

**Aus der Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin
des städtischen Klinikums München-Bogenhausen**

Chefärztin: Prof. Dr. E. Hoffmann

**Verbesserung der Sensitivität des Schellongtests
in der Diagnostik orthostatischer Regulationsstörungen
durch Analysen von Herzraten- und Blutdruckvariabilität,
Barorezeptorsensitivität und Impedanzkardiografie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manuel Oberecker

aus Kaufbeuren

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Franz-Xaver Beck
Priv. Doz. Dr. Florian Krötz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. U. Dorwarth

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M.Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen

Prüfung: 30.6.2011

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Orthostatische Regulation	7
1.1.1	Physiologische orthostatische Reaktion	7
1.1.2	Pathologische orthostatische Reaktionsmuster	9
1.1.2.1	Posturales orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS)	9
1.1.2.1.1	Definition	9
1.1.2.1.2	Symptomatik	9
1.1.2.1.3	Epidemiologie	10
1.1.2.1.4	Pathophysiologie	10
1.1.2.1.5	Diagnostik	12
1.1.2.1.6	Therapie	12
1.1.2.2	Orthostatische Hypotension (OH)	12
1.1.2.2.1	Definition	12
1.1.2.2.2	Symptomatik	13
1.1.2.2.3	Epidemiologie	13
1.1.2.2.4	Pathophysiologie	13
1.1.2.2.5	Diagnostik	18
1.1.2.2.6	Therapie	18
1.1.2.3	Neurokardiogene Synkope (NKS)	20
1.1.2.3.1	Definition	20
1.1.2.3.2	Symptomatik	20
1.1.2.3.3	Epidemiologie	21
1.1.2.3.4	Pathophysiologie	21
1.1.2.3.5	Diagnostik	22
1.1.2.3.6	Therapie	23
1.2	Untersuchungsverfahren zur Identifizierung und Abgrenzung orthostatischer Dysregulationen	24
1.2.1	Schellongtest	24
1.2.1.1	Technische Voraussetzungen	24
1.2.1.2	Testprotokoll	25
1.2.1.3	Sensitivität und Spezifität des Schellongtests im Vergleich zum Goldstandard Kipptischuntersuchung	25
1.2.1.4	Vor- und Nachteile des Schellongtests	26
1.2.2	Kipptischuntersuchung (KTU)	26
1.2.2.1	Technische Voraussetzungen	26
1.2.2.2	Testprotokoll	27

1.2.2.3	Sensitivität und Spezifität der Kipptischuntersuchung	27
1.2.2.4	Vor- und Nachteile der Kipptischuntersuchung	27
1.3	Studienrelevante Messverfahren	28
1.3.1	Die kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung mittels „Vascular Unloading Technique“	28
1.3.2	Die Impedanzkardiographie (IKG)	29
1.3.3	Spektralanalyse der Herzratenvariabilität (HRV)	30
1.3.4	Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität (BDV)	32
1.3.5	Barorezeptorsensitivitätsanalyse (BRS)	34
2	ZIEL DER ARBEIT	35
3	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1	Patientenkollektiv	36
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	36
3.2	Der Task Force Monitor (TFM)	37
3.2.1	Messparameter des TFM	37
3.2.1.1	EKG-Parameter	37
3.2.1.2	Blutdruckparameter	38
3.2.1.3	Parameter aus der Impedanzkardiografie	38
3.2.1.4	Parameter aus der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität	41
3.2.1.5	Parameter aus der Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität	42
3.2.1.6	Parameter der Barorezeptorsensitivität (BRS)	43
3.3	Studienablauf	44
3.3.1	Protokoll der Schellonguntersuchung	45
3.3.2	Protokoll der Kipptischuntersuchung	46
3.3.3	Datenerfassung und Datenauswertung	47
3.3.3.1	Anamnestiche Daten	47
3.3.3.2	Diagnosen des Schellongtests und der Kipptischuntersuchung	47
3.3.3.3	Während des Schellongtests mittels TFM erfasste Parameter	47
3.4	Datenauswertung/Statistik	48

4	ERGEBNISSE	49
4.1	Patientenkollektiv	49
4.2	Diagnosen im Schellongtest	52
4.3	Diagnosen in der Kipptischuntersuchung	53
4.4	Sensitivität und Spezifität des konventionellen Schellongtestes	54
4.5	TFM-Messergebnisse im Schellongtest	55
4.5.1	Herzfrequenz	55
4.5.2	Blutdruck	57
4.5.3	Spektralanalyse der Herzratenvariabilität	59
4.5.4	Spektralanalyse der diastolischen Blutdruckvariabilität	61
4.5.5	Barorezeptorsensitivitätsanalyse	64
4.5.6	Totaler peripherer Widerstand	67
4.6	Entwicklung einer Detektionsmöglichkeit für die Neurokardiogene Synkope im Schellongtest	70
5	DISKUSSION	76
5.1	Validierung des TFM	76
5.2	Methoden	76
5.3	Patientenkollektiv	77
5.4	Sensitivität des Schellongtests	78
5.5	Ergebnisse der TFM-Messungen im Schellongtest	80
5.5.1	Herzfrequenz	80
5.5.2	Kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung	81
5.5.3	Spektralanalyse der Herzratenvariabilität (HRV)	81
5.5.4	Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität (BDV)	83
5.5.5	Barorezeptorsensitivität (BRS)	84
5.5.6	Totaler peripherer Widerstand (TPR)	85
5.5.7	Diskussion der berechneten Prädiktionsformel für das Vorliegen einer Neurokardiogenen Synkope im Schellongtest	86

6	ZUSAMMENFASSUNG	88
7	ANHANG	90
7.1	Literaturangaben	90
7.2	Abkürzungsverzeichnis	99

1 Einleitung

Die Synkopenabklärung ist für 3% aller Notaufnahmen und 1-6% aller Krankenhausaufenthalte verantwortlich. Sie verschlingt allein in den USA 750 Mio. US-Dollar jährlich [1]. In Deutschland gab es laut Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2003 108.524 stationäre Synkopenabklärungen. Eine Studie von Linzer et. al. [2, 3] geht davon aus, dass ca. 26% aller Synkopen durch orthostatische Probleme bedingt sind, was auf knapp 30.000 zu diagnostizierende orthostatisch bedingte Synkopen in Deutschland schließen lässt. Eine neuere Studie aus Spanien errechnete die durchschnittlichen Gesamtkosten einer Synkopenabklärung in der Kardiologie pro Patient auf 11.158 € [4].

Orthostatische Dysregulationen sind ein häufiger Grund für Synkopen, Schwindelanfälle und gefährliche Stürze. Drei Ausprägungen orthostatischer Regulationsstörungen sind das Posturale Orthostatische Tachykardie Syndrom (POTS), die Orthostatische Hypotension (OH) und die neurokardiogene Synkope (NKS).

Zur Identifizierung und Abgrenzung orthostatischer Dysregulationen dienen dem Untersucher als passiver Stehtest die Kipptisch-Untersuchung (KTU) sowie als aktiver orthostatischer Belastungstest der Schellongtest (ST). Die Kipptischuntersuchung ist als Goldstandard in der Diagnostik orthostatischer Dysregulationen eine sehr zeit- und kostenintensive Untersuchung. Der Schellong-Test ist eine einfache und preiswerte Untersuchung, hat jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität [5].

Es gibt mit der Impedanzkardiografie, den Spektralanalysen der Herzraten- und Blutdruckvariabilität, der Barorezeptorsensitivitätsanalyse und der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung eine Reihe von neuen Messmethoden zur Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems. Lassen sich damit Patienten mit orthostatischen Regulationsstörungen einfacher erkennen?

1.1 Orthostatische Regulation

Orthostase nennt man in Anlehnung an das griechische Wort ortho (= aufrecht) und stasis (= stehen) die aufrecht-stehende Haltung des Menschen. Als orthostatische Regulation werden die Mechanismen bezeichnet, die beim Menschen während und nach dem Übergang vom Liegen zum Stehen aktiv werden und den durch die Schwerkraft bedingten Blutumverteilungen im Körper entgegenwirken.

1.1.1 Physiologische orthostatische Reaktion

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen kommt es beim Menschen aufgrund der sich ändernden hydrostatischen Druckverhältnisse zu einer Verschiebung von ca. 600 ml Blut aus intrathorakalen Gefäßabschnitten mit der Schwerkraft in die Kapazitätsgefäße des Beckens und der Beine. Dieser Vorgang wird als venöses Pooling bezeichnet [6]. Zusätzlich kommt es bei längerem Stehen durch den erhöhten hydrostatischen Druck in den Kapillaren der unteren Körperhälfte zu einer Filtration eiweißfreier Flüssigkeit ins Interstitium, wodurch das Plasmavolumen beim gesunden Erwachsenen um 15-20% abnimmt [7]. Durch diese Umverteilungen nehmen der venöse Rückstrom zum Herzen, der zentrale Venendruck, das Schlagvolumen, der systolische Blutdruck und das Schlagvolumen des Herzens kurzfristig ab [8].

Barorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus sowie im Niederdrucksystem werden durch den Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks weniger erregt und leiten über die Hirnnerven XI (Nervus glossopharyngeus) und X (Nervus vagus) die Information über die Druckveränderungen zu den kreislaufsteuernden Neuronen in der Medulla oblongata weiter.

Die afferenten Impulse der Pressorezeptoren werden dabei im Nucl. Tractus solitarii auf Neurone umgeschaltet, die wiederum Interneurone in der kaudalen Medulla oblongata erregen. Diese Interneurone hemmen daraufhin die für die Sympathikusaktivierung verantwortlichen Neurone in der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata.

Zusätzlich erfolgt vom Nucl. tractus solitarii eine Weiterleitung der Pressorezeptoren-Impulsaktivität zu den im Nucl. ambiguus gelegenen präganglionären Neuronen des N.vagus [8].

Die Pressorezeptorenimpulse hemmen die sympathischen Neurone in der Medulla oblongata und aktivieren parasymphatische. Die arteriellen Barorezeptoren werden daher auch als Blutdruckzügler bezeichnet.

Sinkt nun während orthostatischer Belastung der Blutdruck kurzfristig ab, kommt es zu einer niedrigeren Impulsrate der Pressorezeptoren und damit konsekutiv zu einer vermehrten Aktivierung von sympathischen Neuronen und einer verminderten Aktivierung von parasympathischen Neuronen. Die erhöhte sympathische Aktivität hat an den Widerstandsgefäßen eine Vasokonstriktion zur Folge, die den totalen peripheren Widerstand erhöht und so dem mittleren arteriellen Blutdruckabfall entgegenwirkt. In den Kapazitätsgefäßen führt dies zu einer Abnahme des Blutvolumens.

Am Herzen führt der verstärkte Sympathikuseinfluss zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Das Herz kann aber den während der Orthostase auftretenden verminderten venösen Rückstrom zum Herzen nicht voll ausgleichen, so dass das HZV durch das verkleinerte Schlagvolumen trotz gesteigerter Herzfrequenz abfällt.

Die Gehirndurchblutung nimmt in Orthostase um 10-20% ab, obwohl der hydrostatisch bedingte Druckabfall durch den Autoregulationsmechanismus der zerebralen Gefäße weitgehend kompensiert werden könnte. Ursächlich für die Erhöhung des zerebralen Gefäßtonus ist die Abnahme des arteriellen P_{CO_2} durch Zunahme der Ventilation in Orthostase und die geringe, aber doch effektive sympathisch vermittelte Vasokonstriktion. Der Kollaps extrakranieller Venen trägt dabei ebenfalls zu einer Erhöhung des Strömungswiderstands bei [8].

Durch die Orthostase werden aber auch hormonelle Regulationskreise beeinflusst. Die verminderte Nierendurchblutung und die Sympathikusaktivierung erhöhen die Freisetzung von Renin aus den granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates. Dadurch kommt es über die Bildung von Angiotensin zur vermehrten Freisetzung von Aldosteron, das wiederum die tubuläre Resorption von Na^+ und Wasser sowie die Sekretion von H^+ und K^+ steigert und somit den Flüssigkeitsbestand des Körpers erhöht. Des Weiteren verstärkt Aldosteron die Erregbarkeit der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber konstriktorischen Reizen und unterstützt somit die blutdrucksteigernde Wirkung von Angiotensin II. Der ADH-Spiegel, der für eine verminderte Flüssigkeitsausscheidung durch die Niere sorgt, ist erst nach längerer Latenz erhöht [8].

Beim Gesunden hat sich nach ca. einer Minute das orthostatische Gleichgewicht eingestellt [9]. Dabei sollte beim gesunden Erwachsenen nach 10-minütiger Orthostase der diastolische Blutdruck um nicht mehr als 5 mmHg ansteigen, der systolische Blutdruck nimmt einen Wert innerhalb ± 5 mmHg des Ausgangswertes ein. Die Herzfrequenz zeigt Steigerungen um bis

zu 30% des Ausgangswertes im Liegen, das Schlagvolumen nimmt um bis zu 40 % ab [8]. Das Herzminutenvolumen nimmt um ca. 20 % ab, wohingegen der periphere Widerstand sich um ca. 25 % erhöht [6].

Die orthostatische Regulation des Menschen wird anhand zweier klinischer Tests untersucht. Der Schellongtest ermöglicht die Untersuchung der Orthostase-Reaktion unter Alltagsbedingungen. Er ist ein Stehversuch, der die so genannte aktive Orthostase des Menschen zur Messgrundlage macht. Die Kipptischuntersuchung stellt die Untersuchung der passiven Orthostase dar, da die Muskelpumpe zur Erhöhung des venösen Rückstroms zum Herzen nicht aktiviert werden kann. Deshalb ist der menschliche Organismus während der Kipptischuntersuchung einer im Vergleich zum freien Stand verstärkten orthostatischen Belastung ausgesetzt.

1.1.2 Pathologische orthostatische Reaktionsmuster

Im Folgenden werden die drei wesentlichen pathologischen Reaktionen des menschlichen Organismus auf orthostatische Belastung dargestellt: Das Posturale Orthostatische Tachykardie Syndrom, die orthostatische Hypotonie und die Neurokardiogene Synkope.

1.1.2.1 *Posturales orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS)*

1.1.2.1.1 Definition

Das Posturale orthostatische Tachykardie Syndrom (POTS) sollte unter folgenden Bedingungen diagnostiziert werden: Anstieg der Herzrate innerhalb von 10 Minuten nach dem Hinstellen auf ≥ 120 /Minute absolut oder Anstieg der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge/Minute. Der Blutdruck darf dabei um nicht mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch abfallen und es sollten Symptome orthostatischer Intoleranz bestehen [10].

1.1.2.1.2 Symptomatik

POTS-Patienten klagen über eine mehr oder minder stark ausgeprägte Unverträglichkeit gegenüber längerem Stehen. Sie berichten über ein zunehmendes Benommenheitsgefühl, Leere im Kopf, Standunsicherheit, Palpitationen, Übelkeit, Schwäche und das dringende Bedürfnis sich zu setzen oder hinzulegen. Viele Patienten beklagen Synkopen. Die Anamnese geht oft über viele Jahre [6].

Differentialdiagnostisch ist das Auftreten der Symptomatik in der Jugend, die Präsynkope/Synkope erst nach längerem Stehen, eine langsam progrediente orthostatische

Intoleranz und das Auftreten von Palpitationen bei orthostatischer Belastung [11] als richtungsweisend in der Literatur beschrieben worden.

1.1.2.1.3 Epidemiologie

Gesicherte Daten zur Prävalenz des POTS liegen nicht vor. Nach Schätzungen des Autonomic Dysfunction Centers in Nashville (USA) liegt sie bei ca. 0,2 %. Die meisten Patienten sind zwischen 15 und 50 Jahre alt; betroffen sind überwiegend Frauen [12].

1.1.2.1.4 Pathophysiologie

Die Veränderungen eines POTS-Patienten bei Orthostase im Vergleich zu einer Normalperson sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Orthostatische Veränderungen einzelner Kreislaufparameter nach autonomer Gegenregulation beim Gesunden und beim POTS-Patienten (nach Diehl, 2003 [6])

Kreislaufparameter	Normale Reaktion	POTS
Blutdruck systolisch (mmHg)	0-10 ↓	0-20 ↓
Blutdruck diastolisch (mmHg)	5-10 ↑	5-20 ↑
Herzfrequenz (Schläge/min)	10-20 ↑	≥ 30↑
Schlagvolumen (%)	35↓	40↓
Herzminutenvolumen (%)	20 ↓	10↓
Peripherer Widerstand (dyne)	25↑	10↑

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wird beim POTS-Patienten der arterielle Mitteldruck primär durch kardiale Aktivierung und nicht durch periphere Vasokonstriktion aufgebaut. Das kann entweder die Folge insuffizienter Vasokonstriktion, oder aber einer verstärkten kardialen Aktivierung sein.

Die Ätiologie des POTS ist heute noch nicht im Detail geklärt. Es existieren jedoch Hinweise, dass eine mangelhafte Vasokonstriktion die Ursache der Krankheit darstellt. Im Jahr 2000 konnten Jacob et al. [13] nachweisen, dass bei POTS-Patienten die Noradrenalinausschüttung zu den Arteriolen der Beine bei sympathischer Stimulation reduziert ist. Des Weiteren fanden sich Hinweise auf eine herabgesetzte Noradrenalin-Wiederaufnahme in die terminalen Nervenfasern der Beine. Eine genetische Determinante wurde von der gleichen Arbeitsgruppe im selben Jahr entdeckt [14]. In einer Familienstudie wurde der Einfluss einer Mutation in einem Gen für den Noradrenalin-Transporter auf Chromosom 10q untersucht. Dieses

Membranprotein ermöglicht normalerweise die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Präsynapse, wo es entweder in den Vesikeln gespeichert oder von der Monoaminoxidase abgebaut wird. Durch die fehlende Funktion des Transporters wird das Noradrenalin in die Blutbahn abgegeben und die präsynaptischen Speicher leeren sich. Die noradrenalinabhängige Vasokonstriktion wird durch das Fehlen des Transmitters in der Präsynapse deutlich herabgesetzt [14].

In einer Studie an Normalpersonen, die den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin (8 mg pro Tag) bekamen, traten Veränderungen einzelner Verlaufsparameter auf, die als typisch für POTS beschrieben wurden. Schroeder et al. [15] gelang es dadurch, den Einfluss der gestörten Noradrenalinwiederaufnahme für die Entstehung des POTS zu zeigen.

Etwa die Hälfte aller POTS-Patienten zeigt eine Hypovolämie mit Werten zwischen 77 und 89 % des normalen Blutvolumens [16]. Im Extremfall fehlt den Patienten also mehr als ein Liter Blut, obwohl es sich um nicht mit Diuretika therapierte Patienten handelt. Eine sehr hohe Korrelation zwischen der Plasma-Renin-Aktivität und dem Blutvolumen [16] sowie eine starke Korrelation des relativen Gesamtblutvolumens mit der Konzentration von Aldosteron wurde beobachtet. Diese Tatsachen lassen vermuten, dass die Hypovolämie durch eine renal verminderte Wasser- und Natriumretention vermittelt wird. Auch könnte eine sympathische Dysregulation auf Ebene der Nierenarterien ursächlich sein. Hypovolämie kommt vor allem in der Orthostasereaktion zum Tragen. Da in Orthostase durch die hydrostatischen Kräfte ca. 600 ml Blut [6] beinwärts verschoben werden und so den venösen Rückstrom zum Herzen verkleinern, können durch die zusätzlich vorherrschende Hypovolämie kritische Werte für das zentrale Blutvolumen erreicht werden, die eine massive Tachykardie über die Baroreflexaktivierung nach sich ziehen [6].

Diehl [6] geht davon aus, dass die POTS Patienten einen intakten Barorezeptorreflex aufweisen und beruft sich dabei auf eine Reihe von klinischen Untersuchungen zu diesem Thema [17-19]. Bei psychisch prädisponierten Patienten könnte jedoch die auftretende Tachykardie eine Hyperventilation auslösen, welche wiederum über den vasoaktiven CO₂-Partialdruck-Abfall [20] zu einer zerebralen Minderperfusion und damit zur orthostatischen Symptomatik führt.

Nach Jacob et. al [19] zeigen POTS-Patienten eine erhöhte Noradrenalin-Clearance im Stehen, eine fehlende Antwort auf den noradrenalinfreisetzenden Effekt von Tyramin und eine deutlich erhöhte Empfindlichkeit gegenüber adrenergen Agonisten.

Des Weiteren wurde in einer Studie von Steward et. al [21] ein erhöhtes venöses Pooling in die Beinvenen für POTS-Patienten beschrieben und von Brown et al. [22] eine erhöhte kapilläre Filtration bei diesen Patienten nachgewiesen. Bereits der Gesunde verliert durch Filtration nach drei Minuten im Stehen ca. 320 ml Plasmavolumen, nach zehn Minuten sind es schon ca. 670 ml [23]. Danach ist nur noch ein geringer Plasmavolumen-Abfall zu beobachten. Anders ist es beim POTS-Patienten: Er verliert gut doppelt soviel an Plasmavolumen [22, 24]. Die progressive Tachykardie könnte also Resultat des fortschreitend kleiner werdenden Plasmavolumens sein. Sowohl die resultierende Erniedrigung des zentralen Venendrucks durch Senkung der Vorlast als auch die Erhöhung des Sympathikotonus über die verminderten Barorezeptorimpulse bei erniedrigtem Blutdruck erhöhen die Herzfrequenz unter diesen Umständen stetig.

1.1.2.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des POTS erfolgt durch eine Kipptischuntersuchung oder einen Schellong-Test. Die Kipptischuntersuchung ist dabei praktisch immer diagnostisch zielführend [25]. Der Schellong-Test weist im Vergleich mit der Kipptischuntersuchung eine Spezifität von 100%, jedoch nur eine Sensitivität von 60,9 % auf [5].

1.1.2.1.6 Therapie

Behandlungsziel ist die Erhöhung des Blutvolumens auf normale Werte und die Verbesserung der peripheren Vasokonstriktion. Eine strenge Diät mit ausreichender Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr erzielt gute Ergebnisse [26], besonders wenn man den volumensteigernden Effekt noch durch die Gabe von Fludrocortison (0,1 bis 0,2 mg/Tag) unterstützt [6]. Eine Studie von Jacobs et. al [27] berichtet von einer Verbesserung der Tachykardie durch eine Unterstützung der peripheren Vasokonstriktion durch den α 1-Agonisten Midodrin. Üblicherweise wird die Gabe von Midodrin in 3 bis 4 Einzeldosen von jeweils 5 bis 10 mg empfohlen.

Ergebnisse von Studien über die in Artikeln vermutete Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Atemtraining und β -Blockern stehen noch aus.

1.1.2.2 *Orthostatische Hypotension (OH)*

1.1.2.2.1 Definition

Die Orthostatische Hypotension ist durch die American Autonomic Society und die American Academy of Neurology als ein Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg

oder den Abfall des diastolischen Blutdrucks um wenigstens 10 mmHg während dreiminütigem Stehen definiert [28].

1.1.2.2.2 Symptomatik

Mögliche Symptome einer orthostatischen Hypotension sind in Tabelle 2 zusammengefasst

Tabelle 2: Mögliche Symptome einer orthostatischen Hypotension (nach[11])

- Gefühl der Leere im Kopf
- Schwindel
- Verschwommensehen
- Schwäche
- Müdigkeit
- Denkbeeinträchtigung
- Schulter-„Kleiderbügel“-Schmerzen
- Übelkeit
- Herzklopfen
- Zittern
- Kopfschmerzen
- Halsschmerzen
- Mund- und Augentrockenheit

Als differentialdiagnostisch wegweisend für die Diagnose der Orthostatischen Hypotension (OH) sind zudem ein anhaltender, diffuser Schwindel rasch nach dem Hinstellen, eine postprandial zunehmende Symptomatik und das Vorliegen einer neurologischen oder internistischen Systemerkrankung [11] beschrieben worden.

1.1.2.2.3 Epidemiologie

Es liegen keine gesicherten epidemiologischen Daten zur Orthostatischen Hypotension vor. Dies mag auch daran liegen, dass sie Ausprägung sehr vieler Pathologien ist.

1.1.2.2.4 Pathophysiologie

Die Orthostatische Hypotension ist als ein Untersuchungsergebnis, nicht als Bezeichnung für eine Krankheit zu sehen, da ihr sehr viele verschiedene Krankheiten zugrunde liegen können. Einige Autoren unterteilen die Orthostatische Hypotension in primäre und sekundäre Formen [29]. Die primären Formen sind idiopathischer Natur und können akut oder chronisch auftreten. Die sekundären Formen sind mit anderen Krankheitsprozessen oder äußeren Begleitumständen assoziiert.

Primäre Formen orthostatischer Hypotension

Pure Autonomic Failure (PAF) beschreibt einen Zustand des generalisierten autonomen Versagens, welches mit Störungen des Gefäßtonus, der Blasenfunktion, der Darminnervation und der Sexualfunktion einhergeht [30]. Da beim autonomen Versagen auch die Regulation des peripheren Widerstands und weitere in die orthostatische Regulation eingebundene Mechanismen nicht mehr in der Lage sind, die physiologische Orthostasereaktion zu bewältigen, kommt es zur orthostatischen Hypotension.

Kommen zur PAF auch noch andere idiopathische neurologische Defizite hinzu, spricht man von einer Multisystematrophie. Dieser Zustand wurde zuerst von Shy und Draeger 1960 beschrieben und war lange Zeit unter dem Namen Shy-Draeger-Syndrom im medizinischen Sprachgebrauch [31].

Die autonomen Neuropathien treten gehäuft akut auf, z.B. nach viralen Infekten, Impfungen oder einer Schwangerschaft. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Beeinträchtigungen der sympathischen Funktion können dabei so stark sein, dass ein Aufsetzen aus dem Liegen nicht möglich ist, ohne ohnmächtig zu werden. Das Versagen der parasympathischen Aktivität verursacht einen trockenen Mund, trockene Augen und eine fehlerhafte Steuerung der Darm- und Blasenfunktion. Zusätzlich kann ein kompletter Verlust der Schweißsekretion vorliegen [32].

Sekundäre Formen orthostatischer Hypotension

Die sekundären Formen der orthostatischen Hypotension beinhalten eine Fülle von Krankheiten als Auslöser. Nicht in allen Fällen ist geklärt, wie es dabei zu einer autonomen Dysfunktion mit erniedrigtem Blutdruck im Stehen kommen kann. Der Alterungsprozess selbst scheint ein wesentlicher Auslösefaktor für orthostatische Hypotension zu sein [32]. Neuere Studien belegen auch einen Zusammenhang von Enzym-Abnormalitäten mit orthostatischer Dysfunktion. Als Beispiel sei hier der Dopamin-B-Hydroxylase-Mangel erwähnt, den Mathias et al. 1990 bei zwei miteinander verwandten OH-Patienten nachwies [33]. Auch ein Fehlen des Nerve Growth Factors, eine DOPA-Decarboxylase-Insuffizienz [32] und alle Krankheiten, die in das Gefüge der orthostatischen Regulation an irgendeinem Punkt eingreifen, können potentiell eine OH auslösen. So beschreibt Diehl 1999 [11] einige Störungen des Baroreflexes auf verschiedenen Ebenen, die zu einer OH führen können, wie die Deafferentierung der Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus, Störungen im Regelzentrum des Baroreflexes (medulläres Kreislaufzentrum), prä- oder postganglionäre

Läsionen des sympathischen efferenten Reflexschenkels, Störungen des Noradrenalin-Metabolismus und Alpha-Rezeptoren-Blockade.

Einige neurologische, kardiovaskuläre und medikamentös bedingte Ursachen der OH sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Abb. 1 zeigt einen möglichen Algorithmus, der die Evaluation der OH mit dem Ziel der Ursachenklärung und gezielter Therapieeinleitung erlaubt.

Tabelle 3: Auslösende Faktoren für eine Orthostatische Hypotension (nach [34])

Kardiovaskulär	Neurologisch	Medikamentös
<p data-bbox="188 452 571 486">Pumpversagen des Herzens</p> <ul data-bbox="236 524 507 748" style="list-style-type: none"> • Aortenstenose • Bradyarrhythmie • Myokardinfarkt • Myokarditis • Perikarditis • Tachyarrhythmia <p data-bbox="188 837 526 927">Reduziertes intravasales Volumen</p> <ul data-bbox="236 965 526 1267" style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Verbrennungen • Dehydration • Diabetes insipidus • Diarrhoe • Hämorrhagie • Starke Belastung • Erbrechen <p data-bbox="188 1357 411 1391">Venöses Pooling</p> <ul data-bbox="236 1429 558 1877" style="list-style-type: none"> • Alkoholkonsum • Fieber • Hitze • Postprandiale Dilatation der Zwerchfellnahen Kapazitätsgefäße • Starke Belastung mit Dilatation der Skelettgefäße • Verlängertes Stehen • Sepsis 	<p data-bbox="603 452 785 486">Rückenmark</p> <ul data-bbox="651 524 890 669" style="list-style-type: none"> • Syringomyelie • Tabes dorsalis • Tumoren • <p data-bbox="603 685 951 719">Peripheres Nervensystem</p> <ul data-bbox="651 757 973 1283" style="list-style-type: none"> • HIV/AIDS • Alkoholinduzierte Polyneuropathie • Amyloidose • Diabetes mellitus • Dopamin-Beta-Hydroxylase-Mangel • Guillain-Barré-Syndrom • Paraneoplastisches Syndrom • Nierenversagen • Vitamin B12 oder Folsäure- Mangel <p data-bbox="603 1373 1002 1406">Andere neurogene Ätiologien</p> <ul data-bbox="651 1444 1008 2009" style="list-style-type: none"> • Hirnstammläsionen • Hirntumoren • Carotissinus-hypersensibilität • Störungen der intrazerebellären Blutgefäße • Dysautonmien • Multiple Sklerose • Multisystematrophie • Neurokardiogene Synkope • Morbus Parkinson • Pure Autonomic Failure • Syringobulbie 	<ul data-bbox="1088 452 1391 1214" style="list-style-type: none"> • Alphablocker • Betablocker • Antihypertensiva • Bromocriptin • Diuretika • Insulin • MAO Inhibitoren • Marihuana • Tranquilizer • Narkotika • Sedativa • Nitrate • Phenothiazine • Sildenafil (Viagra) • Sympatholytica • Sympathomimetika • Trizyklische Antidepressiva • Vasodilatoren • Vincristin

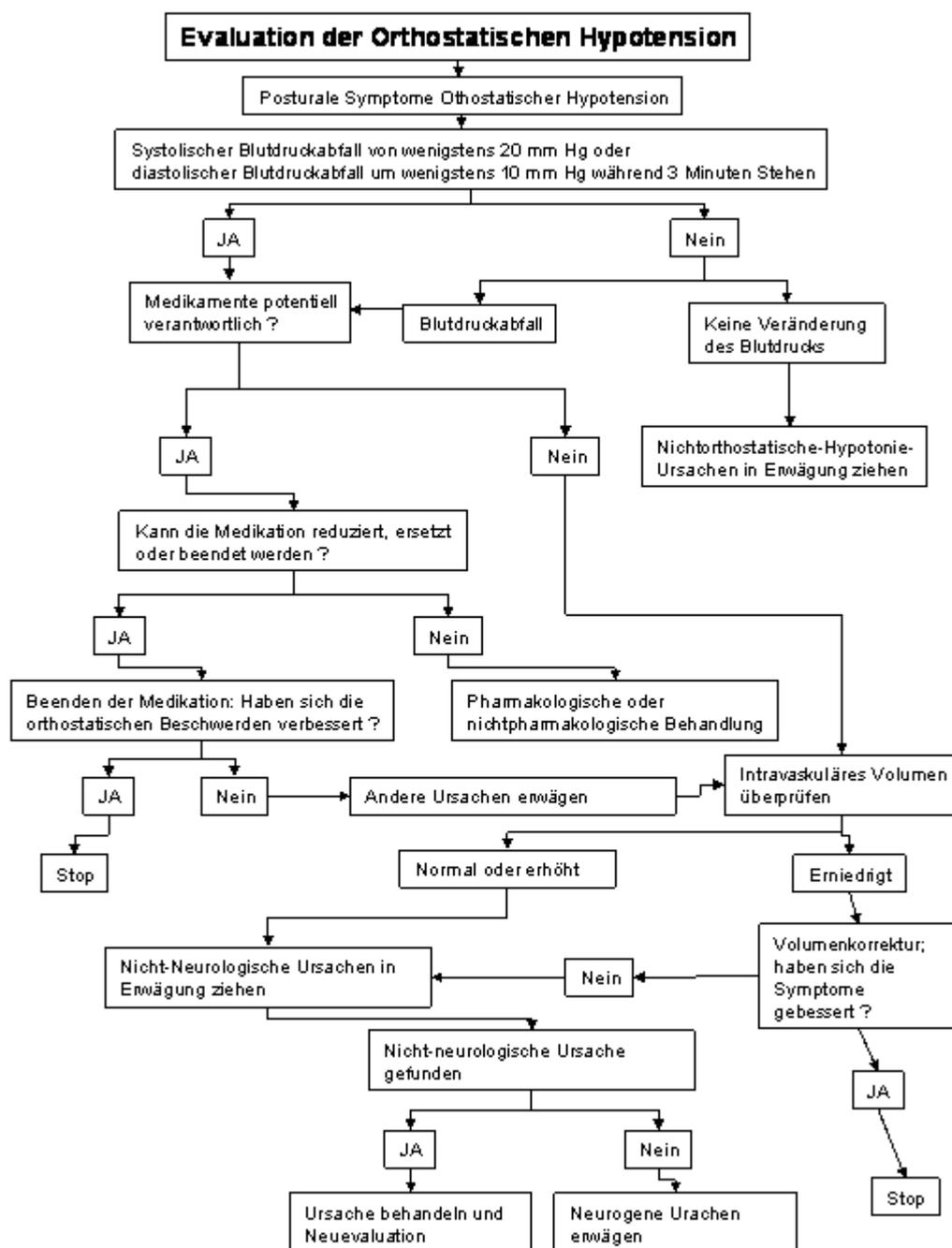


Abbildung 1: Algorithmus zur Evaluation einer Orthostatischen Hypotension (nach [34])

1.1.2.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik einer Orthostatischen Hypotension erfolgt durch eine Kipptischuntersuchung oder einen Schellongtest.

1.1.2.2.6 Therapie

Der erste Schritt in der Therapie der OH besteht in der Identifikation und anschließender Korrektur aller potentiell auslösenden Faktoren. Medikamenteneffekte, Anämie, Hypovolämie und einige andere Auslöser sind allesamt reversibel. Wenn kein auslösender Faktor identifiziert werden kann, sollte die Therapie auf eine Reduktion der Symptome hinzielen.

Sehr wichtig ist die Patientenschulung. Der Patient und sein näheres Umfeld sollten über die Krankheit und über nützliche Therapien aufgeklärt werden. Grosse Hitze und Dehydration sollte vermieden, die Flüssigkeits- und Salzaufnahme gesteigert werden. Auf Alkohol sollte wegen seiner vasodilatatorischen und diuretischen Wirkung verzichtet werden. Große Mahlzeiten sollten wegen einer Erhöhung des Blutvolumens in den Mesenterialgefäßen auf mehrere kleine, proteinreiche Mahlzeiten verteilt eingenommen werden [35].

Der Patient und seine Familie sollten sich darüber im Klaren sein, dass die OH meist chronisch ist und die Behandlung oft eher palliativ als kurativ ist. Eine psychologische Betreuung kann hier helfen, die Krankheitslast zu lindern.

Überkreuzen der Beine oder das Gegeneinanderdrücken der Unterschenkel sowie ein wiederholter Zehenstand aktivieren die Skelettmuskelpumpe und können eventuell den Druck erhöhen. Dies ist vor allem dann sehr hilfreich, wenn gerade keine Möglichkeit zum Sitzen oder Liegen gegeben ist [36].

Resistenztraining zur Stärkung der Skelettmuskelpumpe kann sehr hilfreich sein. Auch kann ein Kipptraining die Symptomatik abschwächen [37].

Eine Website, die sich Patienten unbedingt ansehen sollten, ist www.ndrf.org, die Internetpräsenz der National Dysautonomic Research Foundation. Hier werden allerlei Informationen zum Thema OH dargeboten. Wie bei vielen chronischen Erkrankungen hilft des Weiteren eine positive Lebenseinstellung [38].

Tabelle 4: Therapie der Orthostatischen Hypotension (nach Grubb [32])

<i>Therapie</i>	<i>Methode oder Dosis</i>	<i>Nebenwirkungen, Probleme</i>
Aufkippen des Betts	45 Grad Aufkippen des Betts des Patienten, oftmals wird ein Fußbrett benötigt	Hypotension, Herausrutschen aus dem Bett, Beinkrämpfe
Elastische Unterstützungshose	Benötigt wenigstens 30-40 mmHg Druck an den Knöcheln, funktioniert am besten, wenn hüfthoch geschnitten	Unbequem, heiß, schwer anzuziehen
Diät	Flüssigkeitsaufnahme von 2 bis 2,5 l am Tag, Natriumaufnahme von wenigstens 150-250 mEq am Tag	Hypertension in aufrechter Haltung, peripheres Ödem.
Übungen	Aerobic-Übungen sind dem venösen Rückstrom dienlich. Wassergymnastik teilweise hilfreich.	Könnte bei zu starker Beanspruchung den Blutdruck senken
Fludrocortison	Mit 0,1 bis 0,2 mg/Tag beginnen, 1,0 mg/Tag nicht überschreiten	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, peripheres Ödem, Gewichtszunahme, kongestives Herzversagen
Methylphenidat	5-10 mg 3 x täglich mit den Mahlzeiten, letzte Dosis vor 18 Uhr	Agitation, Tremor, Insomnie, aufrechte Hypertension
Midodrin	2,5-10 mg alle 2-4 Stunden.	Übelkeit, Hypertension in aufrechter Haltung
Clonidin	0,1-0,3 mg p.o. 2 x tägl.	Mundtrockenheit, Bradykardie, Hypertension
Yohimbin	8 mg 2-3x täglich p.o.	Diarrhoe, Angstzustände, Nervosität
Ephedrinsulfat	12,5-25 mg p.o 2x täglich	Tachykardie, Tremor, Hypertension in aufrechter Körperhaltung
Fluoxetin	10-20 mg/ Tag, benötigt 4-6 Wochen Therapie	Übelkeit, Anorexie, Diarrhoe

Venlafaxin	75 mg / Tag	Übelkeit, Anorexie, Hypertension
Erythropoetin	8000 IU s.c einmal pro Woche	Benötigt Injektion, erhöht Hämatokrit
Pindolol	2,5-5,0 mg p.o. 2-3 x täglich	Hypotension, Bradykardie, kongestives Herzversagen
Desmopressin	Analogon von Vasopressin, als Nasenspray oder Tabletten, 0,2 mg p.o.	Hyponatriämie
Octreotid	25 µg 2x täglich, 100-200µg 3x täglich maximal	Schwindel, abdominelle Schmerzen, Muskelkrämpfe, Hypertension

1.1.2.3 Neurokardiogene Synkope (NKS)

1.1.2.3.1 Definition

Plötzlich einsetzender Blutdruckabfall um \geq systolisch 50 mmHg nach längerer Standzeit ohne kompensatorische Tachykardie [11], die mit einer Präsynkope oder Synkope einhergeht. Synkope wird dabei definiert als transienter, selbstlimitierender Verlust des Bewusstseins, der meist zu einem Sturz führt [39]. Hinweise auf hereditäre Komponenten liegen vor [40].

1.1.2.3.2 Symptomatik

Es entwickeln sich nach längerer Standzeit Symptome der Präsynkope, d.h. Schwindel, Leichtigkeitsgefühl im Kopf, Ohrensausen, Schwarzwerden vor den Augen, Bewusstseinsverlust und Hitzewallungen. Diese können rasch in eine komplette Synkope mit vollständigem Bewusstseinsverlust münden [11]. Tonisch-klonische Muskelentäuerungen kommen in ca. 40 % der Patienten während des synkopalen Ereignisses vor [41, 42]. Die Dauer eines synkopalen Bewusstseinsverlustes wurde an einem gesunden Testpersonenkollektiv mittels Videometrie, Orthostase, Valsalva und Hyperventilation bestimmt. Sie betrug im Mittel 12,1 Sekunden. Myoklonien traten dabei bei 90 % der Testpersonen auf [43, 44]. Eine Aura, d.h. ein Bewusstsein über die baldige Synkope, ist ebenfalls bei der NKS häufig vorhanden.

Anamnestisch treten Synkopen nach längerem Stehen an engen oder warmen Plätzen gehäuft auf. Oft sind unangenehme Reize, Übelkeit und Erbrechen assoziiert. Das Fehlen einer länger als fünf Minuten dauernden postsynkopalen Verwirrtheit ist ebenfalls auffällig [39, 44, 45].

Zudem scheint das Auftreten des ersten synkopalen Ereignisses vor dem 35ten Lebensjahr sowie ein Hitzegefühl unmittelbar vor dem Ereignis ein positiver, das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung ein negativer Prädiktor für das Vorliegen einer NKS zu sein [44].

1.1.2.3.3 Epidemiologie

Es liegen keine epidemiologischen Daten zur NKS vor.

1.1.2.3.4 Pathophysiologie

Die derzeit häufigste zitierte Auffassung zur Ätiologie der NKS ist die sogenannte ventrikuläre Theorie. Beim Aufstehen kommt es zu einem venösen Pooling in die untere Körperhälfte und der venöse Rückstrom zum Herzen nimmt ab. Dies führt zu einer Aktivierung des Sympathikus über die in Kapitel 1.1.1 dargestellten Strukturen. Es erfolgt also eine Herzfrequenzsteigerung und eine erhöhte Kontraktilität der Herzkammern. Diese erhöhte Kontraktilität bei gleichzeitig unterfüllter Kammer führt zu einer im Vergleich zum Normalzustand gesteigerten Aktivierung von Mechanorezeptoren besonders in der Hinterwand des linken Ventrikels. Diese leiten über langsam leitende C-Fasern des Tractus solitarius die Signale zum Nucleus solitarius im Hirnstamm. Dort wird durch die vermehrten Signale eine Hypertension vorgetäuscht [9, 46]. Dadurch kommt es zu einem abrupten Sympathikusentzug und gleichzeitiger Erhöhung des Vagotonus mit Blutdruckabfall und Bradykardie. Bedingt durch eine Minderdurchblutung des Gehirns ist eine Synkope die Folge [47-49].

Verschiedene Studien haben allerdings diese Theorie in jüngster Zeit in Frage gestellt. So blieb die Sympathikusinhibierung auch nach Denervierung des Herzens im Tierversuch aktiv [50]. Des Weiteren fanden sich auch bei herztransplantierten Menschen neurokardiogene Synkopen [51].

Eine weitere Theorie zur Pathogenese der NKS beschrieben Suzuki et. al. 2006. Sie wiesen eine Verminderung des Cardiac Chaos der Herzratenvariabilität bei Orthostase in Patienten mit einer NKS nach [52]. Dies lässt eine Verminderung der Reaktionsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems als pathophysiologischen Mechanismus vermuten.

Andere Theorien, wie die Baroreflex-Dysfunktions-Theorie, die Theorie des reduzierten Blutvolumens und neurohumorale Theorien konnten bisher nicht eindeutig in Studien belegt werden.

Vielmehr geht man heute davon aus, dass der Neurokardiogenen Synkope als Symptomenkomplex im Sinne einer gemeinsamen klinischen Endstrecke verschiedene Pathologien zugrunde liegen [47].

1.1.2.3.5 Diagnostik

Die Diagnose erfolgt mittels einer Kipptischuntersuchung oder eines Schellong-Tests [53].

1.1.2.3.6 Therapie

In Tabelle 5 sind die Therapieoptionen bei NKS dargestellt.

Tabelle 5: Therapieoptionen bei NKS nach [53]

<u>Massnahme</u>	<u>Durchführung/Dosierung</u>	<u>Probleme, Nebenwirkungen</u>
<i>Lebensstil-Änderungen</i>		
Flüssigkeitsaufnahme erhöhen	Ca. 2 Liter/Tag	Wenig Compliance, evtl. Polyurie
Salzaufnahme	120 mmol/Tag	Ödeme
Physische Manöver	Beine überkreuzen, isometrische Armkontraktion	Erst bei Prodromi durchführbar
Orthostase-Training	10-30 min Stehen / Tag, mit durchgestreckten Beinen, Füße etwas von einer Wand entfernt, an der sich der Patient anlehnen soll.	Schlechte Compliance
<i>Medikamente</i>		
Midodrin ¹	2,5 - 10 mg 3 x täglich	Übelkeit, Pruritus, Hypertension
Fludrocortison	0,1 bis 0,2 mg täglich	Kopfschmerzen, Hypokaliämie, Blutungen
Betablocker ¹	z.B Metoprolol 50 mg 2 x täglich	Bradykardie, Präsynkope, Schwindel
Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren ¹	Paroxetin 20 mg täglich oder Eszitalopram 10 mg täglich	Nausea, Diarrhoe, Insomnie, Agitation
Permanenter Herzschrittmacher ²	DDD Modus	Invasiv, teuer. Infektionen, Blutungen, Thrombose

¹Diese Behandlung wurde in mindestens einer randomisierten klinischen Studie als effektiv beschrieben. Bei Betablockern haben einige klinische Studien jedoch keinen Benefit ergeben. Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren haben laut Theodorakis [54] einen ähnlich guten Effekt wie Betablocker.

²kontrollierte randomisierte Studien haben keinen Hinweis auf Benefit erbracht.

Eine gute Therapieoption ist laut Abe et al. [55] und auch Kiney et al. [56] das Orthostasetraining, welches jedem Patienten angeraten werden sollte. Zudem scheint das Orthostasetraining die Funktion der Barorezeptoren zu verbessern und NKS vorzubeugen [57]. Keinen positiven Effekt dieses Trainings beschreibt allerdings eine Studie von Gurevitz [58].

Auch andere physikalische Manöver wie das Übereinanderkreuzen der Beine scheinen effektiv zu sein [36, 59, 60].

Die medikamentöse Therapie der NKS ist umstritten. Fluoxetin scheint ähnlich gut zu wirken wie die gängigen Betablocker [54, 61]. Zu den anderen in der Tabelle aufgeführten Medikamenten gibt es bisher kaum Veröffentlichungen. Daten zu Langzeit-Effekten liegen ebenfalls nicht vor.

Eine neue Therapieoption der NKS ist die Katheterablation vagaler Ganglien am Herzen. Durch den hierbei abgeschwächten vagalen Input können neurokardiogene Synkopen als auch vagal bedingte Pausen behandelt werden [62, 63]. In den vorliegenden zwei Studien konnten sehr gute Ergebnisse erzielt werden, allerdings wurden bisher erst weniger als zehn Patienten mit NKS behandelt und Langzeitergebnisse fehlen.

1.2 Untersuchungsverfahren zur Identifizierung und Abgrenzung orthostatischer Dysregulationen

Zur Abklärung orthostatischer Regulationsstörungen stehen heute zwei Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Sie unterscheiden sich erheblich in Durchführung und diagnostischer Güte und sollen im folgenden Kapitel näher erläutert werden.

1.2.1 Schellongtest

Der Test zur Identifizierung orthostatischer Dysfunktion wurde nach dem deutschen Internisten Fritz Schellong (1891-1953) benannt.

1.2.1.1 Technische Voraussetzungen

In einem angenehm temperierten Raum benötigt man eine normale, in jeder Arztpraxis vorhandene Untersuchungsliege und genügend freie Fläche davor, um den Patienten aufrecht und entspannt stehen zu lassen. Eine Blutdruckmanschette, ein Stethoskop sowie eine Uhr werden zur Blutdruck- und Herzfrequenzbestimmung eingesetzt. Alternativ kann letztere auch

über ein Pulsoxymeter und der Blutdruck über moderne, nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessgeräte erhoben werden. Der Patient sollte 3-4 Stunden vor der Untersuchung nüchtern sein. Obwohl Zwischenfälle in der Literatur als extrem selten beschrieben werden, sollte reanimationsbereites ärztliches Personal in der Nähe sein. Wichtig ist, dass der Patient wirklich ruhig steht und so die Aktivierung der Muskelpumpe möglichst klein gehalten wird.

1.2.1.2 Testprotokoll

Ein Patient legt sich für 10 Minuten entspannt auf eine Liege und richtet sich dann rasch auf, um für 10 Minuten entspannt aufrecht neben der Liege zu stehen. Während des Procederes werden im Abstand von je einer Minute Blutdruck und Herzfrequenz bestimmt.

Endpunkt der Untersuchung ist das Eintreten einer Präsynkope oder gar einer Synkope.

Mit dem Schellongtest zu stellende Diagnosen und deren Diagnosekriterien sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Mögliche Diagnosen und Diagnosekriterien mittels Schellongtest

Diagnose	Diagnosekriterien
POTS	Anstieg der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge/min oder Anstieg auf ≥ 120 Schläge/min absolut während 10 min. Stehphase. Dabei darf der Blutdruck um nicht mehr als 20 mmHg systolisch und 10 mmHg diastolisch abfallen.
NKS	Synkope oder Präsynkope, Abfall des RR_{sys} um ≥ 50 mmHg.
OH	Abfall des Blutdruckes um mehr als 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch während 3 Minuten aufrechten Stehens.

1.2.1.3 Sensitivität und Spezifität des Schellongtests im Vergleich zum Goldstandard Kipptischuntersuchung

Sensitivität und Spezifität des gewöhnlichen Schellongtests im Vergleich zur Kipptischuntersuchung wurden von Winker et. al [5] an 67 Patienten untersucht und ergaben für die Diagnose der POTS eine Sensitivität von 61% bei einer Spezifität von 100% und für die NKS eine Sensitivität von 31% und eine Spezifität von 100%. Die Ergebnisse für die OH konnten nicht bewertet werden, da lediglich zwei Patienten in der Kipptischuntersuchung eine OH aufwiesen. Diese wurden aber auch beide im Schellongtest identifiziert.

1.2.1.4 Vor- und Nachteile des Schellongtests

Der Nachteil des Schellongtests ist seine niedrige Sensitivität. Dies liegt zum einen daran, dass der Patient im Unterschied zur Kipptischuntersuchung selten zur Synkope als Endpunkt der Untersuchung gelangt, sondern sich bereits in der präsynkopalen Phase hinsetzen wird, um nicht zu fallen. Zum anderen lässt sich ein eventuelles Aktivieren der Muskelpumpe seitens des Patienten zur Verhinderung des Auftretens von orthostatischen Symptomen kaum verhindern, was die Sensitivität stark abschwächt. Des Weiteren sind die Messungen mit der Methode nach Riva Rocci gerade in der präsynkopalen Phase des Patienten sehr ungenau, da der Messende entweder damit beschäftigt ist, dem Patienten beim Hinsetzen zu helfen, oder aber eine Messung durch den präsynkopalen Zustand des Patienten erschwert wird.

Die Vorteile des Schellongtests sind der geringe Personalaufwand, die schnelle Durchführbarkeit und die damit verbundenen extrem geringen Kosten.

Weiterhin stellt der Schellongtest eine lebenschte Situation für den Patienten dar, eben genau die Situation, die der Patient auch während der Verrichtung seiner normalen Alltagstätigkeiten durchlebt.

1.2.2 Kipptischuntersuchung (KTU)

1.2.2.1 Technische Voraussetzungen

Die Untersuchung findet in einer angenehm temperierten, ruhigen Umgebung statt. Der Patient soll 4-5 Stunden vor Untersuchung nüchtern sein. Dabei sollte allerdings kein Flüssigkeitsmangel eintreten, da dies das Ergebnis verfälschen kann. Wenn auch Zwischenfälle extrem selten sind, muss die Möglichkeit zur raschen Reanimation (Defibrillator, Medikamente) gegeben und das durchführende Personal entsprechend geschult sein.

Der Kipptisch muss eine Fußplatte besitzen und einen Angulierungswinkel von 85° zulassen, wobei der Übergang von der waagerechten in die aufrechte Position und zurück rasch und kontinuierlich möglich sein sollte. Hierzu eignet sich am besten ein motorbetriebener Kipptisch. Außerdem muss der Patient mittels Gurten fixiert werden, um ihn vor sturzbedingten Verletzungen bei Auftreten einer Synkope zu schützen.

Während der gesamten Untersuchung wird eine Frequenz- und Rhythmusüberwachung mittels eines kontinuierlichen EKGs mit drei simultanen Ableitungen durchgeführt. Zudem wird der Blutdruck kontinuierlich überwacht, entweder intraarteriell oder nichtinvasiv.

1.2.2.2 Testprotokoll

Der Patient wird auf den Kipptisch gelagert, EKG und Blutdruckmessgerät angeschlossen. Es erfolgen Ruhemessungen für 10 Minuten im Liegen.

Nun erfolgt das Aufkippen des Kipptisches auf 85 Grad. Die Dauer der Stehphase beträgt 45 Minuten. Ist nach 30 Minuten keine pathologische Reaktion eingetreten, wird der Tisch in die Waagerechte zurückgekippt.

Im Falle eines pathologischen Reaktionsmusters im Sinne einer Präsynkope oder Synkope wird der Tisch sofort zurückgesetzt.

Nach dem Zurücksetzen des Tisches in die Waagerechte erfolgen weitere Ruhemessungen über 5 Minuten.

1.2.2.3 Sensitivität und Spezifität der Kipptischuntersuchung

Die Sensitivität der Kipptischuntersuchung mit Auslösung von Präsynkopen oder Synkopen liegt je nach Patientenkollektiv und Auswahl des Testverfahrens zwischen 32 und 85 % [64], die Spezifität bei 85 bis 92 Prozent, die Reproduzierbarkeit liegt bei 65-85% [64]. Die Sensitivität wird durch medikamentöse Provokation mit Katecholaminen auf Kosten einer etwas geringeren Spezifität erhöht [64]. Jedoch konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei 13% einer Population ohne Synkopenergebnis in der Vergangenheit eine NKS während der Kipptischuntersuchung ausgelöst werden kann [65].

1.2.2.4 Vor- und Nachteile der Kipptischuntersuchung

Die Nachteile der Kipptischuntersuchung sind ein enormer Personalaufwand und die relativ lange Dauer mit den daraus resultierenden hohen Kosten. Alles in allem dauert eine Untersuchung über eine Stunde.

Zudem ist bei Anschaffung eines Kipptisches mit einem Elektromotor zum Aufrichten des Patienten mit derzeit etwa 15.000 Euro Kosten zu rechnen.

Die Vorteile sind die hohe Sensitivität und Spezifität, weswegen die Kipptischuntersuchung derzeit auch der Goldstandard in der Diagnostik orthostatischer Regulationsstörungen ist.

1.3 Studienrelevante Messverfahren

1.3.1 Die kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung mittels „Vascular Unloading Technique“

Die nichtinvasive Messung des kontinuierlichen Blutdruckes kann mithilfe der „vascular unloading technique“ [66] erfasst werden und wurde erstmals vom tschechischen Wissenschaftler Jan Penaz 1973 in Dresden bei einem Kongress vorgestellt.

Die Messmethode beruht auf der Tatsache, dass intra- und extravasaler Druck gleich sind, wenn das Volumen einer Arterie in ihrem nicht druckbelasteten Ausgangs-Durchmesser fixiert wird. Somit lässt sich der extraarterielle Druck als Maßeinheit für den intraarteriellen Druck verwenden.

Zur Bestimmung des Fingervolumens unter der Messeinheit wird der Finger von einer Lichtquelle durchleuchtet und die den Finger durchdringende Lichtintensität nach Durchstrahlung gemessen. Anhand dieser Messung lässt sich nach diversen Computerberechnungen das Gefäßvolumen des Fingers unter der Messeinheit berechnen und wird als nicht druckbelasteter Fixwert in die Berechnung aufgenommen.

Das durch die Durchleuchtung gefundene Gefäßvolumen des Fingers wird nun durch Kompression desselben mit einer aufblasbaren Manschette konstant gehalten und über den erbrachten Druck der Manschette lässt sich zu jeder Zeit der extravasale Druck bestimmen, der aufgewendet werden muss, um das Gefäßvolumen konstant zu halten. Da unter den gegebenen Umständen der extravasale dem intravasalen arteriellen Blutdruck entspricht, kann man den aufgewendeten Druck als Druckänderung des intravasalen Druckes ansehen. Die Manschette arbeitet dabei kontinuierlich, so dass der Blutdruck jederzeit zu bestimmen ist und auf Druckveränderungen sofort reagiert [67-72].

Zur Absolutwert-Korrektur der mit dieser Technik erfassten Werte kann man zusätzlich eine oszillometrische Blutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette am Oberarm durchführen, die die kontinuierliche Messung korrigiert, indem sie sie an den oszillometrisch erfassten Absolutwert angleicht.

1.3.2 Die Impedanzkardiographie (IKG)

Die im Körper vorhandenen unterschiedlichen Gewebe haben bei Anlegen eines hochfrequenten Wechselstromfeldes unterschiedliche elektrische Widerstände. Diese Widerstände werden als Impedanz bezeichnet. Die Impedanzkardiographie beruht demzufolge auf folgenden verschiedenen Widerstandsverhältnissen im Thorax: Blut besitzt eine wesentlich geringere Impedanz als Muskel-, Binde- oder Fettgewebe. Das Herz selbst hat - trotz des in ihm vorhandenen Blutes und des gut durchbluteten Myokards - aufgrund des Epikards eine relativ hohe elektrische Impedanz [8, 73-75]. Legt man nun ein physiologisch unbedenkliches hochfrequentes Wechselstromfeld an den Thorax an, lässt sich nach Anwendung des Ohmschen Gesetzes ein Impedanzsignal ableiten, welches sich digital verstärkt gut darstellen lässt. Zur Aufnahme des Impedanzkardiogramms mittels des medizinischen Gerätes Task Force Monitor (TFM) wurden neue, speziell entwickelte Elektroden hergestellt, die je zwei Elektroden mit fixem Abstand beinhalten. So wird eine dieser Elektroden am rückseitigen Hals des Patienten, zwei weitere auf Höhe des Xyphoids angebracht. Das Wechselstromfeld wird als Konstantstrom von $400\mu\text{A}$ und einer Frequenz von 40 kHz über die äußeren Elektroden eingebracht und die elektrische Spannung an den inneren Elektroden abgegriffen.

Während der Systole pumpt so zum Beispiel der linke Ventrikel Blut in die Aorta und in ihre großen Äste. Dies führt zu einer Abnahme der Impedanz im Thorax, da sich ja erheblich mehr widerstandsarmes Blut im Messbereich befindet.

Durch die Betrachtung der aufgezeichneten Impedanzkurve können unter Beachtung von Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, systolische Zeitintervalle und verschiedene andere Parameter zur Beschreibung der Herzfunktion bestimmt werden.

Unterschiedliche Beschaffenheiten des zu untersuchenden Patienten können die Messgenauigkeit der Impedanzkardiografie allerdings erheblich beeinflussen [76]. Eine gute Korrelation der Messwerte mit den Ergebnissen der Thermodilutionsmethode wurde für die IKG beschrieben [77].

1.3.3 Spektralanalyse der Herzratenvariabilität (HRV)

Der sich verändernde Abstand zwischen zwei Herzschlägen wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet. Die Herzrate wird dabei durch vagale und sympathische Einflüsse und durch die Schrittmacherfunktion des Herzens moduliert [78, 79].

Erste Beobachtungen zum Phänomen der HRV reichen über 1700 Jahre zurück in das 3. Jahrhundert nach Christus. Damals analysierte der chinesische Arzt Wang Shuhe in seinen Schriften „Mai Ching (The Knowledge of Pulse Diagnosis)“ verschiedene Puls-Typen und beschrieb ihre klinische Bedeutung. Eine seiner überlieferten Feststellungen erinnert frappierend an das Phänomen der HRV:

"Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben."

Offenbar hatte der chinesische Gelehrte erkannt, dass ein variabler Herzschlag Zeichen von Gesundheit ist, und dass eine sogenannte Pulsstarre eine schlechte Prognose darstellt.

In der neueren medizinischen Forschung erlangte die HRV Beachtung, nachdem Kleiger 1987 [80] eine herabgesetzte HRV als starken unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit nach Myokardinfarkt in einer Risikoratefizierungsstudie nachwies.

Zunächst beschränkte sich die Analyse der HRV auf die zeitliche Varianz der Abfolge von Herzschlägen, gemessen an den RR-Abständen im EKG. Heute benutzt man des Weiteren eine Untersuchung der HRV im Frequenzbereich. Dieser gibt Informationen über die Periodenlänge von HF-Schwankungen. Ausgangspunkt hierbei ist die Zeitreihe der R-Zacken-Intervalle aus dem EKG. Über die Betrachtung der Frequenz erreicht man die Spektralanalyse der HRV, wie sie Akselrod 1981 eingeführt hatte [81]. Die Herzfrequenz wird hierbei in Teilschwingungen zerlegt und im Falle des TFM mit Hilfe des Algorithmus der Autoregressiven Parameter in ein Leistungsspektrum unterschiedlicher Frequenzen umgewandelt [82-84]. Dieses gibt genau den Anteil der jeweiligen Frequenzen an der Gesamtheit der Schwingungen wieder. Die unterschiedlichen Frequenzbereiche lassen sich dabei den unterschiedlichen kardialen Frequenzmodulatoren zuweisen [78, 79, 81, 84-86], die in Tabelle 7 zusammengefasst sind.

Tabelle 7: Frequenzen der HRV-Spektralanalyse und deren Bedeutung

Bezeichnung	Frequenzbereich	Periodendauer	Beschreibung
High Frequency (HF)	0,15-0,40 Hz	4 sec	Die HF-Power korreliert mit dem Vagotonus und quantifiziert die vagale Aktivität. Einfluss haben u.a das Atemzugvolumen, Atmungsfrequenz, Herzfrequenz und das Alter
Low Frequency	0,04-0,15 Hz	10-20 sec	LF-Schwankungen werden neurogen sympathisch vermittelt und unterliegen über den Baroreflex auch einem vagalen Einfluss
Very Low Frequency (VLF)	0,003-0,05 Hz	30-120 sec	Humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (Katecholamine, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse

1.3.4 Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität (BDV)

Der Blutdruck schwankt um einen mittleren Wert. Diese Schwankungen lassen sich in Schwankungen dreier Ordnungen einteilen.

Schwankungen erster Ordnung sind die durch Systole und Diastole hervorgerufenen Druckänderungen. Schwankungen zweiter Ordnung sind die in Abhängigkeit der Atmung entstehenden Druckänderungen. Die Atmung hat einen großen Einfluss auf den systolischen Druck; den diastolischen lässt sie aber relativ unbeeinflusst [87].

Schwankungen dritter Ordnung sind die Schwankungen um ca. 0,1 Hz und noch niedrigere Frequenzen. Mayer fand Blutdruckschwankungen, deren Frequenzen niedriger waren als die der Atmung. Diese sogenannten „Mayer-Wellen“ haben eine Periodik von ca. 10-20 Sekunden (0,1 Hz) und werden durch Änderungen des peripheren Gefäßtonus hervorgerufen. Die Regulation in diesem Frequenzbereich unterliegt der Baroreflexkontrolle und humoralen Einflüssen. Der Sympathikus vermittelt einen Teil dieser Fluktuationen. Zusätzlich sind noch sehr niedrige Frequenzen der Blutdruckänderungen bekannt, deren Frequenz bei $<0,04$ Hz liegt. Sie spiegeln vermutlich die Interaktion verschiedener Kontrollmechanismen wider, z.B. des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, der endothelialen Funktion und der Thermoregulation [85, 87-91].

Ähnlich der HRV lassen sich auch die Schwankungen des Blutdruckes berechnen und darstellen. Hierbei ist der Ausgangspunkt die Differenz zweier aufeinander folgender Blutdruckwerte einer kontinuierlich aufgezeichneten Blutdruckkurve. Die Berechnung der Spektralanalyse des BDV im TFM erfolgt analog der Berechnung der Spektralanalyse des HRV mit Hilfe eines autoadaptiven regressiven Modells [82-84].

Tabelle 8: Frequenzbereiche der Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität

Bezeichnung	Frequenzbereich	Periodendauer	Beschreibung
High Frequency (HF)	0,15-0,40 Hz	4 sec	Der HF Gipfel ist im Bereich der Atmungsfrequenz lokalisiert. Als Ursache werden mechanische Auswirkungen der Atmung auf den Blutdruck vermutet. Anders als bei der HRV hat der Parasympathikus vermutlich keinen Einfluss
Low Frequency (LF)	0,04-0,15 Hz	10-20 sec	LF-Schwankungen spiegeln die Mayer-Wellen wider. Sympathikus vermittelt einen Teil dieser Fluktuationen. LF Power unterliegt der Regulation durch Baroreflex und humorale Einflüsse. Der Parasympathikus hat wahrscheinlich keinen Einfluss
Very Low Frequency (VLF)	0,003-0,05 Hz	30-120 sec	Die Oszillationen geben den Einfluss verschiedener Mechanismen wieder, z.B das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, der endothelialen Funktion und der Thermoregulation.

1.3.5 Barorezeptorsensitivitätsanalyse (BRS)

Die BRS beschreibt die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz. Wie schon in Kapitel 1.1.1 beschrieben, bewirken diese Proportional-Differential-Fühler je nach Kreislaufelage eine Aktivierung des Sympathikus oder des Parasympathikus und sind so wesentlich an der Modulation des Kreislaufs beteiligt. Ihre Funktion wird quantitativ als das Verhältnis der Veränderung des RRI zur Veränderung des Blutdrucks in ms/mmHg angegeben [92-94].

Die BRS lässt sich mittels verschiedener Verfahren untersuchen. Dabei kann der arterielle Blutdruck experimentell, z.B durch Applikation von Angiotensin II oder Phenylephrin, oder physiologisch durch z.B den Einsatz der Carotissinus-Massage, dem Valsalva-Manöver oder durch eine Kipptisch-Untersuchung verändert werden.

Der TFM erfasst die BRS anhand der Sequenz-Methode [95]. Hierbei werden steigende und fallende Sequenzen unterschieden. Eine steigende Sequenz liegt vor, wenn bei steigendem Blutdruck ein sich verlängerndes RRI-Intervall vorliegt, d.h das Herz reagiert auf steigende Drücke mit einem langsamen Rhythmus. Eine fallende Sequenz liegt vor, wenn bei abnehmendem Druck eine Verkürzung des RRI-Abstandes eintritt. Die Grenzwerte für die Erfassung einer Sequenz liegen bei 1 mmHg für den Blutdruck und bei 4 ms für das RRI.

2 Ziel der Arbeit

In vorliegender Arbeit sollte die Sensitivität und Spezifität des Schellongtests im Vergleich zum Goldstandard Kipptischuntersuchung in der Diagnostik orthostatischer Regulationsstörungen untersucht werden.

Weiterhin war Ziel der vorliegenden Studie herauszufinden, ob sich Patienten mit orthostatischen Regulationsstörungen in aktiver Orthostase in Parametern der Herzraten- und Blutdruckvariabilitätsanalyse, der Barorezeptorsensitivitätsanalyse und der Impedanzkardiografie von gesunden Kontrollen unterscheiden und ob durch die Nutzung dieser Messmethoden eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität des Schellongtests erreicht werden kann.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie einbezogen wurden im Zeitraum Februar 2006 - Dezember 2006 Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllten:

- Indikation zur Kipptischuntersuchung nach den gültigen Leitlinien [39]
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung einer invasiven Kipptischuntersuchung
- Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme
- Alter des Studienteilnehmers >18 Jahre

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen folgende Kriterien vorlagen:

- Unfähigkeit, frei zu stehen.
- Höhergradige Aortenstenose
- Herzinsuffizienz \geq NYHA III.

Alle Patienten mussten alle Einschlusskriterien erfüllen und durften kein Ausschlusskriterium zeigen.

Allen Studienteilnehmern wurde vor der Durchführung der Untersuchungen ein ausführlicher Fragebogen zu vorliegenden Erkrankungen und zur Anamnese synkopaler Ereignisse vorgelegt.

Erfragt wurden unter anderem:

1. Demografische Daten: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe
2. Kardiovaskuläre und neurologische Anamnese
3. Anamnese bezüglich stattgehabter Synkopen wie Anzahl, Beginn, Situation, Auslöser, Tageszeit der Ereignisse
4. Familienanamnese
5. Medikamenten- und Genussmitteleinnahme
6. Durchgeführte Voruntersuchungen zur Synkopenabklärung und deren Ergebnis

3.2 Der Task Force Monitor (TFM)

Der Task Force Monitor (TFM) der Firma CNSystems (Graz, Österreich) ist ein seit 2001 im Handel erhältliches Gerät zur Aufzeichnung verschiedener hämodynamischer und kardialer Parameter. Es beinhaltet ein 6-Kanal-EKG, eine kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung mittels „vascular-unloading-technique“ und eine Erfassung der Impedanzkardiographie. Die Daten werden kontinuierlich mit jedem Herzschlag aufgezeichnet, was als beat-to-beat Monitoring bezeichnet wird. Die Ausgabe der Daten erfolgt auf einem handelsüblichen PC und ist benutzerfreundlich grafisch aufbereitet. So können Langzeit- und Kurzzeittrends aller Parameter als auch 3-D-Animationen betrachtet werden. Über ein Computerprogramm werden aus den erhobenen Daten des EKGs und der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung Parameter der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckvariabilität und der Barorezeptorsensitivität errechnet. Die Messmethoden wurden bereits in Kapitel 1 erläutert. Die erfassten und die errechneten Parameter werden im Folgenden beschrieben.

3.2.1 Messparameter des TFM

3.2.1.1 EKG-Parameter

Aus dem 6-Kanal-EKG des TFM wurden nachfolgend erläuterte Parameter erhoben.

Das RR-Intervall beschreibt das Zeitintervall zwischen zwei R-Zacken im EKG. Der TFM kombiniert dabei mehrere Detektionsalgorithmen für die Erkennung des QRS Komplexes [96, 97]. Das RRI wird in ms angegeben. Für die Berechnung gilt:

$$\text{RRI} = t_{\text{QRS } i+1} - t_{\text{QRS } i} \text{ (ms)}$$

Die Herzrate, angegeben in bpm= beats per minute, ist die Anzahl der Herschläge pro Minute. Die HR wird aus dem EKG abgeleitet. Die Algorithmen für die Berechnung wurden mehrfach veröffentlicht [96, 97]. Für die HR ergibt sich:

$$\text{HR} = 60 \cdot 1000 / \text{RRI} \text{ (bpm)}$$

3.2.1.2 Blutdruckparameter

Diese Parameter werden in mmHg angegeben und aus der Druckkurve des kontinuierlichen Blutdruckmessgerätes abgelesen. Die Absolutwerte werden automatisch an die Absolutwerte des oszillometrischen Gerätes angepasst.

$$\text{Systolischer Blutdruck(SBP)} = \max (p(t)) \text{ (mmHg)}$$

$$\text{Diastolischer Blutdruck (DBP)} = \min (p(t)) \text{ (mmHg)}$$

Der Mittlere Arterielle Blutdruck (MABP) wird wie folgt bestimmt:

$$MABP = \frac{1}{QRS_{i+1} - QRS_i} \int_{QRS_i}^{QRS_{i+1}} p(t) \cdot dt$$

3.2.1.3 Parameter aus der Impedanzkardiografie

Z_0 steht für die Impedanz des Thorax und wird aus dem IKG Signal wie folgt abgeleitet:

$$Z_0 = \frac{1}{QRS_{i+1} - QRS_i} \int_{QRS_i}^{QRS_{i+1}} Z_o(t) \cdot dt$$

Left Ventricular Ejection Time (LVET) (ms) beschreibt die Zeit, die zwischen dem Öffnen und dem Schliessen der Aortenklappe vergeht. Sie wird aus dem IKG abgeleitet. Der Schluss der Aortenklappe wird im IKG Punkt X, das Öffnen der Klappe als B-Punkt bezeichnet. Nach Wang [73] ergibt sich dafür folgende Formel:

$$LVET = t_{Xi} - t_{Bi}$$

Pre Ejection Period (PEP)(ms) ist die Zeit zwischen R-Zacke aus dem EKG und dem Öffnen der Aortenklappe aus dem IKG:

$$PEP = t_{Bi} - t_{QRSi}$$

Das Schlagvolumen (SV) ist die Menge Blut in ml, die der linke Ventrikel während einer Auswurfphase in die Aorta pumpt. Sie wird nach der Formel von Kubicek [98] aus dem IKG Signal errechnet.

$$SV = -\rho \frac{l^2}{Z_0^2} \cdot C_i \cdot LVET$$

Hierbei entspricht ρ dem speziellen Widerstand des Blutes, l dem Abstand der inneren Elektroden, Z_0 der Grundimpedanz des Thorax und C_i der grössten negativen Änderungsgeschwindigkeit der thorakalen Impedanz.

Der Schlagindex (SI) (ml/m^2) ist das Schlagvolumen normiert auf die Body Surface Area (BSA) des Patienten.

$$\text{SI} = \text{SV}/\text{BSA}$$

Die BSA berechnet sich dabei als: $\text{BSA} (\text{m}^2) = \text{Wurzel aus } (\text{Gewicht in kg} \times \text{Grösse in cm})/3600$.

Der Cardiac Output (CO) (l/min) beschreibt die gesamte Fördermenge des linken Ventrikels binnen einer Minute und errechnet sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz.

$$\text{CO} = \text{SV} * \text{HR}$$

Im Cardiac Index (CI) wird der CO auf die BSA normiert und in ($\text{l}/\text{min} * \text{m}^2$) angegeben:

$$\text{CI} = \text{CO}/\text{BSA}$$

Als Totaler Peripherer Widerstand (TPR) wird der Widerstand der kleinen und großen Gefäße im Körperkreislauf bezeichnet, gegen den der linke Ventrikel Blut pumpt. Der zentrale Venendruck (CVP) ist hierbei beim TFM standardmäßig auf den Wert 3 mmHg voreingestellt. Der TPR wird in der Einheit $\text{dyn} * \text{s} * \text{cm}^{-5}$ angegeben.

$$\text{TPR} = (\text{MABP} - \text{CVP})/\text{CO}$$

Der Index des Totalen Peripheren Widerstandes (TPRI) entspricht dem auf die BSA des Patienten normierten TPR und errechnet sich wie folgt:

$$\text{TPRI} = (\text{MABP} - \text{CVP})/\text{CI}$$

Der thorakale Flüssigkeitsgehalt (TFC) wird über das IKG abgeleitet und gibt Aufschluss über den gesamten Flüssigkeitsgehalt im Thorax. Er wird angegeben in $1/\text{kOhm}$ und ergibt sich wie folgt:

$$\text{TFC} = (1/Z_0) * 100$$

Der Kontraktilitätsindex (IC) steht für den maximalen Blutfluss während der Auswurfphase des linken Ventrikels und ergibt sich wie folgt:

$$IC = ((dZ/dt)/Z_0) * 1000$$

Die zweite Ableitung des Impedanzsignals gibt Aufschluss über die maximale Beschleunigung des Impedanzsignals zwischen dem Öffnen der Aortenklappe und dZ/dt_{max} . Sie wird als Maximaler Accelerations Index (ACI) bezeichnet:

$$ACI = ((d^2Z/dt^2_{max})/Z_0) * 100$$

Der Heather Index (HI) ($1/s^2$) repräsentiert die positive Inotropie des Herzens und errechnet sich wie folgt aus dem IKG:

$$HI = (dZ/dt_{max})/Z_0 * (t_{dZ_{max}} - t_{QRS})$$

Der Left Ventricular Work Index (LVWI) ($kg/m/m^2$) stellt die vom linken Ventrikel geleistete Arbeit pro Herzschlag dar. Sie ist bezogen auf die BSA. Der pulmonal-arterielle Verschlussdruck (PAOP) liegt normalerweise zwischen 7 und 12 mmHg. In der TFM-Software wurde er auf 7 mmHg genormt. Die LVWI errechnet sich dann wie folgt:

$$LVWI = const * (MABP - PAOP) * CI$$

Der Enddiastolische Index beschreibt die Vorlast normiert auf die Körperoberfläche des Patienten und wird aus dem Impedanzsignal der Enddiastole abgeleitet

$$EDI = \text{Impedanzsignal der Enddiastole} / BSA \text{ (ml/m}^2\text{)}$$

3.2.1.4 Parameter aus der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität

Die TFM-Software gibt für jeden Herzschlag einige wichtige Parameter aus der Spektralanalyse der HRV aus. Die Spektralanalyse der HRV und die Bedeutung der einzelnen Spektralbanden und Messparameter wurde bereits in Kapitel 1.3 erläutert. In der Studie wurden folgende Parameter analysiert:

- Normalisierte „Low Frequency“-Komponente aus HRV (LFnu-RRI) in %
- Normalisierte „High Frequency“ Komponente aus HRV (HFnu-RRI) in %
- „Very Low Frequency“ Komponente aus HRV (VLF-RRI) in ms^2
- „Low Frequency“-Komponente aus HRV (LF-RRI) in ms^2
- „High Frequency“ Komponente aus HRV in ms^2
- „Power Spectral Density“ aus HRV in ms^2
- „LF/HF- Ratio“ (Verhältnis LF zu HF-Bande der HRV) aus HRV
- „LF-dBP/HF-RRI“ (Verhältnis LF-Bande aus diastolischer Blutdruckvariabilitätsanalyse zu HF-Bande aus HRV) aus HRV und BDV

3.2.1.5 Parameter aus der Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität

Folgende Parameter der Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität des diastolischen (dBDV) und systolischen (sBDV) Blutdruckes wurden in der Studie erfasst. Sie werden beat-to-beat für jeden Herzschlag berechnet. Eine Beschreibung der BDV und deren Parameter erfolgte in Kapitel 1.3.

- Normalisierte „Low Frequency“-Komponente aus dBDV (LFnu-dBP) in %
- Normalisierte „High Frequency“ Komponente aus dBDV (HFnu-dBP) in %
- „Very Low Frequency“ Komponente aus dBDV (VLF-dBP) in mmHg^2
- „Low Frequency“-Komponente aus dBDV (LF-dBP) in mmHg^2
- „High Frequency“ Komponente aus dBDV (HF-dBP) in mmHg^2
- “Power Spectral Density” aus dBDV (PSD-dBP) in mmHg^2
- “LF/HF- Ratio“ aus BDV (LF/HF-dBP)
- „LF-dBP/HF-RRI“ aus HRV und BDV (LF/HF)
- Normalisierte „Low Frequency“-Komponente aus sBDV (LFnu-sBP)in%
- Normalisierte „High Frequency“ Komponente aus sBDV (HFnu-sBP)in%
- „Very Low Frequency“ Komponente aus sBDV (VLF-sBP) in mmHg^2
- „Low Frequency“-Komponente aus sBDV (LF-sBP) in mmHg^2
- „High Frequency“ Komponente aus sBDV (HF-sBP) in mmHg^2
- “Power Spectral Density” aus sBDV (PSD-sBP) in mmHg^2
- “LF/HF- Ratio“ aus sBDV (LF/HF-sBP)
- „LF-dBP/HF-RRI“ aus HRV und BDV (LF/HF)

3.2.1.6 Parameter der Barorezeptorsensitivität (BRS)

Alle nachfolgend gelisteten vom TFM erfassten Parameter der BRS-Analyse werden von der TFM-Software jeweils dreifach für Lag 0, 1 und 2 bestimmt. Wie bereits in Kapitel 1.3.3 beschrieben, werden die Änderungen der HF nach Detektion einer Blutdruckveränderung von mindestens 1 mmHg für den gleichen Herzschlag (Lag0), den folgenden (Lag1) und den zweiten Herzschlag (Lag 2) nach der Detektion der RR-Änderung berechnet.

- Ramp Count: Anzahl der Rampen (1mmHg) des systolischen Blutdruckes. Zu beachten ist, dass nicht jede Rampe in eine BRS-Sequenz mündet. Angegeben in (Anzahl/Messzeitraum)
- Event Count: Anzahl der detektierten Barorezeptor-Sequenzen, gleichzeitige Rampen in sBP und RRI in (Anzahl/Messzeitraum)
- Slope Min: Niedrigster detektierter Slope aus RRI/sBP einer Messphase in ms/mmHg
- Slope Max: Höchster detektierter Slope aus RRI/sBP einer Messphase in ms/mmHg
- Slope Mean: Mittlerer Slope aller detektierten Barorezeptorsequenzen einer Messphase in ms/mmHg
- Slope SD: Standardabweichung aller Slopes der Barorezeptorsequenzen einer Messphase
- „Barorezeptor Effectiveness Index“ (BEI): gibt das Verhältnis der detektierten Blutdruckrampen zu den aufgetretenen Barorezeptorsequenzen an.

3.3 Studienablauf

Im Zeitraum Februar bis Dezember 2006 wurden alle Patienten, die sich mit Verdacht auf orthostatische Regulationsstörungen im Synkopenzentrum des Klinikums Bogenhausen vorstellten, auf Eignung zur Teilnahme an der Studie hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien untersucht.

Bei erfolgter schriftlicher Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie unterzeichneter Aufklärungsbögen für die Untersuchungen erfolgte für jeden Patienten ein standardisierter Ablauf der Befragungen und Untersuchungen.

Der Schellongtest erfolgte gegen 9:00 vormittags durch den Verfasser dieser Arbeit, die Kipptischuntersuchung erfolgte jeweils eine Stunde nach Abschluss des Schellongtests und wurde von einem erfahrenen Oberarzt der Klinik durchgeführt. Die beiden Untersucher hatten keine Kenntnis vom Ausgang der anderen durchgeführten Untersuchung.

Die Patienten sollten am Untersuchungstag wie gewöhnlich frühstücken und ihre Dauermedikation einnehmen, um ein realistisches Alltagsszenario zu ermöglichen.

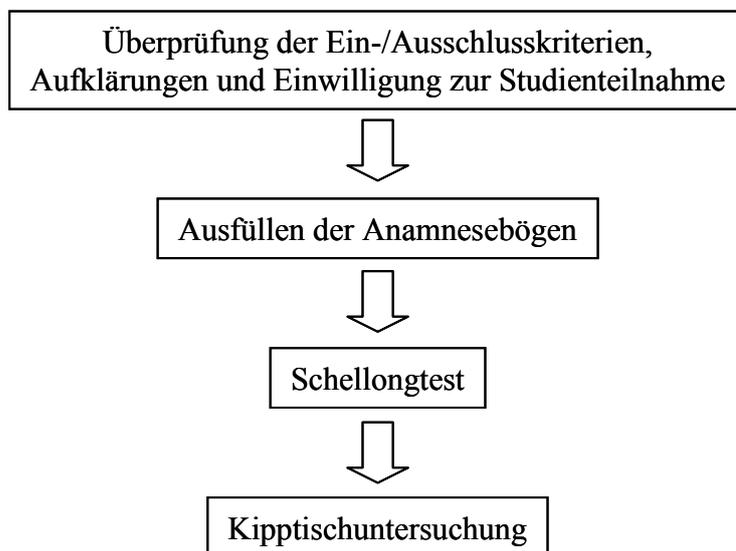


Abbildung 2: Flowchart zum Studienablauf

3.3.1 Protokoll der Schellonguntersuchung

Die Schellonguntersuchung wurde im Kipptischraum des Klinikums Bogenhausen durchgeführt.

1. Handbuchgerechter Anschluss des TFM am liegenden Patienten
2. Ruhemessung aller TFM Parameter für 10 Minuten am liegenden Patienten
3. Selbstständiges Aufstehen des Patienten und Messung der TFM Parameter im Stehen für 10 Minuten. Vorzeitiger Abbruch der Untersuchung bei Synkope oder Präsynkope.
4. Ruhemessung im Liegen
 - Patient legt sich nach 10-minütiger Stehphase wieder in Rückenlage, alle TFM-Parameter werden für 5 Minuten gemessen.
5. Diagnose
 - Zuweisung der Diagnosen OH, NKS, POTS und NB nach den wie in Kapitel 1 beschriebenen Diagnosekriterien.

3.3.2 Protokoll der Kipptischuntersuchung

Die Kipptischuntersuchungen fanden im Kipptischuntersuchungsraum des Klinikums Bogenhausen statt.

1. Vorbereitung:

- Auflegen des Patienten auf den Kipptisch
- Punktion der A. femoralis und Anschluss der arteriellen invasiven Blutdruckmessung mittels 4 French Katheter
- Anschluss eines 6-Kanal-EKGs mittels handelsüblicher Elektroden
- Sicherung des Patienten auf dem Kipptisch durch Gurte
- Ruhe in Rückenlage für mind. 15 Minuten

2. Ruhemessung im Liegen

- Messen von HF/ RR minütlich über 5 Minuten

3. Messung im Stehen

- Aufkippen des Kipptischs auf 85 Grad mittels Elektromotor
- Messung von RR/HF minütlich
- Abbruch der Untersuchung bei Synkope oder Präsynkope, ansonsten Dauer der Stehphase maximal 30 Minuten

4. Abkippen

- Zurückführen des Kipptischs in die Liegendstellung
- Messung von RR/HF minütlich über weitere 5 Minuten
- Ziehen der Kanüle und Anlegen eines Druckverbandes, Ruhigstellung des Beines und Bettruhe für 4 Stunden

5. Diagnose

- Diagnosestellung nach den derzeit gültigen Leitlinien

Unmittelbar nach der Kipptischuntersuchung wurden die Patienten in die Diagnosegruppen Normalbefund (NB), Posturales Orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS),

Orthostatische Hypotonie (OH) und Neurokardiogene Synkope (NKS) eingeteilt. Bei der Einteilung kamen die bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Diagnosekriterien aus den aktuellen Leitlinien zum Einsatz [39].

3.3.3 Datenerfassung und Datenauswertung

3.3.3.1 *Anamnestische Daten*

Die anamnestischen und demografischen Daten wurden unmittelbar vor der Durchführung des Schellongtests erhoben und in Microsoft Excel übertragen.

3.3.3.2 *Diagnosen des Schellongtests und der Kipptischuntersuchung*

Die Diagnose des „klassischen Schellongtests“ unter alleiniger Betrachtung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte, wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben, wurde unmittelbar nach dem Schellongtest gestellt, ohne Kenntnis des Ausgangs der nachfolgenden Kipptischuntersuchung. Die Blutdruck- und Herzfrequenzwerte wurden hierbei direkt während der Messung beobachtet und die Diagnose bei Eintreten eines Diagnosekriteriums gestellt. Die Herzfrequenzmessung wurde dabei mittels des 6-Kanal-EKGs des TFM durchgeführt, die Blutdruckbestimmung mittels der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung. Die Eichung der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung an die oszillometrische Blutdruckmessung erfolgte hierbei alle 45 Sekunden.

Die Diagnose der Kipptischuntersuchung wurde ohne Kenntnis des Ausgangs der vorangegangenen Schellonguntersuchung durch den Untersucher gestellt.

Für diese Studie wurde aus der Kipptischuntersuchung lediglich die Diagnose des Patienten in der Kipptischuntersuchung erfasst. Es kamen die in den vorangegangenen Kapiteln erläuterten Diagnosekriterien zum Einsatz.

3.3.3.3 *Während des Schellongtests mittels TFM erfasste Parameter*

Während des Schellongtests wurden die im Kapitel 3.1.2.1 beschriebenen Parameter mittels des TFM beat-to-beat für jeden Herzschlag erfasst.

3.4 Datenauswertung/Statistik

Die mittels TFM erfassten Daten wurden in Microsoft Excel exportiert. Die Daten des Fragebogens und der Diagnosen der Untersuchungen wurden direkt in Excel eingegeben.

Im Rahmen deskriptiver Analysen wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen der klinischen Parameter der Diagnosegruppen berechnet und tabellarisch zusammengefasst. Es wurden keine Ausreißer aus dem Datensatz entfernt, die Daten wurden wie gemessen weiterberechnet.

In die nun durchgeführten Gruppenvergleiche wurden nur Diagnosegruppen mit einer Gruppengröße von $n \geq 5$ einbezogen. Mittelwertvergleiche klinisch wichtiger Parameter der Diagnosegruppen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Varianzhomogenität der einzelnen Parameter zwischen den Diagnosegruppen wurde mit dem Levene-Test überprüft. Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Diagnosegruppen zum Normalbefund wurden bei Varianzgleichheit der Gruppen mittels post-hoc Scheffé-Test berechnet. Bei Varianzungleichheit zwischen den Diagnosegruppen kam der post-hoc-Test nach Tamhane zum Einsatz. Die untersuchten Parameter waren RRI, der mittlere arterielle Blutdruck, der totale periphere Widerstand, die Barorezeptor-Events aus Lag 0 sowie die prozentualen Anteile der Niedrigfrequenzanteile aus der Herzratenvariabilitätsanalyse und der diastolischen Blutdruckvariabilitätsanalyse. Für Vergleiche der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Liegend- und Stehendmessung eines Parameters einer Diagnosegruppe wurde der T-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Es wurde für alle Berechnungen ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zugrunde gelegt.

Für die Entwicklung der Prognoseformel hinsichtlich des Vorliegens einer NKS im Schellongtest wurden für alle mittels TFM erfassbaren Parameter Mittelwerte für Stehendphase, Liegendphase und deren relative Änderungen berechnet. Anschliessend wurden mittels einem logistischen Regressionsmodell vier Parameter herausgesondert, mit deren Hilfe eine NKS am besten vorhergesagt werden kann. Hierbei kamen zudem Receiver-operated-characteristics(ROC)-Analysen und Area under the Curve (AUC)-Berechnungen zum Einsatz.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Mithilfe des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München. Hierbei kam das Programm SPSS zum Einsatz.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden im Zeitraum Februar bis Dezember 2006 49 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 58 ± 17 Jahren, 27 Patienten (55,1%) waren weiblich.

Die durchschnittliche Größe der Patienten betrug $171,2 \pm 8,1$ cm, das durchschnittliche Gewicht belief sich auf $75,9 \pm 15,2$ kg, so dass der durchschnittliche BMI des Kollektives bei $25,8 \pm 4,4$ lag.

Die Patienten hatten eigenanamnestisch im Mittel $5,9 \pm 6,8$ Synkopen im bisherigen Lebensverlauf. Alle Patienten wurden bereits vor der Studie klinisch evaluiert und lieferten keinen Hinweis auf nicht-orthostatische Auslöser für die jeweilige Synkopenanamnese.

Die Mehrzahl der Patienten durchlief bereits vor der Studie eine EKG- (100%) und Langzeit-EKG-Untersuchung (93,8%), ein Belastungs-EKG (85,7%), 24-Stunden-Blutdruckmessung (80,4%), Herzecho (76%), EEG (71%), MRT (43%) und CT (54,3%) des Schädels sowie eine transkranielle Doppleruntersuchung (58,6%). Bei keinem der Patienten konnte in irgendeiner dieser Untersuchungen ein Hinweis auf die Genese der Synkopen erbracht werden.

Ein Schellongtest erfolgte bereits vor der Studie bei 24,5% der Patienten, blieb aber in allen Fällen ohne Diagnose.

42,6% der Patienten nahmen zum Untersuchungszeitpunkt einen Betablocker ein, 31,9 % einen ACE-Hemmer.

Tabelle 9: Übersicht Patientenkollektiv

	OH (n=5)	NKS (n=16)	POTS (n=2)	NB (n=26)
% weiblich	60% (3/5)	62,5% (10/16)	100% (2/2)	46% (12/26)
Alter (Jahre)	31 ± 8,5	46 ± 17	33 ± 8,5	62 ± 10
Synkopenanzahl (Synkopen/Leben)	9,0 ± 6,6	8,3 ± 7,8	4,5 ± 0,7	3,8 ± 4
Bekannte KHK	20 % (1/5)	6,2% (1/16)	0% (0/2)	23,0 % (6/26)
Bekannter art. Hypertonus	80% (4/5)	18,7% (3/16)	50% (1/2)	53,8% (14/26)
Diabetes mellitus I	0% (0/5)	0% (0/16)	0% (0/2)	0% (0/26)
Diabetes Typ II, orale Therapie	0% (0/5)	12,5% (2/16)	0 (0/2)	7,6% (2/26)
ACE-Hemmer-Einnahme	40% (2/5)	18,7 % (3/16)	50% (1/2)	37,5% (9/24)
Betablocker-Einnahme	20% (1/5)	18,7 % (3/16)	50% (1/2)	62 % (15/24)

Bei Betrachtung der oben beschriebenen Daten unter Berücksichtigung der Diagnose der Patienten ergaben sich einige Unterschiede zwischen den Gruppen.

In allen Gruppen mit orthostatischer Regulationsstörung waren die Frauen stärker vertreten (OH 60%, NKS 62,5%, POTS 100 %) als in der Gruppe Normalbefund (46%).

Die POTS-Patienten waren mit $33 \pm 8,5$ Jahren die jüngsten Patienten. Die NKS-Gruppe war mit durchschnittlich $46,4 \pm 17,6$ Jahren ebenfalls jünger als der NB mit $62,7 \pm 9,9$ Jahren. Die ältesten Patienten waren die Patienten mit der Kipptischdiagnose OH, sie hatten ein Durchschnittsalter von $75,2 \pm 7,8$ Jahren.

Anamnestisch hatten die OH-Patienten mit $9,0 \pm 6,6$ am häufigsten synkopale Ereignisse, gefolgt von den NKS-Patienten mit $8,3 \pm 7,8$. Die POTS-Patienten gaben $4,5 \pm 0,7$ Synkopen an. Die NB-Gruppe berichtete mit $3,8 \pm 4$ Synkopen über die wenigsten Ereignisse.

Eine vorbekannte Koronare Herzkrankheit bestand bei 16,3 % aller Patienten, in den Gruppen sah die Verteilung folgendermaßen aus: NB 21,2%, NKS 6,1%, OH 20% und POTS 0%.

Einen Herzinfarkt in der Anamnese gaben 3 Patienten an. Zwei dieser Patienten gehörten dabei zur Gruppe NB, einer zum OH-Kollektiv.

Kein Patient bot einen vorbekannten Diabetes Mellitus Typ 1, 4 Patienten hatten einen vorbekannten Diabetes Mellitus Typ 2. Zwei dieser Patienten gehörten zur Gruppe NKS, die

anderen beiden zur Gruppe NB. Keiner der Typ 2 Diabetiker war zum Untersuchungszeitpunkt insulinpflichtig.

Ein vorbekannter Bluthochdruck lag bei 23 (46,9 %) der Patienten vor. Den höchsten Anteil hatte die Gruppe OH mit 80%, gefolgt von NB mit 53% und POTS 50%. Den niedrigsten Anteil hatte die Gruppe NKS mit 18,7%.

Die durchschnittliche Anzahl von ambulant erfolgten Arztbesuchen zur Abklärung der Synkopen lag bei 6 ± 6 Arztbesuchen pro Patient, die durchschnittliche Krankenhausliegedauer zur Abklärung der Synkopen lag bei 9 ± 9 Tagen pro Patient.

4.2 Diagnosen im Schellongtest

In der Schellonguntersuchung ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung für die Diagnosen bei alleiniger Betrachtung der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz, welche direkt während des Tests auf dem TFM abgelesen wurden. Der Blutdruck wurde dabei mittels kontinuierlicher nichtinvasiver Blutdruckmessung, die Herzfrequenz mittels 6-Kanal-EKG des TFM erfasst.

Die Diagnosen wurden streng nach den in Kapitel 1 beschriebenen Diagnosekriterien gestellt.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen im konventionellen Schellongtest

Diagnose Schellongtest	n=	%
Normalbefund (NB)	43/49	87,7
Orthostatische Hypotension (OH)	4/49	8,2
Neurokardiogene Synkope (NKS)	0/49	0
Posturales Orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS)	2/49	4,1

Alle Patienten erfüllten das vorgegebene Protokoll für die Studie. Es traten keine Synkopen auf. Die Diagnose NKS konnte mittels Schellongtest in keinem Fall gestellt werden, das POTS wurde zweimal detektiert. 4 Patienten fielen mit einer OH auf, zwei von ihnen konnten aufgrund einer Präsynkope die im Protokoll festgelegte Standzeit von 10 Minuten nicht einhalten. Ein Patient musste sich nach 2,6 Minuten hinlegen, eine Patientin nach 6,7 Minuten. Die durchschnittliche Standzeit berechnet sich dadurch für die Gruppe OH als $8,24 \pm 3,2$ Minuten. Sie ist mit $p < 0,15$ nicht signifikant niedriger als die Stehzeit aller Studienteilnehmer.

4.3 Diagnosen in der Kipptischuntersuchung

Die 49 untersuchten Patienten erhielten in der Kipptischuntersuchung folgende Diagnosen streng nach Diagnosekriterien aus Kapitel 1.3.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen in der Kipptischuntersuchung

Kipptischdiagnose	n=	%
Normalbefund (NB)	26/49	53,0
Orthostatische Hypotension (OH)	5/49	10,2
Neurokardiogene Synkope (NKS)	16/49	32,7
Posturales Orthostatisches Tachykardie Syndrom (POTS)	2/49	4,1

Alle 16 Patienten mit der Diagnose NKS erreichten den Endpunk Synkope oder Präsynkope während einer Standzeit von weniger als 30 Minuten auf dem Kipptisch.

Alle Normalbefunde tolerierten eine Stehphase von mindestens 30 Minuten ohne das Erfüllen eines Diagnosekriteriums für eine orthostatische Regulationsstörung.

4.4 Sensitivität und Spezifität des konventionellen Schellongtestes

Die Sensitivität und Spezifität des Schellongtestes bei alleiniger Berücksichtigung der Herzfrequenz (HF) und Blutdruck(RR)-Werte, die während der Untersuchung mit dem TFM aufgezeichnet wurden (HF aus 6-Kanal-EKG, RR aus kontinuierlicher nichtinvasiver RR-Messung), ergibt sich unter Berücksichtigung der in Schellongtest und Kipptischuntersuchung gestellten Diagnosen für diese Studie wie folgt:

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität des konventionellen Schellongtestes

	Diagnose Kipptisch n =	Diagnose Schellongtest n =	Sensitivität/ Spezifität
NKS	16/49	0/49	0%
OH	5/49	4/49	80% / 100%
POTS	2/49	2/49	100% / 100%
NB	26/49	43/49	

- Keine der in der KTU detektierten NKS wurde im Schellongtest erkannt.
- 4 von den 5 in der KTU als OH diagnostizierten Probanden wurden auch im Schellongtest erkannt (Sensitivität 80%). Alle im Schellongtest erkannten OH bekamen auch in der KTU die Diagnose OH (Spezifität 100%).
- Die Diagnose POTS wurde im Schellongtest zweimal gestellt. Diese beiden Patienten wurden auch in der KTU als POTS identifiziert.

4.5 TFM-Messergebnisse im Schellongtest

In den folgenden Kapiteln werden die in der Studie erhobenen Messwerte der Parameter der Herzfrequenz- und Blutdruckmessung, der Herzraten- und Blutdruckvariabilität, der Barorezeptorsensitivität und des peripheren Widerstandes dargestellt. Die Diagnosegruppe POTS mit $n=2$ wurde wegen der kleinen Patientenzahl aus den Gruppenvergleichen der ANOVA- und post-hoc-Analysen ausgeschlossen. Die von dieser Gruppe erreichten Mittelwerte werden zur Übersicht jedoch ebenfalls abgebildet.

4.5.1 Herzfrequenz

Bei der Untersuchung der im Schellongtest mittels EKG erfassten RR-Intervallen zeigte sich im Liegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen ($p = 0,79$).

Die durchschnittliche Herzfrequenz des Normalbefundes im Liegen lag normofrequent bei 65,38 Schlägen/min.

Abbildung 3: Mittleres RRI der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests

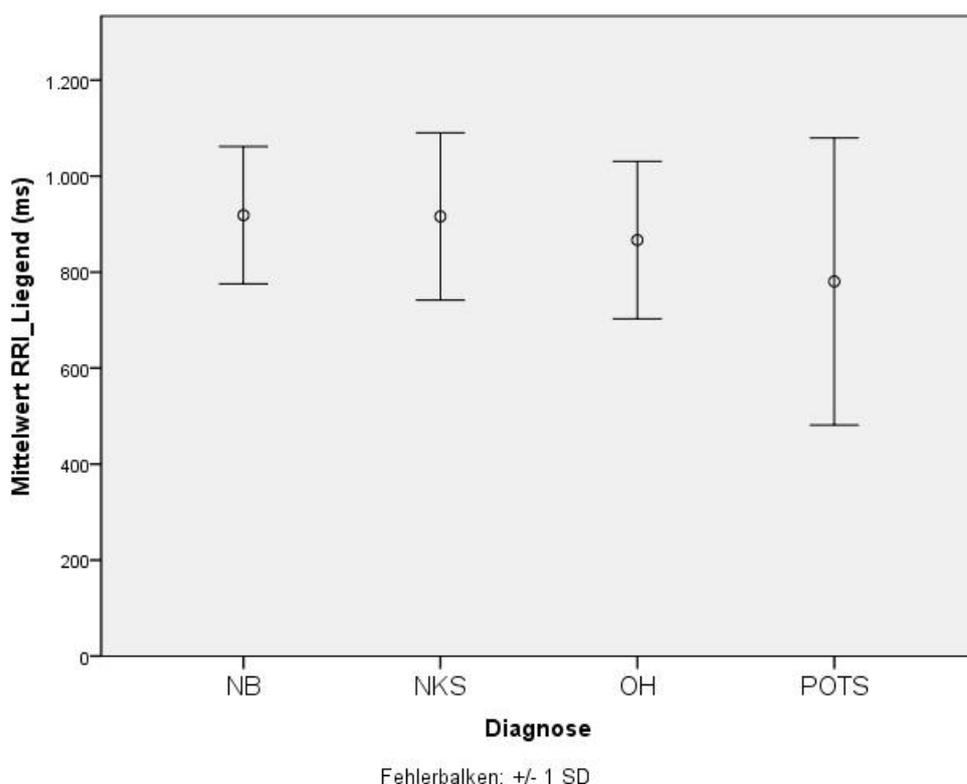


Abbildung 4: Mittleres RRI der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

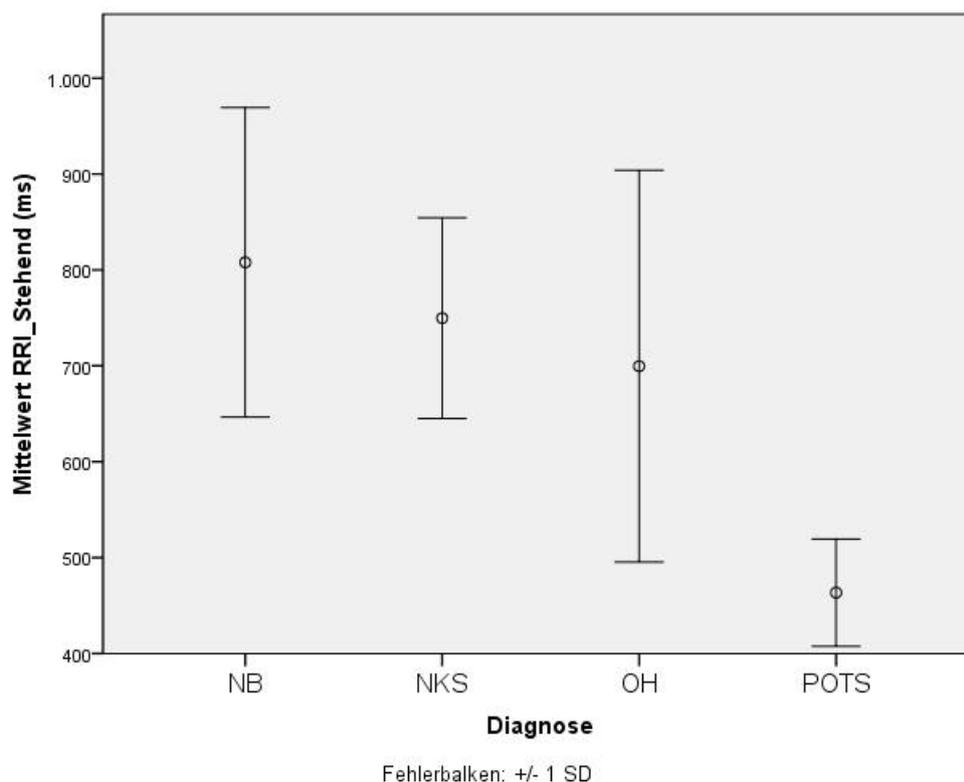


Tabelle 13: Mittleres RRI der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	RRI Liegendphase (ms)	p(Scheffé) vs NB	RRI Stehendphase (ms)	p(Scheffé) vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	918±143		807±161		<0,001**
NKS (n=16)	915±174	0,99	749±104	0,47	<0,001**
OH (n=5)	866±163	0,79	699±204	0,34	0,002**
POTS (n=2)*	780±299	*	463±55	*	*
	p(ANOVA)*:0,79		p(ANOVA)*:0,23		
	p(Levene)*:0,49		p(Levene)*:0,06		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA und Post-hoc-Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht angegeben.

** signifikant zu $\alpha=0,05$

Im Stehen zeigte sich beim Normalbefund ein auf 807 ms reduziertes RR-Intervall entsprechend 84 Schläge/min. Der Anstieg der Herzfrequenz dieser Gruppe war signifikant ($p<0,001$).

Die anderen Diagnosegruppen wiesen auch im Stehen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Herzfrequenz im Vergleich zum Normalbefund auf. Die Anstiege der Herzfrequenz waren bei NKS ($p<0,001$) und OH ($p=0,002$) analog zu den Ergebnissen des Normalbefundes signifikant.

POTS Patienten hatten tendenziell eine erhöhte Herzfrequenz in beiden Phasen des Schellongtests. Die Herzfrequenz der POTS-Patienten stieg von im Liegen 77/min auf im Stehen durchschnittlich 130/min.

4.5.2 Blutdruck

Die Ergebnisse der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung zeigten für den Normalbefund im Liegen einen Mittelwert für den systolischen Blutdruck von 129 ± 19 mmHg, der des diastolischen Druckes lag bei 81 ± 15 mmHg. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den Blutdruckwerten im Liegen ($p=0,8$).

Abbildung 5: Mittlerer arterieller Blutdruck der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests

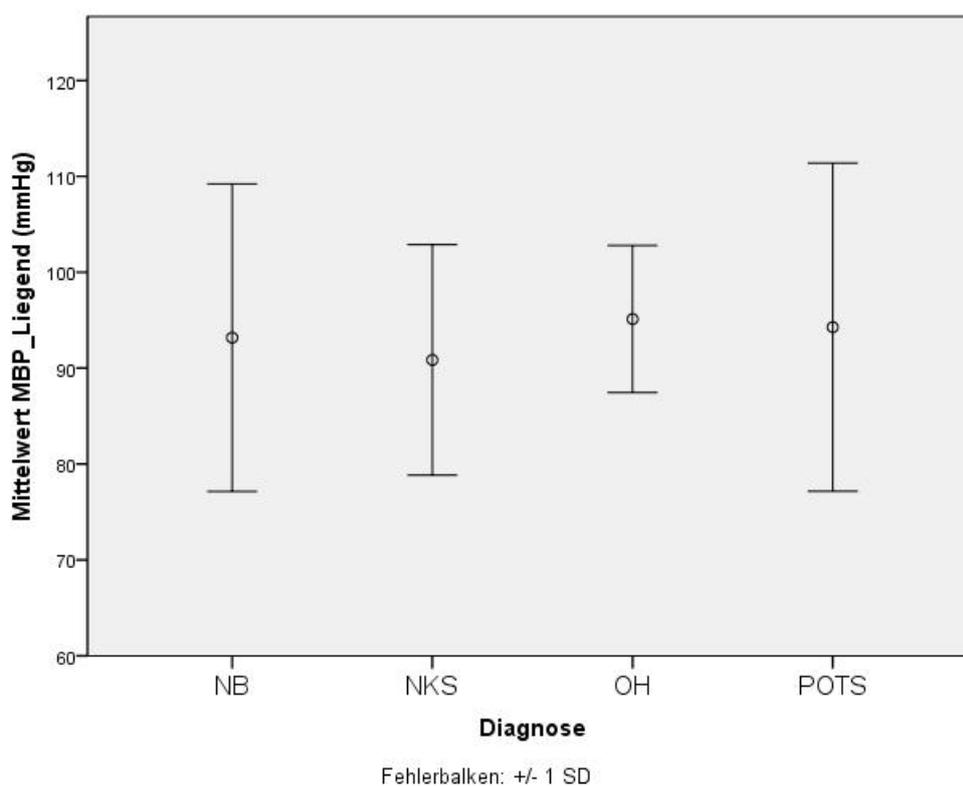


Abbildung 6: Mittlerer arterieller Blutdruck der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

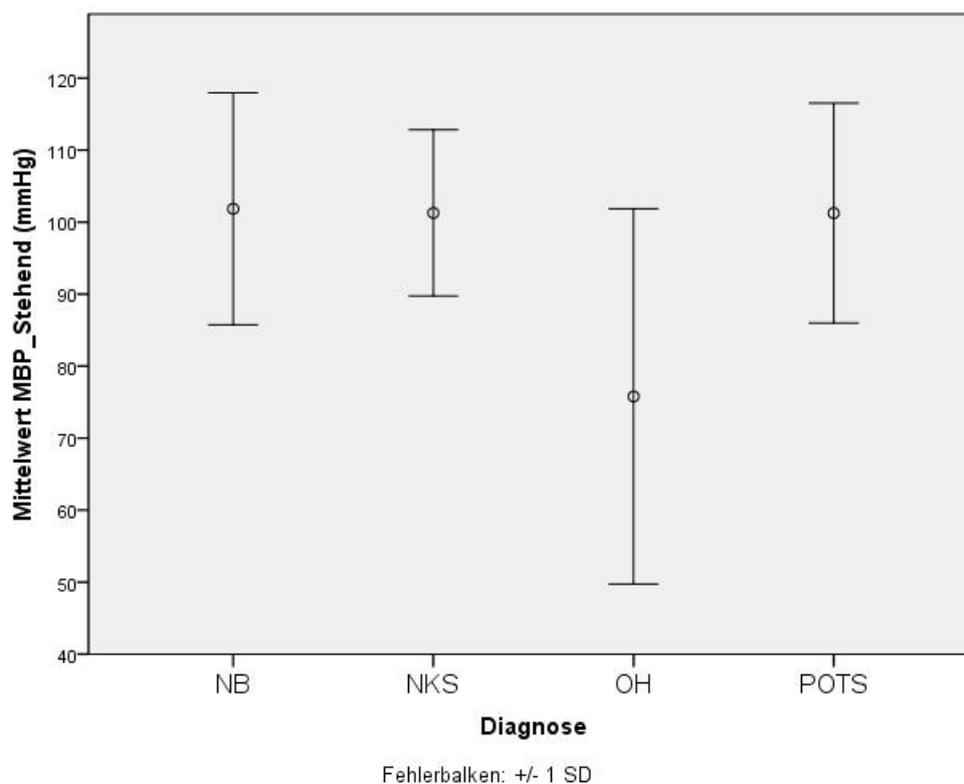


Tabelle 14: Mittlerer arterieller Blutdruck der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	MABP Liegend (mmHg)	p (Scheffé) vs. NB	MABP Stehend (mmHg)	p (Scheffé) vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	93±16		101±16		<0,001**
NKS (n=16)	90±12	0,87	101±11	0,99	<0,001**
OH (n=5)	95±7	0,96	75±26	0,007**	0,132
POTS (n=2)	94±17	*	101±15	*	*
	p(ANOVA)*:0,8 p(Levene)*:0,08		p(ANOVA)*:0,006** p(Levene)*:0,07		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA und Post-hoc-Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht angegeben.

**signifikant zu $\alpha=0,05$

Im Stehen bot der Normalbefund im Mittelwert über 10 Minuten Stehen einen systolischen Druck von 136 ± 21 mmHg bei einem diastolischen Druck von 90 ± 15 mmHg, beide Blutdruckwerte stiegen also im Stehen leicht an.

Im Stehen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen in der ANOVA-Analyse ($p=0,006$). Es zeigte sich im Stehen ein statistisch signifikant niedrigerer MABP bei den OH-Patienten im Vergleich zum Normalbefund ($p=0,007$).

Die Normalbefunde ($p < 0,001$) als auch die NKS-Patienten ($p < 0,001$) steigerten ihren arteriellen Mitteldruck im Stehen signifikant, die OH-Patienten hatten im Stehen im Vgl. zum Liegen keinen signifikant veränderten arteriellen Mitteldruck ($p = 0,13$).

4.5.3 Spektralanalyse der Herzratenvariabilität

Bei der im Schellongtest mittels TFM durchgeführten Erfassung der Spektralanalyse der Herzratenvariabilität ergab sich für den prozentualen Anteil der Niedrigfrequenzbande an der gesamten spektralen Dichte der Herzratenvariabilität (LFNU-RRI) folgendes Ergebnis.

Abbildung 7: Mittlerer prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande der HRV an der Gesamt-HRV der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests

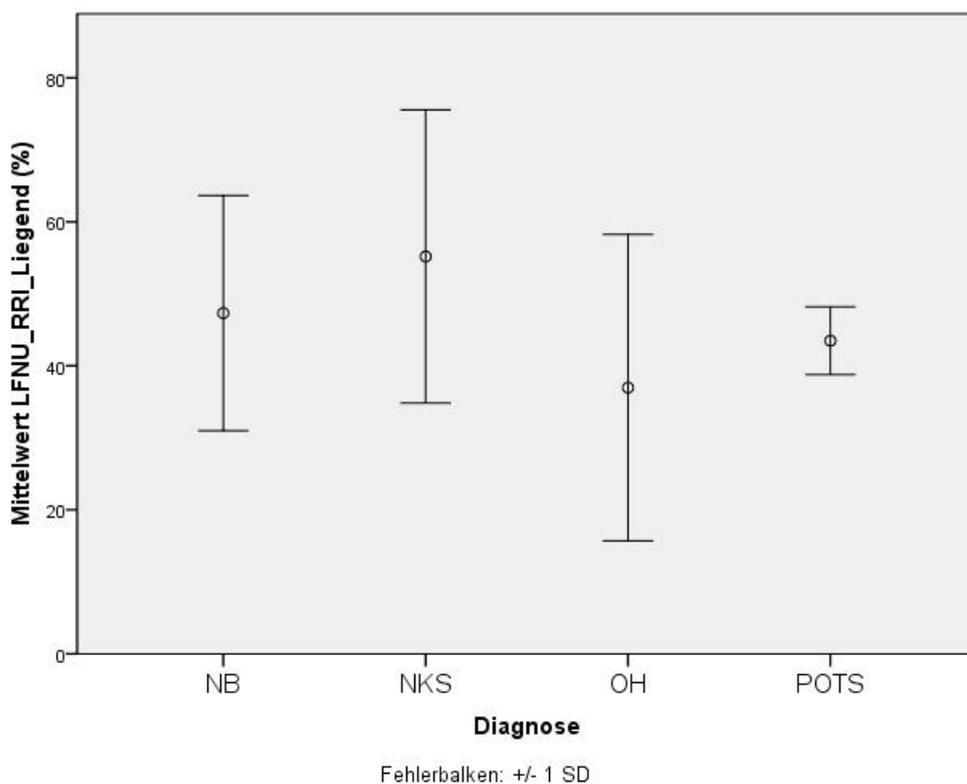


Abbildung 8: Mittlerer prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande der HRV an der Gesamt-HRV der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

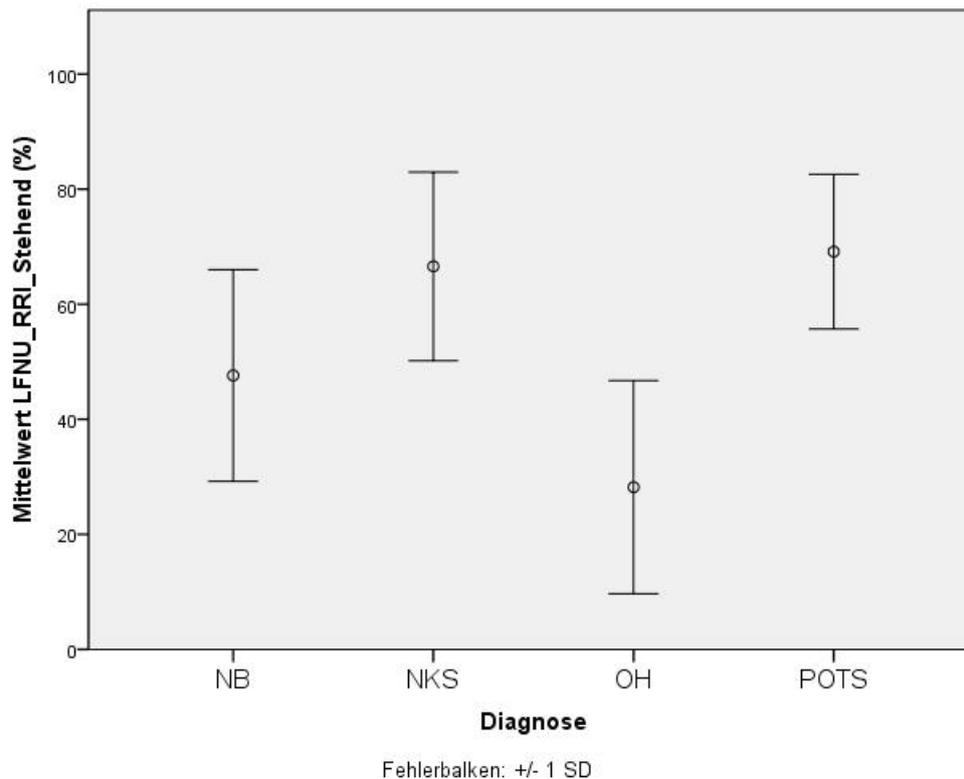


Tabelle 15: Mittlerer prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande der Spektralanalyse der Herzratenvariabilität der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	LFNU-RRR Liegend (%)	p(Scheffé) vs. NB	LFNU-RRR Stehend (%)	p(Scheffé) vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	47±16		47±18		0,94
NKS (n=16)	55±20	0,40	66±16	0,007**	0,002**
OH (n=5)	36±21	0,51	28±18	0,09	0,27
POTS (n=2)	43±4	*	69±13	*	*
	p(ANOVA)*:0,13		p(ANOVA)*:<0,001**		
	p(Levene)*:0,47		p(Levene)*:0,68		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA und Post-hoc-Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht mit angegeben.

**signifikant zu $\alpha=0,05$

LFNU-RRR= prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande im Bereich 0,02 bis 0,15 Hz der Spektralanalyse der Herzratenvariabilität an der Gesamtherzratenvariabilität

Beim Normalbefund entfallen im Liegen ca. 47% der HRV-Bandenaktivität auf die Niedrigfrequenzbande. Im Liegen zeigte sich in der ANOVA-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen.

Im Stehen boten die Normalbefunde einen im Vergleich zum Liegen nicht signifikant erhöhten Niedrigfrequenzanteil der HRV ($p=0,94$). Die Gruppen unterschieden sich signifikant in ihren Mittelwerten ($p<0,001$).

Im Stehen zeigte sich bei den NKS-Patienten ein signifikant höherer Anteil an Niedrigfrequenzaktivität im Vergleich zum Normalbefund ($p=0,007$). Durchschnittlich 66% des Spektrums ihrer HRV entfielen im Stehen auf den Niedrigfrequenzanteil. Auch der Anstieg des Niedrigfrequenzanteils im Stehen vs. den Liegendwerten der NKS-Gruppe war dabei statistisch signifikant ($p=0,002$).

Die OH-Patienten boten im Stehen niedrigere Werte als der Normalbefund, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,09$). Im Stehen zeigte sich zudem eine im Vgl. zum Liegen niedrigere Niedrigfrequenzaktivität bei den OH-Patienten, im Stehen boten sie lediglich 28% Niedrigfrequenzaktivität, der Abfall war jedoch nicht signifikant ($p=0,27$). Die OH-Gruppe war die einzige Gruppe mit fallenden Mittelwerten für die Niedrigfrequenzbande der HRV im Vergleich stehend vs. liegend.

Man beachte, dass sich die Diagnosegruppen hinsichtlich der Herzfrequenz im Stehen nicht signifikant unterschieden (Vgl. 4.5.1).

4.5.4 Spektralanalyse der diastolischen Blutdruckvariabilität

Bei Auswertung der Spektralanalyse der diastolischen Blutdruckvariabilität zeigte sich eine signifikante Heterogenität zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich des prozentualen Anteils der Niedrigfrequenzbande der diastolischen BDV an der Gesamt-dBDV im Schellongtest. Sowohl im Liegen ($p=0,009$) als auch im Stehen ($p<0,001$) unterschieden sich die Diagnosegruppen signifikant in ihren Mittelwerten.

Abbildung 9: Mittlerer prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande der diastolischen BDV an der Gesamt-BDV der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests

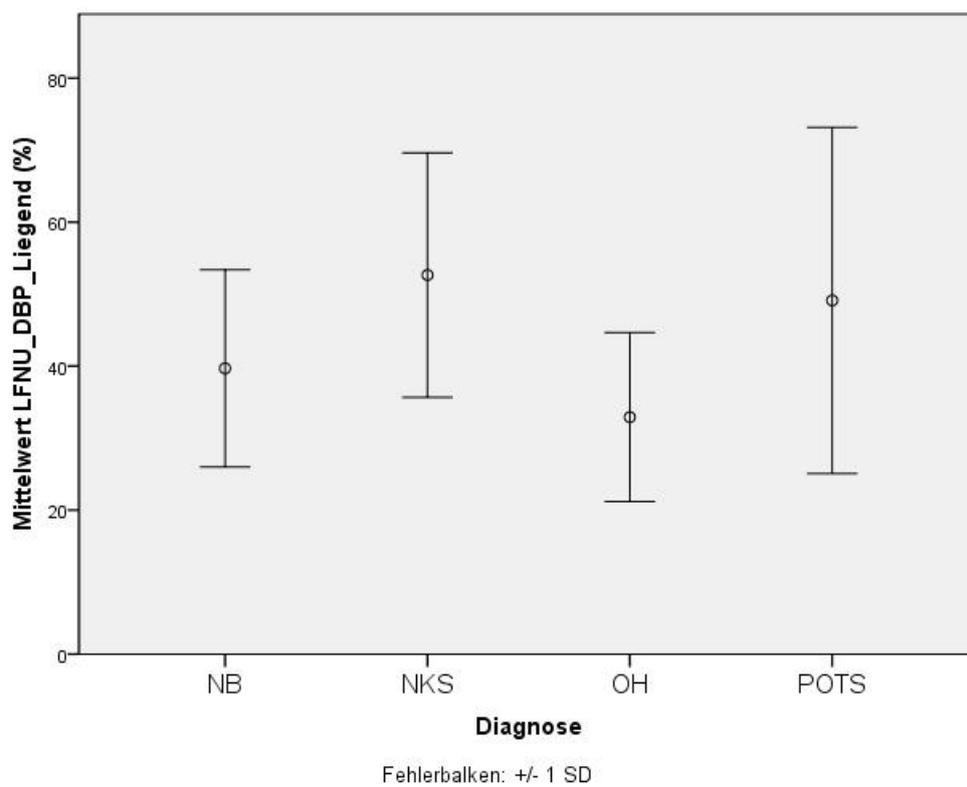


Abbildung 10: Mittlerer prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande der diastolischen BDV an der Gesamt-BDV der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

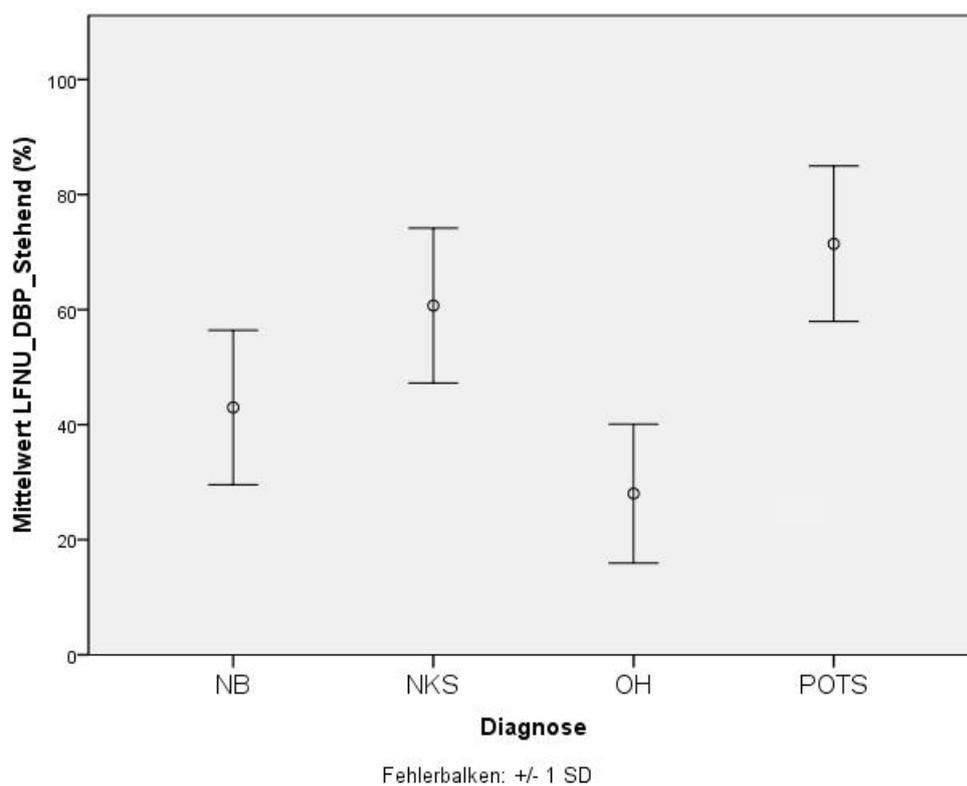


Tabelle 16: Niedrigfrequenzbande der Spektralanalyse der diastolischen Blutdruckvariabilität der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	LFNU-dBDV Liegend (%)	p(Scheffé) vs. NB	LFNU-dBDV Stehend (%)	p(Scheffé) vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	39±13		42±13		0,09
NKS (n=16)	52±16	0,029**	60±13	0,001**	0,031**
OH (n=5)	32±11	0,35	28±12	0,08	0,31
POTS (n=2)	49±24	*	71±13	*	*
	p(ANOVA)*:0,009**		p(ANOVA)*:<0,001**		
	p(Levene)*:0,63		p(Levene)*:0,73		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA und Post-hoc-Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht mit angegeben.

**signifikant zu $\alpha=0,05$

LFNU-dBDV= prozentualer Anteil der Niedrigfrequenzbande im Bereich 0,02 bis 0,15 Hz der Spektralanalyse der diastolischen Blutdruckvariabilität an der Gesamtvariabilität

Der Normalbefund wies im Liegen einen Niedrigfrequenzanteil der BDV von 39%, im Stehen von 42% auf. Der Anstieg war nicht signifikant ($p=0,09$).

NKS Patienten boten bereits im Liegen einen im Vergleich zum Normalbefund signifikant erhöhten Niedrigfrequenzanteil ($p=0,029$). Im Liegen entfielen bei den NKS Patienten 52% der BDV auf den Niedrigfrequenzanteil, im Stehen waren es 60%, der Zuwachs war bei den NKS-Patienten als einzige Gruppe signifikant ($p=0,031$). Auch im Stehen hatten die NKS-Patienten im Vgl. zum Normalbefund signifikant höhere Werte ($p=0,001$).

Die Patienten mit OH unterschieden sich hinsichtlich der LFNU-dBDV im Schellongtest nicht signifikant vom Normalbefund. Jedoch wiesen sie als einzige Gruppe im Stehen tendenziell niedrigere Werte auf als in der Liegendphase, der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,31$).

4.5.5 Barorezeptorsensitivitätsanalyse

Bei Betrachtung der Barorezeptorsensitivitätsanalyse wurden in der vorliegenden Studie nur die Werte aus der sogenannten Lag0-Auswertung des TFM betrachtet. Hierbei werden als BRS-Events Ereignisse bezeichnet, bei denen RRI-Änderungen von $\geq 4\text{ms}$ direkt beim nächsten Herzschlag von einer Blutdruckänderung von $\geq 1\text{mmHg}$ gefolgt werden. Diese Barorezeptorsensitivitätsanalyse wird erst durch die Beat-to-beat nichtinvasive Blutdruckmessung möglich.

Abbildung 11: Mittlere Anzahl von BRS-Events der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests

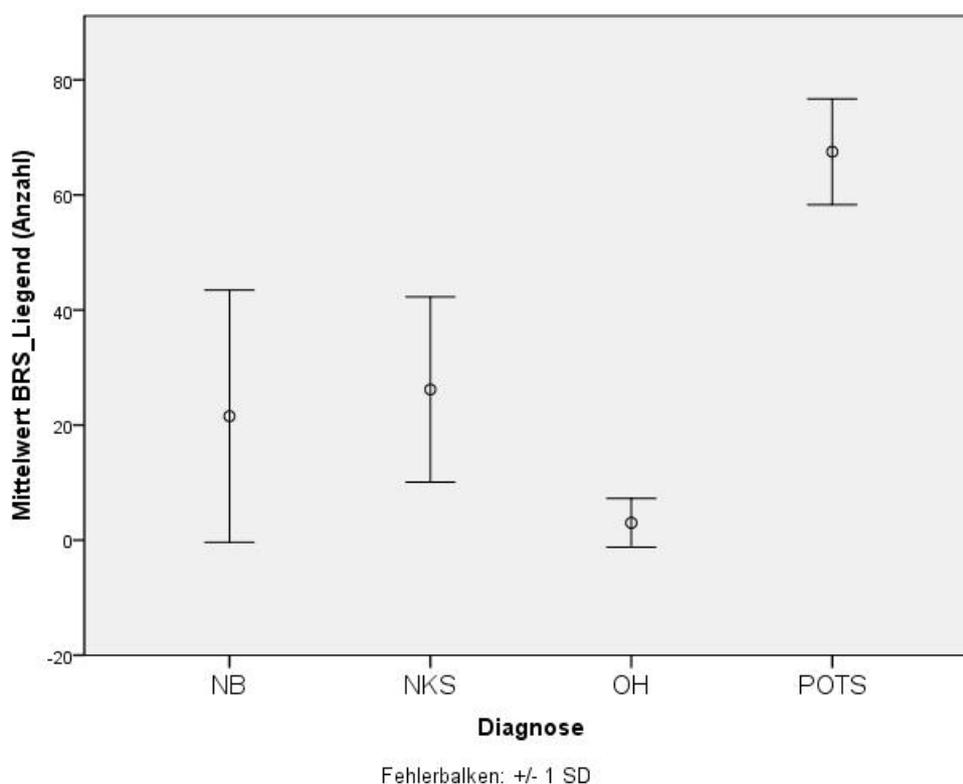


Abbildung 12: Mittlere Anzahl von BRS-Events der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

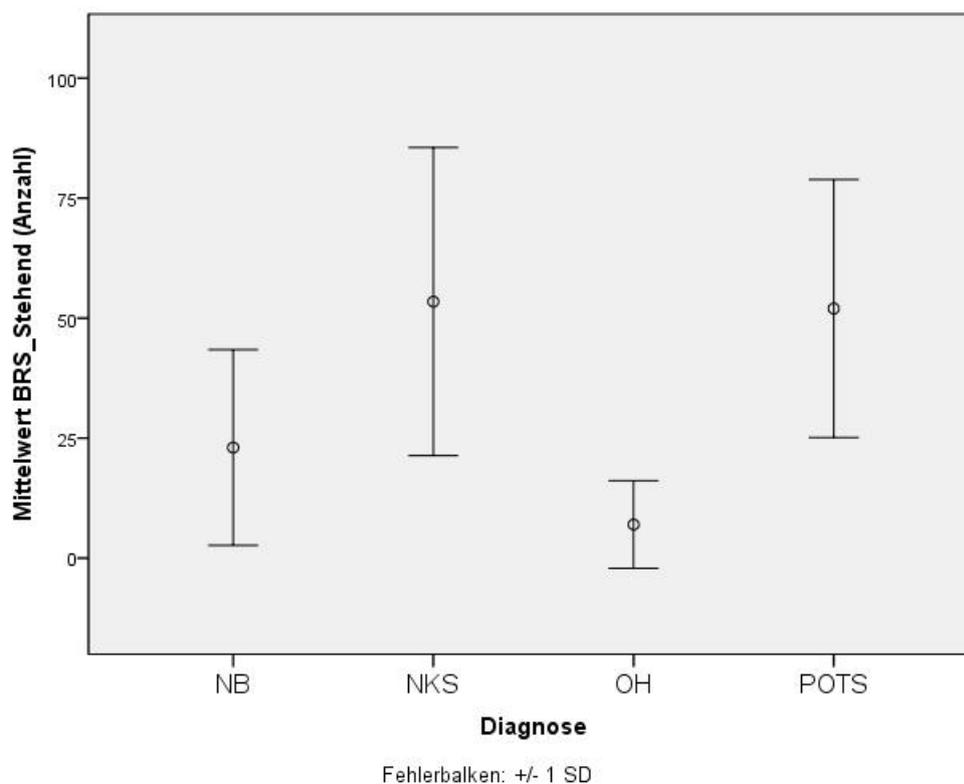


Tabelle 17: BRS-Events der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	BRS-Events Liegend (Anzahl)	p(Scheffé) vs. NB	BRS-Events Stehend (Anzahl)	p(Tamhane)*** vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	21±21		23±20		0,74
NKS (n=16)	26±16	0,74	53±32	0,008**	0,001**
OH (n=5)	3±4	0,14	7±9	0,04**	0,189
POTS (n=2)	67± 9	*	52±26	*	*
	p(ANOVA)*:0,07		p(ANOVA)*:<0,001**		
	p(Levene)*:0,08		p(Levene)*:0,01**		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA- und Post-hoc-Tamhane/Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht mit angegeben.

**signifikant zu $\alpha=0,05$

*** Es wurde bei Varianzungleichheit $p(\text{Levene})<0,01$ der Tamhane-Test verwendet

BRS-Event= RRI-Änderung von $\geq 4\text{ms}$ wird direkt von RR-Änderung $\geq 1\text{mmHg}$ gefolgt

Der Normalbefund bot im Liegendmesszeitraum im Mittel 21 BRS-Events, im Stehen waren es 23 Events. Der Anstieg der BRS Events der Gruppe war nicht signifikant ($p=0,74$).

In der Auswertung der Daten der Liegendphase zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen ($p=0,07$).

Während der Stehendphase zeigte sich eine signifikante Heterogenität zwischen den Diagnosegruppen ($p<0,001$). Im Stehen zeigte sich eine im Vergleich zum Normalbefund signifikant erhöhte Ereignisanzahl bei Patienten mit NKS ($p=0,008$). Auch der Anstieg der BRS Events im Stehen vs. der Liegendmesswerte dieser Gruppe war signifikant ($p=0,001$).

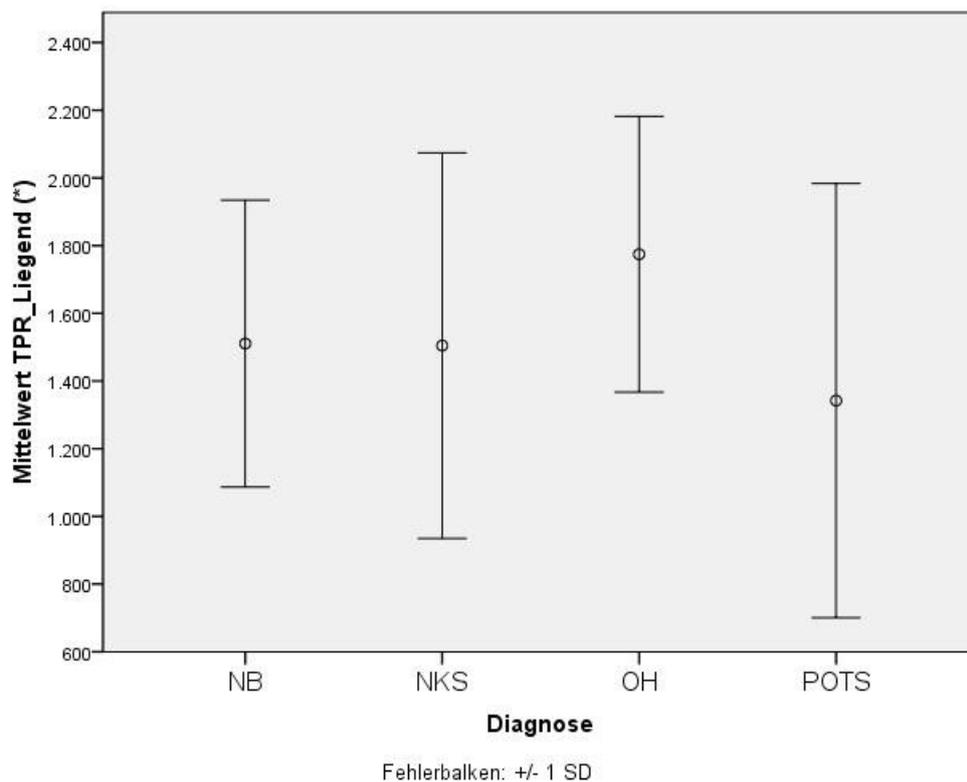
Die Patienten mit OH zeigten im Stehen eine im Vergleich zum Normalbefund signifikant niedrigere Zahl an BRS-Events ($p=0,04$). Der Anstieg der BRS-Events dieser Gruppe im Stehen gegenüber den Liegendmesswerten war nicht signifikant ($p<0,189$).

Die Dauer der Stehphase aller Gruppen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

4.5.6 Totaler peripherer Widerstand

Bei Betrachtung des mittels TFM gemessenen totalen peripheren Widerstandes zeigte sich im Liegen kein statistisch signifikanter Unterschied der Diagnosegruppen ($p < 0,5$). Der Normalbefund bot $1510 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ TPR auf.

Abbildung 13: Mittlerer TPR der Diagnosegruppen während der Liegendphase des Schellongtests.



*= $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$

Abbildung 14: Mittlerer TPR der Diagnosegruppen während der Stehendphase des Schellongtests

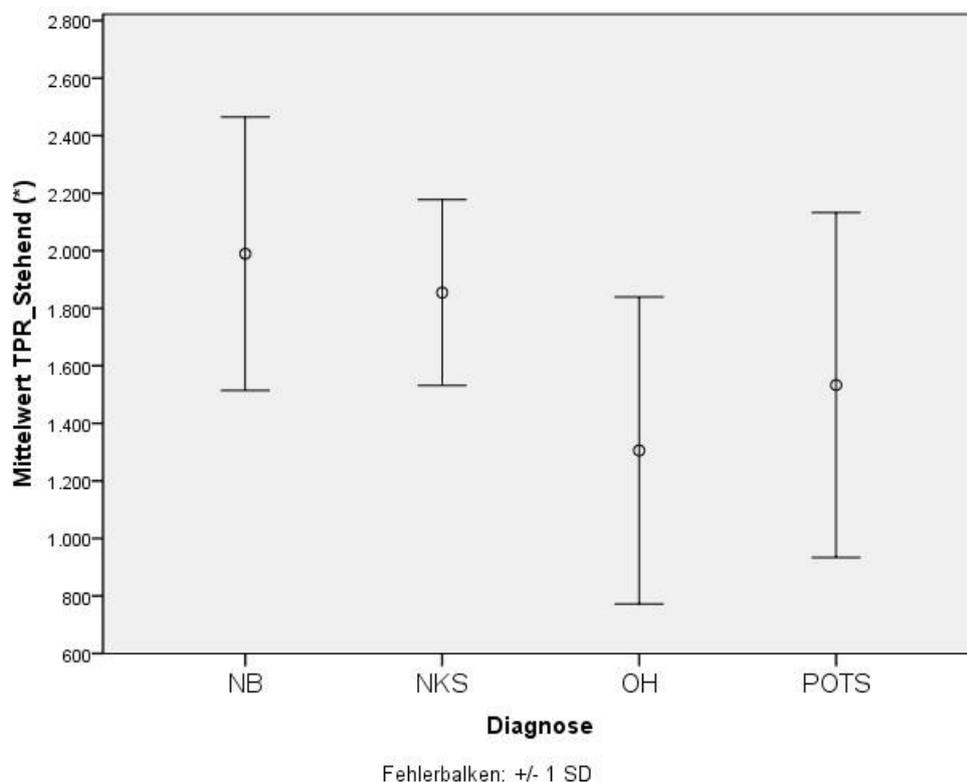
*= dyn*sec*cm⁻⁵

Tabelle 18: TPR der Diagnosegruppen im Schellongtest

Diagnose (n=49)	TPR Liegend (dyn*sec*cm ⁻⁵)	p(Scheffé) vs. NB	TPR Stehend (dyn*sec*cm ⁻⁵)	p(Scheffé) vs. NB	Liegen vs. Stehen p(T-Test)
NB (n=26)	1510±432		1989±475		<0,001**
NKS (n=16)	1504±569	0,99	1845±322	0,62	0,009**
OH (n=5)	1774±407	0,53	1305±533	0,01**	0,170
POTS (n=2)	1342±641	*	1533±599	*	*
	p(ANOVA)*:0,5		p(ANOVA)*:0,01**		
	p(Levene)*:0,32		p(Levene)*:0,41		

*die Gruppe POTS wurde wegen der geringen Fallzahl nicht in den ANOVA und Post-hoc-Scheffé-Statistiken berücksichtigt. Die Mittelwerte wurden zur Übersicht mit angegeben.

**signifikant zu $\alpha=0,05$

TPR= Totaler peripherer Widerstand

In der Stehendphase zeigte sich in der ANOVA-Analyse ein Unterschied zwischen den Diagnosegruppen ($p=0,01$). Im Stehen boten die Normalbefunde den höchsten TPR, 1989 ± 475 dyn*sec*cm⁻⁵ wurden im Mittel gemessen. Der Anstieg des TPR im Stehen im Vergleich zu den Liegendwerten dieser Gruppe war signifikant ($p<0,001$).

Die Werte der NKS-Patienten unterschieden sich nicht signifikant von denen der Normalbefunde, die Gruppe wies ebenfalls einen signifikanten TPR-Anstieg im Stehen auf ($p=0,009$).

Es zeigte sich im Stehen bei den Patienten mit OH ein im Vergleich zu den Normalbefunden signifikant niedrigerer TPR, lediglich $1305 \pm 533 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ wurden erfasst ($p=0,01$). Die OH-Patienten waren die einzige Gruppe ohne signifikanten TPR-Anstieg im Stehen ($p=0,17$).

4.6 Entwicklung einer Detektionsmöglichkeit für die Neurokardiogene Synkope im Schellongtest

Da bei der Auswertung der Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität des Schellongtest auffiel, dass OH und POTS vom Schellongtest mit guten Ergebnissen detektiert wurde, NKS jedoch in keinem Fall bereits im Schellongtest erkannt werden konnte, ging es nun darum, einen Unterschied zwischen der Diagnosegruppe NKS gegenüber NB herauszuarbeiten und diesen in einem Algorithmus auszudrücken.

Unter der Annahme, dass OH und POTS im Schellongtest unter Nutzung des TFM bereits gut detektiert werden konnte, wurden diese Gruppen bei der Bildung des Algorithmus nicht beachtet.

Es wurden zunächst für alle mit dem TFM erfassbaren Parameter Gruppenmittelwerte für die Stehend- und Liegenphase als auch deren relative Änderungen zwischen Liegen und Stehen erhoben. Es wurden hier alle Parameter verarbeitet. In den letzten Kapiteln wurden lediglich klinisch bedeutsame Parameter erläutert. Die Erstellung des Prognosemodells sollte unvoreingenommen geschehen, deshalb wurden alle mit dem TFM aufgezeichneten Parameter in die Analyse aufgenommen. Anschliessend wurden für alle Parameter ROC/AUC-Analysen vorgenommen, um deren alleinigen Erklärungsgehalt zur Vorhersage einer NKS zu beschreiben. Mit einem logistischen Regressionsmodell wurde dann eine Formel erstellt, welche die Vorhersage des Vorliegens einer NKS aus Werten im Schellongtest beim asymptomatischen Patienten ermöglicht. Nach schrittweiser Variablenselektion in einem logistischen Regressionsmodell waren folgende vier Parameter im Endmodell zur Prädiktion von NCS enthalten:

- Mittlerer Anteil der Niedrigfrequenzbande der diastolischen BDV im Stehen
- Relativer Unterschied des Anteils der HF-Bande aus der HRV an der Gesamtpower der HRV zwischen Liegend- und Stehend-Mittelwert
- Relativer Unterschied zwischen dem Mittelwert des Parameters „Arbeit des linken Ventrikels“ zwischen Liegend- und Stehendmessung
- Absolute Differenz zwischen den gezählten Barorezeptorsequenzen zwischen der Stehend- und Liegendmessung

Die AUC-Werte der einzelnen Parameter stellten sich wie folgt dar. Mit Ausnahme des Linksventrikulären Arbeitsindex hatten die Parameter schon für sich genommen einen guten Erklärungsgehalt für das Vorliegen einer NKS.

Tabelle 19: AUC der in der Prognoseformel enthaltenen Parameter für die Diagnose der NKS

Test Result Variable(s)	AUC	p-value
Absolute Differenz zwischen den gezählten Barorezeptorsequenzen der Stehend- und Liegendmessung	0,792	0,002
Relativer Unterschied des Anteils der HF-Bande aus der HRV an der Gesamtpower der HRV zwischen Liegend- und Stehend-Mittelwert	0,738	0,010
Relativer Unterschied des Mittelwerts des Parameters „Arbeit des linken Ventrikels“ zwischen Liegend- und Stehendmessung	0,377	0,187
Mittlerer Anteil der Niedrigfrequenzbande der diastolischen BDV im Stehen	0,834	0,000

Diese Parameter wurden nun mittels logistischer Regression mit der Zielgröße NCS vs. NB in eine Formel umgewandelt. Diese berechnet die Wahrscheinlichkeit P für das Vorliegen einer NKS wie folgt:

$$P = E / (1+E)$$

mit

$$E = \exp(-5,537 + 0,090*A + 3,662*B - 8,865*C - 0,046*D)$$

wobei

A = Mittlerer Anteil der Niedrigfrequenzbande an der Gesamtpower der diastolischen BDV Stehend

B = Relativer Unterschied des mittleren Anteils der HF-Bande aus der HRV an der Gesamtpower der HRV zwischen Liegend- und Stehend-Mittelwert

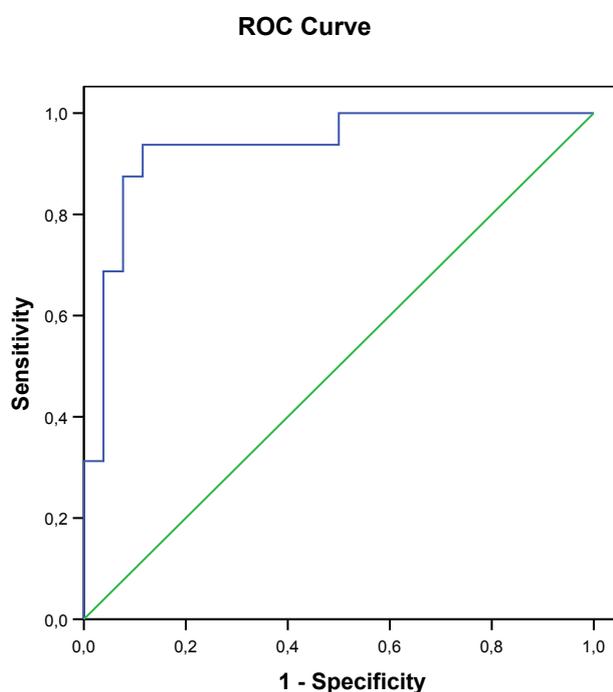
C = Relativer Unterschied zwischen dem Mittelwert des Parameters Arbeit des linken Ventrikels zwischen Liegend- und Stehendmessung

D = Absolute Differenz zwischen den gezählten Barorezeptorsequenzen zwischen der Stehend- und Liegendmessung (Lag0, RR-Intervall und RR-Rampe gleichzeitig)

Man setzt einfach für einen Patienten die mit dem TFM während einer Schellonguntersuchung erhobenen Werte A, B, C, und D in die oben gegebene Formel ein und erhält ein Ergebnis für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer NKS bei diesem Patienten in einer nachfolgenden Kipptischuntersuchung. Man beachte hierbei, dass eben alle NKS-Patienten in dieser Studie einen unauffälligen Schellongtest aufwiesen. Das Schellongtestprotokoll dieser Studie sollte eingehalten werden.

Um festzulegen, ab welchem mit dieser Formel errechneten Wert eine NKS diagnostiziert werden sollte, wurde eine ROC-Analyse und Area Under the Curve (AUC) Analyse durchgeführt.

Abbildung 15: ROC-Analyse und AUC des Erklärungsmodells



Area under the Curve	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,933	,041	<0,001	,853	>0,999

Die Area under the Curve zeigte mit einer Fläche von 0,933 einen guten Erklärungsgehalt der Formel für die Detektion der NKS an. Die Kurvendaten der ROC-Kurve stellten sich dabei wie folgt dar. Es sind für jeden Ergebniswert der Formel die Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik der NKS angegeben.

Tabelle 20: Koordinaten der ROC-Kurve für das Prädiktionsmodell zur Diagnostik der NKS

Formelergbnis (Wert)	Sensitivität	Spezifität
0	1	0
0,0001562	1	0,038
0,0017395	1	0,077
0,0047889	1	0,115
0,0086449	1	0,154
0,0123047	1	0,192
0,0149418	1	0,231
0,0163719	1	0,269
0,0167119	1	0,308
0,0172837	1	0,346
0,0219926	1	0,385
0,0264327	1	0,423
0,0389064	1	0,462
0,0559025	1	0,5
0,0685422	0,938	0,5
0,0772314	0,938	0,538
0,0849684	0,938	0,577
0,0981434	0,938	0,615
0,1153404	0,938	0,654
0,1271176	0,938	0,692
0,1507045	0,938	0,731
0,192755	0,938	0,769
0,2524354	0,938	0,808
0,2930643	0,938	0,846
0,3467602	0,938	0,885
0,4061112	0,875	0,885
0,4708308	0,875	0,923
0,5794117	0,813	0,923
0,6442552	0,75	0,923
0,6790565	0,688	0,923
0,7219713	0,688	0,962
0,7544785	0,625	0,962
0,7968194	0,563	0,962
0,8548277	0,5	0,962
0,8960467	0,438	0,962
0,9173172	0,375	0,962
0,9225219	0,313	0,962
0,9293628	0,313	1
0,9433026	0,25	1
0,9672737	0,188	1
0,9839538	0,125	1
0,9906084	0,063	1
1	0	1

Bei einem Formelergebnis von $> 0,47$ kann man mit vorliegendem Modell mit einer Sensitivität von 87,5 % bei einer Spezifität von 92,3 % (beides gegenüber der Kipptischuntersuchung) beim asymptomatischen Patienten im Stehen eine NKS vorhersagen. Eine Aufschlüsselung sowie eine Kreuzvalidierung zeigt die genaue Verteilung.

Tabelle 21: Sensitivität und Spezifität des Modells zur Prädiktion einer Neurokardiogenen Synkope

		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Total
		NKS vs NB	NB	NKS	
Original	Anzahl	NB	24	2	26
		NKS	2	14	16
	%	NB	92,3	7,7	100
		NKS	12,5	87,5	100
Kreuzvalidiert^a	Anzahl	NB	22	4	26
		NKS	2	14	16
	%	NB	84,6	15,4	100
		NKS	12,5	87,5	100

- a. Die Kreuzvalidierung wurde nur für diese Fälle in der Analyse vorgenommen. In der Kreuzvalidierung wurde jeder Fall von den Funktionen aller anderen Fälle klassifiziert

Die Sensitivität der errechneten Formel für die Detektion von NKS-Patienten im Schellongtest beträgt demnach auch hier 87.5 % bei einer Spezifität von 92.3 %, selbst nach Kreuzvalidierung bleibt die Sensitivität auf dem gleichen Niveau, die Spezifität beträgt dann noch 84.6%.

Um zu überprüfen, welche Diagnose die Diagnoseformel den von der Analyse ausgeschlossenen Patienten mit der Schellongtest-Diagnose POTS oder OH angedenkt, wurden deren Werte ebenfalls testweise in die Formel eingegeben. Einer dieser 7 Patienten bekam von der Diagnoseformel die Diagnose NKS, alle anderen wurden als NB klassifiziert. Doch wie bereits oben erläutert, würde man diese Patienten ohnehin bereits anhand der klassischen Parameter mit guter Sensitivität im Schellongtest detektieren.

5 Diskussion

5.1 Validierung des TFM

Der Task Force Monitor erfüllt für alle seine Messmethoden und weiterhin für alle daraus errechneten Parameter die jeweils dafür vorgesehenen Standards [94, 99, 100]. Alle erhobenen Messwerte können als verlässlich betrachtet werden und wurden in klinischen Teststudien gegenüber den Goldstandards für die jeweilige Messung als ebenbürtig empfunden.

Bei der Durchführung der Untersuchungen im Rahmen dieser Studie ergaben sich keine Probleme bei der Anwendung des TFM.

5.2 Methoden

Ein wichtiger Punkt ist die Frage, warum man in dieser Studie nicht ein Kollektiv gesunder Probanden als Vergleich zu den orthostatisch dysregulierten Probanden untersucht hat. Diese Frage lässt sich mit der doch hohen Anzahl von Gesunden erklären, die in einer Kipptischuntersuchung eine Neurokardiogene Synkope bieten. In einer Studie wurde bei 13 % eines Kollektives ohne Synkopenamnese in einer Kipptischuntersuchung eine Neurokardiogene Synkope ausgelöst [65]. Desweiteren schien die Durchführung der Kipptischuntersuchung mit invasiver Blutdruckmessung für ein gesundes Vergleichskollektiv als ethisch nicht vertretbar. Zudem erhöht die in der Studie während der Kipptischuntersuchung benutzte arterielle invasive Blutdruckmessung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer NKS [64]. So sollte man zusammenfassend davon ausgehen können, dass bei 30-minütiger orthostatischer Belastung mit invasiver Blutdruckmessung ohne pathologische Reaktion der Proband als gesund im Hinblick auf pathologische Reaktionsmuster auf Orthostase einzustufen ist. Daher wurde kein gesundes Vergleichskollektiv herangezogen.

Das Gewicht und die Größe der Patienten wurden lediglich mit einem Fragebogen erfragt. Hier sind Fehlangaben nicht auszuschließen. Die Gewichts- und Größenangaben wurden in einige Werte miteinbezogen, die auf die Körperoberfläche normiert wurden, wie z.B den Cardiac Index, den Index der Arbeit des linken Ventrikels (LVWI) und den Schlagindex.

Ein generell für alle Parameter gültiger Kritikpunkt ist, dass alle Parameter beat-to-beat erfasst wurden und daher bei einer gleichen Messdauer unterschiedlich viele Messwerte bei

den verschiedenen Patienten mit ihrer unterschiedlichen HF entstehen, was die Chance auf Unterschiede zwischen den Individuen erhöht. Da aber weder bei den Messzeiten, noch bei den RR-Intervallen signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen NB, NKS und OH bestanden, kann man über diesen Punkt bei Beurteilung der Ergebnisse dieser Gruppen in dieser Studie hinwegsehen.

Die Patienten nahmen ihr gewohntes Frühstück sowie ihre morgendliche Dauermedikation ein. Das bedeutet, dass bei Beginn der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Schellongtest eine verlängerte Nüchternphase vorlag, wodurch falsch positive Ergebnisse in der Kipptischuntersuchung provoziert werden können [101]. Die Kipptischuntersuchung startete ca. zwei Stunden nach Start des Schellongtests.

Die Atmung des Menschen hat Einfluss auf die Herzratenvariabilität und die Blutdruckvariabilität [78, 87]. In dieser Studie wurde die Atemfrequenz der Patienten nicht standardisiert und somit können die Ergebnisse der BDV und HRV verfälscht sein. In vorliegender Studie wurde deshalb die diastolische Blutdruckvariabilität berechnet und zum Gruppenvergleich herangezogen, die Atmung hat hier kaum einen Einfluss [87].

5.3 Patientenkollektiv

Das zugrundeliegende Patientenkollektiv bestätigte in jeder Hinsicht die in der Literatur angegebenen Daten zum Alter und zur Anamnese der Patienten. So waren die NKS Patienten wie bereits durch Sheldon [102] beschrieben die jüngsten Patienten des Kollektives und auch das von Sheldon postulierte Diagnosekriterium „keine strukturelle Herzerkrankung“ für NKS-Patienten traf retrospektiv bei allen in der Kipptischuntersuchung detektierten Patienten zu [103]. Das von Sheldon beschriebene Kriterium „erste Synkope bei einem Alter <35 Jahre“ traf bei 37,5 % der hier betrachteten NKS-Patienten zu.

Auch bei den OH-Patienten bestätigten sich die in der Literatur angegebenen Daten zum Alter, sie waren die durchschnittlich älteste Patientengruppe. Bei den Vorerkrankungen zeigte sich jedoch, dass sie in der hier vorliegenden Studie nicht mehr Diabetiker oder Herzranke aufwies als der Normalbefund [32, 34].

Die Gesamtverteilung der Diagnosegruppen dieser Studie kann nicht als aussagekräftig gewertet werden, da wahrscheinlich eine Vorselektion durch Zuweiser vorlag. Es zeigte sich beim hier zugrundeliegenden Kollektiv am ehesten eine typische Verteilung für

Krankenhauspatienten zur stationären Abklärung. Patienten mit bereits im normalen kurzen Stand auffälligen orthostatischen Regulationsstörungen waren nicht im Kollektiv enthalten, diese wurden mutmaßlich bereits vorher durch die niedergelassenen Kollegen diagnostiziert. In einem nicht vorselektierten Kollektiv von 67 Soldaten mit im Mittel 22 Jahren zeigten sich in einer Studie von Winker [5] 7 NKS bereits im Schellongtest, es zeigten sich zudem vier POTS. In hier vorliegendem Kollektiv lagen diese Diagnosen im Schellongtest seltener vor, dafür zeigten sich aber mehr OH, bei jedoch deutlich höherem Durchschnittsalter.

5.4 Sensitivität des Schellongtests

Die Sensitivität und Spezifität bei alleiniger Betrachtung der mit dem TFM erhobenen Werte für die HF aus dem 6-Kanal EKG und dem Blutdruck aus der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung lagen für die Diagnose des POTS mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 100% höher als bei der bisher einzigen hierzu veröffentlichten Studie von Winker [5]. In dieser Studie wurde ebenfalls die Sensitivität und Spezifität des Schellongtests gegenüber der Kipptischuntersuchung untersucht. Untersucht wurden 67 Soldaten bei der Musterungsuntersuchung mit einem mittleren Alter von 22 ± 4 Jahren. Der Schellongtest erreichte in der Studie von Winker für das POTS eine Sensitivität von 67 % bei einer Spezifität von 100%. Bei lediglich zwei Patienten mit POTS im hier betrachteten Kollektiv ist die verbesserte Sensitivität vorerst nur als Richtwert zu betrachten.

Im Schellongtest wurden bei alleiniger Betrachtung der vom TFM erfassten kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung vier Patienten mit einer OH detektiert, welche auch alle in der Kipptischuntersuchung eine OH zeigten. Ein Patient bekam im Schellongtest die Diagnose Normalbefund, bot aber in der nachfolgenden Kipptischuntersuchung eine OH. Die Sensitivität betrug hier somit 80% bei einer Spezifität von 100%. Es liegen keine Studien zur Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer OH im Schellongtest vor. In der Studie von Winker konnte aufgrund der geringen Fallzahl der OH in dieser Studie [5] keine Angabe zur Sensitivität und Spezifität gemacht werden. Da in dieser Studie junge Soldaten bei einer Musterungsuntersuchung das Kollektiv bildeten, ist dies auch nicht verwunderlich, denn die OH ist eine Erkrankung des alten Menschen [34]. Auch in der Studie von Winker ergab sich allerdings, wenn auch in geringer Fallzahl, ein Hinweis auf die gute Detektionsmöglichkeit der OH im Schellongtest. Die zwei Patienten im Kollektiv, die in der Kipptischuntersuchung eine OH boten, wurden auch in dieser Studie im Schellongtest identifiziert.

In der Studie von Winker wurde eine Sensitivität von 31% für die NKS bei einer Spezifität von 100% erreicht. Damit lag die Sensitivität in dieser Studie für die NKS über der Sensitivität der hier vorliegenden Studie, in der kein einziger NKS-Patient in der Schellonguntersuchung detektiert werden konnte. Ein Grund hierfür könnte sein, dass das zugrundeliegende Patientenkollektiv der hier betrachteten Studie schon gewissermaßen vorselektiert wurde im Hinblick auf das Vorliegen von NKS. Die Patienten, bei welchen der Hausarzt oder niedergelassene Kardiologe im dort durchgeführten Schellongtest schon eine NKS findet, werden mutmaßlich nicht ins Klinikum zur weiteren Synkopenabklärung überwiesen. Die bereits durch geringe orthostatische Belastung wie im Schellongtest auszulösenden Neurokardiogenen Synkopen könnten also dem hier zugrundeliegenden Kollektiv fehlen.

Der TFM erleichtert dem Untersucher die Durchführung eines Schellongtests enorm. Nach Anschluss des Gerätes kann sich der Untersucher auf den Patienten und dessen Überwachung konzentrieren. Bei der herkömmlichen Messung muss der Untersucher jede Minute eine Blutdruckmessung nach Riva Rocci durchführen und die Herzfrequenz bestimmen, sei es palpatorisch oder über ein Pulsoximeter. Der Vorteil des TFM liegt hier zum einen in der erhöhten Sicherheit für den Patienten, denn im Falle einer schnell eintretenden Synkope kann der Untersucher dem Patienten schnell zu Hilfe kommen und hat beide Hände frei. Zudem werden im Falle einer Synkope die Kreislaufparameter mittels TFM weiter aufgezeichnet und das synkopale Ereignis kann besser analysiert werden. Beim herkömmlichen Schellongtest hingegen kann der Untersucher schon beim präsynkopalen Patienten keine validen Messungen mehr durchführen. Desweiteren reagiert die kontinuierliche nichtinvasive RR-Messung sehr schnell und präzise auf kleinste RR-Schwankungen.

Die nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung und die HF-Messung aus einem 6-Kanal-EKG während eines Schellongtests sind nach den Ergebnissen dieser Studie in jeder Hinsicht zu empfehlen. Die Messung mittels TFM bietet für den Patienten, den Untersucher und für die Güte der Messergebnisse Vorteile, die ihren Einsatz erst recht dadurch rechtfertigen, dass in dieser Studie keinerlei Nachteile für den Patienten oder den Untersucher durch deren Nutzung ersichtlich wurden.

5.5 Ergebnisse der TFM-Messungen im Schellongtest

5.5.1 Herzfrequenz

In der Gruppe „Normalbefund“ steigerte sich die durchschnittliche HF im Stehen um 14 %. Dies stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein [6, 8].

In der Literatur findet sich kein Hinweis auf Unterschiede der HF zwischen gesunden Patienten, Patienten mit OH und Patienten mit NKS. Auch in dieser Studie konnte weder im Liegen oder Stehen, noch in der relativen Änderung zwischen beiden Messphasen eine zu $p < 0,05$ signifikante Heterogenität zwischen den Diagnosegruppen festgestellt werden.

Man muss allerdings auch berücksichtigen, dass im Schellongtest keine NKS nachgewiesen werden konnte und somit keine Aufzeichnung einer stattgehabten NKS in den Datensatz miteinging, denn im Rahmen des synkopalen Ereignisses kann es zum HF-Abfall bis zur Asystolie kommen, nicht aber zu einer HF-Zunahme [11].

Die für das POTS gefundene Zunahme der HF um 37% im Stehen deckt sich gut mit den Angaben aus der Literatur [6, 25]. Beide im Schellongtest als POTS identifizierten Patienten boten auch in der Kipptischuntersuchung POTS. Es scheint, als genüge die geringe orthostatische Belastung eines Schellongtest zur Provokation dieser pathologischen Kreislaufregulation. Ein Grund für die geringe Fallzahl von 4,1 % der Patienten in der Studie könnte sein, dass die POTS Patienten bereits beim Niedergelassenen mit dem Schellongtest detektiert werden und daher nicht im Synkopenzentrum vorstellig werden.

Die OH Patienten unterschieden sich in Bezug auf die HF nicht von den anderen Gruppen, obwohl sie bei der relativen Änderung der Blutdruckwerte zwischen Liegen und Stehen als einzige Gruppe einen Blutdruckabfall boten. Die HF scheint hier nicht adäquat auf Blutdruckänderungen zu reagieren. Ein Abfall des arteriellen Mitteldruckes löst beim Gesunden einen Herzfrequenzanstieg aus [8].

Die Messung der Herzfrequenz mit dem 6-Kanal EKG und ihre Aufzeichnung mittels des TFM macht die Untersuchung für den Untersucher sehr einfach und erwies sich auch als sehr zuverlässig. In keinem Fall setzte die HF-Messung während des Schellongtest aus. Der Einsatz der HF-Messung mittels 6-Kanal-EKG oder auch 12-Kanal-EKG mit HF-Aufzeichnung sollte bei jedem Schellongtest durchgeführt werden.

5.5.2 Kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung

Die durch die kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung gefundenen Ergebnisse erscheinen alle plausibel.

Der Normalbefund wies im Stehen mit 120/80 die Blutdruckwerte des gesunden Menschen auf.

Die Messung setzte während des Schellongtests nie aus. Die Güte der Messung wurde bereits validiert [99]. Der große Vorteil der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung des TFM zeigt sich im Schellongtest. Sie reagiert schnell und präzise auf plötzliche Blutdruckänderungen und, einmal angelegt, erfordert sie keinen Handgriff mehr von Seiten des Untersuchers. So erlaubt die kontinuierliche Blutdruckmessung insbesondere eine gute Diagnosefindung bei der OH, für deren Diagnose laut Diagnosekriterien nur 3 Minuten Stehzeit zur Diagnose durch Blutdruckabfall benötigt werden dürfen.

Da keinerlei Nebenwirkungen oder Störungen auftraten, zeigte diese Studie, dass der Einsatz der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung während eines Schellongtests deutliche Vorteile für den Benutzer bringt. Zum einen, weil sie die Untersuchung für den Untersucher viel komfortabler macht. Zum anderen, weil die Erkennung von Patienten mit OH dadurch mit einer Sensitivität von 80% möglich ist. Es liegt bisher keine Studie zur Sensitivität des Schellongtest mit konventioneller RR-Messung nach Riva-Rocci für die OH vor.

5.5.3 Spektralanalyse der Herzratenvariabilität (HRV)

In den vorliegenden Messungen wurde die Very-Low-Frequency-Komponente der HRV unter 1% gemessen. Da sie bisher in der Literatur kaum Beachtung findet und in einer Vorauswertung keine Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen zeigte, wird ihr hier keine weitere Beachtung geschenkt. Die HF-Bande der HRV ist mit der vagalen Aktivität in der Modulation der Herzfrequenz assoziiert [104-107]. Auf eine Auswertung wurde in der vorliegenden Studie verzichtet, da der prozentuale Anteil in der vorliegenden Studie immer der zu 100 fehlenden Summe des prozentualen LF-Anteiles minus dem Anteil der Very-Low-Frequency-Komponente entsprach. Letztlich ist mit in dieser Studie benutzten Untersuchungsmethoden nicht zu eruieren, ob der prozentuale LF-Anstieg durch eine

Sympathikuszunahme oder Parasympathikusabnahme bedingt ist. Zur Darstellung der Sympathovagalen Balance genügt jedenfalls die Darstellung eines prozentualen Wertes.

Die klinische Bedeutung der LF-Bande der HRV ist noch unklar. Von vielen Autoren wird sie als sympathischer Einfluss auf die Herzfrequenz betrachtet [78, 79, 108], andere Autoren lehnen dieses gänzlich ab [109, 110]. Ein Autor beschreibt die LF-Komponente nicht als sympathische Innervation der Herzfrequenz, sondern als Mass für die Barorezeptorsensitivität [111]. Eine Klärung der genauen Bedeutung der LF-Bande steht noch aus. Ein Zusammenhang zwischen dem Plasmanoradrenalin Spiegel und der Höhe der LF-Bande scheint zu bestehen [112].

In vorliegender Studie zeigten die NKS-Patienten im Vergleich zum Normalbefund signifikant erhöhte Werte im Stehen bei Betrachtung der prozentualen Anteile der Niedrigfrequenzbande. Im Liegen zeigte sich dieser Unterschied nicht. Dies lässt auf eine orthostatische Genese der gefundenen Unterschiede schließen. Hinweise auf eine hohe sympathische Innervation bei NKS Patienten finden sich in der Literatur [113]. Ein Hinweis darauf, dass die Veränderung der Banden in diesem Sinne bei Patienten mit NKS während der Synkope vorliegt, findet sich ebenfalls [114]. Die gefundenen Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit NKS im aufrechten Stand eine erhöhte sympathische Aktivität benötigen, um den Kreislauf stabil zu halten. Aus in Kipptischuntersuchungen während aufgetretener NKS aufgezeichneten HRV-Mustern ist bekannt, dass beim Eintritt einer NKS die LF-Bande von einem im Vergleich zum Normalbefund stark erhöhten Niveau ausgehend stark abnimmt, also die HF-Bande zunimmt. Es kommt wohl in der Synkope zu einem vagalen Input auf das Herz-Kreislaufsystem, was RR-Abfall und Bradykardie in der Synkope erklärt. In zwei Studien konnte dies bereits gezeigt werden, indem mittels einer Ablation vagaler Inputs am Herzen sowohl NKS als auch die am ehesten durch vagalen Überhang auftretenden postsynkopalen Asystolien verhindert wurden [62] [63]. In vorliegender Studie kam es jedoch im Stand während des Schellongtests nicht zum Auftreten von NKS und es zeigte sich hier daher am ehesten lediglich die zur Erhaltung eines kreislaufstabilen Zustands nötige höhere LF-Aktivität der NKS-Patienten. Was letztendlich den vagalen Input in der Synkope auslöst, bleibt weiter unbekannt.

Bei Betrachtung des relativen Anteils der LF-Bande an der Gesamtpower des Spektrums fiel ein sehr niedriger Anteil der LF am Gesamtspektrum der HRV im Stehen bei den OH Patienten auf. Ein Hinweis für eine erniedrigte HRV und deren Banden bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer Polyneuropathie einhergehen, liegt vor [115]. Die orthostatische

Hypotension geht oft mit Polyneuropathien einher, so ist z.B. der Einfluss des Diabetes mellitus als Auslöser einer OH gut untersucht [34, 116]. Der Abfall der LF-Bande der OH-Patienten zwischen Liegen und Stehen, ausgedrückt als Gesamtanteil der HRV-Power, wurde bisher noch nicht in der Literatur erwähnt. Das Fehlen des Ansteigens der sympathischen Innervation auf das Herz-Kreislaufsystem im Stand und das damit einhergehende Fehlen der Vasokonstriktion und Herzfrequenzzunahme im Stehen ist eine plausible Erklärung für den in der Studie detektierten fallenden Blutdruck und den fallenden peripheren Widerstand bei nur schwach steigender Herzfrequenz. Auf welcher Ebene das Zusammenspiel gestört ist und inwieweit die gefundenen Ergebnisse lediglich die Altersdegeneration der im Vergleich zum Normalbefund signifikant älteren OH-Patienten in dieser Studie abbilden, lässt sich mit vorliegenden Methoden nicht klären. Eine durch eine vorliegende Neuropathie abgeschwächte Sympathikusaktivierung mit den dargestellten krankhaften Änderungen auf das Herz-Kreislaufsystem ist anzunehmen.

5.5.4 Spektralanalyse der Blutdruckvariabilität (BDV)

Die Betrachtung der systolischen BDV ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Da aber die LF-Bande der systolischen BDV stark von der Atemfrequenz beeinträchtigt wird [87] und in unserer Studie die Atemfrequenz der Patienten nicht auf ein gleiches Niveau reguliert wurde, können Unterschiede hinsichtlich der systolischen BDV aufgrund unterschiedlicher Atemfrequenzen entstanden sein [117]. Der diastolische Blutdruck bleibt von der Atmung weitgehend unbeeinflusst. Deshalb wurde nur die diastolische BDV in der vorliegenden Studie ausgewertet und dargestellt.

Im Stehen weisen die NKS Patienten signifikant erhöhte, die OH Patienten erniedrigte Werte im Vergleich zum NB für den Anteil der diastolischen LF-Bande an der BDV auf. Die LF-Bande der diastolischen BDV gilt in der Literatur als Maß für die sympathische Aktivität des Organismus, sowie für die Leistungsfähigkeit des untersuchten Patienten [118].

Den stärksten Zuwachs an LF-dBDV hatten beim Übergang vom Liegen zum Stehen die NKS-Patienten. Dies wurde auch schon in einer Studie von Gielerak an 40 erwachsenen Patienten nachgewiesen [114]. Eine erhöhte sympathische Aktivität bei Kindern mit NKS wies Zygmunt [113] nach. Erhöhte sympathovagale Imbalance beschreibt Goldstein für NKS-Patienten [119].

Es zeigt sich bei Betrachtung der BDV in dieser Studie also ein zur HRV analoges Bild mit einer erhöhten sympathischen Aktivität im asymptomatischen Stehen bei NKS-Patienten und einer erniedrigten sympathischen Aktivität von OH-Patienten im Stehen. Die im vorigen Kapitel verfasste Diskussion der gefundenen sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf die Pathogenese der OH und NKS kann hier also auch Anwendung finden.

Die diastolische BDV kann jedoch, insbesondere da sie im Gegensatz zur HRV von der Atemfrequenz unabhängig ist, im Vergleich zur HRV als genauere Messparameter für die sympathovagale Balance herangezogen werden. Zudem waren die Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen in der BDV-Analyse stärker ausgeprägt.

5.5.5 Barorezeptorsensitivität (BRS)

Die Barorezeptorsensitivitätsanalyse untersucht den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz und Blutdruckänderungen und hat eine sehr gute Reproduzierbarkeit für jedes Individuum [120, 121]. Der gesunde Mensch hat ein sehr dynamisches Zusammenspiel zwischen Blutdruck- und Herzfrequenz, wohingegen herzkranken Patienten eine erniedrigte BRS aufweisen [92]. Auch Alterseinflüsse auf das Herz-Kreislaufsystem [122] sowie Polyneuropathien können eine erniedrigte BRS hervorrufen. Deshalb ist das gefundene Ergebnis der im Vergleich zu allen anderen Diagnosegruppen stark erniedrigten BRS bei OH-Patienten kaum verwunderlich. Die erniedrigte BRS ist aber keinesfalls charakteristisch für die OH, sondern spiegelt nur die Starrheit des Kreislaufregulationssystems der OH-Patienten wider. Alle in der Literatur als Auslöser für eine OH beschriebenen Krankheiten können potentiell eine erniedrigte BRS auslösen. Man denke nur an das Shy-Drager-Syndrom oder den Diabetes mellitus, welcher zum Beispiel die HRV senkt und somit auch die BRS abschwächt [115].

Die in unserer Studie gefundene signifikant erhöhte BRS bei NKS-Patienten im Stehen lässt auf ein sehr lebendiges Zusammenspiel zwischen Blutdruck und Herzfrequenz bei diesen Patienten schließen. Am ehesten ist davon auszugehen, dass bei Vorliegen von NKS nicht nur die im vorigen Kapitel erörterte erhöhte sympathische Aktivität nötig ist, um einen stabilen Kreislauf im Stehen zu erhalten, sondern zudem auch ein häufiges Justieren mittels Barorezeptor-Events. Einerseits könnte dieses häufigere Eingreifen der Barorezeptoren nötig sein, den Kreislauf stabil zu halten und so eine NKS zu verhindern. Andererseits könnte aber auch eine krankhaft erhöhte BRS eine NKS auslösen, indem sie Blutdruck und Herzfrequenz zu sensibel verschaltet und mit zu großen Änderungen reagiert. Dies entspricht der

„Ventrikeltheorie“ zur Entstehung der NKS [48]. Eine genauere Untersuchung der Barorezeptoren Betroffener ist nötig, um diese Frage zu lösen.

5.5.6 Totaler peripherer Widerstand (TPR)

In der vorliegenden Studie wurde der TPR nichtinvasiv bestimmt. Hierbei kam die Impedanzkardiografie zum Einsatz. Dieses Verfahren ist durch unterschiedliche konstitutionelle Gegebenheiten des Patienten wie etwa Adipositas, Hautfeuchtigkeit oder Narben im Messgebiet stark beeinflussbar [76, 123].

Im Liegen boten die OH Patienten den höchsten, im Stehen den niedrigsten TPR. Der im OH-Kollektiv gefundene Abfall des TPR im Stehen spricht für ein Versagen der Blutdruckregulation auf vaskulärer Ebene. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von Bradley gemacht [34]. Alle anderen Gruppen reagieren mit einem Anstieg des TPR im Stehen. Im Liegen zeigen die OH-Patienten die höchsten Werte für den TPR, was nachgehender Untersuchung bedarf und nicht mittels der hier eingesetzten Methoden zu eruieren ist. Eventuell sind altersbedingte Veränderungen der Gefäße die Ursache für den hohen TPR in Ruhe [122]. Zudem lässt sich in der Praxis oft bei OH-Patienten im Liegen ein Hypertonus messen, dessen medikamentöse Behandlung dann die OH im Stehen noch verstärkt.

Die Berechnung des TFM für den TPR legt einen Wert für den zentralen Venendruck von 3 mmHg zugrunde. Da die OH-Patienten erstens älter als der Normalbefund sind und daher laut Literatur [8, 122] sowie in dieser Studie ein geringeres Schlagvolumen haben als der Normalbefund bzw. der Gesunde, liegt der Verdacht nahe, dass diese Patienten auch einen erhöhten Zentralvenendruck aufweisen. Da dieser Wert in der TFM-Software auf 3 mmHg normiert ist, liegt möglicherweise ein systematischer Fehler vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Betrachtung des TPR während einer Schellonguntersuchung eindeutig Patienten mit einer peripheren Widerstandsstörung von anderen Diagnosegruppen abgrenzt. Allerdings sind die Werte in der Praxis nur als Tendenzparameter geeignet, denn die Betrachtung von Absolutwerten und daraus abgeleiteter interindividueller Unterschiede wird durch die Normierung auf einen festgelegten Wert für den Zentralvenendruck sowie der Nutzung der Impedanzkardiografie (Narben, Hautfeuchtigkeit, Adipositas) verzerrt. Dies gilt besonders für alte, herzkranken Patienten, bei denen Abweichungen des Zentralvenendruckes vom Normalwert häufig zu beobachten sind.

5.5.7 Diskussion der berechneten Prädiktionsformel für das Vorliegen einer Neurokardiogenen Synkope im Schellongtest

In der vorliegenden Studie konnte im herkömmlichen Schellongtest bei alleiniger Betrachtung von Herzfrequenz und Blutdruck keine NKS detektiert werden. Daher wurde der Versuch unternommen, retrospektiv die im Schellongtest erhobenen Daten der Diagnosegruppen zu vergleichen und eine Formel zu finden, mit der man die NKS Patienten gegenüber Gesunden mit guter Sensitivität und Spezifität abgrenzen kann.

Bei Betrachtung der Formel fällt sofort auf, dass die Werte A (Mittlerer Anteil der LF-Bande an der Gesamtpower der diastolischen BDV Stehend) und B (Relativer Unterschied des mittleren Anteils der HF-Bande aus der HRV an der Gesamtpower der HRV zwischen Liegend- und Stehend-Mittelwert) positiv auf den Endwert eingehen, während C (Relativer Unterschied des Mittelwerts des Parameters „Arbeit des linken Ventrikels“ zwischen Liegend- und Stehendmessung) und D (Absolute Differenz der gezählten Barorezeptorsequenzen zwischen der Stehend- und Liegendmessung) das Gesamtergebnis erniedrigen. Bei einem Ergebnis von $>0,5$ sollte eine NKS detektiert werden. Ein hoher mittlerer Anteil der LF-Bande der diastolischen BDV an der Gesamtpower der BDV sowie ein hoher relativer Unterschied des mittleren HF-Anteils der HRV zwischen Liegen und Stehen erhöhen also die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer NKS, während ein hoher relativer Unterschied der Arbeit des linken Ventrikels und die absolute Differenz der detektierten Barorezeptorsequenzen zwischen Liegen und Stehen die Wahrscheinlichkeit verringern.

Die gefundene Sensitivität und Spezifität scheint zwar sehr hoch zu sein, ist aber plausibel. Nach 26 Patienten der Studie wurde ebenfalls eine solche Formel errechnet, welche bereits eine prospektive Sensitivität von 80% für NKS bei den folgenden 23 Patienten aufwies.

Die Detektion der NKS bereits im Schellongtest durch einen Algorithmus aus den erhobenen Parametern scheint möglich, bedarf aber noch einer umfangreichen prospektiven Validierung und eines größeren Patientenkollektives. Zudem müsste man in einer Folgestudie die Atemfrequenz der Patienten konstant halten, um Einflüsse auf Herz- und Blutdruckvariabilität der Atmung zu verringern.

Für die Detektion der POTS und OH Patienten genügt es, eine kontinuierliche Blutdruckmessung und die Aufzeichnung der Herzfrequenz mittels 6-Kanal-EKG im Schellongtest einzusetzen.

Die vereinfachte Detektion von Patienten mit neurokardiogener Synkope Im Schellongtest erscheint durchaus sinnvoll in Anbetracht der häufig durchgeführten Synkopenabklärungen. Ein enormes Sparpotential ist vorhanden. Jedoch ist hinzuzufügen, dass vielen Patienten die Auslösung einer Synkope in Anwesenheit eines Arztes in einer Kipptischuntersuchung enorm hilft. Denn oftmals sind die Patienten durch ihr Umfeld stark stigmatisiert. Ein durch das Auslösen einer Synkope fassbares Krankheitsbild somatischer Ursache hilft ihnen in zweierlei Hinsicht: Einer Therapieoption und der Entstigmatisierung.

6 Zusammenfassung

Das Posturale Orthostatische Tachykardie Syndrom (POTS), die Orthostatische Hypotension (OH) und die Neurokardiogene Synkope (NKS) sind drei durch Orthostase verursachte Kreislaufregulationsstörungen des Menschen. Sie führen durch Kreislaufversagen zu Präsynkopen und Synkopen, Stürzen mit teilweise schweren Verletzungen sowie enormen Beeinträchtigungen im Alltag.

Der Schellongtest (ST) ist ein einfacher und preiswerter aktiver Orthostasetest zur Identifikation dieser Erkrankungen, seine Sensitivität ist jedoch niedrig. Der Goldstandard in der Diagnostik orthostatischer Regulationsstörungen ist die Kipptischuntersuchung (KTU).

Der TaskForceMonitor (TFM) (CNSystems) ist ein medizinisches Gerät zur Durchführung nichtinvasiver kontinuierlicher Blutdruckmessung, EKG-Aufzeichnung, Spektralanalysen der Herzraten- und Blutdruckvariabilität, Barorezeptorsensitivitätsanalysen und Impedanzkardiografie. Die Niedrigfrequenzbanden der Spektralanalysen der Herzraten (LF-RRI) - und diastolischen Blutdruckvariabilität (LF-dBDV) spiegeln dabei die sympathische Innervation auf die Kreislaufregulation wider. Der totale periphere Widerstand (TPR) erlaubt Aussagen über den Zustand der peripheren Vasokonstriktion. Die Barorezeptorsensitivitätsanalyse (BRS) erfasst die Dynamik der Kreislaufregulation. Die Impedanzkardiografie erlaubt die nichtinvasive Messung hämodynamischer Parameter.

Ziel der Arbeit: Bestimmung der Sensitivität des Schellongtest. Bestimmung von Heterogenitäten von Patienten mit orthostatischen Regulationsstörungen gegenüber Normalbefunden in den Parametern der LF-dBDV, LF-RRI, TPR und BRS. Nutzung aller untersuchten Parameter zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität des ST.

Methoden: Es wurde bei Patienten mit Verdacht auf orthostatische Regulationsstörung ein ST mit Messung aller vom TFM erhebbaren Parameter durchgeführt. Eine Stunde später wurde eine Kipptischuntersuchung mit den Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden nach der Diagnose der Kipptischuntersuchung in die Diagnosegruppen NKS, OH und POTS sowie Normalbefund (NB) eingeteilt. Sensitivität/Spezifität des ST wurde berechnet. Für alle im ST erhobenen Parameter wurden Mittelwerte/Standardabweichungen der Diagnosegruppen berechnet. Mittels ANOVA-Analysen und post-hoc-Analysen (Scheffé, Tamhane) wurden Heterogenitäten zwischen den Gruppen berechnet. Mittels logistischer Regression und AUC/ROC-Analysen wurde eine Formel zur Verbesserung der Sensitivität des Schellongtests entwickelt.

Ergebnisse: Untersucht wurden 49 Patienten (58 ± 17 Jahre, 55,1% weiblich). In der Kipptischuntersuchung wurden 16 NKS, 5 OH, 2 POTS und 26 NB diagnostiziert. Im ST wurden 0 NKS, 4 OH, 2 POTS und 43 NB detektiert. Die Sensitivität des ST im Vergleich zur Kipptischuntersuchung für OH lag bei 80% bei einer Spezifität von 100%, für das POTS wurden im ST 100% Sensitivität bei 100% Spezifität erreicht. Die Sensitivität für NKS lag bei 0%.

Patienten mit NKS waren zwar im ST klinisch unauffällig, boten im Vergleich zum NB während der Stehendphase des ST jedoch signifikant höhere Werte für LF-RRI ($p=0,007$), LF-dBDV ($p=0,001$) und BRS ($p=0,008$). Es konnte ein Prädiktionsmodell für das Vorliegen von NKS im ST bei asymptomatischen Patienten entwickelt werden. Es erreicht eine Sensitivität von 87,5% bei einer Spezifität von 92,3%. Die Area under the Curve in der ROC-Analyse für dieses Modell betrug 0,933 bei einem p-Wert $<0,001$.

Für Patienten mit OH konnte in der Studie während der Stehendphase des ST im Vergleich zum Normalbefund ein signifikant niedrigerer arterieller Mitteldruck ($p=0,007$), ein signifikant erniedrigter TPR ($p=0,01$) sowie eine signifikant herabgesetzte BRS ($p=0,04$) nachgewiesen werden.

Fazit:

Die Sensitivität des Schellongtest für die Diagnose der NKS ist sehr schlecht, OH und POTS lassen sich dagegen mit kontinuierlicher nichtinvasiver Blutdruckmessung und Herzfrequenzerfassung mittels EKG mit guter Sensitivität erfassen. Durch Einführung eines prognostischen Modells aus den mittels TFM erhobenen Parametern lässt sich eine sehr gute Sensitivität und Spezifität des Schellongtests für die Diagnostik der NKS erreichen.

Die Studie liefert Hinweise auf eine erhöhte sympathische Aktivität und erhöhte Barorezeptorsensitivität bei Patienten mit NKS im asymptomatischen Stand. Zudem liefert sie Hinweise auf eine reduzierte Barorezeptorsensitivität und einen reduzierten peripheren Widerstand bei Patienten mit OH.

7 Anhang

7.1 Literaturangaben

1. Maisel WH, Stevenson WG: Syncope--getting to the heart of the matter. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 931-3.
2. Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN: Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 989-96.
3. Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN: Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 127(1): 76-86.
4. Baron-Esquivias G, Moreno SG, Martinez A, et al.: Cost of diagnosis and treatment of syncope in patients admitted to a cardiology unit. *Europace* 2006; 8(2): 122-7.
5. Winker R, Prager W, Haider A, Salameh B, Rudiger HW: Schellong test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(1-2): 36-41.
6. Diehl RR: Posturales Tachykardiesyndrom. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(43): A2794-2801.
7. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W: Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519 Pt 1: 1-10.
8. Busse R: Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Robert F.Schmidt GT, ed. *Physiologie des Menschen*, 27.Auflage ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1997; S.535-550.
9. Klingenheben T: [Autonomic dysfunction and orthostatic intolerance]. *Internist (Berl)* 2002; 43(9): 1055-60, 1062-4.
10. Grubb BP, Klingenheben T: Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): etiology, diagnosis and therapy. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(8): 442-6.
11. Diehl RR, Linden D: Differential orthostatic dysregulation disorders diagnosis. *Nervenarzt* 1999; 70(12): 1044-51.
12. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al.: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 1995; 45(4 Suppl 5): S19-25.
13. Jacob G, Costa F, Shannon JR, et al.: The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1008-14.
14. Shannon JR, Flatter NL, Jordan J, et al.: Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000; 342(8): 541-9.

15. Schroeder C, Tank J, Boschmann M, et al.: Selective norepinephrine reuptake inhibition as a human model of orthostatic intolerance. *Circulation* 2002; 105(3): 347-53.
16. Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R, Ertl AC, Robertson RM, Biaggioni I: Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med* 1997; 103(2): 128-33.
17. Diehl RR, Linden D, Chalkiadaki A, Diehl A: Cerebrovascular mechanisms in neurocardiogenic syncope with and without postural tachycardia syndrome. *J Auton Nerv Syst* 1999; 76(2-3): 159-66.
18. Furlan R, Jacob G, Snell M, et al.: Chronic orthostatic intolerance: a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation* 1998; 98(20): 2154-9.
19. Jacob G, Shannon JR, Costa F, et al.: Abnormal norepinephrine clearance and adrenergic receptor sensitivity in idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 1999; 99(13): 1706-12.
20. Novak V, Spies JM, Novak P, McPhee BR, Rummans TA, Low PA: Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance. *Stroke* 1998; 29(9): 1876-81.
21. Stewart JM, Weldon A: Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* 2000; 89(4): 1505-12.
22. Brown CM, Hainsworth R: Assessment of capillary fluid shifts during orthostatic stress in normal subjects and subjects with orthostatic intolerance. *Clin Auton Res* 1999; 9(2): 69-73.
23. Lundvall J, Bjerkhoel P, Quittenbaum S, Lindgren P: Rapid plasma volume decline upon quiet standing reflects large filtration capacity in dependent limbs. *Acta Physiol Scand* 1996; 158(2): 161-7.
24. Stewart JM, Weldon A: Contrasting neurovascular findings in chronic orthostatic intolerance and neurocardiogenic syncope. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104(4): 329-40.
25. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K: The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20(9 Pt 1): 2205-12.
26. Claydon VE, Schroeder C, Norcliffe LJ, Jordan J, Hainsworth R: Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(3): 343-52.
27. Jacob G, Shannon JR, Black B, et al.: Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation* 1997; 96(2): 575-80.
28. Kaufmann H: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996; 6(2): 125-6.
29. Mathias CJ: The classification and nomenclature of autonomic disorders--ending chaos, resolving conflict and hopefully achieving clarity. *Clin Auton Res* 1995; 5(6): 307-10.

- 30.** Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(5): 1470.
- 31.** Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960; 2: 511-27.
- 32.** Grubb BP, Kosinski DJ, Kanjwal Y: Orthostatic hypotension: causes, classification, and treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(4 Pt 1): 892-901.
- 33.** Mathias CJ, Bannister RB, Cortelli P, et al.: Clinical, autonomic and therapeutic observations in two siblings with postural hypotension and sympathetic failure due to an inability to synthesize noradrenaline from dopamine because of a deficiency of dopamine beta hydroxylase. *Q J Med* 1990; 75(278): 617-33.
- 34.** Bradley JG, Davis KA: Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician* 2003; 68(12): 2393-8.
- 35.** Grubb BP, Karas B: Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(5): 798-810.
- 36.** Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W: Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106(13): 1684-9.
- 37.** Grubb BP, Olshansky B: *Syncope: Mechanics and Management*. Armonk, N.Y: Futura Publishing Co. Inc., 1998.
- 38.** Li JT: Hope and the medical encounter. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(7): 765-7.
- 39.** Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al.: Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace* 2004; 6(6): 467-537.
- 40.** Newton JL, Kerr S, Pairman J, et al.: Familial neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Med Genet A* 2005; 133(2): 176-9.
- 41.** Ammirati F, Colivicchi F, Di Battista G, Garelli FF, Santini M: Electroencephalographic correlates of vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. *Stroke* 1998; 29(11): 2347-51.
- 42.** Diehl RR, Linden D, Chalkiadaki A, Ringelstein EB, Berlit P: Transcranial Doppler during neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res* 1996; 6(2): 71-4.
- 43.** Lempert T, Bauer M, Schmidt D: Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36(2): 233-7.
- 44.** Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M: Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006; 27(3):344-50

45. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al.: Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncope. *Europace* 2004; 6(1): 55-62.
46. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P: Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18(4 Pt 1): 716-24.
47. Weber T.: Stellenwert der Kipptischuntersuchung in der Synkopenabklärung. *J Kardiol* 2003(10): 473-80.
48. Pucciarelli G, De Vecchis R, Ebraio F, Corigliano GG: [Vasovagal syncope and increased baroreceptor activity: evidence for increased sensibility of the baroreflex and its rapid reversal with acute administration of metoprolol]. *Cardiologia* 1997; 42(7): 721-7.
49. Salvucci F, Leuzzi S, Calciati A, et al.: [Vasovagal syncope]. *Recenti Prog Med* 1993; 84(6): 443-56.
50. Morita H, Vatner SF: Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res* 1985; 57: 788-93.
51. Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, Hanson P, Victor RG: Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient. *N Engl J Med* 1990; 322(9): 602-4.
52. Suzuki M, Hori S, Tomita Y, Aikawa N: Orthostatic Decrease in Cardiac Chaos During the Head-up Tilt Test in Patients With Vasovagal Syncope. *Circ J* 2006; 70(7): 902-8.
53. Grubb BP: Clinical practice. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 1004-10.
54. Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, et al.: Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Europace* 2006; 8(3): 193-8.
55. Abe H, Kohshi K, Nakashima Y: Home orthostatic self-training in neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 Suppl 1: S246-8.
56. Kinay O, Yazici M, Nazli C, et al.: Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J* 2004; 45(5): 833-43.
57. Gardenghi G, Rondon MU, Braga AM, et al.: The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J* 2007; 28(22): 2749-55.
58. Gurevitz O, Barsheshet A, Bar-Lev D, et al.: Tilt training: does it have a role in preventing vasovagal syncope? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(12): 1499-505.
59. Krediet CT, de Bruin IG, Ganzeboom KS, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W: Leg crossing, muscle tensing, squatting, and the crash position are effective against vasovagal reactions solely through increases in cardiac output. *J Appl Physiol* 2005; 99(5): 1697-703.

- 60.** Gielerak G, Szyfner K: [Physical training improves orthostatic tolerance. Patterns of physical activity that are useful in prevention of vasovagal syncope]. *Kardiol Pol* 2006; 64(3): 316-21.
- 61.** Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT: Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 499-504.
- 62.** Scanavacca M, Hachul D, Pisani C, Sosa E: Selective vagal denervation of the sinus and atrioventricular nodes, guided by vagal reflexes induced by high frequency stimulation, to treat refractory neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20(5): 558-63.
- 63.** Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al.: "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace* 2005; 7(1): 1-13.
- 64.** Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al.: Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(1): 263-75.
- 65.** Petersen ME, Williams TR, Gordon C, Chamberlain-Webber R, Sutton R: The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart* 2000; 84(5): 509-14.
- 66.** Peñáz J. Photoelectric measurement of blood pressure volume and flow in the finger. In: *Digest of the 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*; Dresden; 1973. p. 104.
- 67.** Castaneda R, Sanchez R, Suarez M, Davila A: The relationship between the mean arterial blood pressure values obtained with the Penaz non invasive method and those obtained with the invasive intraarterial. *Arch Invest Med (Mex)* 1989; 20(4): 363-7.
- 68.** Friedman DB, Jensen FB, Matzen S, Secher NH: Non-invasive blood pressure monitoring during head-up tilt using the Penaz principle. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34(7): 519-22.
- 69.** Hartmann B, Bassenge E: [Noninvasive, continuous measurement of finger artery pressure with the servo-plethysmo-manometer Finapres]. *Herz* 1989; 14(4): 251-9.
- 70.** Hildebrandt W, Schutze H, Stegemann J: On the reliability of the Penaz cuff during systemic and local fingertip vasodilatation at rest and in exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 62(3): 175-9.
- 71.** Novak L, Penaz J, Kotovskaya AR, Vil-Vilyams IF, Lukjanuk V, Nikolashin GF: Perspectives for the application of the Penaz's method for a non-invasive continuous blood pressure measurement in space medicine. *Physiologist* 1991; 34(1 Suppl): S230-1.
- 72.** Schiller Z, Pasch T: [Servo-plethysmo-manometry for continuous noninvasive blood pressure monitoring]. *Anaesthesist* 1991; 40(2): 105-9.
- 73.** Wang X, Sun HH, Van de Water JM: An advanced signal processing technique for impedance cardiography. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42(2): 224-30.

- 74.** Kubicek WG, Kottke J, Ramos MU, et al.: The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Biomed Eng* 1974; 9(9): 410-6.
- 75.** Kinnen E, Kubicek W, Patterson R: Thoracic Cage Impedance Measurements. Impedance Plethysmographic Determination of Cardiac Output (a Comparative Study). *Techn Docum Rep No. Sam-Tdr-64-15. AMD TR Rep* 1964: 1-8.
- 76.** Wang DJ, Gottlieb SS: Impedance cardiography: more questions than answers. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(3): 180-6.
- 77.** Fortin J, Habenbacher W, Heller A, et al.: Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 2006; 36(11): 1185-1203.
- 78.** Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17(3): 354-81.
- 79.** Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV: Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994; 266(4 Pt 2): H1565-71.
- 80.** Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59(4): 256-62.
- 81.** Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220-2.
- 82.** Fortin J, Habenbacher W, Heller A, et al.: Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 2006; 36(11): 1185-1203
- 83.** Schlogl A, Flotzinger D, Pfurtscheller G: Adaptive autoregressive modeling used for single-trial EEG classification. *Biomed Tech (Berl)* 1997; 42(6): 162-7.
- 84.** Bianchi AM, Mainardi LT, Meloni C, Chierchia S, Cerutti S: Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1997; 16(5): 64-73.
- 85.** Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249(4 Pt 2): H867-75.
- 86.** Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248(1 Pt 2): H151-3.
- 87.** Castiglioni P, Di Rienzo M, Veicsteinas A, Parati G, Merati G: Mechanisms of blood pressure and heart rate variability: an insight from low-level paraplegia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(4): R1502-9.

- 88.** Faes L, Widesott L, Del Greco M, Antolini R, Nollo G: Causal cross-spectral analysis of heart rate and blood pressure variability for describing the impairment of the cardiovascular control in neurally mediated syncope. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53(1): 65-73.
- 89.** Parati G, Faini A, Valentini M: Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8(3): 199-204.
- 90.** Langager AM, Hammerberg BE, Rotella DL, Stauss HM: Very low frequency blood pressure variability depends on voltage-gated L-type Ca⁺⁺-channels in conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(3):1321-7
- 91.** Baumert M, Brechtel L, Lock J, et al.: Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes. *Clin J Sport Med* 2006; 16(5): 412-7.
- 92.** La Rovere MT, Gnemmi M, Vaccarini C: [Baroreflex sensitivity]. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(5): 472-7.
- 93.** Iida R, Hirayanagi K, Iwasaki K, Ogawa S, Suzuki H, Yajima K: Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75(2-3): 164-70.
- 94.** Gratze G, Fortin J, Holler A, et al.: A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med* 1998; 28(2): 121-42.
- 95.** Parati G, Omboni S, Frattola A, Di Rienzo M, Zanchetti A, Mancia G. Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. In: Di Rienzo M, Mancia G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A (eds.): *Blood Pressure and Heart Rate Variability*, IOS Press, Amsterdam, 1992, pp.192–137.
- 96.** Hamilton PS, Tompkins WJ: Quantitative investigation of QRS detection rules using the MIT/BIH arrhythmia database. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33(12): 1157-65.
- 97.** Li C, Zheng C, Tai C: Detection of QRS characteristic Points using wavelet Transformation. *Biomed Engl.* 1995; BME-33: 21-28.
- 98.** Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH: Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 1966; 37(12): 1208-12.
- 99.** Fortin J, Bojic A, Habenbacher W et.al: Validation and Verification for the Task Force Monitor Results of Clinical Studies for F DA 510(k) n°: K014063 2001.
- 100.** J. Fortin WH, R. Güllenberger, P. Wach, F. Skrabal: Real-time-monitor for hemodynamic beat-to-beat parameters and power spectra analysis of the biosignals. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 1998; 20(1).
- 101.** Spearritt D, Pascoe H, Patrick J: Tilt testing for syncope. *Aust Crit Care* 2000; 13(4): 159-62.

- 102.** Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, et al.: Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(1): 49-54.
- 103.** Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M: Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006; 27(3): 344-50.
- 104.** Shen LL, Cao YX, Wu GQ, Li P: [The central mechanism of the high frequency component in heart rate variability in rat]. *Sheng Li Xue Bao* 1998; 50(4): 392-400.
- 105.** Yambe T, Nanka S, Kobayashi S, et al.: Vagal nerve activity and the high frequency peak of the heart rate variability. *Int J Artif Organs* 1999; 22(5): 324-8.
- 106.** Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumaki MO: The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta Physiol Scand* 1995; 155(3): 267-73.
- 107.** Martinmaki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S: Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(2): H640-7.
- 108.** Introna RP, Montano N, Yodlowski EH, Martin DC, Pruett JK, Crumrine RS: Low-frequency component of heart rate variability. *Anesthesiology* 1995; 83(4): 884-7.
- 109.** Hopf HB, Skyschally A, Heusch G, Peters J: Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 1995; 82(3): 609-19.
- 110.** Milicevic G: Low to high frequency ratio of heart rate variability spectra fails to describe sympatho-vagal balance in cardiac patients. *Coll Antropol* 2005; 29(1): 295-300.
- 111.** Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al.: Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm* 2007; 4(12): 1523-9.
- 112.** Sesay M, Tauzin-Fin P, Gosse P, Ballanger P, Maurette P: Real-time heart rate variability and its correlation with plasma catecholamines during laparoscopic adrenal pheochromocytoma surgery. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 164-70
- 113.** Zygmunt A, Stanczyk J: Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14(2): 99-106.
- 114.** Gielerak G, Makowski K, Kramarz E, et al.: Heart rate variability during head-up tilt test in patients with syncope of unknown origin. *Kardiol Pol* 2002; 57(11): 399-406.
- 115.** Kudat H, Akkaya V, Sozen AB, et al.: Heart rate variability in diabetes patients. *J Int Med Res* 2006; 34(3): 291-6.
- 116.** Jacob G, Robertson D: Orthostatic hypotension: epidemiology, pathophysiology and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4(5): 452-4.

- 117.** Sanderson JE, Yeung LY, Yeung DT, et al.: Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91(1): 35-43.
- 118.** Stauss HM: Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(4): 362-8.
- 119.** Goldstein DS, Holmes C, Frank SM, et al.: Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 2003; 91(1): 53-8.
- 120.** Jira M, Zavodna E, Honzikova N, Novakova Z, Fiser B: Baroreflex sensitivity as an individual characteristic feature. *Physiol Res* 2006; 55(3): 349-51.
- 121.** Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriët MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J: Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. *Physiol Res* 1998; 47(4): 227-35.
- 122.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA: Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 2005; 112(15): 2254-62.
- 123.** Dalla Pozza R, Kleinmann A, Bechtold S, Netz H: Impedance cardiography and beat-to-beat blood pressure monitoring in diagnosis of syncope in long-QT syndrome. *Z Kardiol* 2005; 94(11): 767-771.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ACI	Beschleunigungsindex des linken Ventrikels
ANOVA	Analyse der Varianzen (engl: Analysis of Variances)
AUC	Area under the Curve- Berechnung
BEI	Barorezeptor-Effektivitäts-Index
BDV	Blutdruckvariabilitätsanalyse
BRS	Barorezeptorsensitivitätsanalyse
CI	Cardiac Index
CO	englisch: Cardiac Output, Herzzeitvolumen
dBp	diastolischer Blutdruck
EDI	Enddiastolischer Volumenindex
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HF	Hochfrequenzbande
HFNU	Hochfrequenzbande als sog. „normalized unit“(prozentualer Anteil)
HR	Herzrate
HRV	Herzratenvariabilitätsanalyse
HZV	Herzzeitvolumen
IC	Kontraktilitätsindex
KTU	Kipptischuntersuchung
LF	Niedrigfrequenzbande (engl:Low-Frequency)
LVET	Auswurfzeit des linken Ventrikels (engl: Left Ventricular Ejection Time)
LVWI	Arbeit des Linken Ventrikels (engl: Left Ventricular Work Index)
MBP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
NKS	Neurokardiogene Synkope

OH	Orthostatische Hypotonie
PAF	Pure Autonomic Failure
PAF	Pure Autonomic Failure
POTS	Posturales Orthostatisches Tachykardie Syndrom
PSD	Dichte des Spektrums (engl:Power of density)
ROC	Receiver-operating-Characteristics Funktion
RRI	RR-Intervall, Abstand zweier R-Zacken im Elektrokardiogramm
sBP	systolischer Blutdruck
SI	Schlagindex
ST	Schellongtest
TFC	Totaler Flüssigkeitsgehalt des Thorax (engl: Total fluent content)
TFM	Task Force Monitor
TPR	Totaler Peripherer Widerstand
TPRI	Index des Totalen Peripheren Widerstandes
VLF	Niedrigstfrequenzbande (engl: very low frequency)

