die sich zur Ausschlussdiagnostik einer Kipptischuntersuchung unterzogen, eine Kippdauer von 20 min als ausreichend erachtet, wohingegen Patienten mit dringendem Verdacht auf eine neurokardiogene Ursache bis zu 45 min in aufrechter Position verweilten.

*Abbildung 1: Kipptischuntersuchung mit einem Model der Firma AGA Sanitätsartikel GmbH (mit freundlicher Genehmigung der Patientin)*



Als Untersuchungsendpunkte bzw. Abbruchkriterien galten:

- Auftreten einer Präsynkope/Synkope mit oder ohne Asystolie
- Blutdruckanstieg über 200mmHg systolisch
- Erbrechen
- Höhergradiger AV-Block
- Patientenwunsch

Trat während der Untersuchung ein Endpunkt bzw. ein Abbruchkriterium auf, wurde der Kipptisch sofort in die horizontale Lage gebracht und eventuell nötige Maßnahmen wie z.B. präkordiale Faustschläge im Fall einer Asystolie eingeleitet.

Fiel das Testergebnis negativ, also ohne Präsynkope oder Synkope aus, wurde in einigen Fällen eine Provokation mit dem  $\beta$ -Stimulator Isoprenalin (Isuprel<sup>®</sup> der Firma Sanofi, Brüssel, Belgien) durchgeführt. Die Indikation dazu wurde bei dringendem Verdacht auf neurokardiogene Ursache der Synkope(n) gestellt oder bei Patienten, deren zuvor durchgeführte Diagnostik keine Ursache ihrer Beschwerden erbrachte. Dem Patienten wurde im Liegen intravenös ansteigend 1 bis max. 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  Isoprenalin infundiert, bis es zu einer Herzfrequenzsteigerung um 20 bis 25% kam. Begonnen wurde jeweils mit 1  $\mu\text{g}/\text{min}$ , nach jeweils 5 min erfolgte gegebenenfalls eine langsame Dosissteigerung um 0,25 – 1  $\mu\text{g}/\text{min}$  bis die gewünschte Herzfrequenz erreicht war. Danach wurde der Kipptisch erneut in die 70° Position gebracht und der Test unter Beibehaltung der Isoprenalinzufuhr für 15 weitere Minuten fortgeführt.

Ausschlusskriterien für eine Provokation mit Isoprenalin waren:

- Koronare Herzkrankheit in der Anamnese
- Herzklappenvitium, z.B. Mitralprolaps, Aortenstenose; HOCM
- Herzrhythmusstörungen in der Anamnese, z.B. Tachyarrhythmia absoluta
- Alter > 80 Jahre (relatives Ausschlusskriterium)
- Ablehnung durch den Patienten

In den Jahren 1999 und 2000 erfolgte anstelle einer Stimulation mit Isoprenalin teilweise die Stimulation mit Nitroglycerin sublingual (0,4 mg), welches unmittelbar vor Vertikalstellung des Kipptisches appliziert wurde und außer einer Ablehnung durch den Patienten kein Ausschlusskriterium aufweist.

Für die Protokollierung der Untersuchungsergebnisse wurde ein speziell für den Kipptischtest entworfenes Protokoll verwendet (siehe Anhang). Dabei wurde die Art der Reaktion unterteilt in

- kardiainhibitorisch bei einem Herzfrequenz-Abfall  $> 20\%$
- vasodepressorisch bei einem systolischen Blutdruck von  $< 80\text{mmHg}$
- Mischtyp (d.h. Herzfrequenz-und Blutdruckabfall)
- Asystolie
- Dysautonomie bei raschem progredientem Blutdruckabfall mit anschließender Synkope
- POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) mit überschießender Herzfrequenz ohne Synkope
- Psychogene oder zerebrovaskuläre Synkope

Mehrfachnennungen sind möglich.

Im Fall eines positiven Tests wurde ein EKG-Befund während des Ereignisses registriert.

In der Regel erfolgte bei positivem Testergebnis die medikamentöse Therapie mit z.B. Metoprolol, Theophyllin, Ergotamin, Fludrocortison und zeitnah eine Kontrolle unter Therapie. Hatte sich ein positives Testergebnis erst unter Isoprenalinstimulation eingestellt erfolgte der Kontrolltest größtenteils gleich mit Isoprenalin.

## **2.3 Statistik**

Zur Aufarbeitung der gesammelten Untersuchungsprotokolle wurden die Daten in eine SPSS (Version 11.0) Tabelle eingegeben. Die statistischen Berechnungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unter Verwendung der Software JMP IN Version 5.1.

Da die Verteilung der Daten schief war, wurden jeweils Median, Minimum und Maximum angegeben.

Zur Untersuchung eines Einflusses von Alter und Geschlecht auf die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses (Präsynkope/Synkope bzw. Asystolie) wurde eine nominale logistische Regression durchgeführt mit den Faktoren Alter, Geschlecht und deren Wechselwirkung. Da die Wechselwirkung nicht signifikant war, wurde sie wieder aus dem Model ausgeschlossen. Es wurde jeweils nur die erste Untersuchung beim Leertest, Test mit Isoprenalin und Test mit Nitroglycerin verwendet. Der Einfluss des Alters bzw. Geschlechts wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn der dazugehörige p-Wert kleiner als 0.05 war.

In einigen Tabellen ist aus Gründen der Vollständig eine Gesamtanzahl an Ereignissen der verschiedenen Testreihen oder der Median sämtlicher Untersuchungen angegeben, wobei zu beachten ist, dass es hier zu Mehrfachnennungen der Patienten kam.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten

In dem Zeitraum vom 14.11.1994 bis zum 31.12.2004 unterzogen sich in der Medizinischen Klinik des Klinikum am Steinenberg/Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen in Reutlingen 1.097 Patienten einer oder mehrerer Kipptischuntersuchungen (Test 1 – 8).

*Tabelle 1*

*Durchschnittsalter- und Geschlechtsverteilung der Patienten der jeweiligen Untersuchungen (Test 1-8)*

L = Leertest; I = Test mit Isoprenalin; N = Test mit Nitroglycerin

		Frauen	Männer	Altersmedian in Jahren (Min-Max)
Test 1	L	623 (56,8%)	474 (43,2%)	61,0 (6-93)
	I	199 (55,3%)	161 (44,7%)	53,0 (13-88)
	N	12 (75,0%)	4 (25,0%)	55,5 (13-79)
Test 2	L	127 (59,6%)	86 (40,4%)	59,0 (11-89)
	I	26 (45,6%)	31 (54,4%)	60,0 (19-83)
	N	2 (33,0%)	4 (66,7%)	45,0 (14-86)
Test 3	L	41 (58,6%)	29 (41,4%)	54,0 (13-87)
	I	3 (33,3%)	6 (66,7%)	59,0 (36-82)
	N	2 (50,0%)	2 (50%)	37,5 (19-53)
Test 4	L	15 (65,2%)	8 (34,8%)	60,0 (16-87)
	I	1 (50,0%)	1 (50,0%)	47,0 (40-54)
	N	1 (50,0%)	1 (50,0%)	36,5 (20-53)
Test 5	L	10 (66,7%)	5 (33,3%)	60,0 (19-85)
	I	1 (100,0%)	0	55,0 (55)
	N	0	1 (100,0%)	53,0 (53)
Test 6	L	4 (50,0%)	4 (50,0%)	54,5 (21-79)
	I	0	1 (100,0%)	52,0 (52)
	N	0	1 (100,0%)	54,0 (54)
Test 7	L	2 (50,0%)	2 (50,0%)	53,5 (45-71)
Test 8	L	1 (50,0%)	1 (50,0%)	60,0 (45-75)

Gesamt	L	823 (57,5%)	609 (42,5%)	60,0 (6-93)
	I	230 (53,5%)	200 (46,5%)	54,0 (13-88)
	N	17 (56,7%)	13 (43,3%)	52,0 (13-86)

Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten des 1.Leertests (n = 1.097)

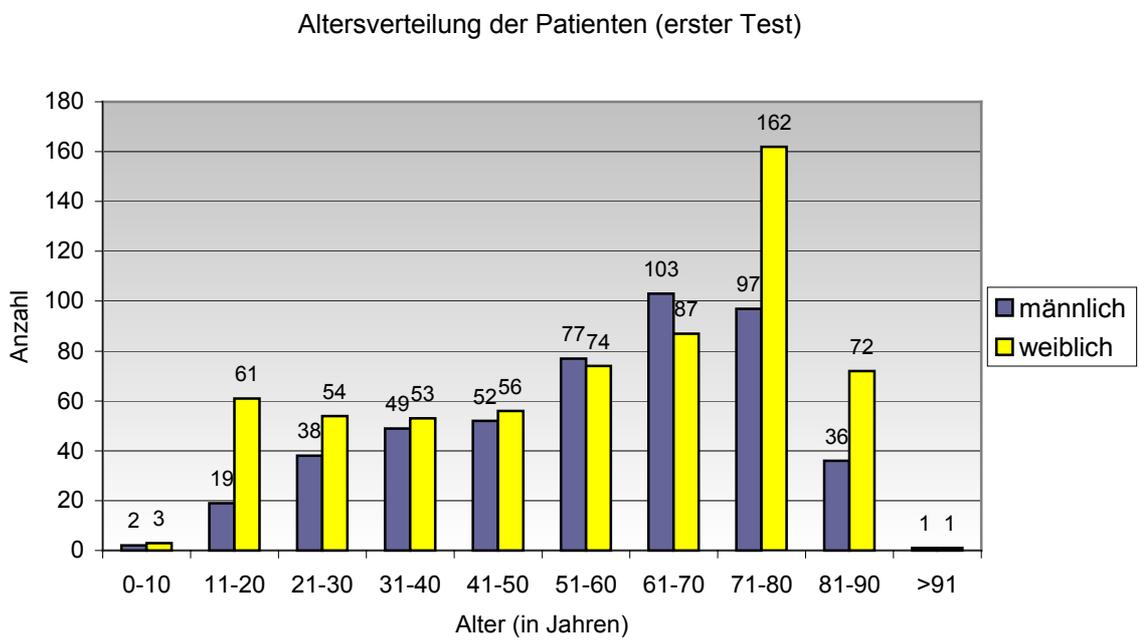
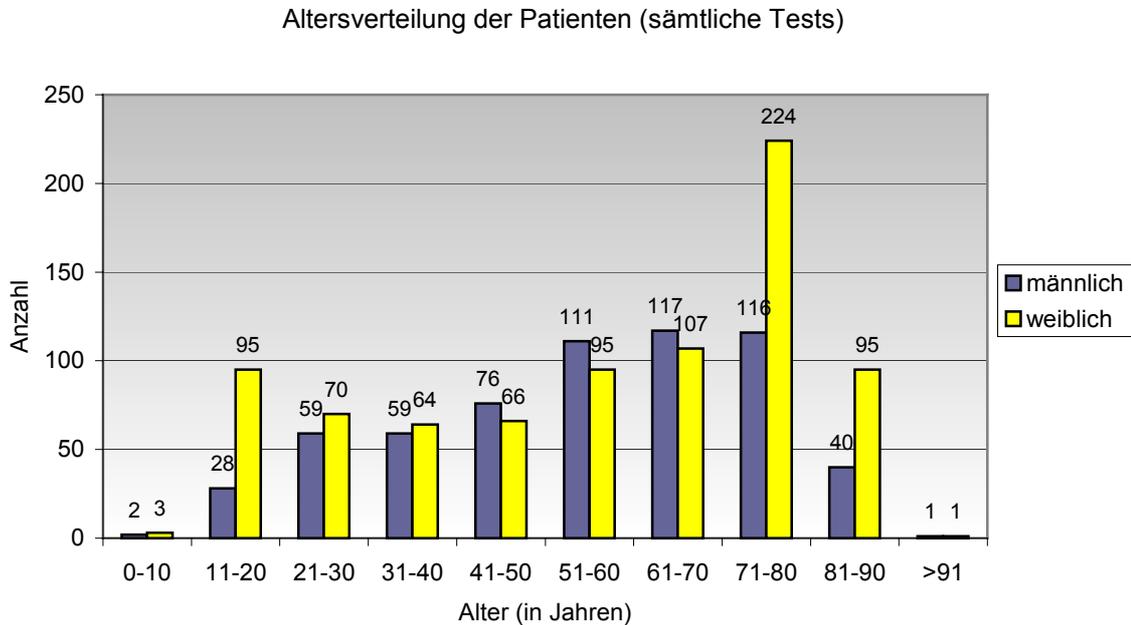


Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten sämtlicher Leertests (n = 1.432)



Die Anzahl der Synkopen bzw. Präsynkopen in der Vorgeschichte der untersuchten Patienten ist in Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2: Indikationen zur Kipptischuntersuchung (Mehrfachnennung möglich)

Ereignis	Häufigkeit
1 Präsynkope	26
2 Präsynkopen	8
3 Präsynkopen	6
4 Präsynkopen	2
5 Präsynkopen	0
rezidivierende Präsynkopen	117
1 Synkope	309
2 Synkopen	175
3 Synkopen	77
4 Synkopen	42

5 Synkopen	14
rezidivierende Synkopen	277
rezidivierender Schwindel	48
Unklarer Sturz	5
rezidivierende Stürze	22
Andere Ereignisse*	4
Fehlend	1

\*zu anderen Ereignissen zählen rezidivierende Übelkeit/Erbrechen, Test für die Berufsfeuerwehr sowie chronische Müdigkeit.

Insgesamt wurden 1.892 Tests durchgeführt. Sämtliche Untersuchungen wurden in die Analyse eingeschlossen, um ein möglichst breites Spektrum der Patienten wiederzugeben. So wurde in den folgenden Grafiken und Tabellen bei der angegebenen Gesamtzahl einige Patienten mehrfach berücksichtigt.

Nachdem mit allen Patienten ein Test ohne Stimulation (Leertest) durchgeführt wurde, wurde 360 Patienten (32,8 %) anschließend Isoprenalin intravenös verabreicht, 16 Patienten (1,5 %) erhielten Nitroglycerin sublingual.

Eine zweite Untersuchung erfolgte bei 213 Patienten ohne Stimulation, danach erhielten 29 Patienten Isoprenalin und 6 Patienten Nitroglycerin. 28 Patienten wurden ohne Leertest mit Isoprenalin stimuliert.

75 Patienten unterzogen sich einer dritten, 25 Patienten einer vierten, 16 Patienten einer fünften, 8 Patienten einer sechsten, 4 Patienten einer siebten und 2 Patienten einer achten Untersuchung. Zur dritten Untersuchung wurden 5 Patienten ohne Leertest mit Isoprenalin, 4 Patienten im Anschluss an den Leertest stimuliert, 4 Patienten erhielten nach Leertest Nitroglycerin. Zur vierten Untersuchung wurden 2 Patienten ohne Leertest mit Isoprenalin sowie 2 Patienten im Anschluss an den Leertest mit Nitroglycerin stimuliert. In der fünften Untersuchung wurde 1 Patient ohne Leertest mit Isoprenalin und 1 Patient im Anschluss an den Leertest mit Nitroglycerin stimuliert. Zur sechsten Untersuchung wurde jeweils einem Patient Isoprenalin bzw. Nitroglycerin in

Anschluss an den Leertest verabreicht. Im Rahmen der siebten und achten Untersuchungen wurden keine Stimulationen durchgeführt.

*Tabelle 3: Patientenanzahl und Verteilung der Untersuchungen*

	Leertest	Stimulation mit Isoprenalin (davon ohne Leertest)	Stimulation mit Nitroglycerin (davon ohne Leertest)	Kumulativwert der Untersuchungen
1.Test	1097	360(0)	16 (0)	1473
2.Test	213	57 (28)	6 (0)	1749
3.Test	70	9 (5)	4 (0)	1832
4.Test	23	2 (2)	2 (0)	1859
5.Test	15	1 (1)	1 (0)	1876
6.Test	8	1 (0)	1 (0)	1886
7.Test	4	0	0	1890
8.Test	2	0	0	1892
<b>Gesamt</b>	<b>1432</b>	<b>430 (36)</b>	<b>30 (0)</b>	<b>1892</b>

Insgesamt wurde 430 mal nach negativem Leertest oder in weiteren Kontrollen eine intravenöse Provokation mit Isoprenalin durchgeführt. Die durchschnittliche Dosis, um eine Steigerung der Herzfrequenz um etwa 20 % zu erreichen, betrug 1,60 µg/min (1,77 µg/min bei Männern und 1,45 µg/min bei Frauen;  $p < 0,0001$ ). 30 mal erfolgte die Provokation mit Glyceroltrinitrat, wobei allen Patienten 1 Hub (entsprechend 0,4 mg) sublingual verabreicht wurde.

## **3.2 Befunde der Kipptischuntersuchung**

### **3.2.1 Synkopen und Präsynkopen ohne Stimulation**

#### 3.2.1.1 Häufigkeiten der Ereignisse

In 102 Fällen (9,3 %) der 1.097 erstmalig durchgeführten Kipptischuntersuchungen ohne Provokation wurde eine Präsynkope ausgelöst, in 170 Fällen (15,5 %) kam es zu einer Synkope mit kurzzeitigem Bewusstseinsverlust (Gesamtereignisse 272 (24,8 %)). Bei allen Patienten

bildete sich die Symptomatik innerhalb von Sekunden nach Horizontalstellung des Kipptisches zurück. In 6 Fällen musste die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden. Gründe hierfür waren Einstuhlen eines Patienten, dringender Miktionsdrang, eine bei Beginn der Untersuchung bereits bestehende hypertensive Entgleisung bei 2 Patienten mit einem Blutdruck von 210/108 mmHg bzw. 222/118 mmHg, der während der Untersuchung keine Änderung zeigte sowie Schmerzen in den Beinen bei pAVK. Außerdem wurde im Fall einer Komplikation, die eine Unterbrechung der Untersuchung verlangt, abgebrochen. Dies erfolgte in 70 Fällen (siehe auch Kapitel „Komplikationen“).

Die Ergebnisse der weiteren Tests, sowie eine Gesamtstatistik sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

*Tabelle 4: Testergebnisse der einzelnen Leertestreihen; in Klammern der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe*

	<b>Präsynkope</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>	<b>Synkope</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
Test 1	102 (9,3%)	70 (11,2%)	32 (6,8%)	170 (15,5%)	90 (14,4%)	80 (16,9%)
Test 2	54 (25,4%)	37 (29,1%)	17 (19,8%)	33 (15,5%)	22 (17,3%)	11 (12,8%)
Test 3	16 (22,9%)	12 (29,3%)	4 (13,8%)	11 (15,7%)	9 (22,0%)	2 (6,9%)
Test 4	8 (34,8%)	5 (33,3%)	3 (37,5%)	6 (26,1%)	4 (26,7%)	2 (25%)
Test 5	5 (33,3%)	4 (40%)	1 (20%)	3 (20%)	1 (10%)	2 (40%)
Test 6	2 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)	1 (25%)	1 (25%)
Test 7	0	0	0	1 (25%)	0	1 (50%)
Test 8	0	0	0	1 (50%)	0	1 (100%)
<b>Gesamt</b>	<b>187 (13,1%)</b>	<b>129 (15,7%)</b>	<b>58 (9,5%)</b>	<b>227 (15,9%)</b>	<b>127 (15,4%)</b>	<b>100 (16,4%)</b>

### 3.2.1.2 Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt

Der Median der Kippdauer der Patienten mit Normalbefund und ohne Komplikation, die einen Abbruch erforderte, betrug 30 min (Minimum: 7 min, Maximum: 60 min).

Beim ersten Leertest traten die Präsynkopen und Synkopen im Median nach 17 min (Minimum: 1 min, Maximum: 50 min) auf, auf alle Leertests bezogen waren es 16 min (Minimum: 1 min, Maximum: 57 min).

Nach 30 min hatten im ersten Test 84,2 % und nach 45 min 98,5 % der positiv getesteten Patienten das Ereignis erlitten. Bei der Betrachtung sämtlicher 1.432 Leeruntersuchungen waren es nach 30 min 86,5 % bzw. nach 45 min 98,8 %.

Allerdings variierten die Untersuchungsdauern, wobei sich die Kippzeit nach der Indikation zur Kipptischuntersuchung, der Anamnese (Synkope nach dem Aufstehen, nach längerem Stehen etc.) und der Erfahrung des Untersuchers richtete. Die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven oder negativen Tests ist demnach als gering einzustufen.

Abbildung 4: Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses im 1. Leertest (n = 272)

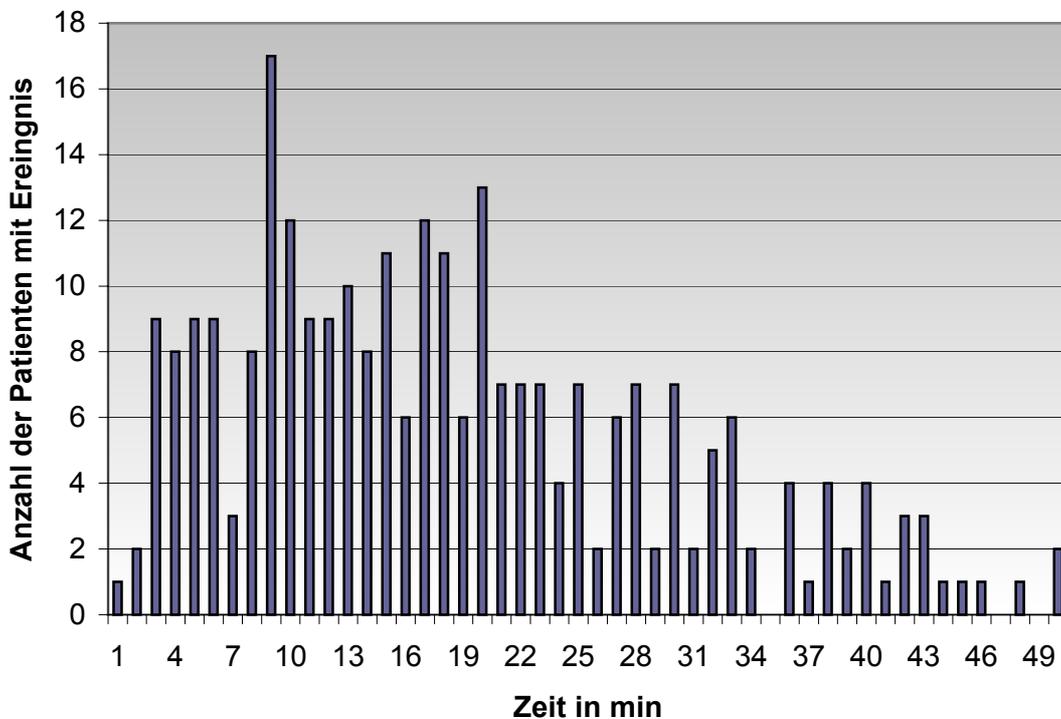
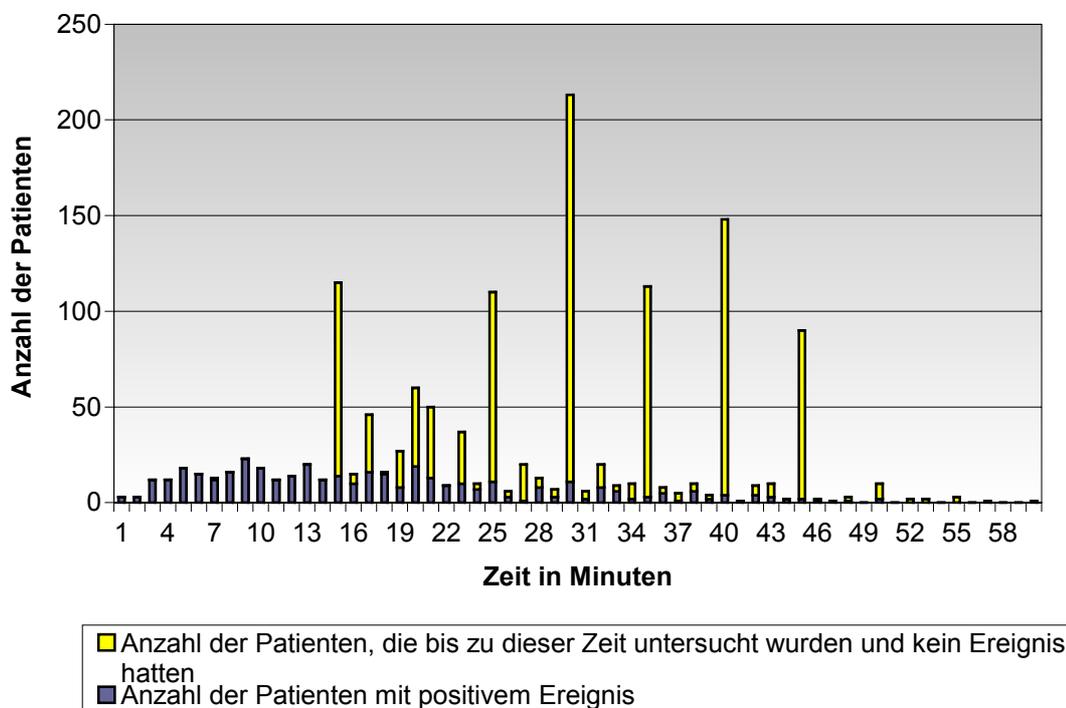


Abbildung 5: Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und Kippdauer bei Normalbefund ( $n = 1.092$ , 1.Leertest, ohne Patienten mit Abbruch)



### 3.2.1.3 Einfluss von Geschlecht und Alter

Von den 102 Patienten, die in der ersten Testreihe eine Präsynkope erlitten, waren 70 (68,6 %) weiblich, 32 (31,4 %) männlich. Im Falle der 170 Synkopen waren 90 (52,9 %) Patienten Frauen und 80 (47,1 %) Männer. Dies entspricht einem Anteil von 11,2 % der Frauen, die präsynkopal wurden und 14,4 %, die eine Synkope erlitten. Bei den Männern waren es 6,8 % bzw. 16,9 %.

Im Hinblick auf eine Geschlechtsspezifität der Ereignisse bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen (p-Wert der logistischen Regression 0,48).

Jedoch konnte eine deutliche Altersabhängigkeit der positiven Kipptischtests nachgewiesen werden. Der Altersmedian der Patienten ohne Ereignis betrug 62,0 Jahre (kein Unterschied zwischen Männern und Frauen), mit Präsynkope

waren es 60,5 Jahre (69,0 Jahre bei den Frauen und 52,0 Jahre bei den Männern) und bei den Patienten mit Synkope 50,0 Jahre (48,0 Jahre bei den Frauen und 55,0 Jahre bei den Männern).

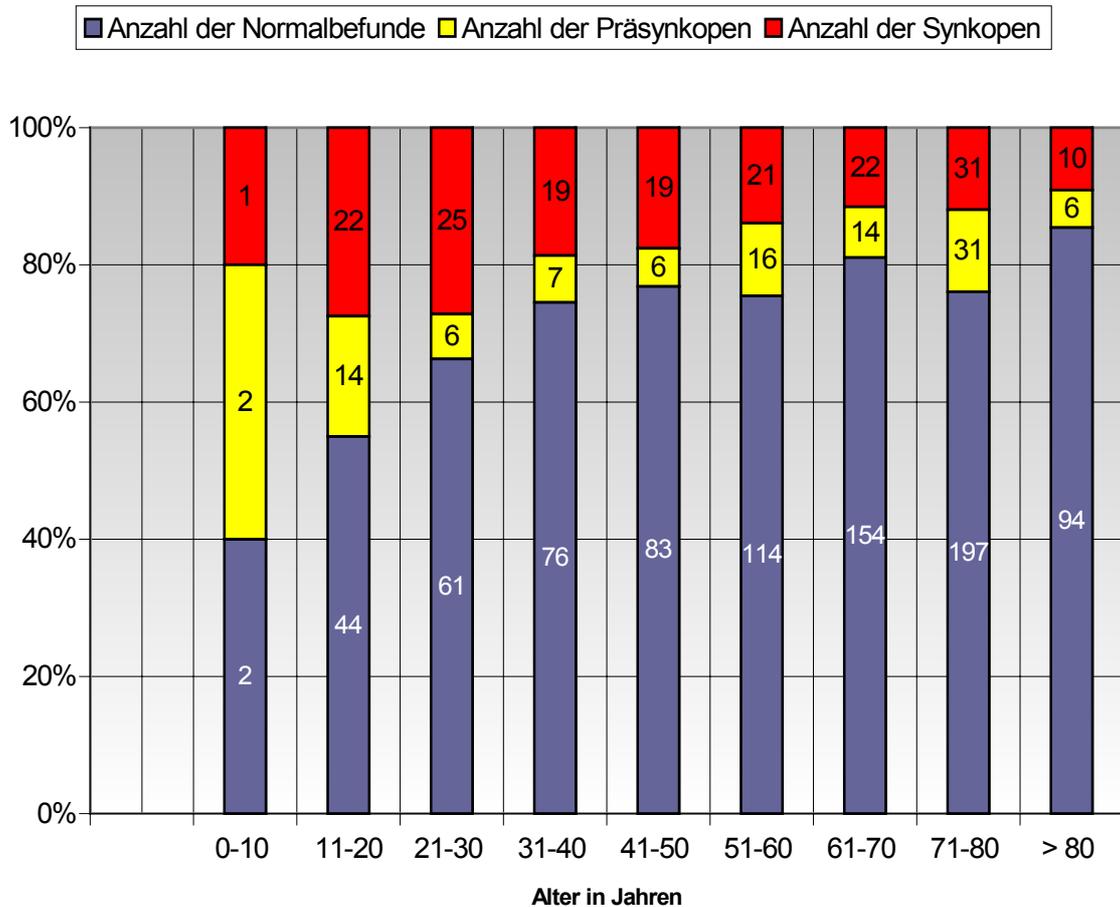
Tabelle 5 zeigt die Altersmediane der Patienten in Abhängigkeit des Kipptischtestergebnisses (jeweils Leertest):

*Tabelle 5: Altersmediane in Jahren*

	Normalbefund	Präsynkope	Synkope
Test 1	62,0	60,5	50,0
Test 2	62,0	59,0	46,0
Test 3	51,0	60,0	45,0
Test 4	53,0	65,5	52,5
Test 5	60,0	71,0	45,0
Test 6	60,0	67,0	33,0
Test 7	55,0	entfällt	45,0
Test 8	75,0	entfällt	45,0
<b>Gesamt</b>	<b>61,0</b>	<b>60,0</b>	<b>49,0</b>

Betrachtet man die einzelnen Altersgruppen hinsichtlich der Ereignisse zeigt sich, dass jüngere Patienten eine hochsignifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, eine Synkope oder Präsynkope zu erleiden (p-Wert der logistischen Regression  $<0,0001$ ). Für eine übersichtlichere Darstellung wurde in Abbildung 6 das Alter in 10er Klassen gruppiert.

Abbildung 6: Alterseinfluss auf das Untersuchungsergebnis



Eine signifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht bestand nicht (p-Wert der logistischen Regression 0,09).

### 3.2.2 Synkopen und Präsynkopen unter Isoprenalinstimulation

Nach negativem Leertest 1 wurden 360 Patienten mit Isoprenalin stimuliert (siehe oben).

#### 3.2.2.1 Häufigkeiten der Ereignisse

Es kam in der ersten Testreihe in 37 Fällen (10,3 %) zu einer Präsynkope, in 22 Fällen (6,1 %) zu einer Synkope (Gesamtereignisse 59 (16,4%)); 6 Versuche

(1,7 %) wurden auf Patientenwunsch vorzeitig abgebrochen, 2 Untersuchungen wurden aufgrund einer hypertensiven Entgleisung beendet.

In der Gruppe der Präsynkopen waren 18 Patientinnen (48,6 %) und 19 Patienten (51,4 %), was einem Anteil von 9,0 % der getesteten Frauen bzw. 11,8 % der Männer entspricht. Synkopen konnten bei 9 Frauen (40,9 %) und 13 Männern (59,1 %) ausgelöst werden, was einem Anteil von 4,5 % bzw. 8,1 % gleichkommt.

Die Ergebnisse aller Tests sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

*Tabelle 6: Testergebnisse der einzelnen Testreihen mit Isoprenalinstimulation; in Klammern der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe*

	Präsynkope	Weiblich	Männlich	Synkope	Weiblich	Männlich
Test 1	37 (10,3%)	18 (9,0%)	19 (11,8%)	22 (6,1%)	9 (4,5%)	13 (8,1%)
Test 2	7(12,3%)	3 (11,5%)	4 (12,9%)	4 (7,0%)	1 (3,8%)	3 (9,7%)
Test 3	2 (22,2%)	1 (33,3%)	1 (16,7%)	0	0	0
Test 4	1 (50,0%)	1 (100%)	0	0	0	0
Test 5	1 (100%)	1 (100%)	entfällt	0	0	entfällt
Test 6	0	entfällt	0	0	entfällt	0
<b>Gesamt</b>	<b>48 (11,2%)</b>	<b>24 (10,4%)</b>	<b>24 (12,1%)</b>	<b>26 (6,0%)</b>	<b>10 (4,3%)</b>	<b>16 (8,0)</b>

### 3.2.2.2 Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt

Mit Isoprenalinstimulation wurde die Kippdauer reduziert. Im Falle eines Normalbefundes lag der Median bei 15 min (Minimum 9 min, Maximum 38 min).

Zu (prä)synkopalen Ereignissen kam es beim ersten Test im Median nach 9 min (Minimum 1 min, Maximum 22 min), auf sämtliche 74 positive Untersuchungen bezogen lag der Median bei 9,5 min (Minimum: 1 min, Maximum: 23 min).

Nach 15 min hatten im ersten Test 88,1 % der 59 positiv getesteten Patienten ihr Ereignis erlitten, nach 20 min waren es 98,3 %. In Hinsicht auf sämtlicher Versuche lag der Anteil bei 85,1 % bzw. 95,9 %.

### 3.2.2.3 Einfluss von Geschlecht und Alter

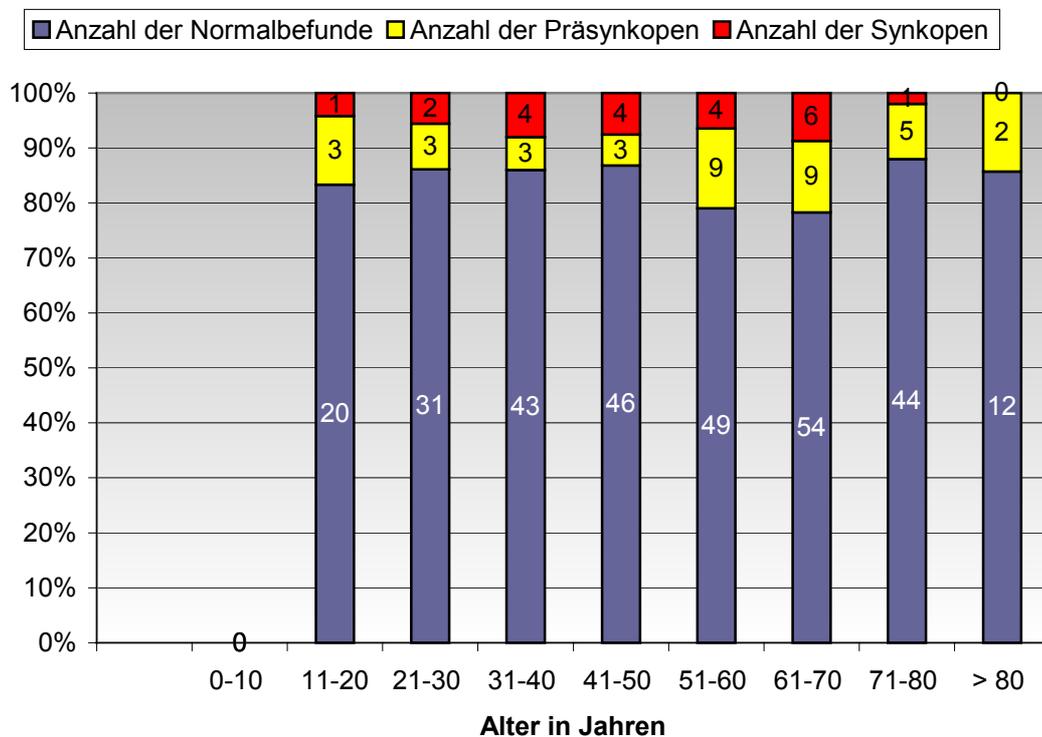
Eine Geschlechtsspezifität der Ereignisse konnte nicht nachgewiesen werden (p-Wert der logistischen Regression 0,12).

Im Gegensatz zum Leertest bestand unter Isoprenalinstimulation kein signifikanter Einfluss des Alters (p-Wert der logistischen Regression 0,65).

*Tabelle 7: Altersmediane in Jahren unter Isoprenalinstimulation*

	Normalbefund	Präsynkope	Synkope
Test 1	50,0	58,0	51,0
Test 2	60,5	44,0	44,5
Test 3	61,0	46,5	entfällt
Test 4	40,0	54,0	entfällt
Test 5	entfällt	55,0	entfällt
Test 6	54,0	entfällt	entfällt
<b>Gesamt</b>	<b>54,0</b>	<b>55,0</b>	<b>49,0</b>

Abbildung 7: Alterseinfluss unter Isoprenalinstimulation auf das Untersuchungsergebnis



Eine Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht bestand nicht (p-Wert der logistischen Regression 0,47)

### 3.2.3 Synkopen und Präsynkopen unter Nitroglycerinstimulation

In den Jahren 1999 und 2000 wurden einige Patienten mit Nitroglycerin provoziert. Nach negativem ersten Leertest waren dies 16 Patienten (12 Frauen und 4 Männer).

#### 3.2.3.1 Häufigkeiten der Ereignisse

Zwei Patienten erlitten eine Präsynkope (12,5 %) und sechs eine Synkope (37,5 %), was einer Gesamtereignisquote von 50% gleichkommt.

Ein Mann und eine Frau erlitten eine Präsynkope (jeweils 50 %), was einem Anteil von 8,3 % der Frauen und 25,0 % der Männer gleichkommt. Eine Synkope trat bei vier Frauen (66,7 %) und zwei Männern (33,3 %) auf. Der Anteil synkopierter Frauen beträgt somit 33,3 %, der synkopierter Männer 50 %).

Die Ergebnisse weiterer Tests mit Nitroglycerin sind in Tabelle 8 zusammengefasst:

*Tabelle 8: Testergebnisse der einzelnen Testreihen mit Nitroglycerinstimulation; in Klammern der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe*

	Präsynkope	Weiblich	Männlich	Synkope	Weiblich	Männlich
Test 1	2 (12,5%)	1 (8,3%)	1 (25,0%)	6 (37,5%)	4 (33,3%)	2 (50,0%)
Test 2	1(16,7%)	1 (50,0%)	0	2 (33,3%)	1 (50,0%)	1 (25,0%)
Test 3	0	0	0	2 (50,0%)	0	2 (100,0%)
Test 4	0	0	0	1 (50,0%)	0	1 (100,0%)
Test 5	0	entfällt	0	0	entfällt	0
Test 6	0	entfällt	0	1 (100,0%)	entfällt	0
<b>Gesamt</b>	<b>3 (10,0%)</b>	<b>2 (11,8%)</b>	<b>1 (7,7%)</b>	<b>12 (40,0%)</b>	<b>5 (29,4%)</b>	<b>7 (53,8%)</b>

### 3.2.3.2 Zeitdauer bis zum Ereigniseintritt

Auch unter Provokation mit Nitroglycerin wurde die Dauer der Untersuchung reduziert und betrug im Median 15 min (Minimum 11 min, Maximum 17 min).

Die Ereignisse traten im ersten Test im Median nach 7,5 min (Minimum 2 min, Maximum 17 min) auf, auf alle Versuche bezogen nach 6 min (Minimum 2 min, Maximum 15 min).

### 3.2.3.3 Einfluss von Alter und Geschlecht

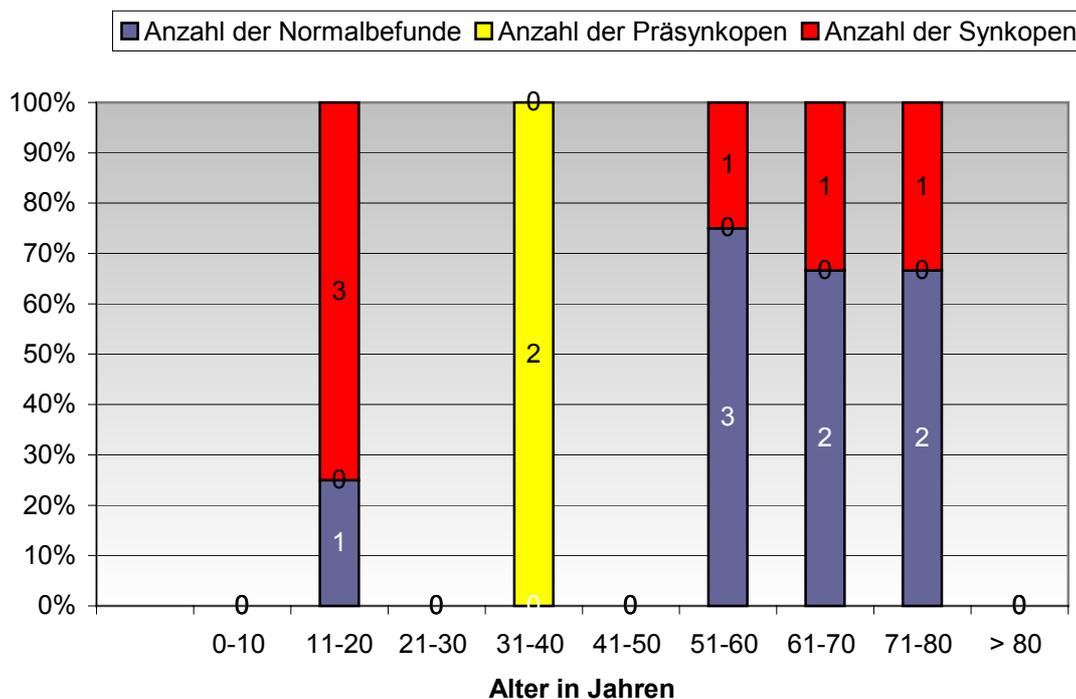
Im Hinblick auf eine Geschlechtsspezifität der Ereignisse bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen (p-Wert der logistischen Regression 0,06).

Jedoch bestand unter dem Einfluss von Nitroglycerin ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen im Sinne einer erhöhten (Prä-)Synkopenbereitschaft der jüngeren Patienten (p-Wert der logistischen Regression 0,02).

*Tabelle 9: Altersmediane in Jahren unter Nitroglycerinstimulation*

	Normalbefund	Präsynkope	Synkope
Test 1	61,0	32,0	35,0
Test 2	58,0	14,0	28,5
Test 3	28,0	entfällt	45,5
Test 4	20,0	entfällt	53,0
Test 5	53,0	entfällt	entfällt
Test 6	entfällt	entfällt	53,0
<b>Gesamt</b>	<b>58,0</b>	<b>31,0</b>	<b>45,0</b>

*Abbildung 8: Alterseinfluss unter Nitroglycerinstimulation auf das Untersuchungsergebnis*



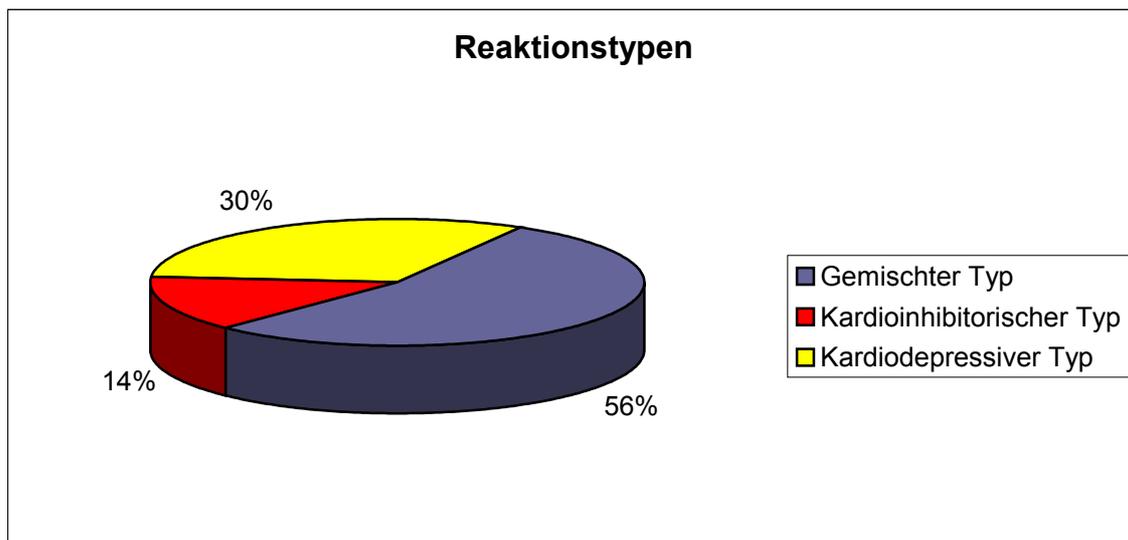
Eine Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht bestand nicht ( $p= 0,66$ ).

### 3.3 Reaktionsmuster und Komplikationen

#### 3.3.1 Arten der Reaktionsmuster/Komplikationen und ihre Häufigkeiten

Von den insgesamt 414 im ersten Leertest ausgelösten Präsynkopen und Synkopen waren 231 (55,8 %) vom Typ 1 (gemischter Typ), 57 (13,8 %) vom Typ II (kardioinhibitorischer Typ) und 126 (30,4 %) vom Typ III (kardiodepressiver Typ).

Abbildung 9: Reaktionstypen im ersten Leertest ( $n = 414$ )



Unter den Begriff Extremvarianten/Komplikationen fielen folgende Ereignisse:

- Asystolie mit und ohne konvulsive Komponente
- Synkope mit konvulsiver Komponente
- SA-Block und höhergradiger AV-Block
- Supraventrikuläre Tachykardie
- (Tachy)Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern

- Hypertensive Krise
- Erbrechen

#### 3.3.1.1 Asystolie

Eine Asystolie trat bei insgesamt 46 Untersuchungen (3,2 %) ohne Stimulation auf (Untersuchung 1: 35 Patienten (3,2 %), Untersuchung 2: 7 Patienten (3,3 %), Untersuchung 3: 2 Patienten (2,9 %), Untersuchung 6: 2 Patienten (25 %)). In der ersten Untersuchung waren damit 12,9 % der pathologischen Antworten (Präsynkopen und Synkopen) mit einer Asystolie verbunden (20,6 % der Synkopen). Auf sämtliche Leertests bezogen lag der Anteil von Synkopen mit Asystolie an den Ereignissen bei 11,1% (20,3 % der Synkopen). Schließt man noch die Ereignisse unter Stimulation ein beträgt der Anteil 9,5 % bzw. 15,6 %. Bei 5 von 25 erneut getesteten Patienten, die in der ersten Untersuchung eine Asystolie erlitten wiederholte sich dieses Ereignis in der 2. Untersuchung. Bei einem Patienten kam es bei 4 von insgesamt 6 Untersuchungen zu einer Asystolie. So beträgt die Wahrscheinlichkeit nach Asystolie im ersten Kipptischtest für eine weitere Asystolie bei neuerlichem Kipptischtest 20 %.

In der Gruppe der stimulierten Patienten kam es bei einer Untersuchung mit Isoprenalin (0,2 %) und bei einem Test mit Nitroglycerin (3,3 %) zu einer Asystolie. Auf sämtliche Tests bezogen ergibt dies eine Gesamtquote von 2,5 %.

Die Asystolie trat im Median nach 12 min auf (Minimum: 2 min, Maximum: 42 min). Der Median der Dauer der Asystolie lag bei 8,3 s (Minimum: 3,0 s, Maximum: 20 s).

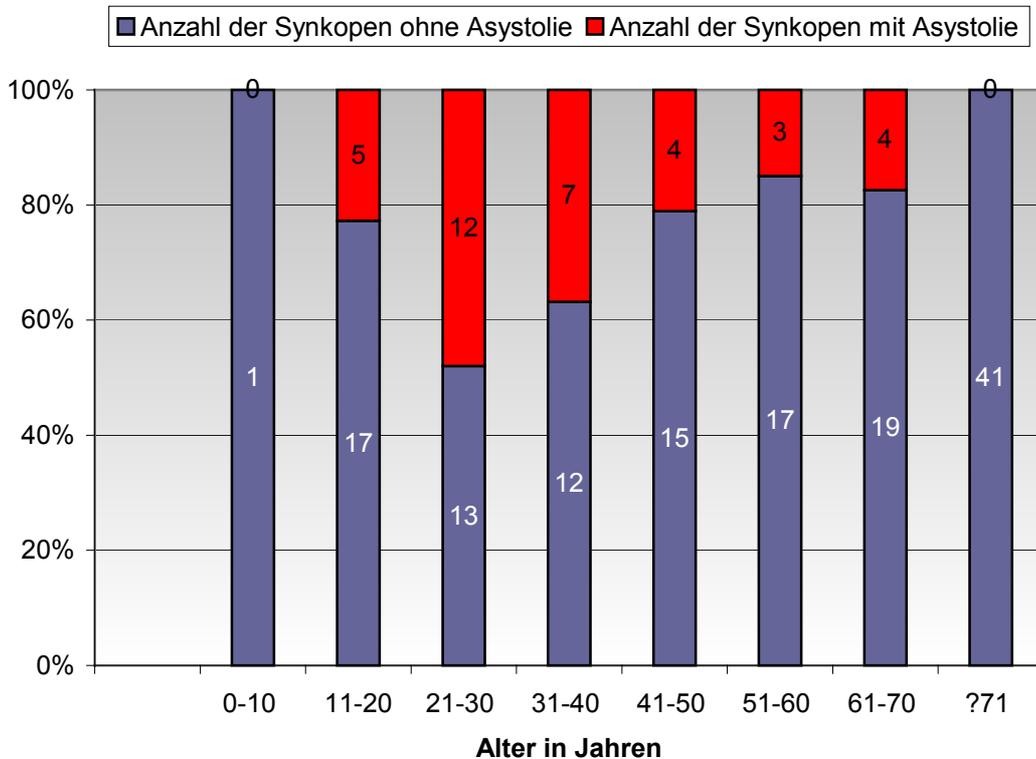
Die Patienten, die im ersten Test eine Synkope mit Asystolie boten, waren im Mittel 33 Jahre alt (Minimum: 13 Jahre, Maximum 68 Jahre). Betrachtet man alle Untersuchungen lag der Altersmedian ebenfalls bei 33 Jahren (Minimum: 13 Jahre, Maximum 68 Jahre).

Es zeigt sich, dass das Alter einen hochsignifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Asystolie während der Synkope hat ( $p < 0,0001$ ): Die Altersgruppe der 20-30jährigen besitzt die höchste Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Asystolie.

*Tabelle 10: Anteil der Synkopen mit Asystolie in der jeweiligen Altersgruppe (1. Test):*

Altersgruppe in Jahren	Anzahl der getesteten Personen	Anzahl der Synkopen ohne Asystolie	Anzahl der Synkopen mit Asystolie	Prozentualer Anteil Asystolie an Versuchen	Prozentualer Anteil Asystolie an Synkopen
0-10	5	1	0	0%	0%
11-20	80	17	5 (+1 Nitro)	6,3%	22,7%
21-30	92	13	12	13,0%	48,0%
31-40	102	12	7	6,9%	36,8%
41-50	108	15	4	3,7%	21,1%
51-60	151	17	3 (+1 Iso)	2,0%	19,0%
61-70	190	19	4	2,1%	13,6%
≥71	369	41	0	0%	0%

Abbildung 10: Alterseinfluss auf das Vorkommen einer Synkope mit und ohne Asystolie (n = 170; 1. Test=



Von den 37 Patienten, die im 1. Versuch asystol wurden, waren 19 weiblich und 18 männlich (51,4 % vs. 48,6 %). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied bestand nicht (p=0,23).

Eine Therapie mit Beta-Blocker lag bei einem Patienten vor, der eine Asystolie erlitt (Metoprolol 50 mg 1 – 0 – 1). Damit ist ein Einfluss einer  $\beta$ -Blockertherapie nicht gegeben.

### 3.3.1.2 Synkopen mit konvulsiver Komponente

Synkopen mit zerebralem Krampfanfall wurden bei 46 Untersuchungen beobachtet (Untersuchung 1: 29 Patienten (2,6 %) sowie zwei mal unter Isoprenalinprovokation und einmal unter Nitroglycerinprovokation, Untersuchung 2: 10 Patienten (4,7 %), Untersuchung 3: 3 Patienten (4,3 %), Untersuchung 6: 1 Patient (12,5 %)). Der Anteil der Synkopen, die mit einer

konvulsiven Komponente assoziiert waren, lag im ersten Leertest bei 17,1 %, auf alle Leertests bezogen bei 18,9 %, auf sämtliche Tests bezogen (inklusive Stimulation) bei 17,3 %.

Bei gleichzeitig bestehender Asystolie trat dies 25 mal (inklusive Stimulationstests) auf, was einem Anteil an konvulsiven Komponenten während einer Asystolie von 52,1 % gleichkommt, bzw. 54,3 % der konvulsiven Synkopen gehen mit einer Asystolie einher. Ein 2. Versuch wurde bei 19 Patienten durchgeführt, davon erlitten 5 erneut eine Synkope mit konvulsiver Komponente. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit für das wiederholte Auftreten eines Krampfäquivalentes 26 %.

Die Patienten, die im ersten Test eine konvulsive Synkope boten, waren im Mittel 34 Jahre alt (Minimum: 13 Jahre, Maximum 79 Jahre). In der Altersgruppe der 11-20 Jährigen lag der Anteil der Synkopen mit Krampfäquivalenten bei 14 %, bei den 21-30 Jährigen waren es 26 %, bei den 31-40 Jährigen 19 %. In den folgenden Altersgruppen lagen die Anteile zwischen 5,6 % und 9,7 %.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied bestand nicht: 15 Patienten waren weiblich, 17 Patienten männlich (46,9 % versus 53,1 %).

### 3.3.1.3 Sinuatrialer Block und höhergradiger atrioventrikulärer Block

Bei einem Patienten (männlich, 75 Jahre) trat während der Untersuchung ein vorübergehender sinuatrialer Block auf.

Zu einer neu aufgetretene AV-Blockierungen  $\geq$  2.Grades kam es bei 6 Patienten (0,5 %), jeweils beim Leertest. Dabei handelte es sich zweimal um einen AV-Block II°, Typ Mobitz und viermal um einen AV-Block III°. Die jüngste Patientin war 13 Jahre, die Älteste 87 Jahre (Median 59,0 Jahre). Ein signifikanter Alterseinfluss konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,53$ ).

Ebenso spielte das Geschlecht keine Rolle, unter den Patienten befanden sich 4 Frauen und 2 Männer ( $p = 0,998$ ).

Der Patient mit SA-Block stand unter Therapie mit  $\beta$ -Blocker (Carvedilol 50 mg/Tag), von den Patienten mit AV-Block nahm kein Patient einen  $\beta$ -Blocker ein.

#### 3.3.1.4 Supraventrikuläre Tachykardie

Eine supraventrikuläre Tachykardie trat bei 2 Patientinnen im Leertest (0,2 %) und bei 3 Patientinnen nach Stimulation mit Isoprenalin (0,8 %) auf. Die maximale Frequenz betrug 216/min. Diese Patientinnen waren durchschnittlich 61 Jahre alt (Minimum 58, Maximum 71 Jahre).

#### 3.3.1.5 Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern

Bei 5 Patienten kam es während der Untersuchung zu einem Wechsel vom Sinusrhythmus zu einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, davon stand 1 Patient unter Isoprenalinstimulation (entspricht einem Anteil von 0,4 % bzw. 0,3 %). Diese Patienten waren zwischen 76 und 83 Jahre alt (Median 78 Jahre)

In 5 Fällen (0,5 %) wurden Patienten mit vorbestehender normofrequenten absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern tachykard mit Frequenzen zwischen 140 und 180/min (Altersmedian: 72,5 Jahre, Minimum: 64 Jahre, Maximum 81 Jahre).

#### 3.3.1.6 Hypertensive Krise und Erbrechen

Eine hypertensive Krise mit einem systolischen Blutdruck über 207 mmHg wurde bei 2 Patienten, jeweils unter Isoprenalinstimulation ausgelöst. Dabei kam es bei einer Patientin zu Unwohlsein mit Orientierungslosigkeit, die andere Patientin litt unter Kopfschmerzen, zunehmende Übelkeit. Die Patientinnen waren 68 und 78 Jahre alt.

Während der Untersuchung mussten 3 Patienten erbrechen, diese waren 10, 19 und 60 Jahre alt.

### **3.3.2 Komplikationsmanagement**

Bei Auftreten einer Asystolie wurde die Untersuchung sofort abgebrochen und der Kipptisch schnellstmöglich in horizontale Position gebracht (insgesamt 48 Mal). Falls der Patient weiterhin asystol blieb wurden mehrere präkardiale Faustschläge appliziert. Dies war in insgesamt 34 Fällen nötig (70,8 % der Patienten mit Asystolie). Zwei Patienten wurde bei anschließend bestehender Bradykardie jeweils 0,5 mg Atropin intravenös verabreicht, woraufhin sich ein normofrequenter Sinusrhythmus einstellte.

Die konvulsive Komponente, die bei 43 Synkopen auftrat, erforderte in keinem Fall eine medikamentöse Intervention, nach Abbruch der Untersuchung sistierten die Krampfanfälle spontan.

Die Patienten, die einen höhergradigen AV-Block ( $\geq 2$ .Grades) entwickelten, erlitten alle eine Synkope oder Präsynkope, so dass die Untersuchung sofort abgebrochen wurde. Bei allen Patienten kam es zu einer raschen Spontankonversion in den Sinusrhythmus.

Supraventrikuläre Tachykardien sistierten bei 3 Patienten nach wenigen Sekunden spontan, so dass die Untersuchung fortgesetzt werden konnte. In zwei Fällen wurde die Untersuchung bei einer Frequenz von 140 bzw. 216/min abgebrochen. Dabei kam es bei einer Patientin anschließend zu einer kurzzeitigen Asystolie mit Synkope, anschließend stellte sich ein bradykarder Ersatzrhythmus mit einer Frequenz von 35/min ein, im Verlauf dann wieder Sinusrhythmus. Die andere Patientin konvertierte nach Beendigung der Untersuchung spontan in den Sinusrhythmus.

Kam es während der Untersuchung zu einer Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern bei vorbestehendem Sinusrhythmus, so wurde in 2 Fällen die Untersuchung abgebrochen (Frequenz bis ca. 180 bzw. 190/min). In 2 Fällen bestand die Herzrhythmusstörung nur wenige Sekunden bzw. Minuten (Frequenz ca. 140 bzw. 150/min), so dass die Untersuchung fortgesetzt wurde. Die Untersuchung des Patienten, der nach 5 min eine Tachyarrhythmie (143/min) unter Isoprenalin entwickelte, wurde unter Beendigung der Stimulation fortgesetzt und nach 12 min beendet. Im Verlauf kam es zu einer Spontankonversion in den Sinusrhythmus.

Die Untersuchungen der 5 Patienten, die mit vorbestehender normofrequenter Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern tachyarrhythmisch wurden, konnte in drei Fällen fortgesetzt werden (Frequenzen zwischen 140 und 167/min), in zwei Fällen erfolgte aufgrund von Beschwerden der Patienten der Abbruch (Frequenzen 160 bzw. 180/min). Im Verlauf stellte sich bei sämtlichen Patienten wieder eine normale Frequenz ein.

Die Untersuchungen der beiden Patientinnen mit hypertensiver Entgleisung wurden jeweils abgebrochen. In der Liegendposition kam es dann wieder zu einem Absinken des Blutdrucks ohne dass eine Medikation erforderlich war.

Zu Erbrechen kam es einmal kurz vor einer Präsynkope und einmal vor einer Synkope, so dass ein Abbruch der Untersuchung unumgänglich war. Bei dem Patienten, der ohne zu synkopieren heftig erbrach erfolgte ebenfalls die Beendigung des Tests.

## 4 Fallbeispiel

Ein 28jähriger Patient berichtete über plötzlich aufgetretenen Schwindel während einer Autofahrt. Er verlor das Bewusstsein innerhalb ca. zehn Sekunden und kam von der Straße ab.

Anamnestisch erlitt der Patient vor acht Jahren schon einmal eine Synkope. Diese trat nach längerem Stehen bei der Bundeswehr auf.

Es bestanden keine Vorerkrankungen, der Patient nahm keine Medikamente ein, Drogen- oder Alkoholkonsum wurden verneint. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Synkope stand der Patient unter Prüfungsstress, infolgedessen er mehr rauchte und weniger aß.

In der körperlichen Untersuchung fielen mit Ausnahme einer Adipositas keine äußeren Krankheitszeichen auf. Der Patient wog 103 kg bei 179 cm Körpergröße. Kopf und Hals waren unauffällig. Die kardiopulmonale Auskultation ohne pathologischen Befund, der Gefäßstatus regulär, Abdomen adipös, das Nierenlager war klopfschmerzfrei, es bestanden keine Ödeme, keine Exantheme, keine Enantheme.

Die Untersuchung bei einem Neurologen ergab keinen Hinweis auf einen epileptische Diathese.

Das EKG zeigte einen normofrequenten Sinusrhythmus, Indifferenztyp, normale AV-Überleitung, reguläre Zeitwerte, keine Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen.

Die echokardiographische Untersuchung stellte eine normale Anatomie, Größe, Lage, Struktur und Funktion der herznahen großen Gefäße, des Perikards, des Myokards, der Vorhöfe und Kammern dar. Es bestanden normale Befunde der messbaren Parameter der Hämodynamik, keine regionalen Wandbewegungsstörungen.

Ergometrie und Langzeit-EKG zeigten keine Auffälligkeiten.

Wir führten einen Kipptisch-Test ohne Isoprenalin durch. Zwischen der siebten und achten Minute kam es zu einer typischen neurokardiogenen Synkope vom Typ II A mit Blutdruckabfall und Asystolie über 9,2 s sowie folgender konvulsiver Komponente. Durch Wiederherstellung der horizontalen Position und insgesamt fünf präkardialen Faustschlägen konnte ein stabiler Sinusrhythmus umgehend wieder hergestellt werden. Anschließend bestanden keine Beeinträchtigungen.

Abbildung 11: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten während des Versuchs

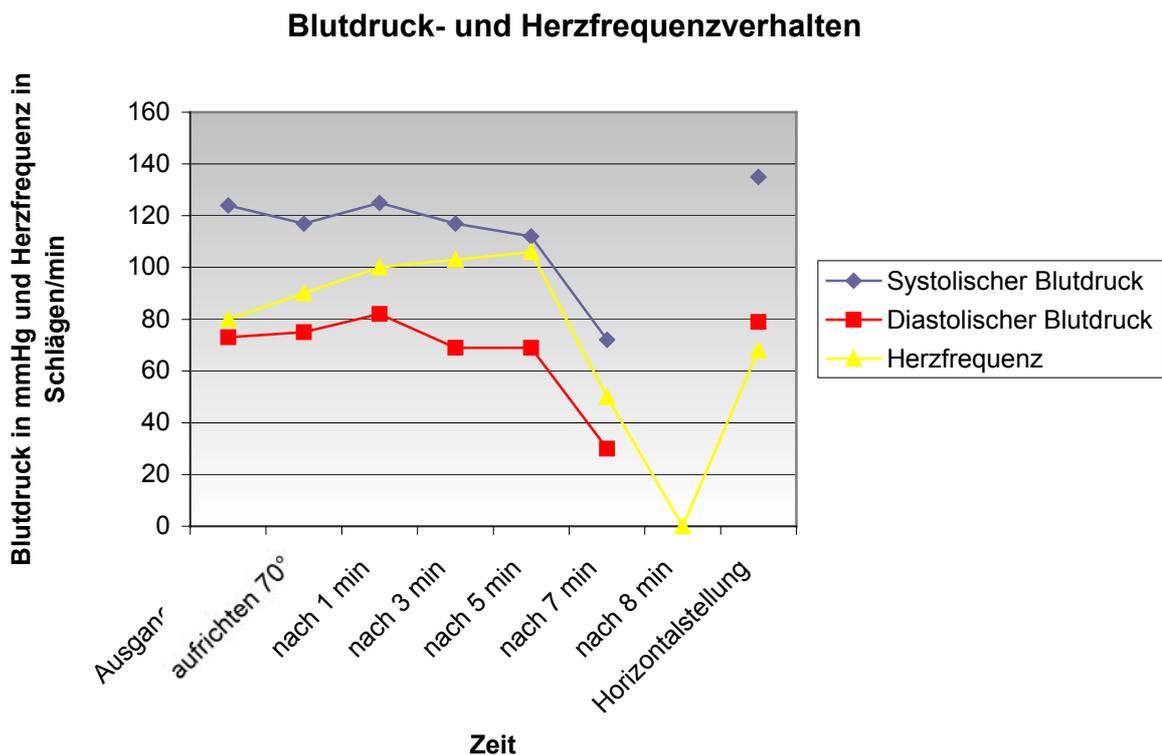
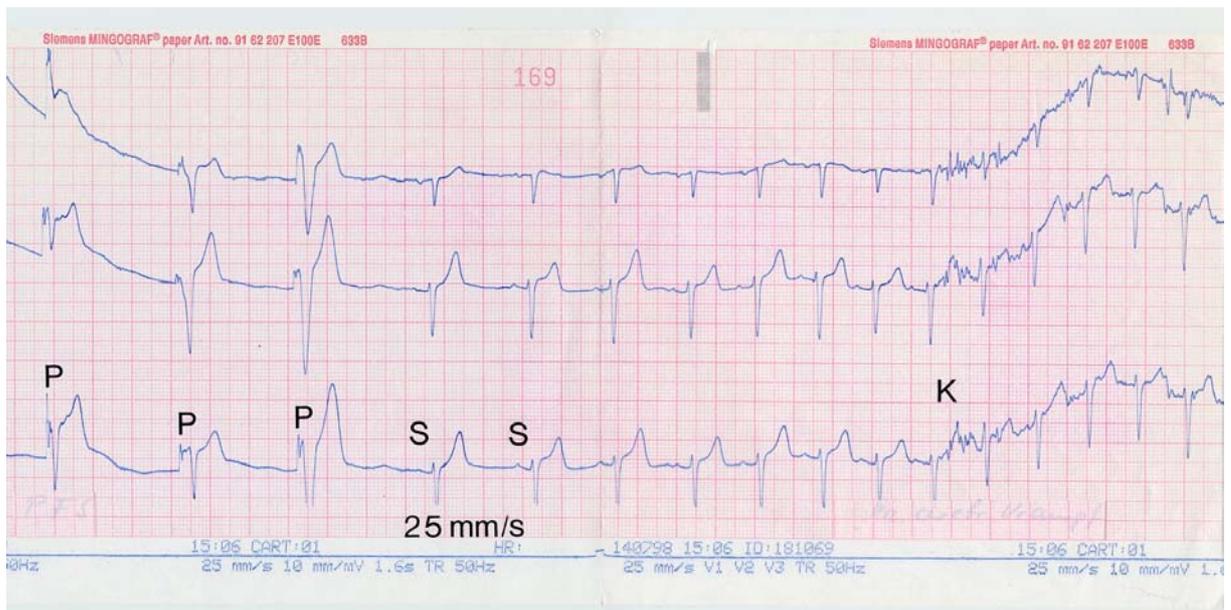
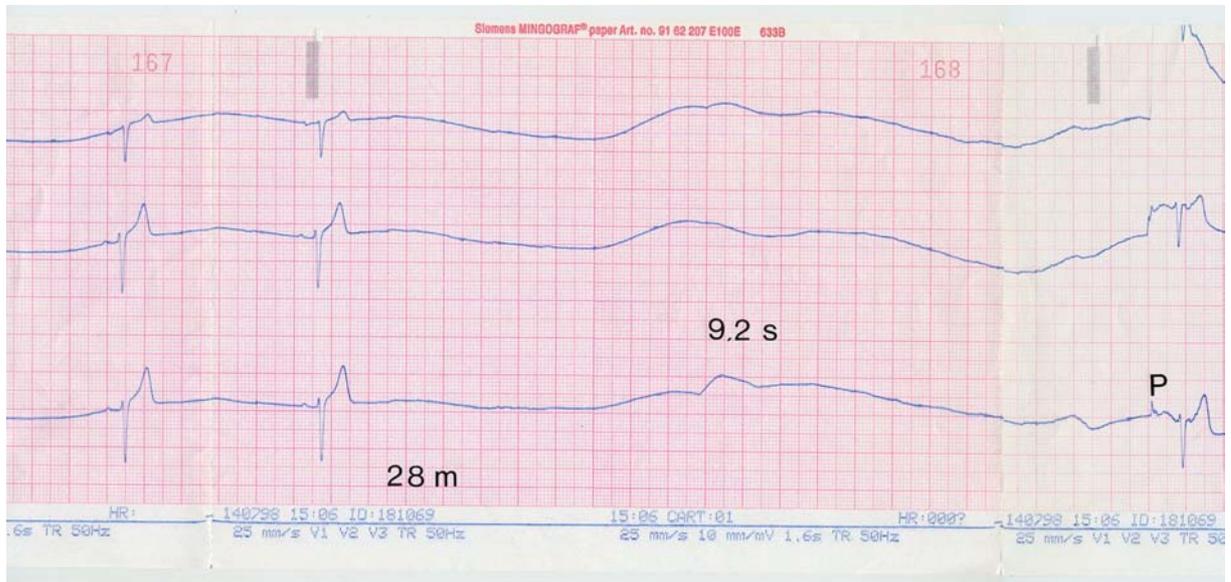


Abbildung 12: EKG des Patienten

P = präkardialer Faustschlag; S = Sinusrhythmus; K = konvulsive Komponente



Es wurde eine Therapie mit Theophyllin 150 mg retard begonnen (1 – 0 – 1). Drei Tage später erfolgte eine erneute Kipptischuntersuchung. Dabei blieb der Patient über 45 min stabil.

## 5 Diskussion

Synkopen sind häufige Ereignisse, die besonders bei rezidivierendem Auftreten nicht selten mit Verletzungen einhergehen. Etwa 20-50 % Prozent der Menschen erleiden im Laufe ihres Lebens mindestens eine Synkope (Hust, 1999). Die Hauptursache von Synkopen sind neurokardiogene Mechanismen (Benditt et al., 1996). Neben der Anamnese und den „klassischen“ Untersuchungen wie 12-Kanal-EKG, Langzeit-EKG, Schellong-Test und Echokardiographie hat sich in den letzten Jahren der Kipptisch-Test als ein wertvolles diagnostisches Mittel zur Abklärung von Synkopen etabliert. Zuvor konnte die Diagnose „vasovagale Synkope“ meist nur als Verdachts- oder Ausschlussdiagnose gestellt werden. So konnten Jungblut et al. belegen, dass die Kipptischuntersuchung dem Schellong-Test in der Erkennung und Differenzierung von Synkopen überlegen ist (2006), Fitchet et al. zeigten, dass eine 48-Stunden-EKG-Aufzeichnung deutlich weniger Rückschlüsse ergibt als der Kipptisch-Test (2003) und Benditt et al. bezeichnen die Kipptischuntersuchung als den „Goldstandard“ in der Synkopen Diagnostik (1996). Allerdings lässt sich immer noch bei bis zu einem Drittel der Patienten keine definitive Ursache für die Synkope finden.

Die Vorteile des Kipptisch-Tests liegen in der Erzeugung eines größeren orthostatischen Stress aufgrund der nur gering aktivierten Beinmuskulatur im Vergleich zum Schellong-Test. Es besteht praktisch keine Verletzungsgefahr und EKG und Blutdruck können weitgehend artefaktfrei aufgezeichnet werden. Die Sensitivität des Kipptisch-Test variiert zwischen 60 und 80 %, je nach Patientenkollektiv, die Spezifität wird zwischen 85 und 95 % angegeben. Bei negativem Leertest kann eine pharmakologische Provokation mit Isoprenalin intravenös oder Nitroglycerin sublingual erfolgen. Damit wird die Sensitivität auf Kosten einer etwas geringeren Spezifität erhöht.

Im Klinikum am Steinenberg in Reutlingen wurde der Kipptisch-Test 1994 eingeführt. Bis Dezember 2004 wurden insgesamt 1097 Patienten, zum Teil

mehrfach untersucht. Es wurden alle Patienten retrospektiv in die Auswertung eingeschlossen, um ein möglichst breites Spektrum an Untersuchungsergebnissen wiederzugeben, wobei in einigen Fällen die Indikationsstellung nicht den allgemein üblichen Empfehlungen entsprach. Gegebenenfalls wurde hier die Zeitdauer der passiven Phase auf unter 20 Minuten verkürzt.

Ein allgemein anerkanntes Kipptischprotokoll existiert bis dato nicht. Wir führten die Untersuchung mit einem Kippwinkel von 70 Grad durch. Die Unterteilung der positiven Ergebnisse erfolgte bis 1999 in die drei Kategorien kardioinhibitorischer Typ, kardiodepressiver Typ oder Mischtyp. 1999 wurde zusätzlich das postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) sowie die Dysautonomie registriert, fanden aber bei der Auswertung dieser Arbeit aufgrund der Vergleichbarkeit keine Berücksichtigung.

Da es, wie schon erwähnt, kein allgemein gültiges Kipptischprotokoll gibt, unterscheiden sich die verschiedenen Testergebnisse in der Literatur erheblich. Die Autoren verwenden unterschiedliche Kippwinkel (60-90°), Kippzeiten (20-60 min), Medikamente wurden abgesetzt oder fortgeführt, die Tests wurden in nüchternem bzw. nicht nüchternem Zustand durchgeführt etc.. Auch im Falle einer Isoprenalinstimulation variierten die Dosen des Medikaments sowie die Testdauer.

## **5.1 Leertest - Anteil positiver Tests**

In unserer Studie ließ sich eine Synkope oder Präsynkope bei insgesamt 24,8 % der Patienten während der ersten Kipptischuntersuchung ohne Provokation induzieren (15,5 % Synkope, 9,3 % Präsynkope). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Grubb et al. (1991), die 24 % ihrer Patienten positiv testeten (Kippwinkel 80°, 30 min), Barón-Esquivias et al. (2002) mit 24,9 % (Kippwinkel 60°, 45 min) sowie Cohen et al. (1995) mit 23 % (Kippwinkel 60°, 30 min).

Allerdings wurden bei Barón-Esquivias von den 1.322 Patienten 198 Patienten mit Isoprenalin stimuliert. Rubin et al. (1993) fassten die Ergebnisse von neun Studien zusammen und gelangten zu einem durchschnittlichen positiven Testergebnis von 21 % bei einer Kipptischuntersuchung ohne medikamentöse Stimulation. Weitaus höhere Anteile an positiven Untersuchungen verzeichnete Kapoor (1994), der etwa 30 Studien verglich und feststellte, dass ca. 50 % der Patienten ein Ereignis aufwiesen, bei einer Spannbreite zwischen 26 und 90 %. Fitzpatrick und Sutton (1989) berichteten von ausgelösten Synkopen in 74 % der Untersuchungen (Kippwinkel 60°, 45 min) an 71 Patienten, die rezidivierend unter Synkopen litten und Bloomfield et al. (1999 b) von 47 % (Kippwinkel 60°, 45 min). Andererseits schildern Oh et al. (2003) bei lediglich 30 von 711 Patienten (4,2 %) ein positives Ereignis, welches bei 70° Kippwinkel innerhalb von 30 min auftrat.

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit Kipptischuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten (Fitzpatrick et al., 1991; Natale et al., 1995). Bei diesen Untersuchungen fand sich ein positiver Befund lediglich in 7 bzw. 8 %. Hierbei handelt es sich um Patienten mit vorhandener Neigung zu neurokardiogenen Synkopen, welche sich jedoch im Alltag (noch) nicht manifestiert hat.

In den Untersuchungen, die wir mit Patienten durchführten, die bereits positiv getestet waren bzw. Patienten mit Rezidivsynkope, deren Anamnese mit hoher Wahrscheinlichkeit einen vasovagalen Ursprung vermuten ließ war der Anteil positiver Ergebnisse bedeutend höher und lag zwischen 38,6 % und 60,1 %.

## **5.2 Leertest - Zeitdauer bis zum Auftreten der Ereignisse**

Die mittlere Zeit, die verging bis eine Präsynkope oder Synkope auftrat, betrug in unserer Studie im ersten Test 17 min. Bloomfield et al. (1999 b) geben eine mittlere Zeit von 25 min, Fitzpatrick et al. (1996) von 20,5 min an und Grubb et

al. (1991) von 12 min. Wesentlich kürzer war die Zeit in der Studie von Bräuninger et al. (1996) mit durchschnittlich 8,9 min. Die kürzeren Zeiten sind sicherlich mit der kürzeren Gesamtkippdauer von maximal 30 min zu erklären, wohingegen Fitzpatrick eine Dauer von 45 min einhielt. Generell zeigen die Daten, dass eine Zeit von 30 min, wie sie im Mittel von uns verwendet wurde, in der Regel genügt, ein repräsentatives Ergebnis vorzuweisen. Es bleibt allerdings anzumerken, dass nach 30 min 13,5 % unserer positiv getesteten Patienten noch kein Ereignis vorwies und sich dieses erst später manifestierte. Nach 45 min fehlten lediglich noch 1,2 %, so dass eine Kippdauer von 45 min unserer Ansicht nach als ausreichend erachtet werden kann, vasovagale Synkopen nachzuweisen bzw. auszuschließen.

### **5.3 Leertest - Geschlechts- und Altersspezifität**

Eine Geschlechtsspezifität der Kipptischergebnisse konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Zwar wurde die Indikation zur Untersuchung bei Frauen häufiger gestellt (56,8 % der Patienten waren weiblich), der jeweilige Anteil, der positiv getestet wurde, war jedoch annähernd gleich (25,6 % der Frauen versus 23,7 % der Männer).

Dahingegen zeigte sich der Faktor Alter als einflussgebend. Jüngere Patienten hatten in unserem Kollektiv eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit eine Präsynkope oder Synkope zu erleiden. Das durchschnittliche Alter der Patienten, die im ersten Test eine Präsynkope boten, lag bei 60,5 Jahren, das der Patienten mit Synkope bei 50,0 Jahren, wohingegen die Patienten mit negativem Test im Mittel 62,0 Jahre alt waren. Schon bevor der Kipptischtest in die Synkoperdiagnostik eingeführt wurde, wurde angenommen, dass vasovagale Mechanismen bei älteren Patienten seltener die Ursache von Synkopen darstellen (Kapoor et al., 1986). Hier scheinen Faktoren wie strukturelle Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder eine vermehrte Medikamenteneinnahme von größerer Bedeutung zu sein. Dagegen sind 90%

der Synkopen bei Jugendlichen und Sportlern vagusvermittelt (Hust, 2003). Bloomberg et al. (1999 b) bestätigten diese Hypothese. Sie untersuchten 385 Patienten und stellten fest, dass das Durchschnittsalter (50 Jahre) der positiv getesteten Personen unter dem der negativ Getesteten (57 Jahre) lag. Auch hier konnte kein Unterschied bezüglich des Geschlechts festgestellt werden. Hohnloser et al. (1993), die 24 Patienten mit unklarer Synkope untersuchten, ermittelten ein Durchschnittsalter von 27 Jahren der kipptischpositiven Patienten verglichen mit 40 Jahren der negativen Patienten.

#### **5.4 Provokation mit Isoprenalin – Anteil positiver Tests**

Lässt sich im Leertest kein Ereignis induzieren, besteht die Möglichkeit einer medikamentösen Provokation. Am häufigsten wird hierzu Isoprenalin als starker  $\beta$ -Stimulator verwendet. Wir stimulierten im Rahmen der ersten Kipptischuntersuchung 360 Patienten der 825 negativ getesteten Personen im Median 15 min und lösten damit bei 59 Patienten (16,4 %) ein positives Resultat aus. Graham et al. (2001) registrierten bei 21% ihrer Patienten eine Präsynkope oder Synkope, Cohen et al. (2002), kamen auf 24 % und Raviele et al. (2000) auf 41 %. Die höheren Zahlen mögen mit der kürzeren Kippdauer ohne Stimulation bzw. höheren Kippdauer mit Stimulation zusammenhängen, die in der Studie von Raviele et al. jeweils 20 min betrug bzw. der Dosis des Isoprenalins, welche bei Cohen et al. auf 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  festgelegt war (entspricht bei einem Körpergewicht von 70 kg einer Dosis von 3,50  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), wohingegen wir uns an dem individuellem Anstieg der Herzfrequenz orientierten und im Schnitt auf 1,60  $\mu\text{g}/\text{min}$  kamen. Es bleibt noch einmal zu erwähnen, dass kein standardisiertes Protokoll zur Durchführung des Kipptischtests existiert.

Der Median der Kippdauer in unserer Studie betrug unter Isoprenalin 15 min. Innerhalb dieser Zeit hatten 85,1 % der Patienten, die einen positiven Test vorwiesen, ihr Ereignis erlitten (Median 9 min). Nach 20 min betrug der Anteil

95,9 %, so dass diese Zeit mit großer Sicherheit als ausreichend angesehen werden kann.

## **5.5 Provokation mit Nitroglycerin – Anteil positiver Tests**

Neben der Applikation von Isoprenalin ist in letzter Zeit die Stimulation mit Nitroglycerin sublingual diskutiert worden. Vor allem bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber der Provokation mit Isoprenalin aufweisen, z.B. koronare Herzkrankheit, Klappenvitien oder Vorhofflimmern kann die Applikation von Nitroglycerin hilfreich sein (Aerts et al., 1997). In den Jahren 1999 und 2000 provozierten wir bei insgesamt 30 Untersuchungen, dabei 16 mal im ersten Test und 14 mal in Wiederholungen. Aufgrund des hohen Anteils an positiven Tests, möglicherweise falsch positiv und fehlender Empfehlungen zu dieser Zeit wurde diese Methode der Stimulation bald wieder verlassen. Zu einem synkopalen Ereignis kam es während des ersten Tests bei acht Patienten, was einem Anteil von 50 % entspricht. Hier lag die Kippdauer im Median ebenfalls bei 15 min. Im Mittel prä- bzw. synkopierte die Patienten nach 7,5 min.

Auch in der Studie von Raviele et al. (2000) zeigten 49 % der Probanden eine Synkope, bereits unter 300 µg Nitroglycerin sublingual, Delepine et al. (2002) erzielten 55 %. Verschiedene Studien erzielten sogar noch höhere Anteile mit 60,9% (Nava et al., 2004), 86 % (Aerts et al., 1997) oder 78 % (Natale et al., 1998). Für die Praxis ergibt sich aus diesen Ergebnissen, dass bei der Synkopenagnostik eine genaue Medikamentenanamnese, insbesondere die Verwendung von Nitroglycerin-Spray wegweisende Informationen für den Synkopenmechanismus geben kann.

## **5.6 Provokationstests - Geschlechts- und Altersspezifität**

Bei den Stimulationsversuchen konnte in unserer Studie, ähnlich wie in den Leertests, kein Geschlechtsunterschied bezüglich der Untersuchungsergebnisse festgestellt werden.

Hinsichtlich eines Unterschieds der Ereignishäufigkeit in den einzelnen Altersgruppen unterschieden sich die Stimulationsmethoden: unter der Applikation von Isoprenalin gab es keine signifikanten Altersunterschiede. Dagegen zeigten jüngere Patienten, die Nitroglycerin erhielten, eine deutlich höhere Neigung zu Ereignissen.

Ein ähnliches Ergebnis erzielte eine große Studie von Barón-Esquivias et al. (2001), die 1.219 Kipptischuntersuchungen auswerteten und feststellten, dass weder im Leertest noch im Stimulationstest mit Isoprenalin ein Unterschied der verschiedenen Geschlechter besteht. Auch hier bestand ein signifikanter Altersunterschied zugunsten junger Patienten mit positivem Ergebnis im Leertest und kein Altersunterschied in der Gruppe, die mit Isoprenalin untersucht wurde. Dies liegt möglicherweise daran, dass die Stimulation häufiger bei jüngeren Patienten durchgeführt wurde: das Durchschnittsalter der Patienten des Leertests betrug 61,0 Jahre, unter Isoprenalinstimulation lag es bei 53,0 Jahren. Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und/oder bekannten Herzrhythmusstörungen wurden nur zum Leertest und nicht in die Stimulationsgruppe zugelassen. Da dies in der Regel ältere Patienten sind und der anamnestisch stattgefundenen Synkope oft kein vasovagaler Mechanismus zugrunde liegt, erhöht diese Gruppe von Patienten den Altersdurchschnitt der negativ getesteten Patienten, was zu einem signifikanten Altersunterschied der Ergebnisse im Leertest führt. Raviele et al. (1994) führten eine Testreihe mit Nitroglycerin – bzw. Isoprenalinstimulation durch (mittleres Alter 47 Jahre). Ähnlich wie in unserer Studie waren die Patienten mit positivem Ereignis nach Nitroglycerinapplikation signifikant jünger, die Patienten, die Isoprenalin

erhielten zeigten keinen statistisch signifikanten Altersunterschied. Dahingegen stellten Graham et al. (2001) weder in unstimulierten noch in stimulierten Tests (Isoprenalin oder Nitroglycerin) einen Altersunterschied fest, wobei die Durchschnittsalter beider Gruppen annähernd gleich waren (50 versus 52 Jahre).

Da in unseren Kipptischtests die Stimulationsmethode mit Nitroglycerin nur mit verhältnismäßig wenig Patienten (n = 16) durchgeführt wurde, scheinen weitere Untersuchungen nötig, um genauere Aussagen bezüglich einer altersabhängigen Reaktion nach Einnahme von Nitroglycerin treffen zu können.

## **5.7 Reaktionstypen**

1992 teilten Sutton et al. vasovagale Synkopen in drei Typen ein, um mögliche Therapieformen (Medikamente, Herzschrittmachertherapie) zu optimieren. Wir verwendeten die vorgeschlagenen Kriterien zur Klassifizierung, jedoch erfolgte keine weitere Unterteilung der Typ II – Synkope (kardioinhibitorische Form). Den größten Anteil bildete in unserer Untersuchung Typ I (Mischtyp) mit 56 %, gefolgt von Typ III (Kardiodepressiv) mit 30 % und Typ II (Kardioinhibitorisch) mit 14 %. Beschrieben Sutton et al., dass nach ihren Erfahrungen Typ I und II den Hauptanteil der Formen ausmachen, findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Oh et al. (2003) notierten den kardiodepressiven Typ bei 76,6 %, den Mischtyp bei 22,2% und den kardioinhibitorischen Typ bei lediglich 1,2 %. Berkowitz et al. (1995), die ihre Studie mit Kindern durchführte kamen auf 48,8 % Typ I Reaktionen, 41,9 % Typ III und 9,3 % Typ II. Ein ähnliches Verteilungsmuster wie in unserer Studie ergaben die Untersuchungen von Bräuninger et al. (1996): Typ I 63 %, Typ III 25,9 % und Typ II 11,1 %.

## 5.8 Extremvarianten der Synkope und Komplikationen

Das Hauptanliegen dieser Studie war die Untersuchung der Extremvarianten von Synkopen und mögliche Komplikationen während der Kipptischuntersuchung. Bereits 1989 beschrieben Fitzpatrick und Sutton prolongierte Asystolien und atrioventrikuläre Blockbilder während des Kipptischtests.

Eine Asystolie (>3 s) trat in unserer Studie bei insgesamt 46 Untersuchungen im Leertest auf (3,2 %). Barón-Esquivas et al. (2002) kamen auf 4,0 % (unter 1322 Tests), Lacroix et al. (1997) auf 5,6 % (unter 179 Tests), Folino et al. (1992) auf 8,1 % (unter 136 Tests) und Grubb et al. (1992) auf 14 % (unter 50 Tests). Die höheren Anteile der Asystolien der anderen Studien mögen mit dem niedrigeren Durchschnittsalter der Patienten erklärt sein, welches das Auftreten einer Asystolie zu beeinflussen scheint (s.u.). In unserem ersten Test lag der Anteil der Synkopen, die mit einer Asystolie einhergingen bei 12,9 % aller pathologischen Ereignisse (Präsynkopen und Synkopen) und bei 20,6 % der Synkopen, was etwa jeder fünften Synkope entsprach.

Ein vermehrtes Auftreten von Asystolien unter Stimulation mit Isoprenalin oder Nitroglycerin konnte nicht beobachtet werden (jeweils 1 Ereignis), auch in der Literatur existieren keine Hinweise dafür (Aerts et al., 2003).

Im Mittel kam es in unserem Kollektiv nach 12 min zu einer Asystolie, 5 min früher als die Ereignisse ohne Asystolie, die erst nach 17 min auftraten. Die durchschnittliche Dauer der Asystolie betrug 8,3 s (Minimum 3 s, Maximum 20 s). Barón-Esquivas et al. (2002) beschrieben das Auftreten der Asystolie im unstimulierten Test mit einem Kippwinkel von 60° durchschnittlich nach 13 min, mit einer Dauer von 10 s. Sie stellten fest, dass unter Isoprenalingabe und einem Kippwinkel von 80° die Asystolie bereits nach 2 min eintrat und durchschnittlich 13 s anhielt. In unserer Versuchsreihe kam es lediglich einmal

unter Isoprenalin zu einer Asystolie, welche ebenfalls früher als im Durchschnitt (nach 5 min) eintrat, allerdings war die Dauer mit 3,2 s deutlich kürzer. Auch unter Nitroglycerin trat nur eine Asystolie ein, nach 11 min mit einer Dauer von 8 s.

Kam es zu einer Asystolie, wurde der Kipptisch so zügig als möglich wieder in horizontale Position gebracht. In 34 Fällen folgten präkardiale Faustschläge, woraufhin bei sämtlichen Patienten die asystole Phase terminiert wurde und der Sinusrhythmus wieder einsetzte. Die Vorteile des präkardialen Faustschlages im Vergleich zu einer Herzdruckmassage bestehen in der niedrigeren Verletzungsgefahr (Frakturen, Milzruptur etc.) bei einem, durch die Extrasystole ausgelöstem guten Schlagvolumen und einem effektiven Herzminutenvolumen, wenn mit ausreichender Frequenz (etwa 80/min) eingesetzt. Bei fortbestehender Bradykardie wurde zwei Patienten jeweils 0,5 Milligramm Atropin intravenös verabreicht. Alle Patienten erholten sich rasch und gaben keine bleibenden, mit der Untersuchung in Zusammenhang stehende Beschwerden an.

Mehrere Studien berichten, dass das Auftreten einer Asystolie während einer Synkope vermehrt bei jüngeren Patienten beobachtet wird (Folino et al., 1992; Dhala et al., 1995, Grubb et al., 1992). Dies können wir bestätigen. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der 21-30 Jährigen 48 % der Synkopen mit einer Asystolie einhergingen. Bei den 31-40 Jährigen waren es noch 36,8 %, bei den 41-50 Jährigen und 11-19 Jährigen 21,1 % bzw. 22,7 %. Patienten über 70 Jahre boten keine asystolen Ereignisse.

Interessanterweise stellten verschiedene Untersucher fest, dass Patienten, die eine Asystolie während eines Kipptischtests boten, keinen schlechteren Krankheitsverlauf zeigten, als die Patienten ohne Asystolie. Die Rezidivquote unterschied sich nicht signifikant (Barón-Esquivias et al., 2002; Dhala et al., 1995). So ist anzunehmen, dass bei einer vasovagalen Synkope allein durch den Positionswechsel eine mögliche Asystolie terminiert wird. Über die Gründe,

warum vornehmlich junge Patienten eine Asystolie erleiden, lässt sich in der Literatur keine Stellungnahme finden. Ermis et al. (2004) untersuchten an 40 Patienten die Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration vor, während und nach der Kipptischuntersuchung. Sie stellten fest, dass der Ausgangsadrenalin-Spiegel junger Patienten (<35 Jahre) signifikant niedriger ist als der älterer Patienten (>65 Jahre), während und nach dem Test jedoch signifikant höher liegen. Zusätzlich wird angenommen, dass die Parasympathikusaktivierung bei älteren Patienten geringer ausfällt als bei jungen Personen (Lipsitz et al., 1989; deMarneffe et al., 1986). Möglicherweise wird am jungen Herzen durch die initial überschießende Sympathikusaktivierung eine stärkere Kontraktion und damit verbundene Erregung der C-Fasern ausgelöst als am älteren Herzen, was konsekutiv die Parasympathikusaktivierung erhöht und somit eine Asystolie mit sich bringen kann. Diese Hypothese wird unterstützt durch echokardiographische Untersuchungen, zum Teil an Sportlern, die während des Trainings rezidivierend Synkopen erlitten: Es zeigte sich, dass die Personen mit positivem Kipptischtest eine höhere Ventrikelkontraktion (gemessen anhand der Verkürzungsfraktion und des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers) aufwiesen, als die negativ Getesteten (Yamanouchi et al., 1996; Ferrario et al., 1996). Deharo et al. bestätigten dieses Ergebnis mittels intrakardialer Messungen durch einen Mikroakzelerator (2000). Sacknoff et al. (1994) und Munir et al. (1995) demonstrierten außerdem, dass der Parasympathikustonus bei Ausdauerathleten erhöht ist. Verschiedene Autoren berichten von Bradykardien und prolongierten Asystolien bei Sportlern nach dem Training, entweder parasympathomimetisch vermittelt oder durch Sympathikusentzug ausgelöst (Osswald et al., 1994; Kosinski et al., 2000). Um einen exakten Pathomechanismus der Asystolie zu eruieren, scheinen weitere Untersuchungen nötig zu sein.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in Bezug auf das Auftreten von Asystolien konnte in unserer Studie nicht festgestellt werden.

Während einer neurokardiogenen Synkope kommt es gelegentlich zu myoklonischen oder tonischen Muskelaktivitäten, was als „konvulsive Synkope“ bezeichnet wird. Allerdings haben iktale EEG-Ableitungen gezeigt, dass dabei keine epileptische Aktivierung der Hirnrinde vorliegt. Vermutlich wird während der Synkope durch eine hypoxische Enthemmung motorischer Neurone die Muskelaktivierung hervorgerufen (Lempert, 1997). Die Abgrenzung zu epileptischen Anfällen bereitet aber im klinischen Alltag oft Schwierigkeiten und es kommt zu Fehldiagnosen und ineffektiven Therapieansätzen.

Wir stellten fest, dass 17,3 % aller Synkopen mit einer konvulsiven Komponente assoziiert waren. Erneut zeigte sich, dass jüngere Patienten häufiger betroffen waren. In der Altersgruppe der 11-20 Jährigen lag der Anteil der Synkopen mit Krampfäquivalenten bei 14 %, bei den 21-30 Jährigen waren es 26 %, bei den 31-40 Jährigen 19 %. In den folgenden Altersgruppen lagen die Anteile zwischen 5,6 % und 9,7 %. Passmann et al. (2003) stellten bei 8 % der Synkopen ihrer Kipptischuntersuchungen neurologische Ereignisse fest. Zaidi et al. (2000) untersuchten 47 Patienten, die als Epilepsiepatienten eingestuft waren. Von den 19 Patienten, die eine Synkope beim Kipptischtest boten, zeigten 12 (63,2 %) eine konvulsive Komponente. Daher empfiehlt es sich, bei der Diagnostik von epileptischen Anfällen die Möglichkeit einer Synkope als Differentialdiagnose zu erwägen. Möglichkeiten zur Unterscheidung einer konvulsiven Synkope von einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall stellen der nur selten bei Synkopen auftretende Zungenbiss dar, der bei keinem von unseren Patienten beobachtet wurde, der nur kurz andauernde (<30 Sekunden versus 5-30 Minuten) postiktale Verwirrheitszustand und die Dauer der Myoklonien. Diese dauern bei Synkopen kürzer als 30 Sekunden und erscheinen arrhythmisch, wohingegen sich der tonisch-klonische Anfall ein bis zwei Minuten lang mit rhythmische Bewegungen präsentiert (Lempert, 1997).

Zwischen den beiden Geschlechtern bestand in unserer Studie kein signifikanter Unterschied, was das Auftreten konvulsiver Synkopen betraf.

Über atrioventrikuläre Blockierungen oder sinuatriale Blöcke wird in der Literatur wenig berichtet. Folino et al. (1992) beschreiben einen kompletten AV-Block unter 136 Untersuchungen. Dabei entwickelte dieser Patient nach 14 Monaten einen drittgradigen AV-Block und erhielt einen Herzschrittmacher. Wir dokumentierten insgesamt sechs AV-Blockierungen (zwei Mal AV-Block II<sup>o</sup>, Typ Mobitz, vier Mal AV-Block III<sup>o</sup>) und einen SA-Block. Eine Patientin hatte vor der Untersuchung bereits einen AV-Block I<sup>o</sup>. Eine Alters-oder Geschlechtsspezifität konnte nicht nachgewiesen werden. Der Patient, der den SA-Block entwickelte stand als Einziger unter einer, die Erregungsleitung verzögernden Medikation (Carvedilol 50 mg/Tag). Ein statistischer Zusammenhang besteht hier nicht, 100 Patienten, die ebenfalls einen Beta-Blocker einnahmen entwickelten kein Blockbild.

Bei Auftreten eines Blockbildes, was jeweils in einer Synkope bzw. Präsynkope mündete, wurde die Untersuchung abgebrochen und der Kipptisch wieder in die horizontale Position gebracht. Ein Sinusrhythmus stellte sich in allen Fällen rasch wieder ein, ohne dass eine Intervention erfolgte.

Bei tendenziell älteren Patienten kam es durch die Kipptischuntersuchung zu einer supraventrikulären Tachykardie (5 Patienten, Altersmedian 61 Jahre) oder zu Vorhofflimmern (5 Patienten, Altersmedian 78 Jahre), bzw. normofrequentes Vorhofflimmern entwickelte sich zu einer Tachyarrhythmia absoluta (5 Patienten, Altersmedian 72,5 Jahre) mit Frequenzen bis 180/min. In den meisten Fällen wurde die Untersuchung abgebrochen, einmal wurde die Isoprenalinstimulation unterbrochen, die Untersuchung aber fortgesetzt, zum Teil sistierte die Rhythmusstörung spontan während der Untersuchung. In fast allen Fällen kam es nach Beendigung des Kipptischtests zu einer Stabilisierung des Rhythmus, entweder wieder in den Sinusrhythmus oder bei vorbestehendem Vorhofflimmern in eine normofrequente Arrhythmia absoluta. Eine Patientin entwickelte nach Abbruch der Untersuchung eine Asystolie mit Synkope, wobei sich anschließend spontan wieder Sinusrhythmus einstellte. Es war weder eine medikamentöse noch eine elektrische Intervention von Nöten.

Patienten mit bereits bestehendem Vorhofflimmern wurden nicht mit Isoprenalin stimuliert, da das Medikament als starker  $\beta$ -Stimulator Tachykardien induziert und aus einer normofrequente Arrhythmia absoluta eine, möglicherweise schlecht kontrollierbare, Tachyarrhythmia absoluta mit kardialer Dekompensation entstehen kann. Raviele et al. (1994) berichten von Angina pectoris und ventrikulärer Tachykardie als Nebenwirkung des Isoprenalins (jeweils 5 % der Patienten); diese Erfahrung konnte in unseren Tests nicht gemacht werden, allerdings wurden Patienten mit bekannter koronarer oder anderer struktureller Herzerkrankung nicht mit Isoprenalin stimuliert.

Während zweier Untersuchungen kam es in unserem Kollektiv zu einer hypertensiven Krise mit systolischen Blutdruckwerten über 200 mmHg und Symptomen wie Verwirrtheit oder Kopfschmerzen. Eine spezifische Therapie war außer dem Abbruch der Untersuchung nicht notwendig.

Drei Patienten mussten während der Untersuchung erbrechen, erholten sich jedoch rasch nach Beendigung des Tests.

Diese unspezifischen Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht mit der Untersuchung per se in Zusammenhang zu bringen, in der Literatur lassen sich keine entsprechenden Berichte finden.

## **5.9 Schlussfolgerung**

Die Kipptischuntersuchung stellt ein wertvolles diagnostisches Verfahren zur Aufklärung von Synkopen und Präsynkopen dar: Bei etwa 25 % der von uns untersuchten Patienten konnte bereits nach dem Leerest die Diagnose „Synkope neurokardiogene Genese“ gestellt werden, mittels Isoprenalinprovokation, die bei knapp der Hälfte der negativ getesteten Patienten stattfand, ließen sich bei weiteren 16 % ein Ereignis auslösen. Nach Applikation von Nitroglycerin sublingual kam es bei 50 % der Patienten zu einer (Prä)Synkope. Hier schien bei Vergleich mit der Isoprenalinprovokation und

dem Leertest der Anteil möglicher falsch positiv getesteter Personen deutlich höher zu sein, so dass von dieser Methode bald wieder Abstand genommen wurde. Als Schlussfolgerung aus diesem Ergebnis ergibt sich jedoch die Bedeutung einer exakten Medikamentenanamnese, insbesondere die mögliche Einnahme von Nitroglycerin-Spray.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen wäre durch eine Einigung auf ein einheitliches Kipptischprotokoll besser möglich.

Insgesamt besteht eine deutliche Altersspezifität zugunsten jüngerer Patienten, die signifikant häufiger ein Ereignis boten.

Eine Geschlechtsspezifität besteht nicht.

Eine Kippdauer von 45 Minuten im Leertest und 15 Minuten unter Stimulation scheint ausreichend um eine mögliche (Prä)Synkope zu induzieren.

Insgesamt traten bei 6,3 % der Erstuntersuchungen und bei 5,1 % der Gesamtuntersuchungen Komplikationen bzw. Extremvarianten auf. Unter Isoprenalin bzw. Nitroglycerin waren dies 2,5 % bzw. 6,3 %, jeweils im 1. Test, die weiteren Untersuchungen verliefen komplikationslos. Dazu zählten Asystolie, höhergradiger AV-Block, konvulsive Komponente, hypertensive Krise, tachykarde Herzrhythmusstörungen und Erbrechen. Eine bleibende Beeinträchtigung über die Dauer des Test hinaus ließ sich in keinem Fall nachweisen. Es handelt sich somit um „minor complications“. Wichtig ist jedoch, dass die Person, welche die Untersuchung durchführt, sich der möglichen Komplikationen bewusst ist und profunde Kenntnisse im Umgang mit rhythmologischen Notfällen besitzt. In unserem Fall wurden die Untersuchungen von einem Pfleger mit langjähriger Intensivfahrung durchgeführt. Ein Arzt sollte unmittelbar erreichbar sein, wenngleich bei unseren Untersuchungen eine ärztliche Intervention nicht notwendig war. Asystolien, die mit 50 % der beobachteten Extremvarianten und Komplikationen den Hauptanteil ausmachten, konnten in allen Fällen sicher mit Beendigung der

Untersuchung und ggf. präkardialen Faustschlägen terminiert werden. Eine kardiopulmonale Reanimation musste in keiner Untersuchung eingesetzt werden und es entstanden keinerlei Folgeschäden.

Somit kann der Kipptisch als ein wertvolles diagnostisches Mittel und bei sachkundiger Ausführung ohne gravierende Komplikationen in der Synkopenagnostik eingesetzt werden.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden sämtliche Kipptischuntersuchungen, die im Klinikum am Steinenberg zwischen November 1994 und Dezember 2004 durchgeführt wurden, dargestellt. Es sollte einerseits untersucht werden, wie hoch der Anteil positiver Tests ist, ob es eine Alters- und Geschlechtsspezifität hinsichtlich des Ergebnisses gibt und wann mögliche Ereignisse stattfanden. Dies jeweils auf den Leertest und die Provokationstest mit Isoprenalin und Nitroglycerin bezogen.

Schwerpunkt der Arbeit jedoch war die Untersuchung von Extremvarianten und möglicher Komplikationen und die Frage, ob die Kipptischuntersuchung ein sicheres Verfahren darstellt. Folgende Ereignisse wurden beobachtet und ausgewertet: Asystolie, höhergradiger AV-Block, konvulsive Komponente, hypertensive Krise, supraventrikuläre Tachykardie, Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern und Erbrechen.

Insgesamt wurden 1.097 Patienten z.T. mehrfach getestet, so dass 1.892 Untersuchungen ausgewertet wurden. Sämtliche Patienten wurden initial ohne medikamentöse Provokation mit einem Kippwinkel von 70° im Mittel 30 Minuten untersucht, wobei sich die Dauer nach der Anamnese und Indikation richtete und meist zwischen 20 und 45 Minuten lag.

Bei etwa einem Viertel der Patienten wurde im ersten Leertest eine vasovagale Synkope oder Präsynkope ausgelöst. Von den induzierten Synkopen waren 56 % vom gemischten Typ, 14 % vom kardioinhibitorischen Typ und 30 % vom kardiodepressivem Typ. Knapp die Hälfte der Patienten, die negativ getestet wurden unterzogen sich einer erneuten Untersuchung unter Isoprenalinprovokation. Hierbei zeigten 16 % der Patienten ein positives Ergebnis. Für kurze Zeit führten wir die Provokationsuntersuchungen mit Nitroglycerin sublingual durch. Hierbei kam es allerdings zu einem

unverhältnismäßig hohem Anteil an Synkopen (50 %), so dass bei fehlenden Empfehlungen diese Methode bald wieder verlassen wurde.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer bis zum Eintreten eines Ereignisses lag bei 16 min, nach 45 min hatten 98,8 % der (Prä)Synkopen stattgefunden. In den Provokationstests war die Zeit auf 7,5 min verkürzt, nach 15 min waren 85,1 % der Ereignisse registriert.

Eine Geschlechtsspezifität konnte nicht ermittelt werden. Dahingegen zeigte sich der Faktor Alter als einflussgebend im Sinne eines signifikant erhöhten Auftretens von Ereignissen bei jüngeren Patienten.

Extremvarianten und Komplikationen traten bei insgesamt 5,1 % der Untersuchungen auf. Die Asystolie machte mit 50 % die häufigste beobachtete Extremvariante aus, in etwa der Hälfte der Fälle war eine Asystolie auch mit einer konvulsiven Komponente assoziiert. Es konnte keine Geschlechtsspezifität in bezug auf das Vorkommen einer Asystolie registriert werden, jedoch eine deutliche Altersabhängigkeit: Trat in der Gruppe der 21-30 Jährigen eine Synkope auf, so war diese in 48% mit einer Asystolie verbunden. Je älter die Patienten wurden, desto weniger Asystolien wurden registriert, die über 70 Jährigen zeigten keine asystolen Ereignisse mehr. Insgesamt war etwa jede fünfte Synkope mit einer Asystolie assoziiert. Die durchschnittliche Dauer der Asystolie lag bei 8,3 s, eine Terminierung mittels Wiederherstellung der horizontalen Lage sowie präkardialen Faustschlägen gelang in sämtlichen Fällen. Eine kardiopulmonale Reanimation war in keinem Fall von Nöten, bleibende Beeinträchtigungen wurden nicht festgestellt.

Etwa 17 % der Synkopen gingen mit einer konvulsiven Komponente einher. Auch hier waren vornehmlich Patienten unter 40 Jahren betroffen. So empfiehlt sich in der Praxis der Epilepsieabklärung die Differentialdiagnose „konvulsive Synkope“ in Erwägung zu ziehen und ggf. mit einer Kipptischuntersuchung nachzuweisen.

Weitere Komplikationen wie AV-Block, supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, hypertensive Entgleisungen oder Erbrechen traten jeweils in weniger als 1% der Fälle auf und konnten ebenfalls ohne bleibende Beeinträchtigungen therapiert werden.

Insgesamt kam es bei den von uns durchgeführten Kipptischuntersuchungen lediglich zu „minor complications“, so dass dieser Test, korrekt durchgeführt, in der Synkoperdiagnostik als sehr sicheres Untersuchungsmittel eingesetzt werden kann.

## 7 Anhang

Abbildung 13a: Kipptischprotokoll (Seite 1)

Ausgangswert \_\_\_\_\_ RR \_\_\_\_\_ HR \_\_\_\_\_

aufrichten 70° \_\_\_\_\_

nach 1 Min 70° \_\_\_\_\_

3 Min \_\_\_\_\_

5 Min \_\_\_\_\_

7 Min \_\_\_\_\_

9 Min \_\_\_\_\_

11 Min \_\_\_\_\_

13 Min \_\_\_\_\_

15 Min \_\_\_\_\_

17 Min \_\_\_\_\_

19 Min \_\_\_\_\_

21 Min \_\_\_\_\_

23 Min \_\_\_\_\_

25 Min \_\_\_\_\_

**Isoprenalin** 1 µg/min über \_\_\_\_\_ Min \_\_\_\_\_ HR \_\_\_\_\_

2 µg/min

3 µg/min

nach 1 Min 70° \_\_\_\_\_

3 Min \_\_\_\_\_

5 Min \_\_\_\_\_

7 Min \_\_\_\_\_

9 Min \_\_\_\_\_

11 Min \_\_\_\_\_

13 Min \_\_\_\_\_

15 Min \_\_\_\_\_

Abbildung 13b: Kipptischprotokoll (Seite 2)

Lfd. Nr.:

Name: m / w Station:  
Geb. Datum: Alter: ambulat / Dr.:  
Anschrift:  
Anzahl Synkopen: seit:  
Synkopen im Stehen O, im Sitzen O, Aura O, Sonstiges O :  
Asthma O. Dauermedikation:

---

**1. Tilt-Test ohne Medikamente**

Datum:

a) Leer: Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
b) Isoprenalin (Dosis): Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
Kardioinhibitorisch (HF-Abfall <20%) O; vasodepressiv (RRsyst <80) O; Mischtyp O  
Dysautonomie (prog. RR-Abfall, Synkope) O; POTS (überschieß. HF ohne Synkope) O;  
Psychogene o. zerebrovask. Synkope O; Asystolie: s.  
Symptome: Hitze O, Blässe O, Übelkeit O, Tachykardie O, Schwitzen O, Sonstiges:  
Symptombeginn - Synkope:

**2. Tilt-Test mit Medikament:**

Datum:

a) Leer: Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
b) Isoprenalin (Dosis): Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
Kardioinhibitorisch (HF-Abfall <20%) O; vasodepressiv (RRsyst <80) O; Mischtyp O  
Dysautonomie (prog. RR-Abfall, Synkope) O; POTS (überschieß. HF ohne Synkope) O;  
Psychogene o. zerebrovask. Synkope O; Asystolie: s.  
Symptome: Hitze O, Blässe O, Übelkeit O, Tachykardie O, Schwitzen O, Sonstiges:  
Symptombeginn - Synkope:

**3. Tilt-Test mit Medikament:**

Datum:

a) Leer: Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
b) Isoprenalin (Dosis): Synkope O / Präsynkope O nach .... min  
Kardioinhibitorisch (HF-Abfall <20%) O; vasodepressiv (RRsyst <80) O; Mischtyp O  
Dysautonomie (prog. RR-Abfall, Synkope) O; POTS (überschieß. HF ohne Synkope) O;  
Psychogene o. zerebrovask. Synkope O; Asystolie: s.  
Symptome: Hitze O, Blässe O, Übelkeit O, Tachykardie O, Schwitzen O, Sonstiges:  
Symptombeginn - Synkope:

Dauertherapie mit seit

Bemerkung:

## 8 Literaturverzeichnis

- Aerts A., Dendale P., Strobel G., Block P. (1997)  
Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope  
Am Heart J, 133, 504-507
- Aerts A.J.J., Dendale P. (2003)  
Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature  
PACE, 26, 1528-1537
- Almquist A., Goldenberg I.F., Milstein S., Chen M., Chen X., Hansen R., Gornick C.C., Benditt D.G. (1989)  
Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope  
N Engl J Med, 320, 346-351
- Ammirati F., Colivicchi F., Santini M. (2000)  
Diagnosing syncope in clinical practice – Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 Study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio)  
Eur Heart J, 21, 935-940
- Barón-Esquivias G., Pedrote A., Cayuela A., Valle J.I., Fernández J.M., Estepa M.J., Martínez-Morentin E., Navarro M., Burgos J. (2001)  
Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing  
Europace, 3, 136-140
- Barón-Esquivias G., Pedrote A., Cayuela A., Valle J.I., Fernández J.M., Arana E., Fernández M., Morales F., Burgos J., Martínez-Rubio A. (2002)  
Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test  
Eur Heart J, 23, 483-489
- Benditt D.G., Ferguson D.W., Grubb B.P., Kapoor W.N., Kugler J., Lerman B.B., Maloney J.D., Raviele A., Ross B., Sutton R., Wolk M.J., Wood D.L. (1996)  
Tilt table testing for assessing syncope. ACC expert consensus document.  
J Am Coll Cardiol, 28, 263-275
- Benditt D.G., Van Dijk J.G., Sutton R., Wieling W., Lin J.C., Sakaguchi S., Lu F. (2004)  
Syncope  
Curr Probl Cardiol, 29, 152-229

Berkowitz J.B., Auld D., Hulse E., Campell R.M. (1995)  
Tilt table evaluation for control pediatric patients: comparison with symptomatic patients  
Clin Cardiol, 18, 521-525

Blanc J., L'Her C., Touiza A., Garo B., L'Her B., Mansourati J. (2002)  
Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period  
Eur Heart J, 23, 815-820

Bloomfield D.M., Sheldon R., Grubb B.P., Calkins H., Sutton R. (1999 a)  
Putting it together: a new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders  
Am J Cardiol, 84, 1Q-2Q, 33Q-39Q

Bloomfield D., Maurer, M., Bigger J.T. (1999 b)  
Effects of age on outcome of tilt-table testing  
Am J Cardiol, 83, 1055-1058

Bräuninger S., Maas A., Nanke C., Stellwaag M., Uebis S., Lambertz H. (1996)  
Die Kipptischuntersuchung bei vasovagaler Synkope  
Dtsch med Wschr, 121, 971-977

Brignole M., Alboni P., Benditt D., Bergfeldt L., Blanc J.J., Block Thomson P.E., van Dijk J.G., Gitzpatrick A., Hohnloser S., Janousek J., Kapoor W., Kenny R.A., Kulakowski P., Moya A., Raviele A., Sutton R., Theodorakis G., Wieling W. (2001)  
Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope  
Eur Heart J, 22, 1256-1306

Brignole M., Alboni P., Benditt D., Bergfeldt L., Blanc J.J., Block Thomson P.E., van Dijk J.G., Gitzpatrick A., Hohnloser S., Janousek J., Kapoor W., Kenny R.A., Kulakowski P., Moya A., Raviele A., Sutton R., Theodorakis G., Wieling W. (2004)  
Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. Executive Summary  
Eur Heart J, 25, 2054-2072

Cohen M.B., Snow J.S., Grasso V., Lehnert S., Goldner B.G., Jadonath R.L., Cohen T.J. (1995)  
Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope  
Am Heart J, 130, 786-790

- Cohen T.J., Chengot T., Chengot M., Catania S., Quan W. (2002):  
A comparison of a single-stage isoproterenol tilt table test protocol with  
conventional two-staged tilt protocol in patients with syncope.  
J Invasive Cardiol., 14, 430-431
- Connolly S.J., Shelfon R., Roberts R.S., Gent M. (1999)  
The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of  
permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope.  
J Am Coll Cardiol., 33, 16-20
- Connolly S.J., Sheldon R., Thorpe K.E., Roberts R.S., Ellenbogen K.A., Wilkoff  
B.L., Morillo C., Gent M.; VPS II Investigators (2003)  
Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe  
vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized  
trial.  
JAMA, 289, 2224-2229
- Day S.C., Cook E.F., Funkenstein H., Goldman L. (1982)  
Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of  
consciousness  
Am J Med., 73, 15-23
- Decter B.M., Goldner B., Cohen T.J. (1994)  
Vasovagal syncope as a cause of motor vehicle accidents  
Am Heart J., 127, 1619-1621
- Deharo J.C., Peyre J.P., Chalvidan T., Thirion X., Valli M., Ritter P., Djiane P.  
(2000)  
Continuous monitoring of an endocardial index of myocardial contractility during  
head-up tilt test  
Am Heart J., 139, 1022-1030
- Delepine S., Prunier F., Leftheriotis G., Dupuis J., Vielle B., Geslin P., Victor J.  
(2002)  
Comparison between isoproterenol and nitroglycerin sensitized head-upright tilt  
in patients with unexplained syncope and negative or positive passive head-up  
tilt response  
Am J Cardiol, 90, 488-491
- De Marneffe M., Jacobs P., Haardt R., Englert M. (1986)  
Variations of normal sinus node function in relation to age: role of autonomic  
influence  
Eur Heart J, 7, 662-672

Dhala A., Natale A., Sra J., Deshpande S., Blanck Z., Jazayeri M.R., Akhtar M. (1995)

Relevance of asystole during head-up tilt testing

Am J Cardiol, 75, 251-254

Di Girolamo E., Di Iorio C., Leonzio L., Sabatini P., Ranalli G., Barsotti A. (1999)  
Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope.

J Am Coll Cardiol., 33, 1227-1230

Ector H., Reybrouck T., Heidbüchel H., Gewillig M., van de Werf F. (1998)

Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance

PACE, 21, 193-196

Ermis C., Samniah N., Sakaquchi S., Lurie K.G., Pham S., Lu F., Benditt D.G. (2004)

Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age

Am J Cardiol, 93, 225-227

Ferrario G., Nicoli J., Paci P., Ginni P. (1996)

Cardiac adaptation to training: Is it the key to understand the high incidence of positive tilt test in athletes? (Abstract)

Pacing and Electrophys, 19, 578

Fitchet A., Stirling M., Burnett G., Goode G.K., Garratt C.J., Fitzpatrick A.P. (2003)

Holter monitoring vs tilt testing in the investigation of suspected vasovagal syncope

PACE, 26, 1523-1527

Fitzpatrick A., Sutton R. (1989)

Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope

Lancet, 1, 658-660

Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P., Sutton R. (1991)

Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope

J Am Coll Cardiol, 17, 125-130

Fitzpatrick A.P., Lee R.J., Epstein L.M., Lesh M.D., Eisenberg S., Sheinmann M.M. (1996)

Effect of patient characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing at the additional yield of drug provocation

Heart, 76, 406-411

Folino A.F., Buja G.F., Martini B., Miorelli M., Nava A. (1992)  
Prolonged cardiac arrest and complete AV-block during upright tilt test in young patients with syncope of unknown origin – prognostic and therapeutic implications  
Eur Heart J, 13, 1416-1421

Graham L.A., Gray J.C., Kenny R.A. (2001)  
Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope  
Eur Heart J, 22, 497-503

Grubb B.P., Temesy-Armos P., Hahn H., Elliott L. (1991)  
Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin  
Am J Med., 90, 6-10

Grubb B.P., Temesy-Armos P., Moore J., Wolfe D., Hahn H., Elliot L. (1992)  
Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal Syndrome  
Am J Cardiol, 69, 904-908

Hohnloser S.H., Klingenheben T., van de Loo A., Hablawetz E., Bartsch S., Just H. (1993)  
Intraindividuelle Reproduzierbarkeit von Kipptischuntersuchungen zur Diagnostik vasovagaler Synkopen  
Z Kardiol, 82, 352-357

Hust M.H., Keim M., Momper R., Dickhuth H.-H. (1998)  
Syncope in young persons and athletes  
Int J Sports Med., 19, 4-5

Hust M.H., Heck K.F., Keim M.W. (1999)  
Kipptisch-Test zur Diagnostik vasovagaler Synkopen  
Dt Aerztebl., 96(22), A-1488-1492

Hust M.H., Dickhuth H.-H. (2003)  
Synkopen und Sport, 173-185  
In: Kindermann W., Dickhuth H.-H., Niess A., Röcker K., Urhausen A.: Sportkardiologie; 1. Aufl., Steinkopff, Darmstadt

Jungblut S., Frickmann H., Römer A., Gilfrich H.J. (2006)  
Stellenwert der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Schellong-Test bei orthostaseinduzierten Kreislaufdysregulationen/Synkopen.  
Med Klin., 101, 198-202

- Kapoor W., Snustad D., Peterson J., Wieland H.S., Cha R., Karpf M. (1986)  
Syncope in the elderly  
Am J Med, 80, 419-428
- Kapoor W., Peterson J., Wieland H.S., Karpf M. (1987)  
Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope  
Am J Med., 83, 700-708
- Kapoor W.N., Smith M.A., Miller N.L. (1994)  
Upright tilt testing in evaluating syncope: A comprehensive literature review  
Am J Med, 97, 78-88
- Kosinski D., Grubb B.P., Karas B.J., Frederick S. (2000)  
Exercise-induced neurocardiogenic syncope. Clinical data, pathophysiological aspects, and potential role of tilt table testing  
Europace, 2, 77-82
- Lacroix D., Kouakam, Klug D., Guédon-Moreau L., Vaksman G., Kacet S., Lekieffre J. (1997)  
Asystolic cardiac arrest during head-up tilt test: incidence and therapeutic implications  
PACE, 20, 2746-2754
- Lempert T. (1997)  
Synkopen – Phänomenologie und Differenzierung von epileptischen Anfällen  
Nervenarzt, 68, 620-624
- Leor J., Rotstein Z., Vered Z., Kaplinsky E., Truman S., Eldar M. (1994)  
Absence of tachycardia during tilt test predicts failure of  $\beta$ -blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope  
Am Heart J., 127, 1539-1543
- Lippman N., Stein K.M., Lermann B.B. (1994)  
Differential therapeutic responses of patients with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent vasodepressor syncope  
Am Heart J., 19, 402-408
- Lipsitz L.A., Marks E.R., Koestner J., Jonsson P.V., Wei J.Y. (1989)  
Reduced susceptibility to syncope during postural tilt in old age. Is beta-blockade protective?  
Arch Intern Med , 149, 2709-2712
- Mosqueda-Garcia R., Furlan R., Fernandez-Violante R. (1997)  
Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt  
J Clin Invest, 99, 2736-2744

Munir S., Al-Ani M., White M., Townsend J., Coor J. (1995)  
The effect of endurance training on cardiac vagal tone  
*Clin Aut Res*, 5, 99

Natale A., Akhtar M., Jazayeri M., Dhala A., Blanck Z., Deshpande S., Krebs A., Sra J.S. (1995)  
Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope  
*Circulation*, 92, 54-58

Natale A., Sra J., Akhtar M., Kusmirek L., Tomassoni G., Leonelli F., Newby K., Beheiry S., Pacifico A. (1998)  
Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients >60 years of age  
*Am J Cardiol*, 82, 1210-1213

Nava S., Mont L., Silva R.M., Rogel U., Osorio P., Bartholomay E., Berruezo A., Chueca E., Brugada J. (2004):  
Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a conventional test using isoproterenol  
*Pacing Clin Electrophysiol*, 27, 1085-1088

Nyman J., Krahn A., Land P., Criths S., Manda V. (1999)  
The costs of recurrent syncope of unknown origin in elderly patients  
*PACE*, 22, 1386-1394

Oh J.H., Kim J.S., Kwon H.C., Hong K.P., Park J.E., Seo J.D., Lee W. R. (2003)  
Predictors of positive head-up tilt test in patients with suspected neurocardiogenic syncope or presyncope  
*PACE*, 26, 593-598

Osswald S., Brooks R., O'Nunain S.S., Curwin J.H., Roelke M., Radvany P., Ruskin J.N., McGovern B.A. (1994)  
Asystole after exercise in healthy persons  
*Ann Int Med*, 120, 1008-1011

Passmann R., Horvath G., Thomas J., Kruse K., Shah A., Goldberger J., Kadish A. (2003)  
Clinical spectrum and prevalence of neurologic events provoked by tilt table testing  
*Arch Intern Med*, 163, 1945-1948

Raviele A., Gasparini G., Di Pede F., Menozzi C., Brignole M., Dinelli M., Alboni P., Piccolo E. (1994)

Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope

Am Heart J, 127, 103-111

Raviele A., Menozzi C., Brignole M., Gasparini G., Alboni P., Musso G., Lolli G., Oddone D., Dinelli M., Mureddu R. (1995)

Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope

Am J Cardiol, 76, 267-272

Raviele A., Giada F., Brignole M., Menozzi C., Marangoni E., Manzillo G.F., Alboni P. (2000)

Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope

Am J Cardiol, 85, 1194-1198

Rubin A.M., Rials S.J., Marinchak R.A., Kowey P.R. (1993)

The head-up tilt test and cardiovascular neurogenic syncope

Am Heart J, 125, 476-482

Sacknoff D.M., Gleim G.W., Stachenfeld N., Coplan N.L. (1994)

Effect of athletic training on heart rate variability

Am Heart J, 127, 1275-1278

Samoil D., Grubb B.P. (1992)

Vasovagal (neurally-mediated) syncope: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approach

Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol, 4, 234-241

Seidl K., Schuchert A., Tebbenjohanns J., Hartung W. (2005)

Kommentar zu den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Synkopen – der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 2001 und dem Update 2004

Z Kardiol, 94, 592-612

Sheldon R., Koshman M.L. (1995)

Can patients with neuromediated syncope safely drive motor vehicles?

Am J Cardiol, 75, 955-956

Shen W.K., Hammill S.C., Munger T.M., Stanton M.S., Packer D.L., Osborn M.J., Wood D.L., Bailey K.R., Low P.A., Gersh B.J. (1996)

Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope

J Am Coll Cardiol, 28, 146-154

Sutton R.M., Petersen M., Brignole M., Raviele A., Menozzi C., Giani P. (1992)  
Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope  
Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol, 2, 180-183

Sutton R., Brignole M., Menozzi C., Raviele A., Alboni P., Giani P., Moya A.  
(2000)  
Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive  
cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: A multicenter  
randomized study.  
Circulation, 102, 294-299

Vanderheyden M., Goethals M., Nellens P., Andries E., Brugada P. (1998)  
Different humoral responses during head-up tilt testing among patients with  
neurocardiogenic syncope.  
Am Heart J, 135, 67-73

Yamanouchi Y., Jaalouk S., Shehadeh A.A., Jaeger F., Goren H., Fouad-Tarazi  
F.M. (1996)  
Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal  
syncope: An echocardiographic study  
Am Heart J, 131, 73-80

Zaidi A., Clough P., Cooper P., Scheepers B., Fitzpatrick A.P. (2000)  
Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause  
J Am Coll Cardiol, 36:181-184

## 9 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen ganz herzlich bedanken, die diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein Dank gilt im Einzelnen:

- Herrn Dr. M. Hust für die hervorragende Betreuung. Seine Ideen und Anregungen waren eine außerordentlich wertvolle Hilfe. Sehr schätze ich die freundliche Atmosphäre unserer Zusammenarbeit.
- Herrn Professor Dr. R. Haasis für die Überlassung des Themas, seinen wissenschaftlichen Rat und Korrektur dieser Arbeit.
- Herrn Professor Dr. B. Braun für die Vermittlung des Themas.
- Herrn F. Heck, der mir mit seiner langjährigen Erfahrung in Kipptischuntersuchungen viel Unterstützung und Hilfsbereitschaft entgegenbrachte.
- Frau Dr. T. Herberts vom Institut für Medizinische Biometrie in Tübingen, die mich bei der Auswertung der Daten unterstützte und mir die Feinheiten der medizinischen Statistik vermittelte.
- Dem Team des Archivs des Klinikum am Steinenberg, Reutlingen.
- Frau Schmidt von der Medienabteilung des Klinikum am Steinenberg für die Anfertigung der Fotos und die Hilfe mit dem Einscannen des EKGs.
- Meinem Mann, Jörg Glag, der nie an dem Gelingen dieser Arbeit zweifelte.

# 10 Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name	Glag, geb. Mielke
Vorname	Silvia Brigitte
Geburtsdatum/-ort	20. August 1975, Burghausen (Obb.)
Familienstand	verheiratet

## Schulbildung

09/1981 - 07/1985	Grundschule in Burgkirchen
09/1985 - 05/1994	Aventinusgymnasium Burghausen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulbildung

### *Studium der Humanmedizin*

10/1994 - 10/1997	Universität Leipzig
10/1998 - 10/2001	Universität Leipzig
08/1997	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
24/10/2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### *Famulaturen und Auslandsaufenthalte*

10/1997	Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Lübeck in Eutin (Chirurgie)
11/1997 - 09/1998	Beurlaubung für Auslandsaufenthalte mit Famulaturen in Südafrika (Gynäkologie), Australien (Neurologie) und Indien (Allgemein- und Tropenmedizin)
02/1999	Dr. Teichmann / Leipzig – Praxisfamulatur (Pädiatrie)

### *Praktisches Jahr*

Chirurgie	Department of Surgery, Groote Schuur Hospital - University of Cape Town / Südafrika
Neurologie	Neurologische Universitätsklinik Leipzig
Innere Medizin/ Intensivmedizin	Medizinische Universitätsklinik Leipzig

## **Beruflicher Werdegang**

*Ärztin im Praktikum/Assistenzärztin*

Seit 01/2003

Abteilung für Innere Medizin im Klinikum am  
Steinberg Reutlingen, Lehrkrankenhaus der  
Universität Tübingen  
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. B. Braun

Silvia Glag, Oktober 2006