

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin  
Herzzentrum München- Bogenhausen  
Städtisches Klinikum München GmbH  
Chefärztin: Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann

# **Synkopenabklärung am Kipptisch unter besonderer Berücksichtigung der Katecholamine und Blutgaswerte**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Lorenz Nowak

aus

Gießen

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Alexander Becker  
Prof. Dr. med. Christian Weber

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Alexander Leber

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2011

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
1 Einleitung.....	6
1.1 Mechanismen der Synkope und ihre Diagnostik .....	7
1.1.1 Allgemeine Diagnostik .....	7
1.1.2 Kardiale Synkopenmechanismen und spezifische Diagnostik .....	8
1.1.3 Zerebrovaskuläre Synkopen und spezifische Diagnostik .....	9
1.1.4 Orthostatische Synkopen und spezifische Diagnostik.....	9
1.1.5 Neurogen-vermittelte Reflexsynkope und spezifische Diagnostik.....	10
1.2 Häufigkeit der Synkopenformen .....	11
1.3 Altersverteilung nach Synkopentypen .....	12
1.4 Kipptischtest.....	14
1.5 Kipptischprotokolle .....	14
1.6 Hypothesen der neurokardiogenen Reflexsynkope.....	16
1.6.1 Physiologie der Kreislaufregulation.....	16
1.6.2 Baroreflex Dysfunktionstherorie .....	17
1.6.3 Volumenmangeltheorie .....	17
1.6.4 Neurohumorale Therorien .....	18
1.6.5 Vasodilatationstheorie.....	19
1.6.6 Ventrikeltherorie.....	19
1.6.7 Katecholamine: Synthese und Abbau .....	23
1.6.8 Katecholaminrezeptoren .....	25
1.7 Ziele der Arbeit .....	26
2 Material und Methodik .....	28
2.1 Patientenauswahl .....	28
2.2 Kipptischmechanik .....	29
2.3 Untersuchungsprotokoll.....	29
2.4 Zusatzdiagnostik .....	31
2.4.1 Blutgasanalyse.....	31
2.4.2 Katecholaminbestimmung.....	31
2.5 Definitionen der untersuchten Patientengruppen .....	32
2.6 VASIS Klassifikation.....	33
2.7 Einteilung nach der Standzeit.....	34
2.8 Statistik.....	34
3 Ergebnisse .....	36
3.1 Demographische Daten des Patientenkollektives .....	36
3.1.1 Vergleich des Altersdurchschnittes der Kollektive.....	37
3.1.2 Altersverteilung in der VASIS-Systematik .....	38
3.1.3 Altersverteilung unter Berücksichtigung der Standzeit bis zum Synkopeneintritt.....	39
3.1.4 Geschlechterverteilung .....	41
3.2 Normotoniker ohne Synkope .....	42
3.3 Hypertoniker ohne Synkope .....	44
3.4 Vergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Normalverhalten.....	46

3.5	Patienten mit neurokardiogener Synkope .....	49
3.5.1	Auswertung nach der VASIS-Klassifikation .....	49
3.5.1.1	VASIS 1.....	50
3.5.1.2	VASIS 2A .....	52
3.5.1.3	VASIS 2B .....	54
3.5.1.4	VASIS 3.....	55
3.5.2	Auswertung nach der Standzeit bis zum Eintritt der Synkope.....	57
3.5.2.1	Synkopeneintritt innerhalb von 5 Minuten.....	58
3.5.2.2	Synkopeneintritt zwischen 5 und 10 Minuten .....	60
3.5.2.3	Synkopeneintritt zwischen 10 und 15 Minuten .....	62
3.5.2.4	Synkopeneintritt zwischen 15 und 20 Minuten .....	65
3.5.2.5	Synkopeneintritt zwischen 20 und 25 Minuten .....	67
3.5.2.6	Synkopeneintritt zwischen 25 und 30 Minuten .....	69
3.6	Normotoniker und Hypertoniker mit neurokardiogener Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten.....	72
3.6.1	Normotoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten .....	72
3.6.2	Hypertoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten .....	73
3.6.3	Vergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope.....	75
3.7	Hyperventilation.....	77
3.8	Katecholamine im Vergleich .....	79
3.9	Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom ( POTS ) .....	83
4	Diskussion .....	85
4.1	Wie verhält sich Adrenalin, Noradrenalin, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutgase während der asymptomatischen Orthostase über 30 Minuten? .....	85
4.2	Können Unterschiede in den Adrenalin- und Noradrenalinwerten bei der passiven Orthostase ohne Synkope zwischen Normalpatienten und Hypertonikern mit und ohne Synkope festgestellt werden und schützt der Hypertonus vor einer Reflexsynkope? .....	86
4.3	Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit POTS am Kipptisch gesehen werden und in wie weit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?.....	88
4.4	Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit Synkope am Kipptisch gesehen werden und in wie weit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?.....	89
4.5	Gibt es Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv, den Hypertonikern, den POTS-Patienten und dem Kollektiv der Patienten mit neurogen vermittelter Reflexsynkope in der Freisetzung und der Anstiegssteilheit der Katecholamine in Abhängigkeit von der Standzeit vor der Synkope. ....	91
4.6	Findet sich unter Orthostase eine mittels Adrenalin/ Noradrenalin- Quotienten beschreibbare sympathoadrenale Imbalance in den untersuchten Gruppen.....	92
4.7	Besteht eine Altersabhängigkeit von Noradrenalinspiegeln bei Patienten mit und ohne Synkopen .....	93
4.8	Wann ist mit dem Eintritt einer Synkope zu rechnen und in wie weit können aus den gewonnenen Ergebnissen Aussagen gewonnen werden, dass bei einer Kipptischuntersuchung eine Standzeit von 30 Minuten ausreicht. ....	94
5	Zusammenfassung .....	96
6	Literaturverzeichnis .....	99
7	Abbildungsverzeichnis.....	106
8	Tabellenverzeichnis.....	108
9	Anhang.....	109

9.1	Patientenaufklärungsbogen Kipptisch .....	109
10	Danksagung.....	113
11	Publikationen .....	114

# 1 Einleitung

Seit langem sind Synkopen Gegenstand klinischer Forschung. Bereits 1931 interessierten sich Starr und Collins für die Mechanismen, die sich in einer Synkope manifestieren [1].

Eine Synkope ist definiert als plötzlicher, kurzer, transienter und selbstlimitierter Verlust des Bewusstseins mit Tonusverlust und rascher, spontaner Erholung. Jeder Synkope liegt letztendlich eine kurze zerebrale Durchblutungsstörung zu Grunde [2-4].

Synkopen sind ein häufiges Problem im klinischen Alltag. Sie treten bei bis zu 3,5 % der Allgemeinbevölkerung auf [5] bzw. mit einer Inzidenz von 6,2/1000 Personenjahren [6] und führen zu 1 – 6 % aller Krankenhausaufnahmen [7]. Ganzeboom et al. zeigte, dass 35 % eines gesunden, bei Befragung 35-60 Jahre alten, gesunden Kollektivs im Median 2 Synkopen im Leben erleiden. Frauen sind mit 41 % gegenüber Männern mit 28 % deutlich häufiger betroffen. Bei dieser retrospektiven Befragung liegt eine Inzidenzspitze sowohl bei Frauen als auch bei Männern um das 15. Lebensjahr [8].

Synkopen führen zu zahlreichen Krankenhausaufnahmen. 1993 wurden in den USA 200.000 Patienten in diesem Zusammenhang stationär eingewiesen [9] und verursachen pro Patient mit durchschnittlich 5000 \$ [10] erhebliche Kosten und belasten das US-Gesundheitssystem mit 750 Million \$ pro Jahr [11].

Mit synkopalen Ereignissen ist eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität assoziiert, je nach Studienpopulation zwischen 36% [12] und 50% [13]. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Synkopen ist vergleichbar mit derjenigen bei Patienten mit schwerer kardialer Erkrankung [14], Epilepsie [15], rheumatoider Arthritis oder depressiver Persönlichkeitsstörung [12].

Je nach Alter des untersuchten Patientenkollektivs sind mehr als 50% der Synkopen orthostatischer oder neurogen vermittelter Genese.

Trotz der Bedeutung für den klinischen Alltag, sind noch viele Fragen über deren kreislaufregulatorische Mechanismen offen.

## **1.1 Mechanismen der Synkope und ihre Diagnostik**

Auslöser für Synkopen können unterschiedlicher Genese sein. Etabliert hat sich die Einteilung nach den „Guidelines on Management of Syncope-Update 2009“ der European Society of Cardiology. Es wird in kardiale (rhythmogene oder strukturelle), zerebrovaskuläre, orthostatische und neurogen vermittelte (Reflexsynkopen) Synkopen unterschieden [16]. Weiterhin sind in der Literatur auch psychogene Synkopen ohne somatisches Korrelat beschrieben [17].

Davon abzugrenzen sind Störungen ohne Bewusstseinsverlust oder mit partieller Bewusstseinsstrübung bzw. anhaltender Bewusstlosigkeit wie ein zerebrales Anfallsleiden, die nicht selten als Synkopen missinterpretiert werden [16]. Nicht selten bleibt die Ätiologie der Synkope aber auch unklar [18, 19].

### **1.1.1 Allgemeine Diagnostik**

Um zu einer Diagnose zu gelangen, hat sich ein schrittweises strukturiertes Vorgehen nach oben genannten Leitlinien der European Society of Cardiology [16], bzw. die entsprechende Interpretation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in der letzten Ausgabe von 2011 etabliert [20].

Ist eine Synkope und deren Ätiologie unklar, sollte zuerst eine kardiale Genese ausgeschlossen werden.

Eine genaue Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Blutdruck im Liegen und im Stehen, ein Standard 12-Kanal-EKG, eventuell ein Belastungs-EKG, ein Echokardiogramm, Blutglucose und der Hb-Wert sollten im ersten Schritt bei jedem Patienten erhoben werden [16, 21].

Sofern ein nicht - synkopales Ereignis zu eruieren ist, kann die weitere Diagnostik der entsprechenden Fachabteilung überlassen werden.

Erschließt sich eine Synkope und deren Ätiologie als sicher aus den erhobenen Befunden, so kann der Patient über sein Problem aufgeklärt werden und ggf. eine spezifische Behandlung begonnen werden.

### **1.1.2 Kardiale Synkopenmechanismen und spezifische Diagnostik**

Ursächlich für kardiale Synkopen können paroxysmale Rhythmusstörungen sein, wie z.B. eine Sinusknotenfunktionsstörung mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, atrioventrikuläre Leitungsstörungen, paroxysmale supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien, vererbte Rhythmusstörungen wie das Brugada-Syndrom oder das Long-QT-Syndrom, proarrhythmogene Wirkungen von Elektrolytstörungen oder antiarrhythmischer Therapie oder anderer repolarisationswirksamer Medikamente oder Schrittmacherdysfunktionen [16, 22].

Weiterhin können strukturelle Herz- oder kardiopulmonale Erkrankungen wie Herzklappenstenosen, obstruktive Kardiomyopathie, akuter Herzinfarkt, atriale Myxome, akute Aortendissektion, Perikardtamponade und pulmonal arterielle Thrombembolien zu synkopalen Anfällen führen [16, 22].

Als Prädiktoren für arrhythmogene Synkopen sind 3 Risiken zu nennen: Ein pathologisches EKG, vorbestehende Herzkrankheit und Alter über 65 Jahre. Dabei steigt die Arrhythmie-Wahrscheinlichkeit von 0% für Patienten ohne Risikofaktoren auf 6% für Patienten mit einem Risikofaktor, auf 41% für Patienten mit zwei Risikofaktoren und auf 60% für Patienten mit allen drei Risikofaktoren [23].

Palpitationen, Angina pectoris, familiäre Disposition für plötzlichen Herztod oder Synkopen während körperlicher Belastung sind weitere Hinweise auf eine kardiale Genese.

Eine erweiterte Abklärung mit Echokardiographie, Langzeit-EKG, EKG-Monitoring oder auch Koronarangiographie oder elektrophysiologischer Untersuchung ist dann indiziert [16, 24].

Wird eine kardiale Genese vermutet, die sich kurzfristig nicht klären lässt, kann ein Arrhythmie-Ereignis-Recorder implantiert werden [25-28].

### **1.1.3 Zerebrovaskuläre Synkopen und spezifische Diagnostik**

Zerebrovaskuläre Synkopen sind dann möglich, wenn vertebrobasiläre Perfusionsstörungen auch die Medulla oblongata betreffen. Stenosen, Verschlüsse oder Aplasie auch der kleineren Gefäße oder Gefäßspasmen müssen auch als Grund von nur kurzdauernden Ereignissen diskutiert werden. Bei dem „subclavian steal syndrome“ wird bei einem Verschluss oder einer Stenosierung der proximalen Arteria subclavia der Blutfluss in der Arteria vertebralis umgekehrt, woraus außer einer Claudicatio des ipsilateralen Armes auch durch eine Minderperfusion der Medulla oblongata Schwindelzustände oder Synkopen resultieren können [29]. Verdächtig ist besonders ein Kollaps ohne Bewusstlosigkeit (Sturzanfall). Speziell wenn bei Bewegung des Armes die Synkope auftritt oder wenn Blutdruckunterschiede der beiden Arme festgestellt werden, ist an eine vertebrobasiläre Genese zu denken.

Die Diagnostik kann durch eine duplex-sonographische Untersuchung speziell des hinteren zerebralen Kreislaufs, eine Angiographie, eine Angiographie mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder eine Bildgebung mit Radionukleiden [30-32] erfolgen. Kleine Gefäße werden dadurch aber nicht erfasst.

### **1.1.4 Orthostatische Synkopen und spezifische Diagnostik**

Orthostatische Synkopen (orthostatische Hypotension) sind durch einen systolischen Blutdruckabfall um 20 mmHg und einen diastolischen Blutdruckabfall um 10 mmHg vom Ausgangswert im Liegen innerhalb von 3 Minuten nach Aufrichten definiert [33] und werden in drei Gruppen unterschieden [16]:

1. Autonome Insuffizienzen primärer oder sekundärer Genese oder die postprandiale Hypotension oder die Hypotension nach körperlicher Belastung [22].

Unter die primär autonome Insuffizienz fallen z.B. die isolierte autonome Insuffizienz sowie die multiple Systematrophie und der Morbus Parkinson mit vergesellschafteter autonomer Insuffizienz. Sekundäre autonome Insuffizienzen können als Folge eines Diabetes mellitus, einer langjährigen Hypertension oder einer Amyloid-Neuropathie auftreten [16, 33-36].

2. Orthostatische Synkopen als Folge von Drogen und Alkoholabusus [16, 37, 38] oder
3. Ausdruck eines Volumenmangels [16, 38], z.B. als Folge einer Hämorrhagie, einer Diarrhoe mit Exsikkose oder eines Morbus Addison .

Eine Sonderform der orthostatischen Intoleranz ist das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS). Die Pathophysiologie ist noch nicht endgültig erforscht. Unter Orthostase kommt es laut Definition innerhalb von 10 Minuten zu einem Frequenzanstieg um absolut 30/min bzw. auf über 120/min. Äthiologisch wird ein venöses Pooling diskutiert. Eine Blutdruckinstabilität kann die Folge sein, Synkopen können, müssen aber nicht auftreten [39].

Besonders wichtig bei orthostatischen Kreislaufinsuffizienzen bzw. Synkopen ist die Anamnese hinsichtlich vorbestehender Erkrankungen und des Synkopenmechanismus (Fremdanamnese). Zur weiterführenden Diagnostik ist eine Untersuchung der Kreislaufregulation unter Orthostase mittels Kipptischtest wegweisend [33].

### **1.1.5 Neurogen-vermittelte Reflexsynkope und spezifische Diagnostik**

Die Reflexsynkope wird in die vier Untergruppen aufgeteilt:

1. Die vasovagale Synkope ist die klassische Kreislaufsynkope, gekennzeichnet durch Vasodilatation und Bradykardie, ausgelöst durch einen patientenspezifischen emotionalen oder orthostatischen Trigger mit nachfolgender Hypotension und zerebraler Minderperfusion [16].

2. Die Carotissinussynkope wird durch mechanische Manipulation des pathologisch hypersensitiven Carotissinus ausgelöst, z.B. durch Kopfwendung, zu engem Kragen oder durch Carotissinusmassage [16].
3. Die Situationssynkope gleicht in ihrem Ablauf der vasovagalen Synkope, ist aber mit einem spezifischen Szenario vergesellschaftet, z.B. Miktion [40-42], Husten [43], Lachen [43-45], Defäkation [46, 47] oder Sehen von Blut real oder auf Videomedien [16].
4. Die Synkope bei Glossopharyngeusneuralgie. Diese Neuralgie ist eine sehr seltene Schmerzform, 100mal seltener als eine Trigemini-neuralgie. Sie tritt meist idiopathisch auf, kann aber auch Folge einer intrakraniellen Gefäßkompression („neurovaskuläres Kompressionssyndrom“), eines zerebellopontinen Tumors, eines laryngealen oder nasopharyngealen Tumors, eines Traumas oder einer Carotis-Punktion sein oder auch eine andere Ätiologie haben [16, 48].

In der diagnostischen Hierarchie wegweisend ist die ausführliche Anamnese. Weiterführend ist eine Kipptischuntersuchung sinnvoll.

## 1.2 Häufigkeit der Synkopenformen

Die „Framingham Heart Study“ wertete 7814 Studienteilnehmer der Jahre von 1971 bis 1998 aus. Davon erlitten 822 eine Synkope. Mit 28,7 % war die Reflexsynkope die häufigste, gefolgt von der kardial bedingten Synkope mit 9,5 %, wobei in dieser Gruppe auch herzkranken Patienten geführt wurden. Krampfanfälle traten in 4,9 % auf, zerebrovaskuläre Synkopen in 4,1 %, orthostatische in 9,4 % und therapiebedingte mit 6,8 % [6].

In sieben europäischen Studien (Abb. 1, 2) aus den Jahren 1998-2003 ist die neurogen vermittelte Reflexsynkope im Mittel mit 39 % ebenfalls am häufigsten, gefolgt von der ungeklärten Synkope mit 27 %. Kardiale, orthostatische und neurologisch/psychiatrische (in einer Gruppe zusammen gefasst) Synkopen sind mit 10-12 % in etwa zu gleichen Teilen vertreten [9, 21, 49-52].

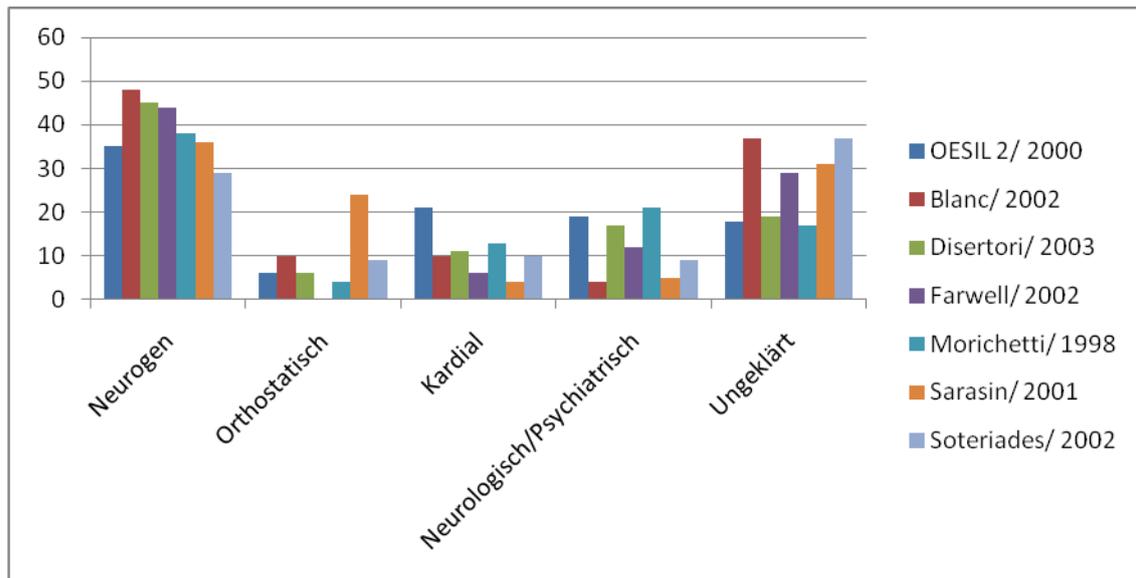


Abbildung 1: Inzidenz der unterschiedlichen Synkoptypen in Prozent [6, 9, 21, 49-52]

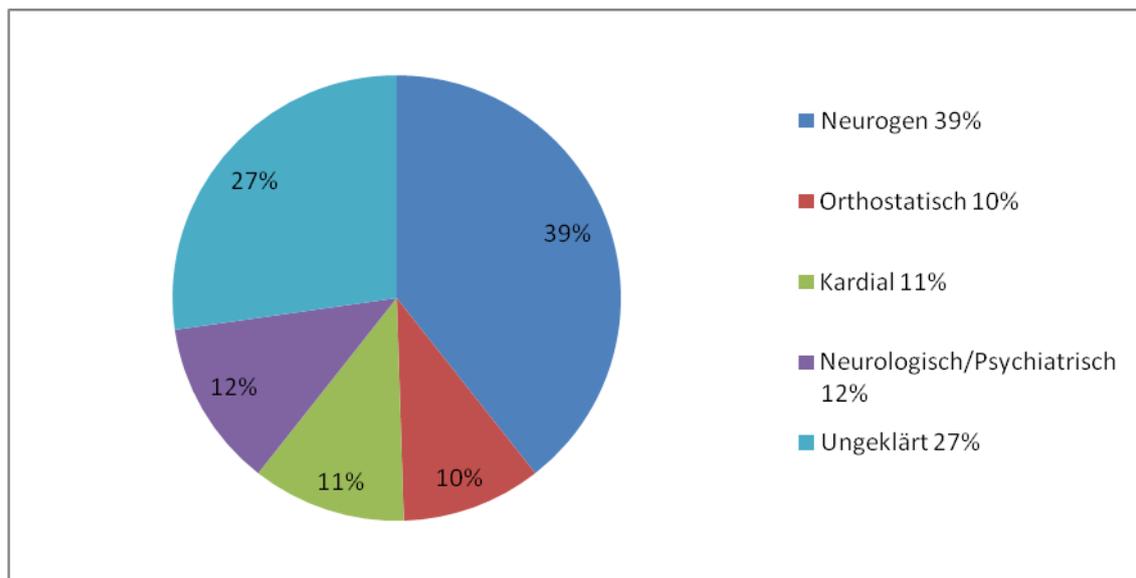


Abbildung 2: Gemittelte Häufigkeit der Synkoptypen aus Abb.1

### 1.3 Altersverteilung nach Synkoptypen

Soteriades zeigte, dass die Inzidenz, generell eine Synkope zu erleiden mit dem Alter steigt [6], dabei wurde nicht zwischen unterschiedlichen Synkoptypen differenziert (Abb. 3).

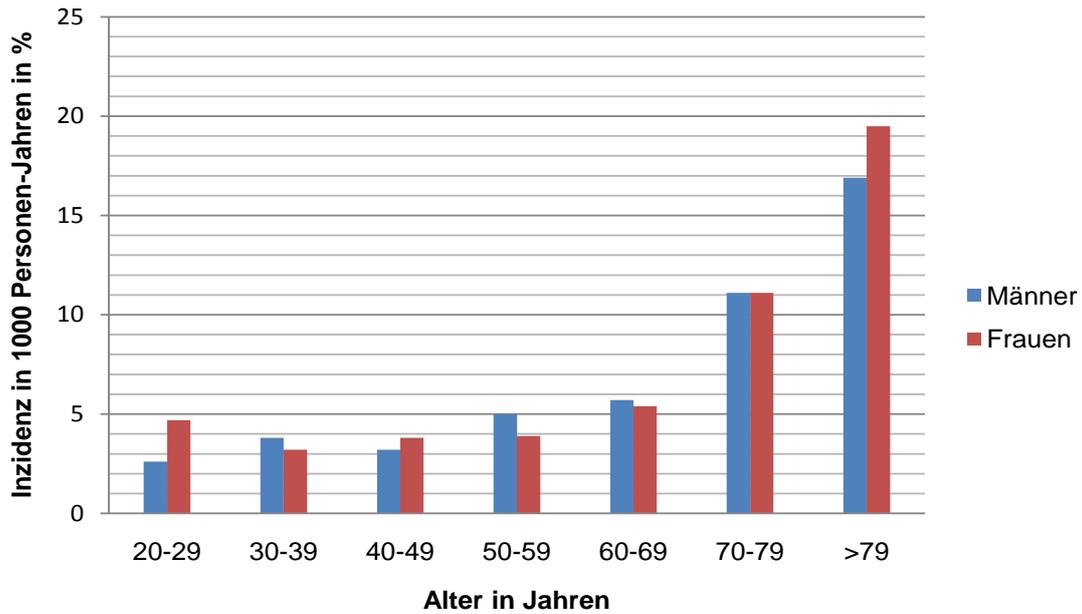


Abbildung 3: Synkopeninzidenz nach [6]

Colman konnte beruhend auf Daten von Chen [53] in seiner Arbeit zeigen [19], dass Synkopenpatienten unter 65 Jahren mit 48,7 % am häufigsten eine neurogen vermittelte Reflexsynkope erleiden und mit 20,8 % eine kardiale Synkope, wohingegen Synkopenpatienten über 65 Jahre mit 42,1% von einer kardialen Synkope und mit 31,2 % von einer neurogen vermittelten Reflexsynkope betroffen sind (Abb. 4).

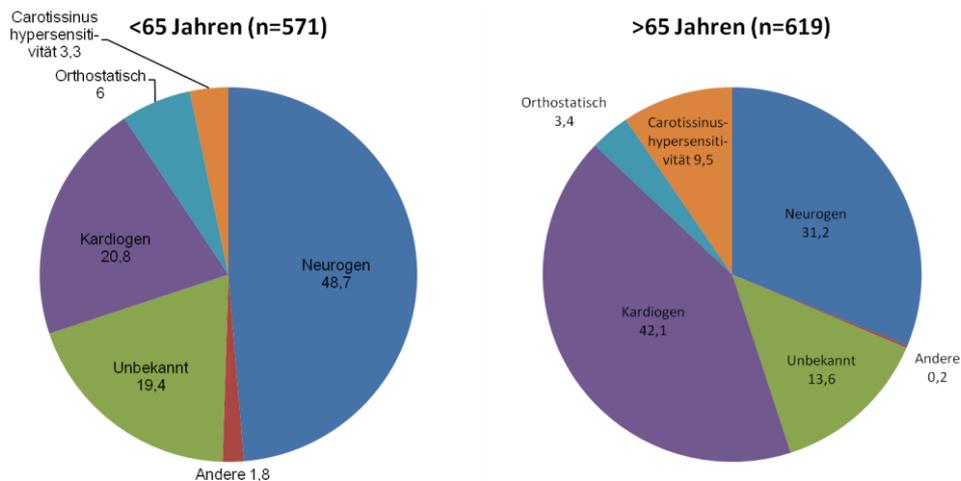


Abbildung 4: Synkopenprävalenz altersabhängig [19, 53]

## 1.4 Kipptischtest

Während vor allem kardiale und zerebrovaskuläre Synkopen einer spezifischen weiteren Diagnostik und Therapie zugeführt werden können, ist die Diagnose der übrigen Synkopenformen und deren Differentialdiagnosen meist lediglich per exclusionem möglich. Erst die Einführung der Kipptischuntersuchung hat die Differenzierung der entsprechenden Pathomechanismen der Synkopenformen verbessert [54].

Bereits 1945 wurde von Allen die orthostatische Insuffizienz auf dem Kipptisch untersucht [55]. Als wesentlichen Bestandteil der Synkopenagnostik etablierte aber erst Kenny 1986 den Kipptischversuch [56], der sich rasch international durchsetzen konnte [11, 57-62].

## 1.5 Kipptischprotokolle

Bisher existiert kein einheitlicher Vorschlag zur Durchführung einer Kipptischuntersuchung.

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt, dass der Patient vor dem Test, falls keine venöse Kanülierung erfolgt, für mindestens 5 Minuten und, wenn eine venöse Punktion erfolgt, für mindestens 20 Minuten liegen sollte [20].

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt in der Leitlinie 2009 [16] Kipptischwinkel zwischen 60-70 Grad und Standzeiten von mindestens 20 und höchstens 45 Minuten, die deutsche Gesellschaft für Kardiologie schließt sich diesen Empfehlungen 2011 [20] an.

Die internationale Literatur zeigt wie in Tabelle 1 aufgeführt, zahlreiche Variationen des Kipptischwinkels zwischen 40° und 80° auf. Die Standzeiten variieren zwischen 5 Minuten bis 60 Minuten. Ferner wird eine pharmakologische Einflussnahme auf die Kreislaufregulation durch Vasodilatoren oder Betarezeptorenstimulation in einzelnen Protokollen vorgeschlagen.

Kenny et al. (1986) [56]	40°	60 min.
Strasberg et al. (1989) [63]	60°	60 min.
Waxman et al. (1989) [64]	60°	5-15 min.
Fitzpatrick et al. (1989) [65]	60°	45 min
Raviele et al. (1990) [66]	60°	60 min.
Grubb et al. (1991) [67]	80°	30 min.
Calkins et al. (1991) [68]	70°	10-20 min.
Sheldon et al. (1992) [69]	80°	10 min.
Kapoor et al. (1992) [70]	80°	15 min.
Grubb et al. (1992) [71]	80°	30 min.
Van de Valle et al. (1995) [72]	60°	45 min
Brignole et al. (2000) [73]	60°	45 min
Winker et al. (2005) [74]	75°	30 min
Salameh et al. (2007) [75]	60°	30 min

**Tabelle 1: Übersicht Kipptischprotokolle**

Hieraus würden sich vielfältige Verfahrensweisen mischen lassen, keiner Variante wird in den Leitlinien eindeutig der Vorzug gegeben. Ein internationaler Vergleich der Untersuchungsergebnisse aus der Vielzahl von Publikationen ist dadurch nur bedingt möglich.

## 1.6 Hypothesen der neurokardiogenen Reflexsynkope

### 1.6.1 Physiologie der Kreislaufregulation

Die entscheidende Stellgröße der Herzkreislaufregulation ist die ausreichende Gewebepfusion. Für die ausreichende Gewebepfusion ist ein entsprechend hoher Blutdruck erforderlich. Unter Orthostase kommt es zu einer Volumenverschiebung in die Extremitäten. Die Vasokonstriktion unter Orthostase sichert den für einen ausreichenden Blutdruck notwendigen peripheren Widerstand sowie einen ausreichenden Rückfluss des in den venösen Gefäßen gepoolten Blutes. Bei nachlassender Vasokonstriktion, abfallendem Blutdruck und damit relativem Volumenmangel kommt es zu einer zerebralen Minderdurchblutung und letztendlich zur Synkope, weil die zerebrale Autoregulation nur bis zu einem unteren systolischen Druck von 60 mmHg gewährleistet ist [4].

Für die Blutdruck-Regulation verantwortlich ist vor allem der Barorezeptorenreflex [76]:

Drucksensoren im Bereich des Karotissinus und des Aortenbogens können einen Blutdruckabfall z.B. infolge eines Lagewechsels wahrnehmen und über den IX. und X. Hirnnerven an autonome Zentren im Stammhirn wie dem Nucleus tractus solitarii weiterleiten. Dort erfolgt die Signalverarbeitung bzw. Signalmodifikation via Hypothalamus. Je nach Bedarf werden dann ventromediale Depressorkerne oder rostro ventrolaterale Pressor-Kerne stimuliert und auf sympathische Efferenzen umgeschaltet. Es resultiert ein Herzfrequenzanstieg, eine Zunahme der Inotropie sowie eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes. Gleichzeitig wird die parasympathische Aktivität via Stammhirn reduziert [77].

Die Vermutung lag nun nahe, dass eine Fehlregulation des autonomen Nervensystems mit möglicher Weise Umkehr dieses Reflexbogens bei der neurogenen vermittelten Reflexsynkope zu Grunde liegt.

So wurden in den letzten 6 Jahrzehnten vor allem im Folgenden genannte, verschiedene Theorien als möglicher Mechanismus der neurokardiogenen Reflexsynkope untersucht.

### **1.6.2 Baroreflex Dysfunktionstherorie**

Verschiedene Autoren vermuten eine Dysfunktion des Barorezeptorreflexes als für neurokardiogene Reflexsynkopen ursächlich.

Studien an Tieren haben gezeigt, dass eine blutungsbedingte sympathische Inhibition und Hypotension durch Unterbindung der Afferenzen der Carotisbarorezeptoren verhindert werden kann [78], dies deutet darauf hin, dass initial nicht die Blutung zur Hypotonie führt, sondern ein „Kreislaufreflex“.

Eine weitere Studie wies bei Patienten mit vasovagaler Synkope in der Anamnese eine höhere Baroreflexsensitivität nach [79], dies könnte unter Orthostase zu einer Überreaktion mit folgender vagaler Stimulation führen.

Auf Grund der Untersuchungsdurchführung der beschriebenen Arbeiten blieben aber Zweifel bestehen.

### **1.6.3 Volumenmangeltheorie**

Andere Autoren vermuten ein reduziertes Blutvolumen als Ursache für einen Synkopeneintritt, da durch Infusion von Albumin oder durch Anlage von Antigravitations-Hosen eine Synkope verhindert werden kann [80]. Dies könnte die positiven Effekte von erhöhter Salzaufnahme [81] und von der Fludrocortisontherapie erklären [82, 83].

Jaeger et al. konnten jedoch keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem totalen Blutvolumen und dem Eintreten einer Synkope nachweisen [83].

Insgesamt scheint die intraindividuelle Volumenverschiebung für die Synkope wichtiger zu sein als das absolute Blutvolumen.

## 1.6.4 Neurohumorale Therorien

Eine Arbeitsgruppe beschreibt die vermehrte Serotoninausschüttung präsynkopal, weshalb selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer als Therapeutikum angedacht wurden [84].

Die Arbeitsgruppe um Matzen konnte diesbezüglich gegenteilige Effekte wie raschere Hypotonieentwicklung und reduzierte Standzeit auf dem Kipptisch nachweisen [85].

Zusammenfassend wurde hierfür keine Wirksamkeit nachgewiesen.

Der Stellenwert einer Hyperventilation bei Orthostaseexposition speziell unter präsynkopalen Bedingungen ist wenig untersucht. Grubb et al. [86] berichtete über eine zerebrovaskuläre Regulationsstörung durch zerebrale Vasokonstriktion unter Orthostase ohne periphere Hypotension, eine Hyperventilation wurde nicht festgestellt. Da es sich lediglich um eine klinische Beobachtung handelte und pCO<sub>2</sub> nicht gemessen wurde, kann aber eine Hyperventilation nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine zerebrale Gefäßverengung unter Hyperventilation ist bekannt und kann eine Synkopenentwicklung begünstigen.

Weiterhin wurde vermutet, dass eine Hyperventilation die sympathische Aktivität inhibieren könnte [87] und eine Hypocapnie zu einer Gefäßdilatation führen könnte [88].

Die Arbeitsgruppe um Lipsitz et al. konnte hierfür wiederum keine stichhaltigen Hinweise finden [89].

### **1.6.5 Vasodilatationstheorie**

1945 beobachtete Barcroft et al. eine periphere venöse Vasodilatation präsynkopal und konnte zeigen, dass diese nach Sympathektomie kaum mehr nachweisbar war [90]. Er folgerte daraus, dass es sich um einen zentral gesteuerten und neural übertragenen Prozess handeln müsse. Er folgerte daraus die Vasodilatationstheorie als Bestandteil der Synkope.

### **1.6.6 Ventrikeltherorie**

Die Ventrikeltherorie ist der bisher am meisten zitierte Vorschlag zur Erklärung des Synkopenablaufs.

Sharpey-Schafer vermutete erstmals 1956, dass Barorezeptoren, die einen Blutdruckabfall detektieren, über einen Reflex initial die sympathische Aktivität steigern [91]. Dieser Anstieg des sympathischen Tonus steigert wiederum den peripheren Widerstand und führt zu positiven chronotropen und inotropen kardialen Effekten. Diese sympathische Stimulation in Zusammenhang mit einer ventrikulären Hypovolämie unter Orthostase führt zu einer hohen kardialen Wandspannung als Folge der systolischen Kontraktion gegen einen „leeren“ Ventrikel. Diese heftigen Kontraktionen stimulieren ventrikuläre Afferenzen, die eine sympathische Inhibition ähnlich des Betzold-Jarisch-Reflexes bewirken woraus Hypotonie und Bradykardie resultiert. Eine Synkope ist die Folge.

Oberg und Thoren suchten 1972 nach einem anatomischen Substrat um diese Theorie zu stützen. Sie untersuchten kardiale Afferenzen an Katzen und konnten unter einer artifiziellen Vorlastsenkung einer Steigerung der vagalen Aktivität nachweisen. Allerdings konnte diese Aktivität nur bei 20% der Fasern nachgewiesen werden. Weiterhin wurde die Durchführung des

Experimentes auf Grund der Substratauswahl als kritisch beurteilt, so dass letztendlich ein eindeutiger Zusammenhang nicht bewiesen werden konnte.

Morita et al. konnten 1985 an Hunden mit kardial denervierten Herzen zeigen, dass eine sympathische Inhibition unter Volumenmangel trotzdem statt findet [92].

Untersuchungen von Scherrer et al. an Patienten nach kardialer Transplantation dokumentierten ähnliche Ergebnisse nach Gabe von Vasodilatoren.

Diese Untersuchungen ließen vermuten, dass Rezeptoren in anderen kardiovaskulären Regionen unter Hypovolämie aktiviert werden müssen um eine neurokardiogene Reflexsynkope zu triggern.

Bezüglich der ventrikulären Hypovolämie als zentralem Bestandteil der Ventrikeltheorie gibt es ebenfalls widersprüchliche Untersuchungsergebnisse.

Shaleev et al. und Fitzpatrick et al. konnten in Ihren Arbeiten abnehmende ventrikuläre Dimensionen präsynkopal belegen, wobei hier die Auswahl der Patienten und zum Teil die hohen Dosierungen von Isoproterenol kritisiert wurden [93].

Novak et al. und Lee et al. konnten im Gegensatz dazu keine signifikanten Änderungen in den diastolischen oder systolischen Dimensionen nachweisen [94, 95].

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Ventrikeltheorie ist die Anwesenheit eines gesteigerten sympathischen Tonus präsynkopal. In verschiedenen Arbeiten wurden als Ausdruck der sympathischen Aktivität Katecholaminspiegel, im speziellen Plasmanoradrenalin- und Adrenalinspiegel gemessen.

Fitzpatrick et al. und Alboni et al. dokumentierten einen moderaten Noradrenalinanstieg präsynkopal [96, 97].

Sra et al. [98] verglich Adrenalin und Noradrenalin bei 19 Patienten mit Synkope mit 11 Patienten ohne Synkope. Die Noradrenalin Spiegel in beiden Gruppen waren in etwa gleich, Adrenalin wurde vor Eintritt der Synkope fünffach erhöht dokumentiert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auch Klingenhöfen et al. [99] dokumentierte 1996 bei 16 Patienten einen fast 200% erhöhten Adrenalin Spiegel präsynkopal.

Hackel et al. [100] untersuchte 10 Patienten im Alter über 60 Jahren mit unklaren Synkopen und verglich sie mit 5 Patienten ohne Synkope in der Anamnese und konnte ebenfalls zeigen, dass es während der Standphase zu einem signifikanten Noradrenalinanstieg kam. Präsynkopal wurde ein deutlicher Adrenalinanstieg beobachtet, Noradrenalin fiel um 30 ng/l ab. Weiterhin wurde von ihm die Vermutung geäußert, dass bei Hypertonikern erhöhte Noradrenalin Spiegel vorliegen könnten.

Goldstein et al. und Jacobs et al. sahen ebenfalls eine Abnahme der Noradrenalin Spiegel präsynkopal [101, 102].

Mosqueda-Garcia et al. zeigte, dass die Noradrenalin Spiegel bei Patienten mit Synkope bereits im Liegen niedriger sind als in der Kontrollgruppe und dass sie bei Patienten mit Synkope geringer ansteigen als in der Kontrollgruppe [103].

Wallin et al. [104] konnte 1981 mittels neurographischer Messungen zeigen, dass Patienten mit vasodepressorischer Reaktion einen fehlenden Noradrenalinanstieg aufwiesen.

Fritsch-Yelle et al. [105] untersuchte 1996 bei Astronauten am Tag der Rückkehr aus dem All das Orthostaseverhalten und konnte bei jenen, die weniger als 10 Minuten stehen konnten, einen über 30 % niedrigeren Noradrenalin Spiegel finden, als bei Kreislaufstabilen.

Goldstein et al. [106] bestimmten 2003 bei der Kipptischuntersuchung von 12 Patienten präsynkopal Adrenalin und Noradrenalin und berechnete den Quotienten aus Adrenalin und Noradrenalin. Er konnte zeigen, dass dieser Quotient bei Patienten ohne Synkope während der Ruhephase und der gesamten Standzeit relativ stabil ist, bei Synkopenpatienten jedoch deutlich ansteigt, bzw. eine deutliche Diskrepanz besteht, die er als „sympathoadrenal

imbalance“ bezeichnete als Hinweis für eine sympathoadrenerge Fehlregulation.

Die meisten Arbeitsgruppen beschrieben einen erhöhten Adrenalin Spiegel präsynkopal, so dass hier ein Zusammenhang mit dem Synkopeneintritt vermutet wurde [98, 101]. Weiter vermutet man, dass es zu einem Ungleichgewicht zwischen Adrenalin und Noradrenalin kommen könnte und Adrenalin als Vasodilatator überwiegen könnte. Zur Diskussion gestellt wurde allerdings, ob der Adrenalinanstieg nicht Folge einer Stressreaktion im Hinblick auf die nahende Synkope sein könnte.

Hinsichtlich der Noradrenalin Spiegel gibt es deutlich unterschiedliche Ergebnisse. Überblickt man die verschiedenen Arbeiten, werden steigende, fallende und gleichbleibende Spiegel beschrieben.

Diese teils deutlich divergierenden Ergebnisse sind durch methodische Limitationen begründet. Zum einen sind die Gruppen mit meist nur 15 Teilnehmern in allen Arbeiten sehr klein, zum anderen sind Kreislaufparameter nicht vollständig erfasst oder zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben worden. Blutabnahmen erfolgten unter Orthostase meist nur singulär oder ohne zeitliche Determinierung, so dass der Verlauf der Katecholamine nicht vergleichbar war, bzw. der Abnahmezeitpunkt zu weit vom Synkopeneintritt entfernt lag.

Grundsätzlich scheint der Ansatz aber vielversprechend, da Katecholamine, im Wesentlichen Noradrenalin die periphere Vasokonstriktion vermitteln und ein Bindeglied in der sympathischen Signalkette unter Orthostase darstellen und auch Mikroneurographische Untersuchungen bei Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope einen nur zögerlichen Anstieg der sympathischen Nervenaktivität unter Orthostase nachweisen und eine progressive Rücknahme des Sympathikus vor Synkope aufzeichnen [103].

Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit die im Blut gemessenen Katecholamine tatsächlich Ausdruck des Aktivitätsgrades des Sympathikus sein können.

Jacobs et al. [102] untersuchte 1995 26 Patienten mit einem „Lower Body Negative Pressure Device“ und konnte zeigen, dass Noradrenalin zwar wieder in präsynaptische Granula aufgenommen und gespeichert wird, man systemisch aber einen Abstrom aus dem synaptischen Spalt („spillover“) messen kann.

Bereits 1965 untersuchte Chosy et al. [107] Katecholaminspiegel im Urin bei Studenten mit vasovagaler Synkope und verglich diese mit einem kleinen Normalkollektiv. Damals konnte festgestellt werden, dass sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin bei dem Synkopenkollektiv erhöht waren. Eine differenzierte Aussage zur Aktivität des autonomen Nervensystems zum Zeitpunkt der Synkope konnte damit allerdings nicht erzielt werden.

Wallin dokumentierte 1981, dass dieser peripher gemessene Noradrenalin-Spillover bei Normotonikern auch tatsächlich weitgehend mit der sympathischen Aktivität korreliert [104]. Esler et al. [108] konnte 1991 ebenfalls eine Korrelation von sympathischer Aktivität und dem Noradrenalin Spillover mittels radioaktiver Markierung nachweisen.

Auch Goldstein et al. [109] konnte zeigen, dass eine enge Beziehung zwischen der sympathischen Aktivität und dem Plasma-Noradrenalinspiegel besteht.

Rosano et al. dokumentierte in einer Metaanalyse, dass die Basalwerte für Adrenalin und Noradrenalin in der Literatur deutlich variieren und bei gesunden Normotonikern für Adrenalin Normspiegel zwischen 16-59 ng/l und für Noradrenalin zwischen 165-350 ng/l angegeben werden [110, 111].

### **1.6.7 Katecholamine: Synthese und Abbau**

Die drei Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin wirken auf verschiedene Rezeptoren. Noradrenalin und Dopamin sind auch Neurotransmitter im Zentralnervensystem. Während Adrenalin als zirkulierendes Hormon des Nebennierenmarks Prozesse im ganzen Körper beeinflusst, ist Noradrenalin der Neurotransmitter der postganglionären sympathischen Nervenendigung und wirkt lokal in der unmittelbaren Nähe des

Freisetzungsortes, vor allem im synaptischen Bereich [112]. Adrenalin ist deshalb zur Stimulation einer systemischen Reaktion bei Akutbelastungen geeignet („Stressreaktion“), wohin gegen Noradrenalin die Blutdruckregulation moduliert.

Synthetisiert werden alle Katecholamine aus der Aminosäure Tyrosin, die über Dihydroxyphenylalanin (Dopa) und Dopamin zu Noradrenalin metabolisiert wird. Durch Methylierung unter Wirkung des Enzyms Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) entsteht im Nebennierenmark aus Noradrenalin das Adrenalin [112].

Abgebaut werden Katecholamine vor allem in Leber und Nieren über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und intrazellulär über die Monoaminoxidase (MAO) zu Vanillinmandelsäure, bzw. Dopamin zu Homovanillinsäure [113]. Die Halbwertszeit ist in vivo eine Funktion der Abbaugeschwindigkeit und der Nachlieferung in Abhängigkeit von dem aktuellen Belastungsstatus (z.B. Orthostase) und beträgt ungefähr 2 Minuten [112], das bedeutet, der Laborwert gibt eine Situation wieder, die sich einige Minuten vorher abgespielt hat.

Die Plasmahalbwertszeit für Noradrenalin beträgt in vivo am intakten Organismus, der einen sympathischen Tonus aufrecht erhält, ungefähr 2 Minuten [114-117] (siehe Kapitel 1.6.1).

## 1.6.8 Katecholaminrezeptoren

Es sind fünf verschiedene Katecholaminrezeptoren bekannt (Tab. 2), die als  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$ -Rezeptoren definiert werden [118].

	$\alpha_1$ - Rezeptor	$\alpha_2$ - Rezeptor	$\beta_1$ - Rezeptor	$\beta_2$ - Rezeptor	$\beta_3$ - Rezeptor
<b>Lokalisation</b>	Postsynaptische Nervenend.; Subkutanes Gewebe, Schleimhäute, Eingeweide, Nieren	v.a. präsynaptisch, aber auch postsynapt. Nervenendigungen	v.a. Myokard	glatte Muskelzellen versch. Gewebe (Leber, Pankreas..)	Fettgewebe versch. Gewebe (GI-Trakt, Gehirn)
<b>Wirkung</b>	Vasokonstriktion, Darmrelaxation, Pupillendilatation	Hemmung der präsynaptischen NA-Transmitter-Freisetzung	positive Ino- und Chronotropie	Vaso- und Bronchialdilatation	Lipolyse O <sub>2</sub> -Verbrauch
<b>Molekulare Wirkungsweise</b>	Aktivierung der Phospholipase C → Anstieg von IP <sub>3</sub> → Anstieg des intrazell. Ca <sup>++</sup>	Hemmung der Adenylatzyklase → ↓ cAMP-Konzentration → ↓ Ca <sup>++</sup> -Einstrom in Zelle → ↓ Proteinkinasen	Aktivierung der Adenylatzyklase → cAMP-Anstieg → Öffnung von Ca <sup>++</sup> -Kanälen und Ca <sup>++</sup> -Einstrom	Aktivierung der Adenylatzyklase → cAMP-Anstieg → Aktivierung von versch. Proteinkinasen	Aktivierung der Adenylatzyklase → cAMP-Anstieg → Aktivierung von versch. Proteinkinasen
<b>Affinität für Adrenalin</b>	***	***	***	***	***
<b>Affinität für Noradrenalin</b>	***	***	***	***	***

**Tabelle 2: Katecholaminrezeptoren und durch sie vermittelte Wirkungen**

Noradrenalin wirkt vor allem als lokaler Botenstoff bei der Vasokonstriktion über Stimulation der  $\alpha_1$ -Rezeptoren.

Adrenalin und Noradrenalin wurden in der vorliegenden Arbeit als Indikatoren für die sympathoadrenerge Aktivität herangezogen.

## 1.7 Ziele der Arbeit

Wie vorstehend ausgeführt, ist die neurokardiogene Reflexsynkope ein häufiges Krankheitsbild mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten und hohen Kosten für das Gesundheitssystem.

Es gibt zahlreiche Ansätze den Mechanismus, der eine Synkope auslösen könnte zu verstehen, bisher mit häufig widersprüchlichen Ergebnissen. Besonders die Katecholaminspiegel scheinen Hinweise auf die Kreislaufregulation und ihre Fehlregulationen zu geben. Da bisher keine größeren Gruppen unter vergleichbaren Bedingungen mit engmaschigen Katecholaminabnahmen und den entsprechenden Kreislaufparametern untersucht wurden, soll das in dieser Arbeit mit folgenden Zielen ergänzt werden:

1. Wie verhält sich Adrenalin, Noradrenalin, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutgase während der asymptotischen Orthostase über 30 Minuten?
2. Können Unterschiede in den Adrenalin- und Noradrenalinwerten bei der passiven Orthostase ohne Synkope zwischen Normalpatienten und Hypertonikern mit und ohne Synkope festgestellt werden und schützt der Hypertonus vor einer Reflexsynkope?
3. Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit POTS am Kipptisch gesehen werden und in wieweit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?
4. Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit Synkope am Kipptisch gesehen werden und in wieweit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?
5. Gibt es Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv, den Hypertonikern, den POTS-Patienten und dem Kollektiv der Patienten mit neurogen

vermittelter Reflexsynkope in der Freisetzung und der Anstiegssteilheit der Katecholamine in Abhängigkeit von der Standzeit vor der Synkope.

6. Findet sich unter Orthostase eine mittels Adrenalin/ Noradrenalin-Quotienten beschreibbare sympathoadrenale Imbalance in den untersuchten Gruppen.
7. Besteht eine Altersabhängigkeit von Noradrenalinspiegeln bei Patienten mit und ohne Synkopen
8. Wann ist mit dem Eintritt einer Synkope zu rechnen und in wieweit können aus den gewonnenen Ergebnissen Aussagen gewonnen werden, dass bei einer Kipptischuntersuchung eine Standzeit von 30 Minuten ausreicht.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenauswahl

Eingeschlossen wurden alle Patienten im Zeitraum 2002 bis 2005, die zur Diagnostik einer unklaren selbstlimitierenden Bewusstseinsstörung in die Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin oder in die Klinik für Neurologie und Neuropsychologie des Klinikum München-Bogenhausen eingewiesen wurden und die bereits ambulant oder stationär einer neurologischen, wie auch kardiologischen Diagnostik unterzogen worden waren, ohne die Synkopenätiologie klären zu können.

Untersucht wurden 150 Patienten. 3 Patienten wurden nicht in die Auswertung aufgenommen auf Grund eines während der Untersuchung dislozierten Arterienkatheters.

147 Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen, 66 Männer und 81 Frauen im Alter von 18-90 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren und einer Standardabweichung von  $\pm 19$  Jahren.

Das Normalpatientenkollektiv wurde retrospektiv gebildet, eingeschlossen wurden die zur Synkopenabklärung von extern eingewiesenen Patienten, bei denen eine passive Orthostase über 30 Minuten subjektiv und objektiv asymptomatisch verlief.

64% der Patienten hatten keine antihypertensive Therapie. 24,2% der Patienten wurden mit einem Betablocker therapiert, 22,8% mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker, 16,1% mit Diuretika, 6,3% mit einem Ca-Antagonisten, 4,8% mit Vasodilatoren und 1% mit Aldosteronantagonisten. Bei 0,09% der Patienten bestand eine 6fach Therapie, bei 0,36% eine 5fach Therapie, bei 3,2% eine 4fach Therapie, bei 9,3% eine 3fach Therapie, bei 9,75% eine duale Therapie und bei 13,1% eine Monotherapie. Bei 32% der hypertonen Patienten bestand keine antihypertensive Therapie.

## 2.2 Kipptischmechanik

Die Untersuchungen erfolgten auf einem elektrisch betriebenen Kipptisch der Firma AGA (Abb. 5).



**Abbildung 5: Kipptisch der Firma AGA**

Der Kipptisch lässt sich von einer 20° Schocktieflagerung bis zu 85° in die Vertikale positionieren. Die Hubgeschwindigkeit beträgt 14 mm/sec.

## 2.3 Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchung erfolgte zwischen 11:00 und 13:00 Uhr.

Die Patienten wurden in horizontaler Lage auf den Kipptisch mit einem Knie- und einem Brustgurt gegen Sturz während der Standphase gesichert.

Eine Venenverweilkanüle diente als Sicherheitszugang.

Bei allen Patienten wurde ein 4F Kurzkatheter in der Arteria femoralis verlegt. Neben der Ableitung einer arteriellen Blutdruckkurve mit variabler Registriergeschwindigkeit (Siemens Siredoc-Schreiber), erfolgte über diesen

Katheter die Abnahme von Blutproben zur Bestimmung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin (10 ml Lithium-Heparin-Röhrchen) und der Blutgase (heparinbenetzte Spritze). Abgenommen wurde in Ruhe im Liegen nach etwa 20 Minuten Relaxationsphase, alle 5 Minuten im Stehen, unmittelbar vor der Synkope und 2 Minuten nach Flachlagerung.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurden jeweils Herzfrequenz sowie systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg notiert.

Nach der Blutentnahme, insgesamt je 6,5 ml, wurde der Katheter mit 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gespült und dadurch die entnommene Blutmenge substituiert.

Es wurde nach der Arbeitsgruppe um Grubb [67, 71] ein Kippwinkel von 80° gewählt, da er dem senkrechten Stehen und damit der Position, in der die meisten Synkopen auftreten, am ehesten entspricht, die maximale Standzeit betrug 30 Minuten.

Nach Dokumentation der Kreislaufparameter in liegender Position bis zum Eintreten stabiler Verhältnisse erfolgte unter kontinuierlicher Registrierung die Aufrichtung des Kipptisches in eine vertikale Position von ca. 80° Grad.

Alle entnommenen Blutproben wurden sofort in einem Eisbad gekühlt, die Proben zur Katecholaminbestimmung nach Untersuchungsende in einer Kühlzentrifuge bei Null-Grad zentrifugiert, das Plasma abgehoben und bis zur Auswertung bei minus 70 Grad eingefroren. Das gefrorene Plasma wurde zur Bestimmung in die klinische Chemie des Krankenhauses München Bogenhausen verbracht.

Falls es zu keiner kardiovaskulären oder neurovegetativen Auffälligkeit bzw. Präsynkope oder Synkope kam, wurde die aufrechte Position 30 Minuten beibehalten, andernfalls erfolgte die Rückverlagerung in die liegende Position vorher. Die Gesamtdauer einer Kipptischuntersuchung betrug ca. 1 bis 1 ½ Stunden.

Waren die Ausgangsverhältnisse wieder erreicht und der Patient beschwerdefrei, wurden nach Abschluss der Untersuchung die Gefäßzugänge entfernt und die arterielle Punktionsstelle mit einem Druckverband für zwei Stunden komprimiert. In dieser Zeit musste der Patient Bettruhe einhalten, konnte aber essen und trinken.

## **2.4 Zusatzdiagnostik**

### **2.4.1 Blutgasanalyse**

Die Blutgasanalyse erfolgt mit dem Rapidlab 248 der Firma Bayer AG.

Untersucht wurde arterielles Vollblut im Eisbad gelagert, welches der alsbaldigen Bestimmung zugeführt wurde.

Der pCO<sub>2</sub> wurde mit einer in Natriumbicarbonat gelagerten Glas-pCO<sub>2</sub>-Elektrode bestimmt, pO<sub>2</sub> wurde polarographisch mit einer Platinelektrode gemessen.

### **2.4.2 Katecholaminbestimmung**

Auf Grund der geringen Konzentration der Katecholamine im Plasma sind an Verfahrensempfindlichkeit und Verfahrensspezifität erhebliche Anforderungen gestellt. Die Analyse der Katecholamine für diese Arbeit erfolgte in der Abteilung für Klinische Chemie des Klinikum Bogenhausen der Städtischen Klinikum München GmbH mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie mit elektrochemischem Detektor.

Die Angaben zur Plasmakonzentration der Katecholamine variiert in der Literatur erheblich [110, 111]. Das Institut für Klinische Chemische gibt für Ruhebedingungen Adrenalinnormalwerte zwischen 20 und 85 ng/l an und für

Noradrenalinnormalwerte zwischen 185-275 ng/l, dies entspricht den neueren Publikationen [119, 120].

Um Katecholaminruhwerte zu bestimmen sollte der Patient 30 Minuten liegen. Die entnommenen Proben können im Eisbad bis zu zwei Stunden gelagert werden und müssen dann zur weiteren Aufbewahrung mindestens auf -25°C gekühlt werden, um den Spontanzerfall zu verhindern.

## **2.5 Definitionen der untersuchten Patientengruppen**

Die untersuchten Patienten wurden insgesamt in sechs Gruppen definiert.

1. Patienten mit normotonen Blutdruckverhältnissen in Ruhe. Werte unter 140/90 mmHg wurden entsprechend der Empfehlung der WHO von 2003 [121] als Normotensiv angesehen.
2. Patienten mit Hypertonie. Entsprechend 1. wurden Patienten mit einem Blutdruck ab 140/90 mmHg in die Gruppe der Hypertoniker eingereiht.
3. Patienten mit Hyperventilation. Eine Hyperventilation wurde bei einem pCO<sub>2</sub> unter 35 mmHg angenommen [122].
4. Patienten mit einem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS). Dieses Syndrom ist definiert mit einem Herzfrequenzanstieg in den ersten zehn Minuten der Orthostase um 30/min oder als ein Herzfrequenzanstieg in diesem Zeitraum auf mind. 120/min [123].
5. Patienten mit neurogen vermittelter Reflex-Synkope. (Definition siehe unter 2.6)
6. Patienten mit einer orthostatischen Intoleranz (OH). Eine orthostatische Intoleranz liegt vor, wenn der systolische Blutdruck nach dem Aufrichten sofort oder zeitlich verzögert über 20mmHg und der diastolische Blutdruck über 10mmHg abfällt und die Herzfrequenz um maximal 10/min ansteigt. Patienten mit einer OH wurde in der Auswertung nicht erfasst.

Trat eine Synkope ein wurde in dieser Arbeit die im folgenden Kapitel erläuterte VASIS-Klassifikation zugrunde gelegt. Um aber auch qualitative und quantitative Unterschiede im zeitlichen Eintritt der Synkope, Zusammenhänge zwischen Alter des Patienten und Eintritt der Synkope und Aussagen zu einer sinnvollen Untersuchungsdauer treffen zu können, wurden die Patienten mit Synkope ebenfalls nach der Standzeit ausgewertet.

## 2.6 VASIS Klassifikation

1992 führte Sutton et al. erstmals eine Subklassifikation der neurogen vermittelten Reflexsynkope im Rahmen der Vasovagal Syncope International Study (VASIS) [124] ein mit der Absicht, die verschiedenen Varianten einer Störung des Puls- und Blutdruckverhaltens transparent zu machen. 2000 wurde diese Klassifikation nach Abschluss diverser Studien im Rahmen der VASIS von Brignole et al. überarbeitet [73]. Diese New-VASIS Klassifikation wurde seitdem in zahlreichen Studien zur Einteilung von Reflexsynkopen herangezogen.

Unterschieden werden dabei vier Synkopentypen.

Typ 1 beschreibt den gemischten vasodepressorischen und kardiainhibitorischen Typ, d.h. zuerst fällt präsynkopal der Blutdruck, dann die Herzfrequenz. Diese fällt entweder nicht unter 40/min oder dieses nicht länger als 10 Sekunden, ggf. auch Verbunden mit einer Asystolie von weniger als 3 Sekunden.

Typ 2 A beschreibt den kardiainhibitorischen Typ ohne längere Asystolie. Zuerst entwickelt sich ein Blutdruckabfall, dann fällt die Herzfrequenz anhaltend unter 40/min, aber ohne Asystolie von länger als 3 Sekunden.

Typ 2 B beschreibt den kardiainhibitorischen Typ mit Asystolie über drei Sekunden Dauer. Hier sollen Herzfrequenz und Blutdruck gleichzeitig fallen oder der Herzfrequenzabfall dem Blutdruckabfall sogar vorausgehen. Es kommt zu einer Asystolie von mehr als drei Sekunden.

Typ 3 erfasst den vasodepressorischen Typ. Der Blutdruck fällt drastisch ab, die Herzfrequenz dabei aber nicht mehr als 10% unter den Wert Maximalfrequenz.

Ausnahme 1 ist die autonome Insuffizienz, dabei kommt es nach Aufrichten des Probanden zu einer Hypotension aber zu keinem Herzfrequenzanstieg, bzw. zu keinem Anstieg von mehr als 10%.

Ausnahme 2 beschreibt einen „exzessiven Herzfrequenzanstieg“ nach Aufrichten des Probanden. Es resultiert eine kontinuierlich hohe Herzfrequenz während der gesamten Standzeit, meist mit Frequenzen über 130/min oder es kommt zu einem Frequenzanstieg von mindestens 30/min in den ersten 10 Minuten. Hierfür hat sich der Begriff „posturales orthostatiches Tachykardiesyndrom (POTS)“ etabliert.

## **2.7 Einteilung nach der Standzeit**

Der VASIS-Klassifikation gegenüber gestellt wurde eine Systematik, in der das Patientenkollektiv nach der Standzeit bis zum Eintreten der Synkope ausgewertet wurde. Entsprechend wurden 6 Gruppen gebildet, je nachdem ob die Probanden innerhalb von 5, zwischen 5 - 10, 10 - 15, 15 - 20, 20 - 25 oder 25 - 30 Minuten synkopierte.

Diese Einteilung sollte es ermöglichen, einen eventuellen Zusammenhang des zeitlichen Eintritts einer Synkope in Abhängigkeit von den Katecholaminspiegeln zu überprüfen.

## **2.8 Statistik**

Die erhobenen Daten wurden computergestützt unter Verwendung eines Statistiksoftware-Paketes (SPSS Version 16 [125]) und eines Tabellenkalkulationsprogramms (Microsoft Excel 2007 [126]) ausgewertet.

Sämtliche Messwertgruppen wurden mittels Histogrammen und Boxplots auf Normalverteilung geprüft. Außer den Adrenalinwerten zeigten sich alle Wertegruppen normalverteilt.

Entsprechend wurde bei allen normalverteilten Daten der Mittelwert berechnet, dagegen bei den Adrenalinwerten der Median ermittelt.

Berechnungen bezogen auf das Alter der Patienten und die Berechnungen über die Anstiegssteilheit der Noradrenalinwerte wurden mit dem ANOVA-Test berechnet.

Alle weiteren Untersuchungen der normalverteilten Datensätze erfolgten mit T-Tests.

Die Berechnungen mit Adrenalinwerten erfolgten mit Mann-Whitney-Unabhängigkeitstests.

Ein P-Wert unter 0,05 wurde als signifikant gewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten des Patientenkollektives

Das Gesamtkollektiv umfasste 147 Patienten. Bei 61 Patienten trat keine Synkope auf. 16 Patienten hatten ein normotones Blutdruckverhalten, 32 Patienten ein hypertones Blutdruckverhalten. 5 Patienten zeigten eine Hyperventilation, 8 Patienten ein POTS und 6 eine orthostatische Intoleranz.

80 Patienten erlitten eine Synkope.

Die 6 Patienten mit orthostatischer Intoleranz wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Eine Übersicht gibt folgenden Tabelle:

	n	n-Männer	n-Frauen	Medianalter (MD)
Gesamt	147	66	81	53
Normotoniker	16	11	5	45
Hypertoniker	32	19	13	65
POTS	8	1	7	36
Hyperventilation	5	0	5	37
OH	6	3	3	66
VASIS 1	50	20	30	49
VASIS 2a	5	0	5	21
VASIS 2b	7	3	4	22
VASIS 3	18	7	11	56
SZ 5 min.	7	2	5	27
SZ 10 min.	35	18	17	49
SZ 15 min.	16	4	12	58
SZ 20 min.	12	3	9	62
SZ 25 min.	7	2	5	62
SZ 30 min.	3	1	2	49

**Tabelle 3: Übersicht Patientencharakteristika**

Tabelle 4 gibt Auskunft über die bestehenden antihypertensiven Therapien in den einzelnen Subgruppen.

	n	β-Blocker	Diuretika	Aldosterone-Ant.	ACE-Hemmer	Ca-Antagonisten	Vasodilatoren
Normotoniker	16	7%	3%	1%	6%	2%	1%
Hypertoniker	32	50%	34%	2%	41%	12%	7%
POTS	8	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Hyperventilation	5	0%	0%	0%	0%	0%	0%
VASIS 1	50	10%	4%	3%	7%	2%	1%
VASIS 2a	5	6%	3%	0%	6%	0%	6%
VASIS 2b	7	11%	4%	0%	7%	1%	1%
VASIS 3	18	6%	2%	1%	4%	0%	0%
SZ 5 min.	7	14%	8%	1%	9%	2%	3%
SZ 10 min.	35	16%	10%	2%	18%	4%	5%
SZ 15 min.	16	20%	19%	0%	17%	8%	8%
SZ 20 min.	12	30%	19%	2%	30%	4%	3%
SZ 25 min.	7	31%	18%	0%	27%	4%	8%
SZ 30 min.	3	28%	10%	0%	17%	10%	3%

**Tabelle 4: Übersicht über bestehende antihypertensive Therapien in den Subgruppen**

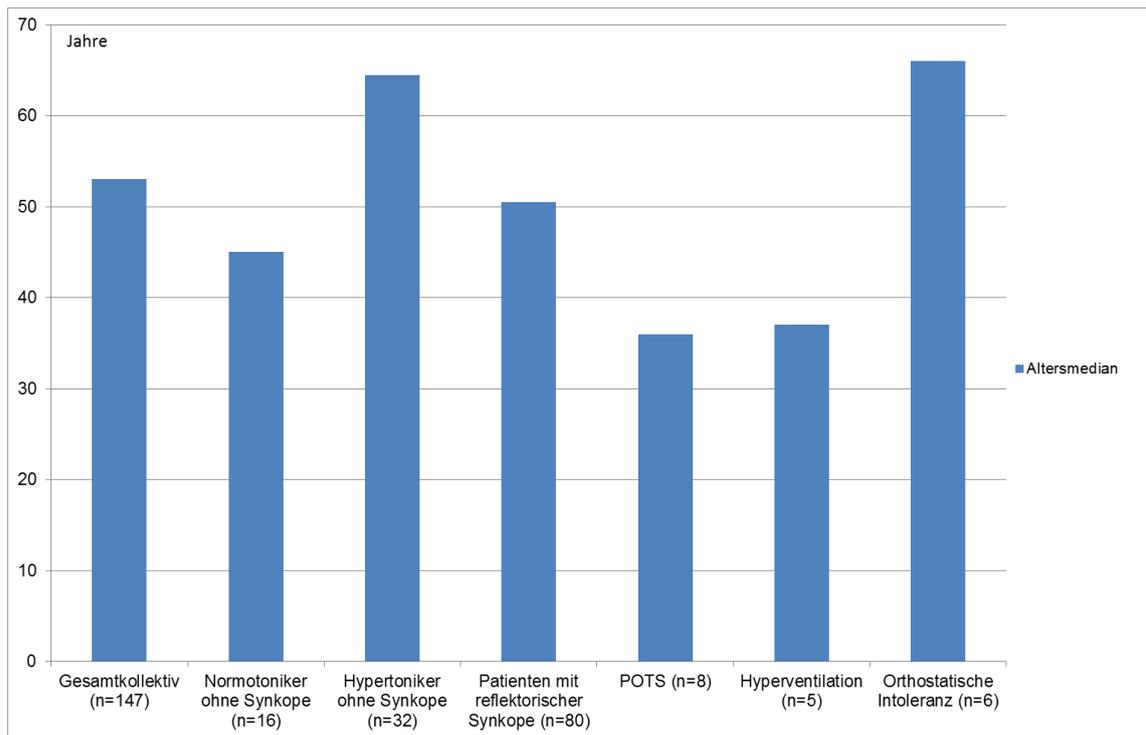
### 3.1.1 Vergleich des Altersdurchschnittes der Kollektive

Der Altersmedian des Gesamtkollektivs betrug 51 Jahre (18-90 Jahre; MD  $\pm$ 19 Jahre). Die jüngsten Kollektive waren die POTS-Patienten mit 36 Jahren (18-58 Jahre; MD  $\pm$ 14 Jahre) und die Patienten mit Hyperventilation mit 37 Jahren (27-46 Jahre; MD  $\pm$ 7 Jahre).

Die Patienten ohne Synkope mit normotonen Blutdruckverhältnissen waren 45 Jahre alt (22-79 Jahre; MD  $\pm$ 19 Jahre), die Patienten ohne Synkope mit hypertonem Blutdruck waren mit 65 Jahren (29-89 Jahre; MD  $\pm$ 14 Jahre) 20 Jahre ( $p < 0,002$ ) älter.

Die Patienten mit neurogen vermittelter Reflex-Synkope waren mit 51 Jahren im Median (18-90 Jahre; MD  $\pm$ 19 Jahre) nicht signifikant ( $p = 0,47$ ) älter, als die normotonen Patienten ohne Synkope.

Am ältesten waren die Patienten mit orthostatischer Intoleranz mit 66 Jahren (23-89 Jahre; MD  $\pm$ 25 Jahre) (Abb. 6).



**Abbildung 6: Median Alter der Kollektive**

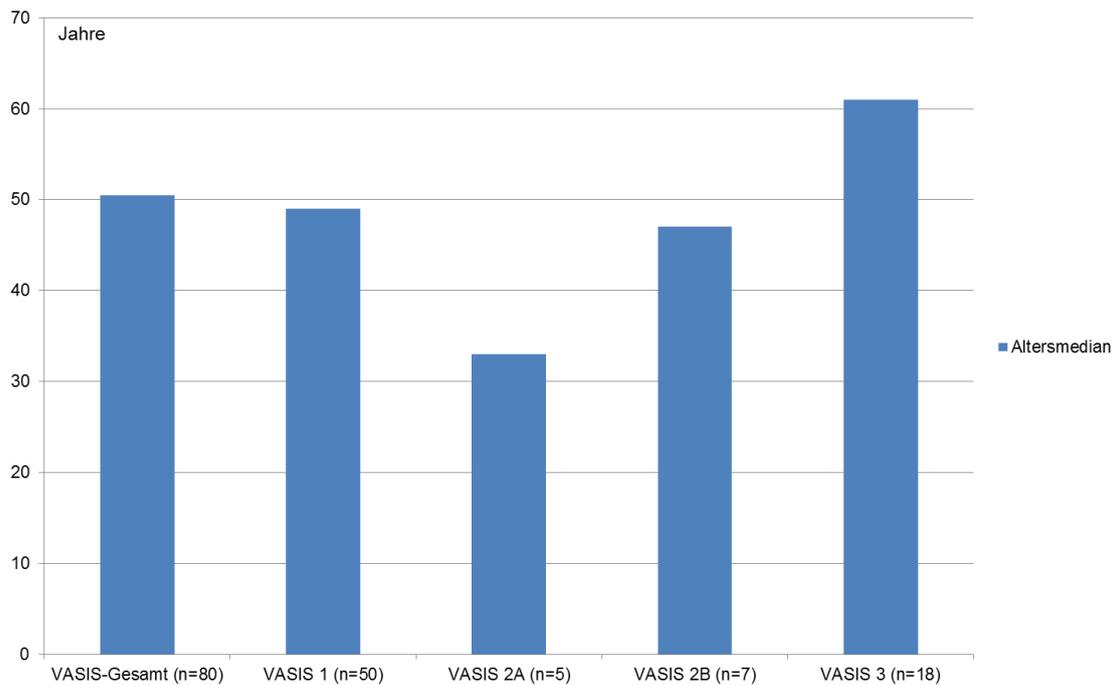
### 3.1.2 Altersverteilung in der VASIS-Systematik

Die Altersverteilung ist nicht symmetrisch, weshalb der Median berechnet wurde.

In der Synkopen-Klassifikation nach VASIS konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit VASIS 1 Synkopen (49 J) nahe dem Medianalter der Gesamtpopulation (51 J) liegen.

Die Patienten mit rein vasodepressorischen Synkopen nach VASIS 3 sind mit 61 J im Median 10 Jahre älter.

Mit 33 J sind die Patienten mit kardiainhibitorischen Synkopen nach VASIS 2A 18 Jahre jünger als die Gesamtpopulation und die Patienten mit kardiainhibitorischen Synkopen nach VASIS 2B mit 47 J nahe dem Median der Gesamtpopulation (Abb. 7).

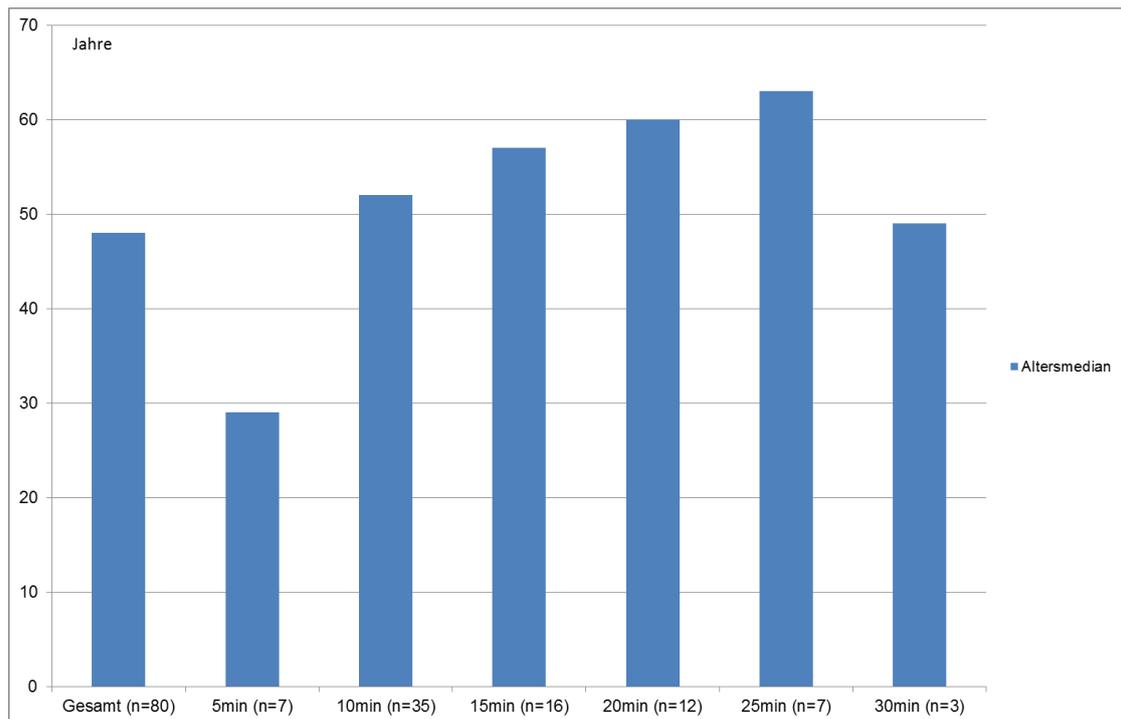


**Abbildung 7: Median Alter der VASIS-Kollektive**

Die Streuung ist allerdings so breit, dass sich nur die VASIS 2A Gruppe signifikant von den übrigen Gruppen unterscheidet ( $p < 0,05$ ), das Kollektiv ist aber sehr klein.

### 3.1.3 Altersverteilung unter Berücksichtigung der Standzeit bis zum Synkopeneintritt

Berücksichtigt man nur die Dauer bis zum Eintritt der Synkope, zeigt sich, dass bei jüngeren Patienten eine Synkope tendenziell eher eintritt als bei älteren Patienten (Abb. 8).



**Abbildung 8: Median Alter in Abhängigkeit der Standzeit**

Die Patientengruppe (n=7) die innerhalb von fünf Minuten synkopiert ist im Median 29 Jahre alt (18-54 Jahre). Die Gruppe (n=35) die zwischen 5 und 10 Minuten synkopiert ist im Median mit 52 Jahren (18-90 Jahre) deutlich älter. Mit 57 Jahren (20-86 Jahre) sind die Patienten (n=16), die zwischen 10 und 15 Minuten synkopieren um weitere fünf Jahre älter. Die Patienten (n=12), die zwischen 15 und 20 Minuten synkopieren, sind mit 60 Jahren (18-75 Jahre) im Median (60 J) um weitere drei Jahre älter. Die Patienten (n=7), die zwischen 20 und 25 Minuten synkopierten sind mit 63 Jahren (37-77 Jahre) die älteste Gruppe. Die drei Patienten, die innerhalb von 25 bis 30 Minuten synkopierten waren im Median 49 Jahre alt (26-52 Jahre).

Auf Grund der breiten Streuung gibt es aber nur eine schwache Korrelation zwischen Alter und Synkopeneintritt in den Untergruppen, der P-Wert ist mit 0,058 nicht sicher signifikant.

### 3.1.4 Geschlechterverteilung

Die 147 Patienten gliederten sich in 66 Männer und 81 Frauen.

In die Gruppe mit normotonen Patienten ohne Synkope fielen 11 Männer und 5 Frauen, in die der hypertonen Patienten ohne Synkope fielen 19 Männer und 13 Frauen.

80 Patienten (32 Männer; 48,5%/ 48 Frauen; 59,2%) erlitten eine reflektorische Synkope, 7 Patienten (1 Mann/ 8 Frauen) ein POTS, 5 Patienten (5 Frauen) hyperventilierten und 6 Patienten (3 Männer/ 3 Frauen) zeigten eine orthostatische Intoleranz.

In der Gruppe mit POTS-Patienten befinden sich signifikant mehr Frauen ( $p < 0,05$ ) und in der Patienten-Gruppe mit Hyperventilation ausschließlich Frauen (Abb. 9).

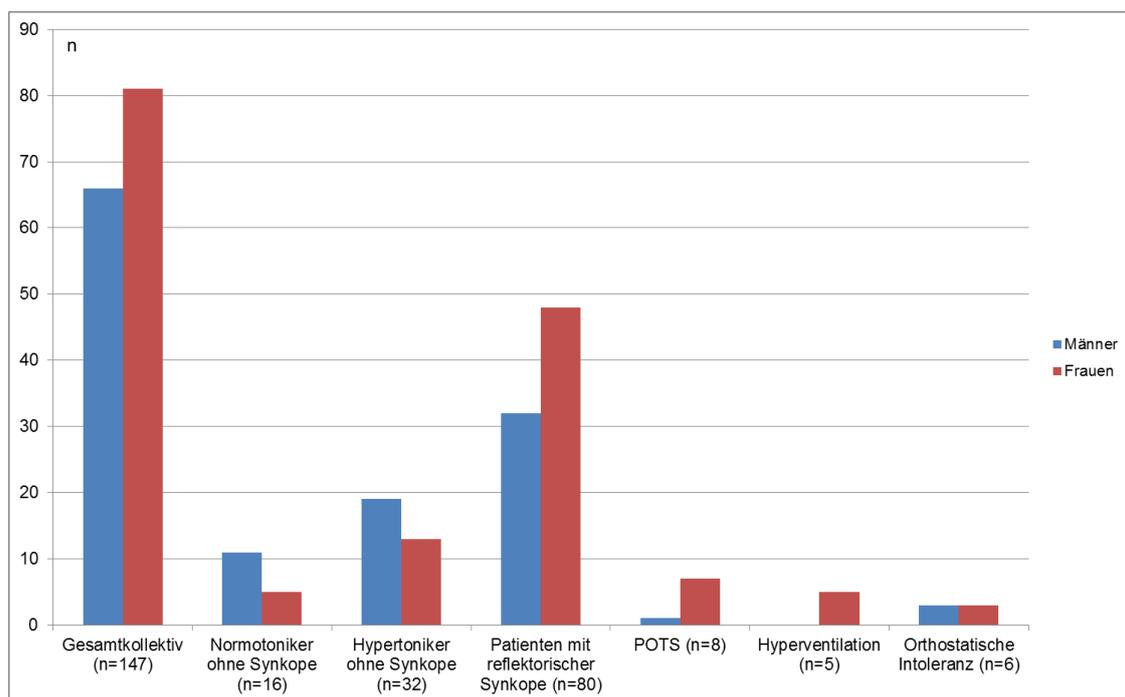


Abbildung 9: Ergebnisübersicht

Die Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv ebenso wie in der Synkopengruppe ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p < 0,115$ ).

### 3.2 Normotoniker ohne Synkope

Die Gruppe der Normotoniker ohne Synkope umfasste 16 Patienten, 11 Männer, 5 Frauen mit einem Medianalter von 45 (von 22-bis 79) Jahren mit einer Standardabweichung von 19,8 Jahren.

Dabei ergaben sich die in Abbildung 10 dargestellten Mittelwerte, in Abbildung 11 sind die Standardabweichungen, bzw. die mittlere absolute Abweichung des Median der Adrenalinspiegel zu sehen. Auf Grund der Übersichtlichkeit wurden die Standardabweichungen der pCO<sub>2</sub>-Kurven nur im Text genannt.

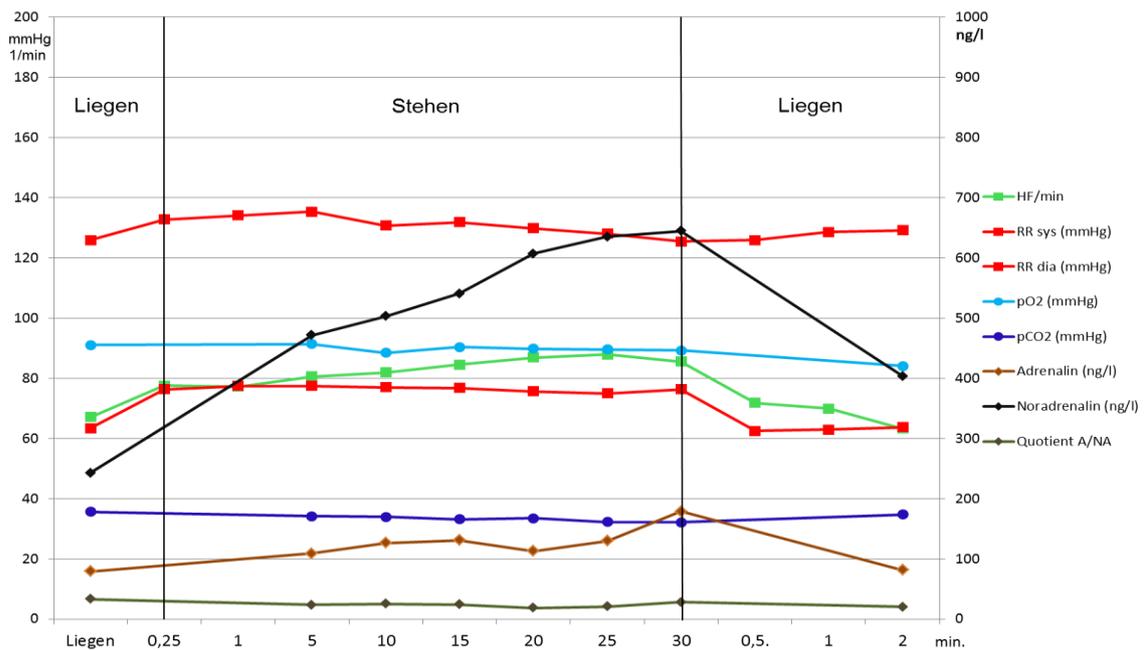


Abbildung 10: Normotone Patienten ohne Synkope

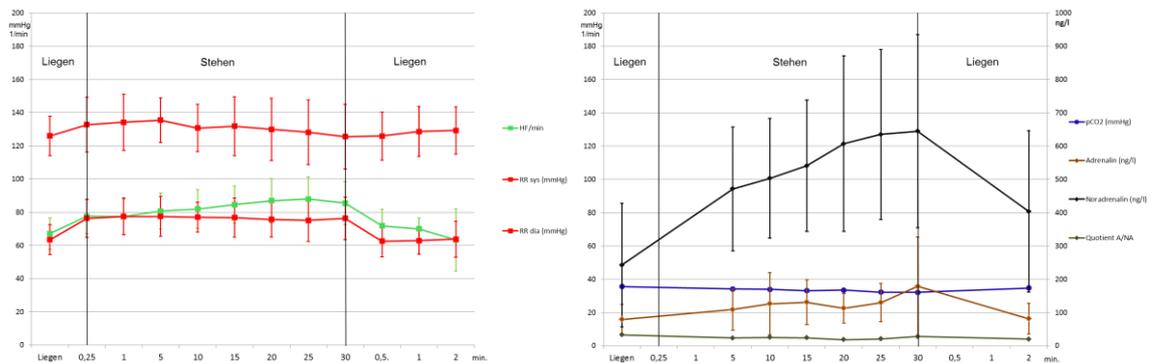


Abbildung 11: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 10

Die Herzfrequenz im Liegen betrug im Mittel 67/min ( $\pm 9$ ), nach Aufstellen 77/min ( $\pm 10$ ) mit einem maximalen Anstieg auf 88/min ( $\pm 13$ ) während der zweiten Hälfte der 30minütigen Standphase.

Der Blutdruck zeigte sich mit 126/63 mmHg ( $\pm 12/9$ ) im Liegen im Normbereich, nach Aufstellung konnte ein durchschnittlicher maximaler Anstieg auf 135/77 ( $\pm 17/11$ ) mmHg dokumentiert werden, mit gegen Ende der Standphase rückläufigem systolischen Blutdruckwerten und nur gering abfallenden diastolischen Blutdruckwerten. Nach Rückkippen wurden die Ausgangswerte nach 2 Minuten mit 129/64 ( $\pm 14/11$ ) mmHg nahezu wieder erreicht.

Die Blutgasanalyse zeigte während des Untersuchungszeitraumes normale und stabile Partialdrucke ( $pO_2$  89,8 mmHg,  $\pm 1$ ;  $pCO_2$  33,1 mmHg,  $\pm 0,84$ ) während der Ruhe und der Standphase.

Der Ausgangswert für Adrenalin betrug 79,2 ng/l ( $\pm 44,7$ ). Nach dem Aufstellen stieg der Adrenalin Spiegel nach fünf Minuten auf 106,1 ng/l ( $\pm 61,8$ ), nach zehn Minuten auf 124,5 ng/l ( $\pm 93,2$ ), nach 15 Minuten auf 127,0 ng/l ( $\pm 67,3$ ), fiel nach 20 Minuten auf 108,5 ng/l ( $\pm 44,1$ ), stieg nach 25 Minuten auf 125,4 ng/l ( $\pm 57,2$ ) und gipfelte nach 30 Minuten bei 176,5 ng/l ( $\pm 148,2$ ), um dann nach Rücklagerung auf den Ausgangswert von 79,4 ng/l ( $\pm 46,4$ ) abzufallen.

Der Ausgangswert für Noradrenalin betrug 242,5 ng/l ( $\pm 185,5$ ), nach 5minütiger Standphase stieg der Noradrenalin Spiegel auf 471,4 ng/l ( $\pm 186,4$ ), nach 10 Minuten auf 502,8 ng/l ( $\pm 180,0$ ), nach 15 Minuten auf 540,7 ng/l ( $\pm$

197,0), nach 20 Minuten auf 607,2 ng/l ( $\pm 264,0$ ), nach 25 Minuten auf 634,9 ng/l ( $\pm 255,7$ ) und nach 30 Minuten 629,2 ng/l ( $\pm 290,6$ ). Nach Rücklagerung zeigte in der 2-Minuten Abnahme ein Abfall auf 403,7 ng/l ( $\pm 241,8$ ).

Der Quotient der Mittelwerte aus Adrenalin und Noradrenalin betrug in Ruhe 0,32, nach fünf Minuten Stehen 0,23, nach 10 Minuten Stehen 0,26, nach 15 Minuten Stehen 0,24, nach 20 Minuten Stehen 0,18, nach 25 Minuten Stehen 0,20, nach 30 Minuten Stehen 0,28 und erreicht nach zweiminütiger Liegephase 0,20.

### 3.3 Hypertoniker ohne Synkope

Die Gruppe der Hypertoniker ohne Synkope umfasste 26 Patienten, 21 Männer, 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 63 (von 29- bis 83) Jahren mit einer Standardabweichung von 14,1 Jahren.

Dabei ergaben sich in Abbildung 12 dargestellte Mittelwerte, die Standardabweichungen sind in Abbildung 13 dargestellt.

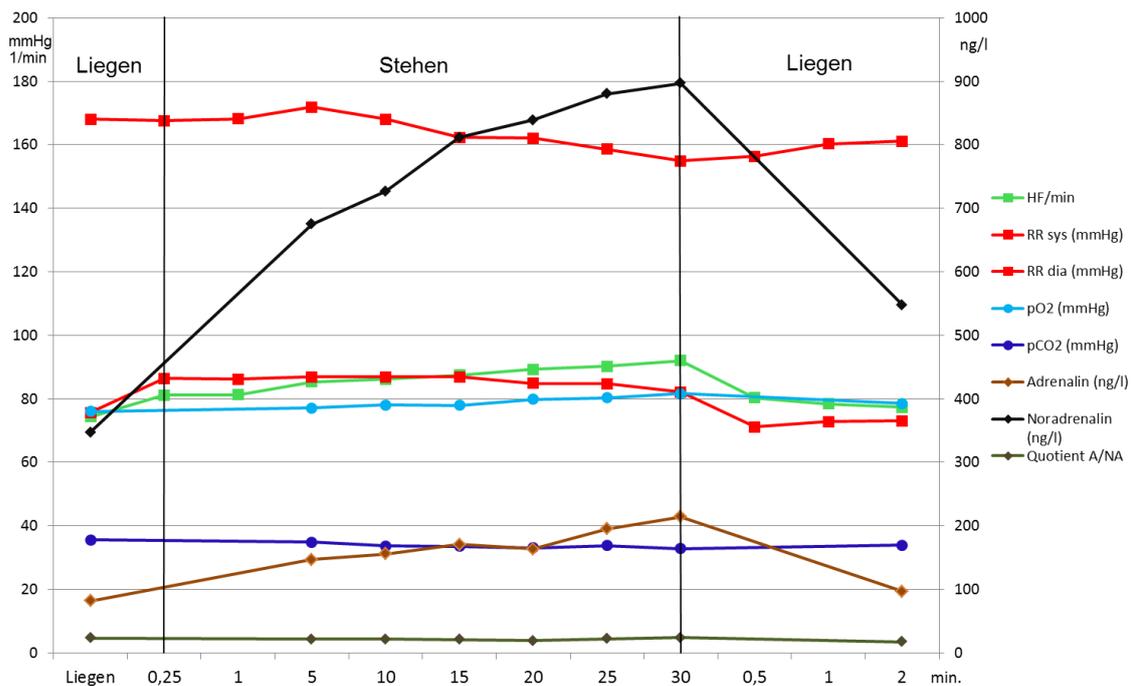
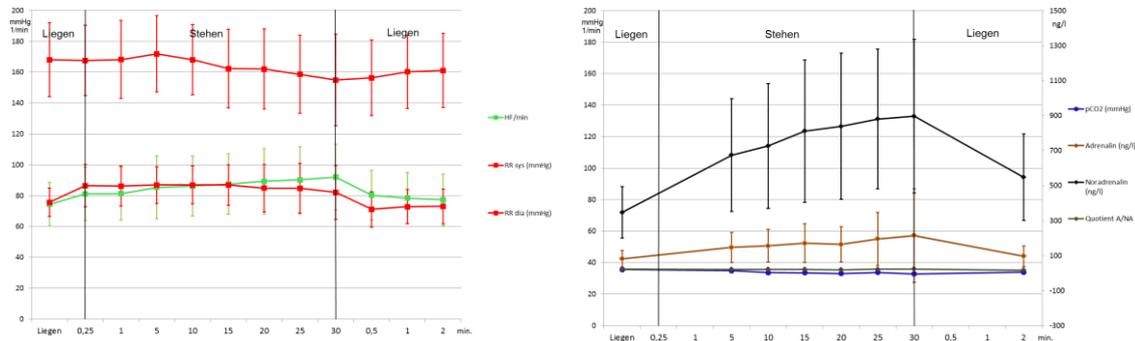


Abbildung 12: Hypertone Patienten ohne Synkope



**Abbildung 13: Standardabweichung zu Abb. 12**

Die Herzfrequenz betrug im Liegen 73,5/min ( $\pm 14$ ), nach Aufstehen 81,2/min ( $\pm 17,1$ ), nach fünf Minuten 83,8/min ( $\pm 18,7$ ), nach zehn Minuten 84,6/min ( $\pm 19,7$ ), nach 15 Minuten 86,7/min ( $\pm 19,5$ ), nach 20 Minuten 87,9/min ( $\pm 21,2$ ), nach 25 Minuten 88,7/min ( $\pm 21,6$ ), nach 30 Minuten 90/min ( $\pm 21,5$ ) und nach 2 Minuten Liegen 76/min ( $\pm 17,5$ ).

Der Ruheblutdruck betrug 166/73 mmHg ( $\pm 23/6,7$ ), nach Aufstehen 167/86 mmHg ( $\pm 23/10,7$ ), nach fünf Minuten 168/86 mmHg ( $\pm 23,9/10,2$ ), nach zehn Minuten 165/86 mmHg ( $\pm 21,9/9$ ), nach 15 Minuten 162/85 mmHg ( $\pm 23,5/8,7$ ), nach 20 Minuten 162/84 mmHg ( $\pm 24,2/10,5$ ), nach 25 Minuten 158/85 mmHg ( $\pm 22,9/11,7$ ) und nach 30 Minuten 158/86 mmHg ( $\pm 27,3/14,8$ ). Zwei Minuten nach Rücklagerung wurden 158/71 mmHg ( $\pm 21,8/7,6$ ) gemessen.

Die Blutgasanalysen ergaben im Liegen einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 77,2/35,6 mmHg ( $\pm 12,9/3,6$ ), während der gesamten Standphase stabile Partialdrucke mit einem pO<sub>2</sub> von 79,8 mmHg im Mittel ( $\pm 0,8$ ) und einem pCO<sub>2</sub> von 33,8 mmHg im Mittel ( $\pm 0,3$ ) und nach Rücklagerung einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 78,7/34,2 mmHg ( $\pm 12,4/3,7$ ).

Der Ausgangswert für Adrenalin bei den Hypertonikern betrug 93,8 ng/l ( $\pm 47,7$ ) im Liegen, nach fünf Minuten Anstieg auf 147,6 ng/l ( $\pm 88,1$ ), nach zehn

Minuten 140,6 ng/l ( $\pm$  101,3), nach 15 Minuten 152,1 ng/l ( $\pm$  110,9), nach 20 Minuten 146,8 ng/l ( $\pm$  102,8), nach 25 Minuten Anstieg auf 177,6 ng/l ( $\pm$  153,5) und nach 30 Minuten weiterer Anstieg auf 217,3 ng/l ( $\pm$  296,4). Nach dem Hinlegen nach 2 Minuten Adrenalinabfall auf 85 ng/l ( $\pm$  56,4).

Der Ruhewert für Noradrenalin betrug 353,2 ng/l ( $\pm$  143), nach Aufstellen zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg nach fünf Minuten auf 671,5 ng/l ( $\pm$  307,5), nach zehn Minuten auf 713,4 ng/l ( $\pm$  339,5), nach 15 Minuten auf 790,1 ng/l ( $\pm$  381), nach 20 Minuten auf 805,7 ng/l ( $\pm$  364,1), nach 25 Minuten auf 852,2 ng/l ( $\pm$  357,7) und nach 30 Minuten auf 920,4 ng/l ( $\pm$  408,7). Nach zweiminütiger Flachlagerung Abfall des Noradrenalinspiegels auf 544 ng/l ( $\pm$  229,1).

Der Quotient der Mittelwerte für Adrenalin/Noradrenalin betrug in Ruhe 0,27, im Stand nach fünf Minuten 0,22, nach zehn Minuten 0,20, nach 15 Minuten 0,19, nach 20 Minuten 0,18, nach 25 Minuten 0,21 und nach 30 Minuten 0,16.

### **3.4 Vergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Normalverhalten**

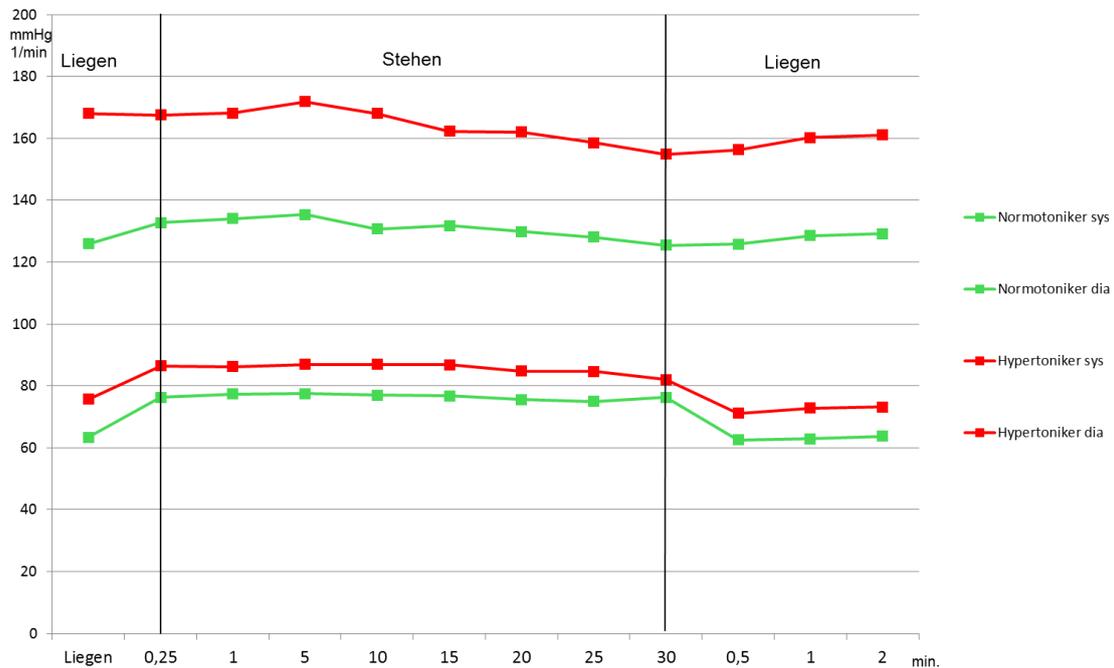
Verglichen werden 16 Patienten mit normotonen (N) und 26 Patienten mit hypertonen (H) Blutdruckwerten. Die Hypertoniker (63 Jahre;  $\pm$  11) waren durchschnittlich 17 Jahre älter als die Normotoniker (46 Jahre;  $\pm$  21).

Der Ruheblutdruck der Hypertoniker lag mit 166/73 mmHg im Mittel 35/10 mmHg signifikant ( $p < 0,000/p < 0,02$ ) über dem Ruheblutdruck der Normotoniker (126/63 mmHg).

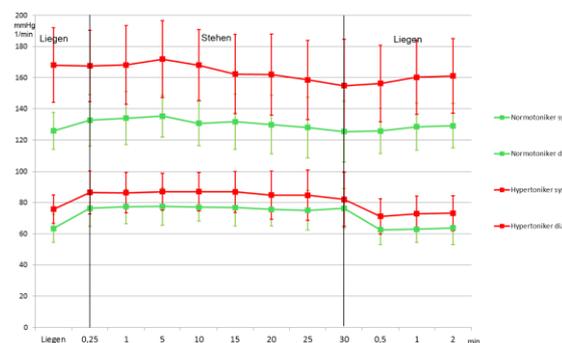
Nach Aufrichten zeigte sich bei den beiden Patientengruppen ein nahezu identischer Blutdruckverlauf mit geringem systolischen und deutlichem diastolischem Blutdruckanstieg. Während der Standphase kam es in beiden Gruppen zu einem leichten systolischen Blutdruckabfall.

Nach Beendigung der Standphase ebenfalls in beiden Gruppen wieder geringer systolischer Blutdruckanstieg (7,8%;  $\pm$  1,2) und deutlicher

diastolischer Blutdruckabfall (18%;  $\pm 2,1$ ) und damit erreichen der Ausgangswerte (Abb. 14; SD und MD in Abb. 15).



**Abbildung 14: Blutdruckvergleich Normotoniker und Hypertoniker ohne Synkope**



**Abbildung 15: Standardabweichung zu Abb. 16**

Der Ruheadrenalinspiegel lag bei den Normotonikern im Median mit 79,2 ng/l (MD  $\pm 36,9$ ) im Normbereich und zeigte sich bei den Hypertonikern im Median mit 93,8 ng/l (MD  $\pm 39,6$ ) nicht signifikant ( $p=0,9$ ) erhöht.

Während der Standphase war in beiden Gruppen ein parallel verlaufender, kontinuierlicher und nicht signifikant ( $p=0,25$ ) divergierender Adrenalinanstieg um maximal 123% vs 131% vom Ausgangswert (N 176 ng/l (MD  $\pm 86,6$ ); H 215 ng/l (MD  $\pm 139,51$ )) festzustellen. Zwei Minuten nach Rücklagerung

werden die Ausgangswerte wieder erreicht ohne sich signifikant zu unterscheiden ( $p=0,55$ ).

Der Noradrenalin Spiegel liegt bei den normotensiven Patienten mit 243 ng/l ( $\pm 185$ ) im Normbereich, bei den hypertensiven Patienten mit 353 ng/l ( $\pm 146$ ) bereits in Ruhe 28% über der Norm und damit signifikant erhöht ( $p<0,04$ ). (Abb. 16).

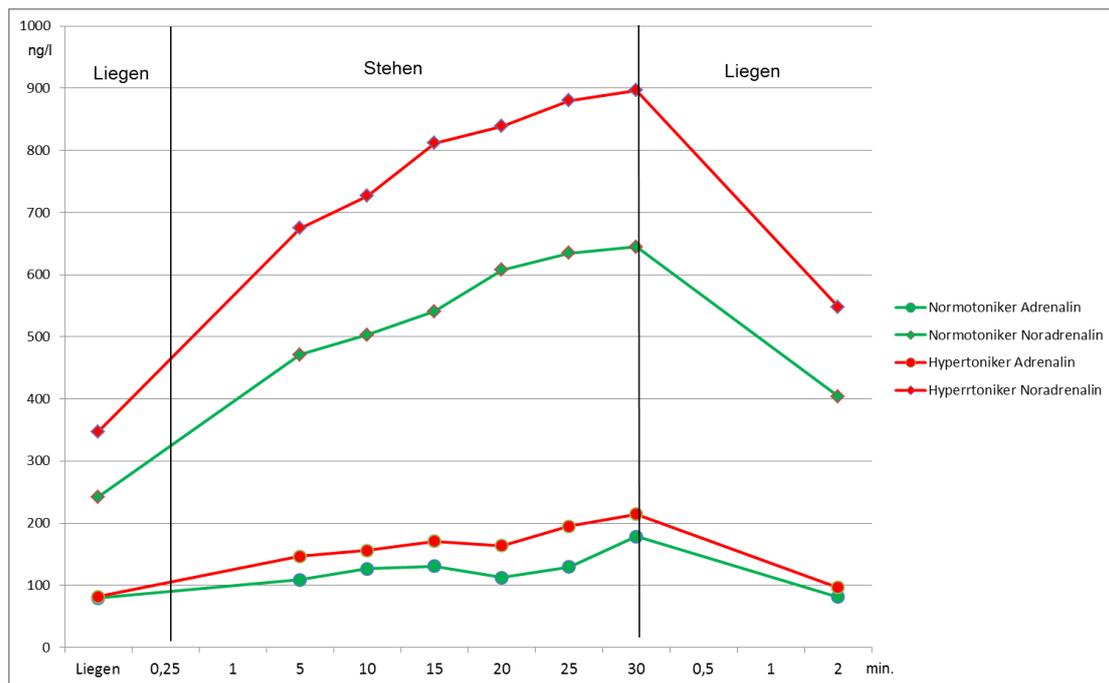


Abbildung 16: Katecholaminvergleich Normotoniker und Hypertoniker ohne Synkope

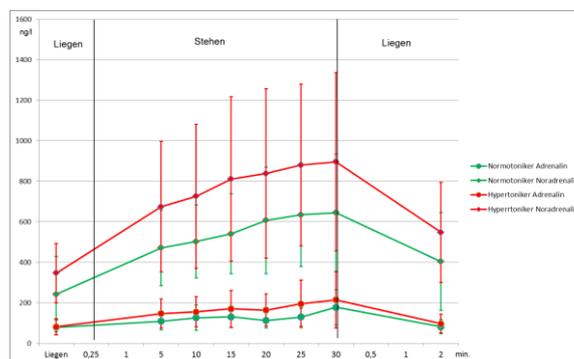


Abbildung 17: Standardabweichung zu Abb. 16

Nach dem Aufrichten zeigt sich in beiden Gruppen mit einem kontinuierlichen Noradrenalinanstieg ein ähnlicher, fast paralleler Verlauf, bei den Hypertonikern aber auf einem signifikant ( $p<0,005$  -  $p<0,02$ ) höheren Niveau.

Der Noradrenalinspiegel in der Gruppe der Hypertoniker steigt im Mittel auf maximal 920 ng/l ( $\pm$  440) und liegt damit 46% deutlich signifikant ( $p < 0,02$ ) über dem Noradrenalinspiegel bei den Normotonikern (629 ng/l;  $\pm$  291).

### 3.5 Patienten mit neurokardiogener Synkope

#### 3.5.1 Auswertung nach der VASIS-Klassifikation

Die VASIS-Systematik unterscheidet Patienten mit neurokardiogener Synkope in oben genannte vier Gruppen.

Von 80 Patienten mit Synkope fielen 50 Patienten in die Gruppe VASIS 1, 5 Patienten in VASIS 2A, 7 Patienten in VASIS 2B und 18 Patienten in VASIS 3 (Abb. 18).

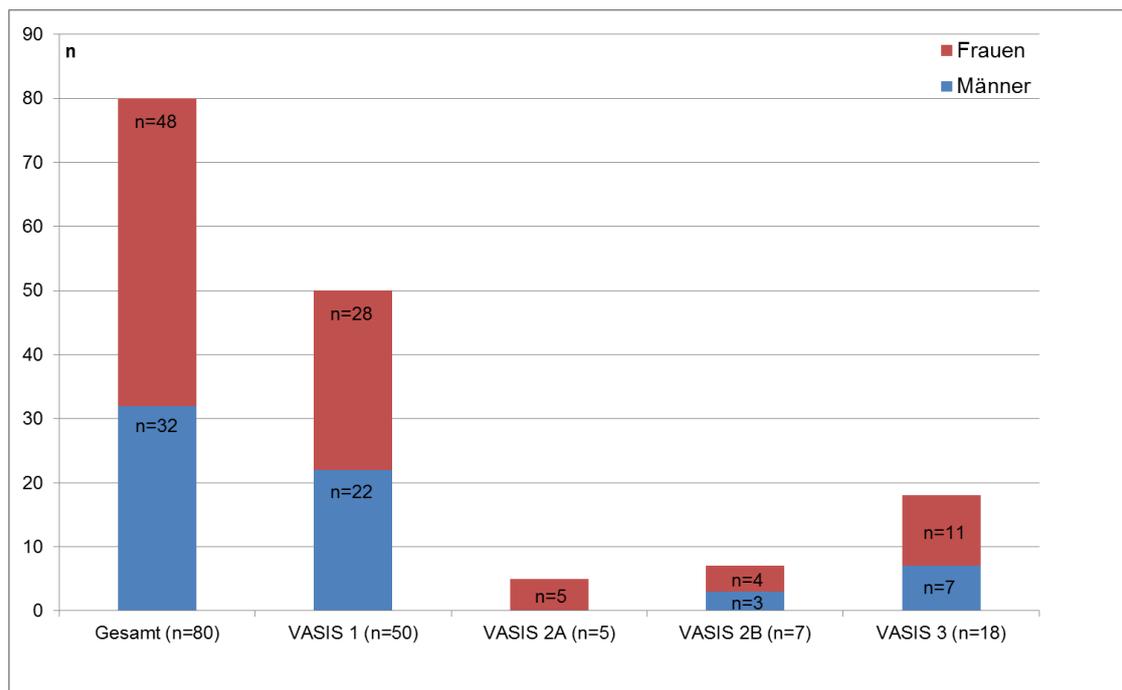


Abbildung 18: Verteilung der Patienten mit Synkope in den VASIS-Gruppen

### 3.5.1.1 VASIS 1

Die Gruppe VASIS 1 umfasst 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren ( $\pm 18$ ; 18-90 Jahre).

Im Liegen betrug die Herzfrequenz 78/min ( $\pm 14$ ), unmittelbar nach dem Aufrichten Anstieg der Herzfrequenz auf ein Plateau um 92/min ( $\pm 18$ ), unmittelbar vor Synkope mäßiger Frequenzabfall auf 73/min ( $\pm 24$ ), nach Rücklagerung bleibt die Frequenz um 70/min ( $\pm 17$ ) stabil (Abb. 19).

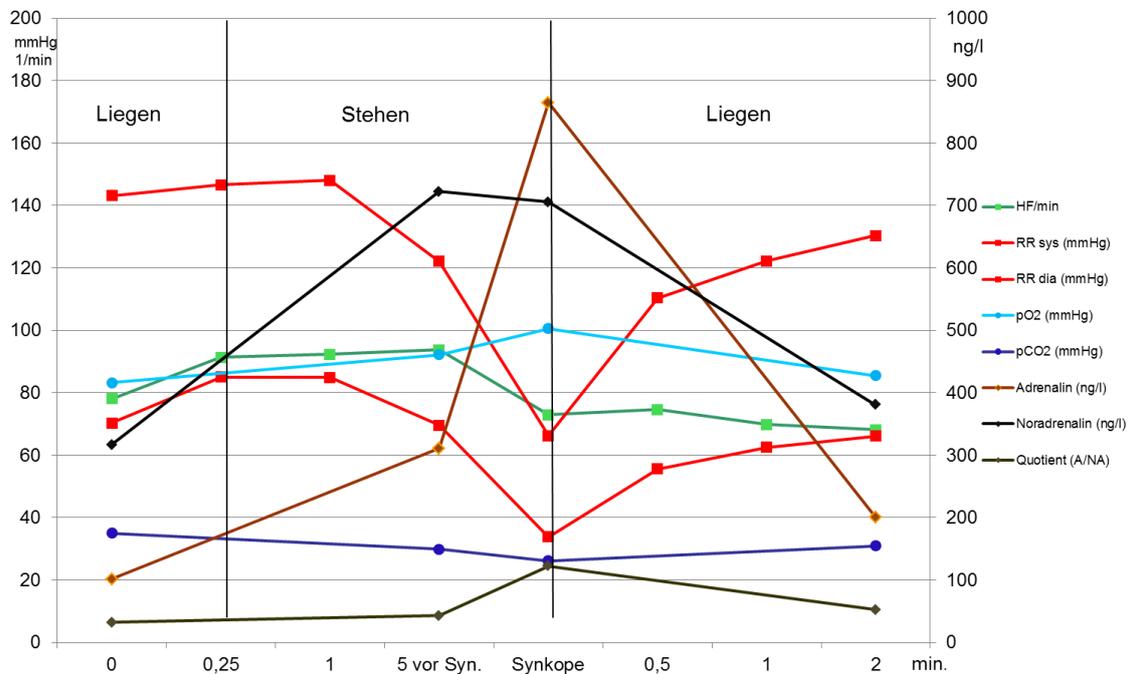


Abbildung 19 : VASIS 1

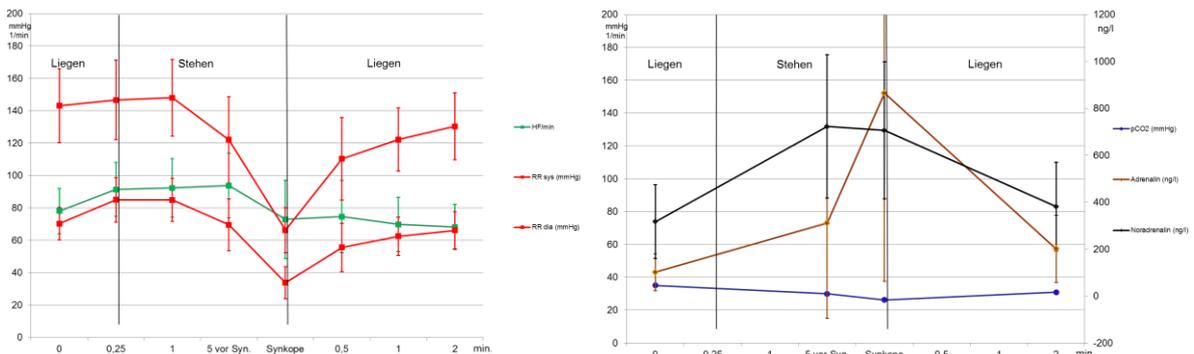


Abbildung 20: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 19

Der Ruheblutdruck lag im hohen normotensiven Bereich um 143/70 mmHg ( $\pm 23/10$ ), nach Aufrichten sowohl systolischer wie auch diastolischer RR-Anstieg auf 147/85 mmHg ( $\pm 24/13$ ). Bereits fünf Minuten vor Synkope bei stabiler Herzfrequenz RR-Abfall auf 122/70 mmHg ( $\pm 27/16$ ). Unmittelbar vor Synkope deutliche Hypotension um 66/34 mmHg ( $\pm 14/10$ ). Nach Rücklagerung wieder rascher RR-Anstieg in den normotensiven Bereich mit 122/63 mmHg ( $\pm 19/12$ ).

Die Blutgaskonstellation mit 83/35 mmHg (pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub>;  $\pm 12/4$ ) ist im Liegen normal, im Stehen deutlicher pO<sub>2</sub> Anstieg, bzw. pCO<sub>2</sub> Abfall auf 101/26 mmHg ( $\pm 16/5$ ). In Ruhe immer noch geringe Hyperventilation mit 85/31 mmHg ( $\pm 20/6$ ) (Abb. 19).

Adrenalin sowie Noradrenalin liegen in Ruhe grenzwertig im oberen Normbereich mit A101/ NA317 ng/l ( $\pm 78/157$ ), nach Aufrichten deutlicher Adrenalin-Anstieg auf 311 ng/l ( $\pm 406$ ) und Noradrenalin-Anstieg auf 723 ng/l ( $\pm 305$ ). Unmittelbar vor Synkope massiver Adrenalin-Anstieg auf 864 ng/l ( $\pm 803$ ) und Noradrenalin-Abfall auf 706 ng/l ( $\pm 292$ ). 2 Minuten nach Rücklagerung wieder deutlicher Abfall sowohl von Adrenalin wie auch Noradrenalin auf A201/ NA381 ng/l ( $\pm 142/182$ ).

Der Adrenalin/Noradrenalinquotient betrug in Ruhe 0,32, 5 Minuten vor Synkope 0,43 und unmittelbar vor Synkope 1,23. Nach Rücklagerung fiel der Quotient auf 0,53 ab.

### 3.5.1.2 VASIS 2A

Die Gruppe VASIS 2A umfasst 5 Patienten (5 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren ( $\pm 16$ ; 24-57 Jahre).

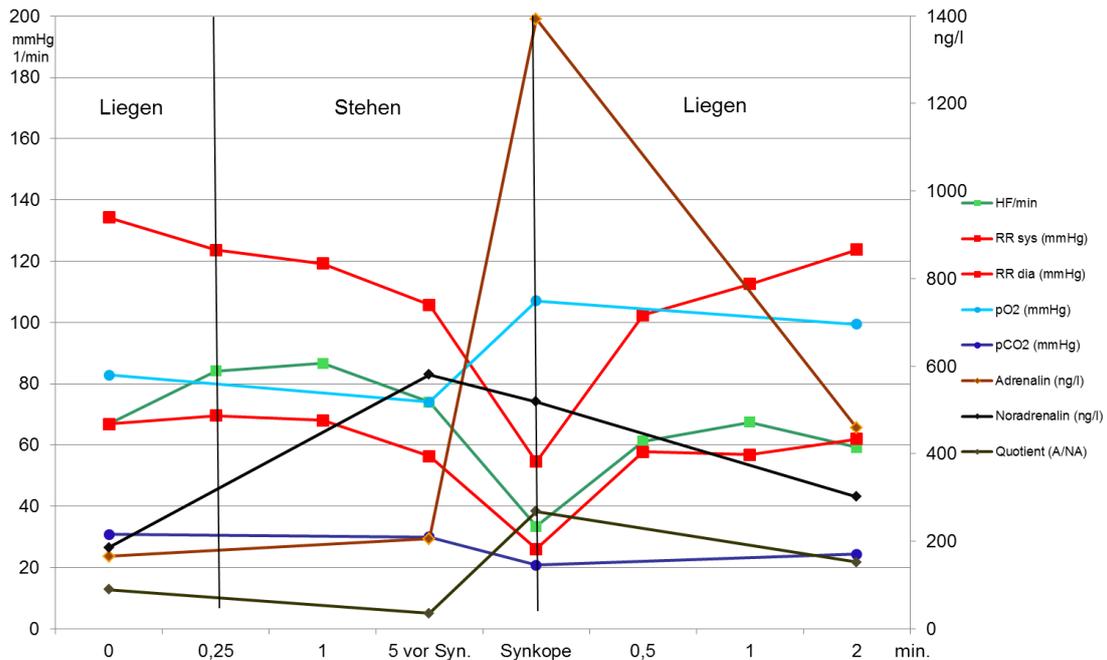


Abbildung 21: VASIS 2A

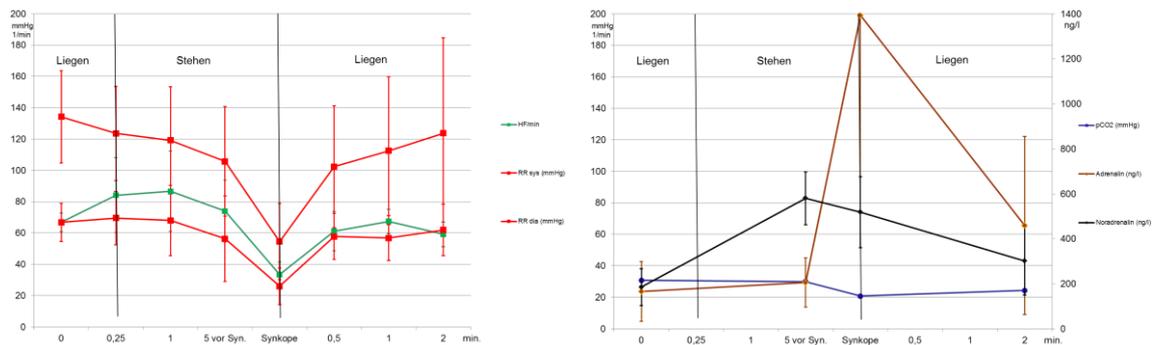


Abbildung 22: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 21

Während der Ruhephase betrug die Herzfrequenz 67/min ( $\pm 6$ ), unmittelbar nach Aufrichten Frequenzanstieg auf 84/min ( $\pm 24$ ). 5 Minuten vor Synkope Frequenzabfall auf 74/min ( $\pm 20$ ) und kurz vor Synkope weiterer Abfall auf

33/min ( $\pm 8$ ). Nach Rücklagerung rascher Frequenzanstieg auf 67/min ( $\pm 8$ ) in den Bereich des Ausgangswertes (Abb. 21).

Der Ruheblutdruck betrug 134/67 mmHg ( $\pm 30/12$ ), nach 0,25 Minuten systolischer RR Abfall und diastolischer RR Anstieg auf 124/70 mmHg ( $\pm 30/17$ ), dann im Verlauf 5 Minuten vor Synkope gemeinsamer Abfall auf 106/56 mmHg ( $\pm(35/28)$ ), unmittelbar vor Synkope auf 55/26 mmHg ( $\pm 24/12$ ). Nach Rücklagerung rasche Erholung, bereits nach 2 Minuten wird ein RR von 124/62 mmHg ( $\pm 61/16$ ) erreicht.

Bereits im Liegen dokumentieren die Blutgase eine mäßige Hyperventilation mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 83/31 mmHg ( $\pm 9/5$ ). Fünf Minuten vor Synkope mit 75/30 mmHg ( $\pm 3/3$ ) unverändert mäßige Hyperventilation, jedoch unmittelbar vor Synkope deutliche Hyperventilation mit 107/21 mmHg ( $\pm 22/3$ ). 2 Minuten nach Rücklage langsame Normalisierung auf 99/24 mmHg ( $\pm 20/4$ ).

Adrenalin ist bereits in Ruhe auf 165 ng/l ( $\pm 190$ ) mäßig erhöht, Noradrenalin befand sich mit 185 ng/l ( $\pm 82$ ) im Normbereich. Fünf Minuten vor Synkope geringer Adrenalinanstieg auf 206 ng/l ( $\pm 156$ ) und deutlicher Noradrenalinanstieg auf 581 ng/l ( $\pm 118$ ). Unmittelbar vor Synkope massiver Adrenalinanstieg auf 1393 ng/l ( $\pm 1095$ ) und Noradrenalinabfall auf 519 ng/l ( $\pm 151$ )

Der A/NA-Quotient betrug in Ruhe 0,89, 5 Minuten vor Synkope 0,35 und stieg unmittelbar vor Synkope auf 2,68. 2 Minuten nach Rücklagerung ist er mit 1,52 rückläufig.

### 3.5.1.3 VASIS 2B

Die Gruppe VASIS 2B umfasst 7 Patienten (3 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren ( $\pm 19$ ; 25-73 Jahre) (Abb. 23).

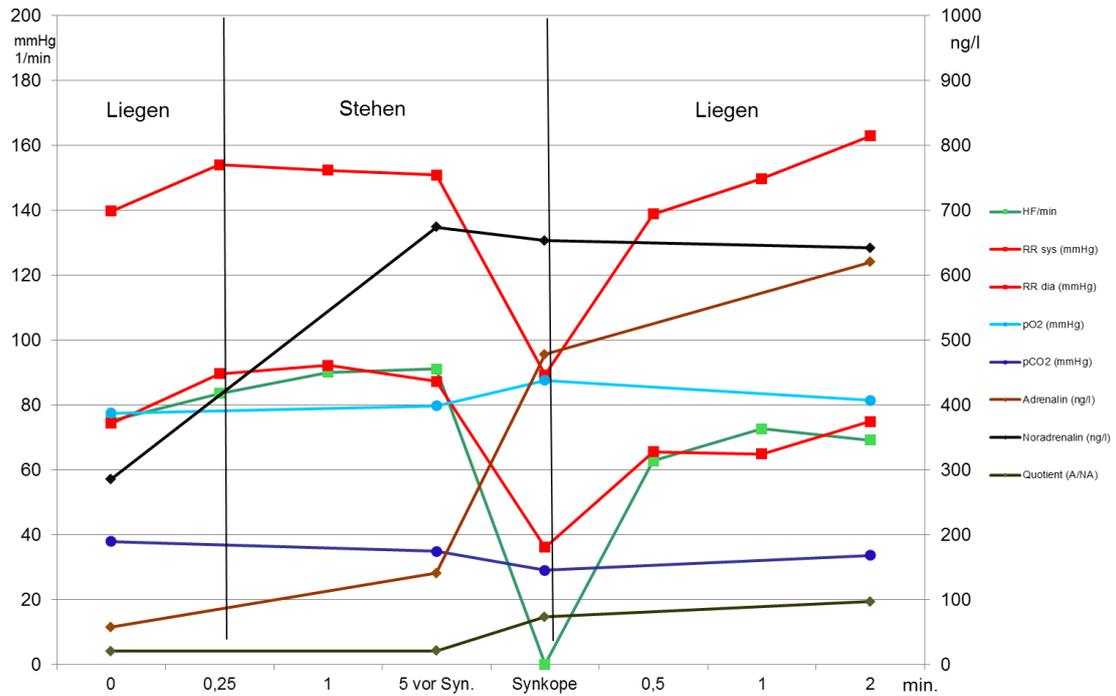


Abbildung 23: VASIS 2B

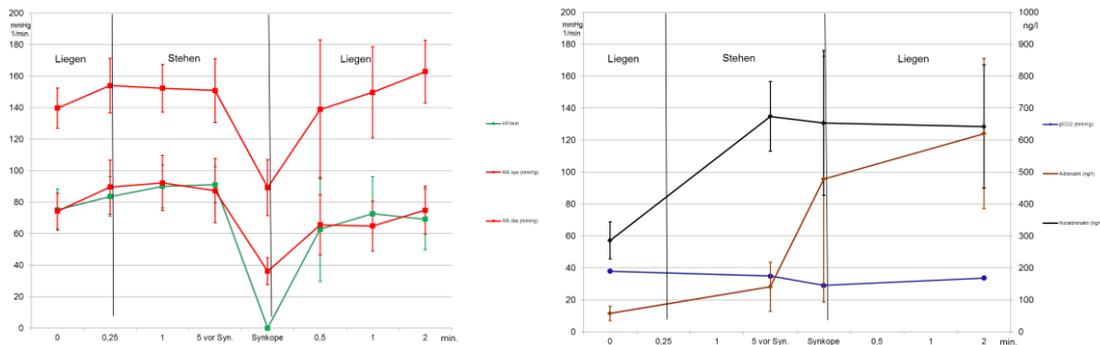


Abbildung 24: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 23

Die Herzfrequenz im Liegen betrug 75/min ( $\pm 13$ ), nach Aufrichtung stieg die Herzfrequenz bis auf maximal 91/min ( $\pm 12$ ) und fiel vor Synkope auf 57/min

( $\pm 43$ ) ab, um in einer Asystolie über 3 Sekunden zu gipfeln. In der Erholungsphase wieder rascher Frequenzanstieg bis auf 73/min ( $\pm 20$ ).

Der Ruheblutdruck beträgt 140/74 mmHg ( $\pm 13/11$ ) und steigt nach Aufrichten auf 154/90 mmHg ( $\pm 17/17$ ) und bleibt auf diesem Plateau bis fünf Minuten vor der Synkope. Unmittelbar vor Synkope fällt der RR auf 90/36 mmHg ( $\pm 18/8$ ) ab. Nach Rücklagerung rasche Erholung mit eher hypertensiver Gegenregulation 163/75 mmHg ( $\pm 20/15$ ).

Die Blutgase liegen in Ruhe mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 77/38 mmHg ( $\pm 10/5$ ) und 5 Minuten vor Synkope mit 80/35 mmHg ( $\pm 10/3$ ) im Normbereich. Unmittelbar vor Synkope mäßige Hyperventilation mit 88/29 mmHg ( $\pm 14/4$ ). 2 Minuten nach Einnahme der Horizontalen quasi wieder erreichen der Normwerte mit 81/34 mmHg ( $\pm 11/5$ ).

Die Ausgangswerte für Adrenalin und Noradrenalin liegen im Normbereich mit 57/285 ng/l ( $\pm 31/58$ ). Adrenalin steigt nach Aufrichten fünf Minuten vor Synkope auf 141 ng/l ( $\pm 96$ ) und weiter auf 478 ng/l ( $\pm 597$ ; Median 259) unmittelbar vor Synkope. Noradrenalin steigt auf 674 ng/l ( $\pm 109$ ) fünf Minuten vor Synkope und fällt unmittelbar vor Synkope auf 653 ng/l ( $\pm 227$ ) ab. Nach Rücklagerung bleiben sowohl Adrenalin wie auch Noradrenalin mit 620/642 ng/l ( $\pm 305/193$ ) deutlich eleviert.

Der A/NA-Quotient beträgt 0,2 in Ruhe, fünf Minuten vor Synkope Anstieg auf 0,73 und in der Erholungsphase weiterer Anstieg auf 0,95.

### **3.5.1.4 VASIS 3**

Die Gruppe VASIS 3 (Abb. 27 u. 28) umfasst 18 Patienten (8 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren ( $\pm 17$ ; 20-86 Jahre) (Abb. 25).

Die Herzfrequenz im Liegen betrug 67/min ( $\pm 10$ ) und stieg in aufrechter Haltung auf maximal 83/min ( $\pm 23$ ) unmittelbar vor Synkope an, d.h. es kommt vor Synkope zu keinem Herzfrequenzabfall. Erst in Rückenlage wieder Abfall der Herzfrequenz auf 65/min ( $\pm 11$ ).

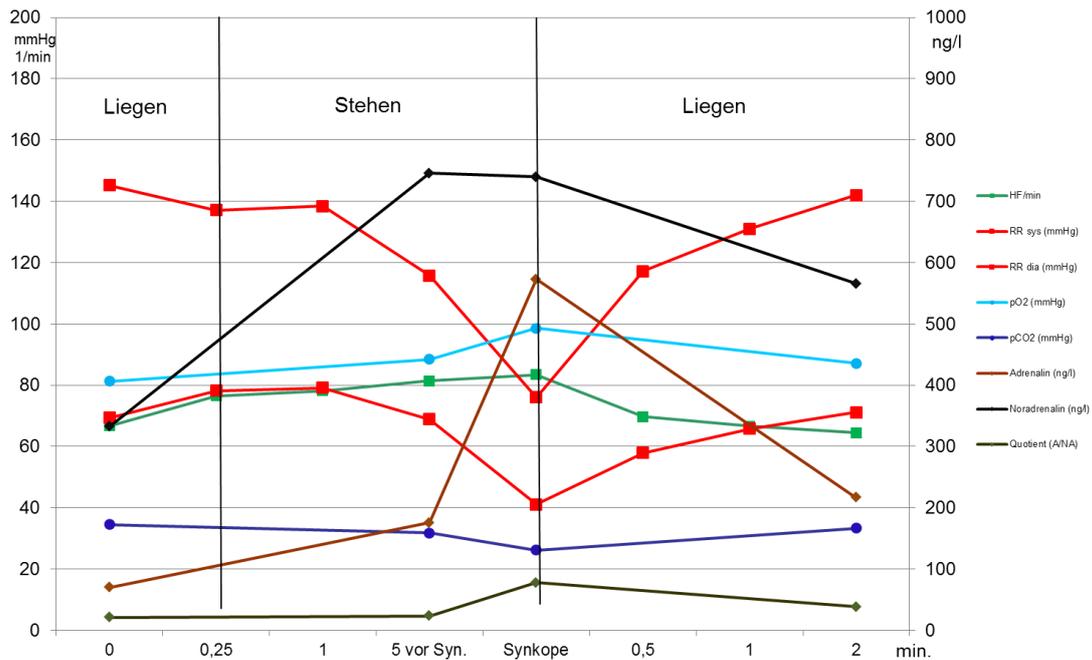


Abbildung 25: VASIS 3

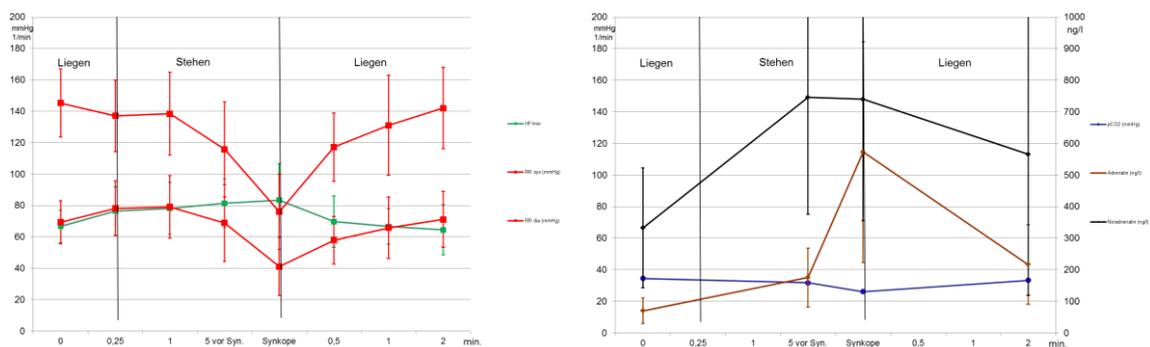


Abbildung 26: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 25

Der Ruhe-Blutdruck lag mit 145/69 mmHg ( $\pm 22/14$ ) im hochnormalen Bereich. Nach Aufrichten geringer Abfall des systolischen RR-Wertes und Anstieg des diastolischen RR-Wertes auf 137/78 mmHg ( $\pm 23/17$ ). 5 Minuten vor Synkope fällt der RR auf 116/67 mmHg ( $\pm 30/24$ ), kurz vor Synkope weiter auf 76/41 mmHg ( $\pm 24/19$ ) ab. Bereits nach zwei Minuten in Rückenlage wird der Ausgangswert mit 142/71 mmHg ( $\pm 26/18$ ) erreicht.

Die Blutgase liegen in Ruhe mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 81/35 mmHg ( $\pm 10/5$ ) im Normbereich, 5 Minuten vor Synkope leichte Hyperventilation mit 88/32 mmHg ( $\pm 13/7$ ) und unmittelbar vor Synkope deutliche Hyperventilation mit

99/26 mmHg ( $\pm 14/7$ ). 2 Minuten nach Rücklage nahezu Normalisierung mit 87/33 mmHg ( $\pm 2/13$ ).

Adrenalin liegt mit 70 ng/l ( $\pm 50$ ) in Ruhe im Normbereich, Noradrenalin liegt mit 333 ng/l ( $\pm 190$ ) 10% über der oberen Normgrenze. 5 Minuten vor Synkope steigt Adrenalin auf 175 ng/l ( $\pm 138$ ) und Noradrenalin auf 746 ng/l ( $\pm 370$ ). Kurz vor Synkopeneintritt deutlicher Adrenalinanstieg auf 572 ng/l ( $\pm 450$ ) und geringer Noradrenalinabfall auf 740 ng/l ( $\pm 384$ ).

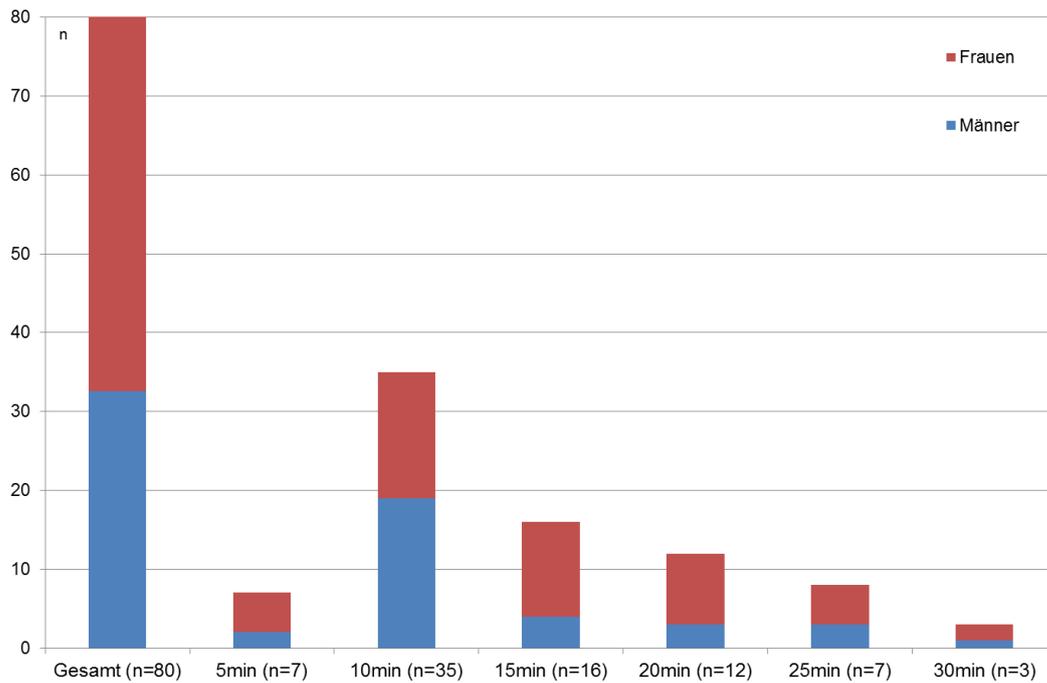
Der A/NA-Quotient beträgt in Ruhe 0,21, 5 Minuten vor Synkope 0,24 und kurz vor Synkope 0,77. In der Erholungsphase zeigte sich ein Abfall auf 0,38.

### **3.5.2 Auswertung nach der Standzeit bis zum Eintritt der Synkope**

Von 80 Patienten mit Synkope, synkopierten 7 Patienten nach 5 Minuten (8,7%; 2 Männer/ 5 Frauen), 35 nach 10 Minuten (43,75%; 52,5% ges.; 19 Männer/ 16 Frauen), 16 nach 15 Minuten (20%; 72,5% ges.; 4 Männer/ 12 Frauen), 12 nach 20 Minuten (15%; 87,5% ges.; 3 Männer/ 7 Frauen), 7 nach 25 Minuten (8,75%; 96,25% ges.; 3 Männer/ 4 Frauen) und 3 nach 30 Minuten (3,75%; 100% ges.; 1 Mann/ 2 Frauen).

Bei 7 Patienten (2 Männer/ 5 Frauen) konnte eine POTS dokumentiert werden und 5 Patienten (nur Frauen) fielen in die Kategorie Hyperventilation (Abb. 27).

Im Folgenden die detaillierte Erläuterung der einzelnen Gruppen.



**Abbildung 27: Übersicht der Zeitabhängigkeit des Synkopeneintritts**

### 3.5.2.1 Synkopeneintritt innerhalb von 5 Minuten

Die Gruppe der Normotoniker mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von fünf Minuten umfasste 7 Patienten, 2 Männer, 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 29 (von 18-bis 54) Jahren mit einer Standardabweichung von 11,6 Jahren.

Dabei ergaben sich in Abb. 28 dargestellte Mittelwerte.

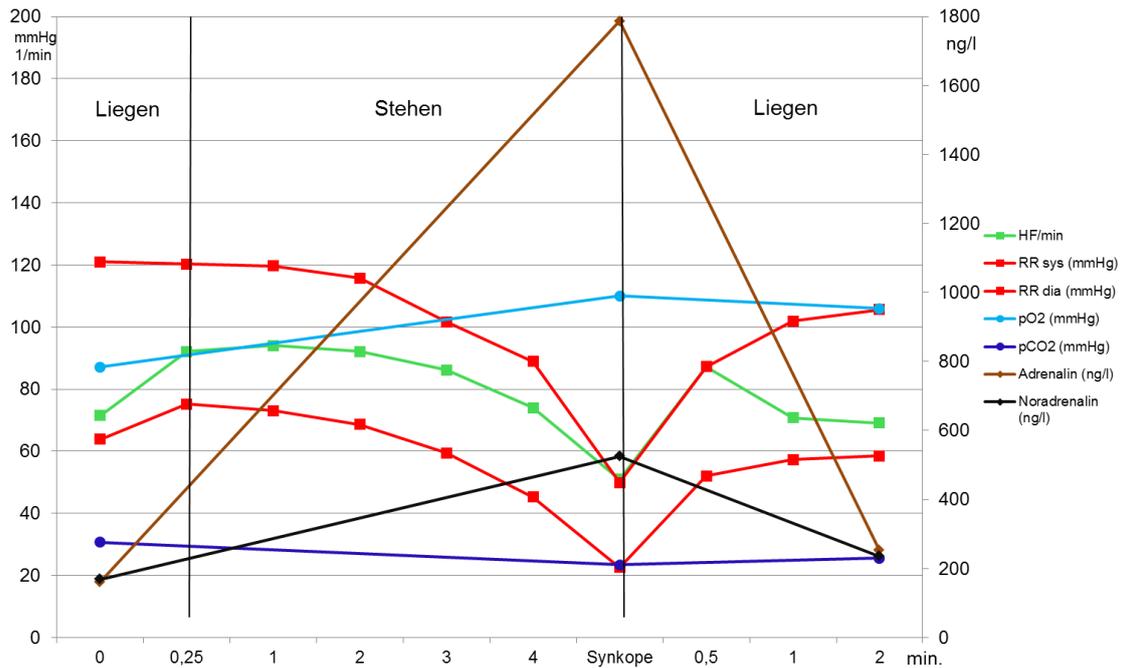


Abbildung 28: Synkopeneintritt innerhalb 5 Minuten

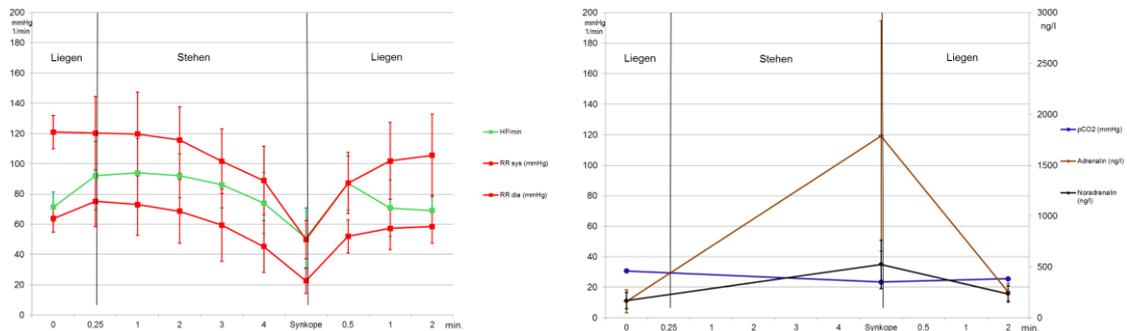


Abbildung 29: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 28

Die Herzfrequenz in dieser Gruppe betrug im Liegen 71,4/min ( $\pm 9,9$ ), stieg nach Aufstellen auf 92,1/min ( $\pm 22,5$ ) und nach einer Minute auf 94/min ( $\pm 22,7$ ). Ab der zweiten Minute zeigte sich ein Frequenzabfall auf 92,1/min ( $\pm 14,6$ ), dann auf 86,1/min ( $\pm 15,3$ ) nach drei Minuten, auf 74/min ( $\pm 20,1$ ) nach vier Minuten und schließlich auf 51/min ( $\pm 19,7$ ) nach fünf Minuten. Nach zweiminütiger Liegephase konnte ein Anstieg auf 69,1/min ( $\pm 10,2$ ) dokumentiert werden.

Der Blutdruck in Ruhe betrug 121/63 mmHg ( $\pm 11/8,9$ ), 15 Sekunden nach Aufstellen 120/75 mmHg ( $\pm 24,4/16,8$ ), nach einer Minute 120/73 mmHg ( $\pm 27,7/20,2$ ), nach zwei Minuten Abfall auf 166/67 mmHg ( $\pm 22/21,2$ ), nach drei Minuten weiterer Abfall auf 102/59 mmHg ( $\pm 21,3/23,9$ ), nach vier Minuten auf 89/45 mmHg ( $\pm 22,7/17,1$ ) und nach Synkopeneintritt etwa fünf Minuten nach Aufstellen 50/23 mmHg ( $\pm 12,6/8,2$ ). Nach Rückstellen der Liege in die Horizontale Blutdruckanstieg auf 106/58 mmHg ( $\pm 27,3/11,1$ ).

Die Blutgasanalysen ergaben im Liegen einen  $pO_2/pCO_2$  von 87,1/30,7 mmHg ( $\pm 18,7/7$ ) und unmittelbar vor Synkope nach fünf Minuten 110/23,4 mmHg ( $\pm 19,5/7,7$ ). Nach Rückkipfung  $pO_2/pCO_2$  106/25,6 mmHg ( $\pm 21,8/8$ ).

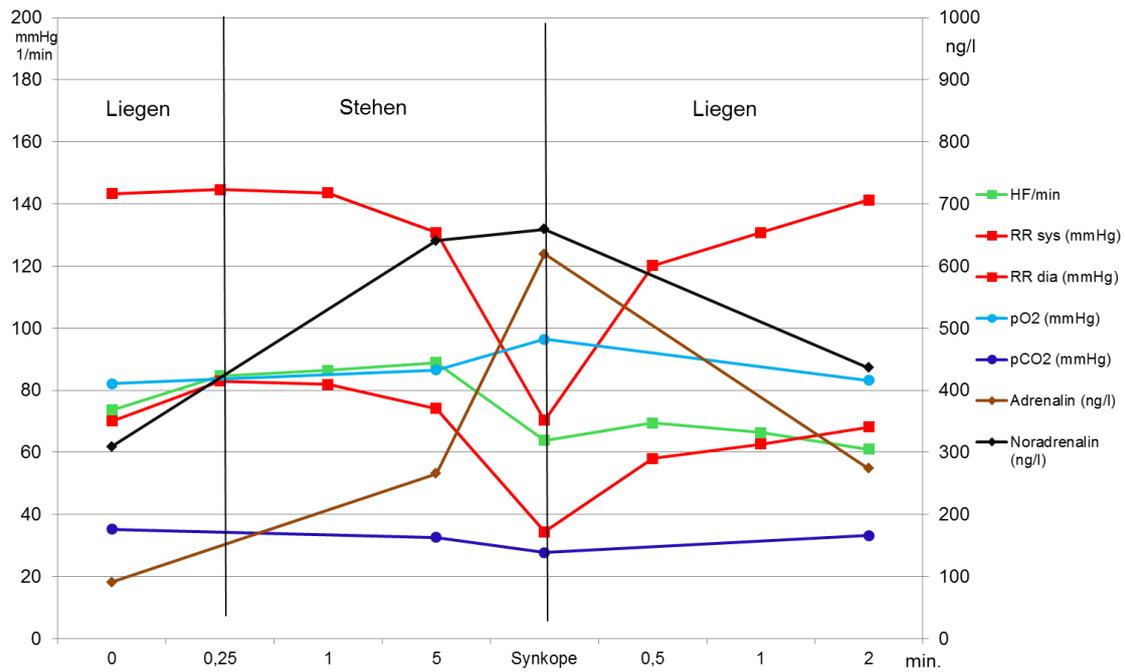
Adrenalin betrug in Ruhe 161,6 ng/l ( $\pm 162,7$ ) und nach fünf Minuten Stehzeit kurz vor der Synkope 1787 ng/l ( $\pm 1347,9$ ). Zwei Minuten nach Rückkippen in die Ruheposition Abfall auf 252,3 ng/l ( $\pm 120,3$ ).

Noradrenalin betrug in Ruhe 168 ng/l ( $\pm 79,7$ ) und nach fünf Minuten 524,9 ng/l ( $\pm 238,2$ ). Zwei Minuten nach Horizontallagerung Abfall auf 235 ng/l ( $\pm 80,9$ ).

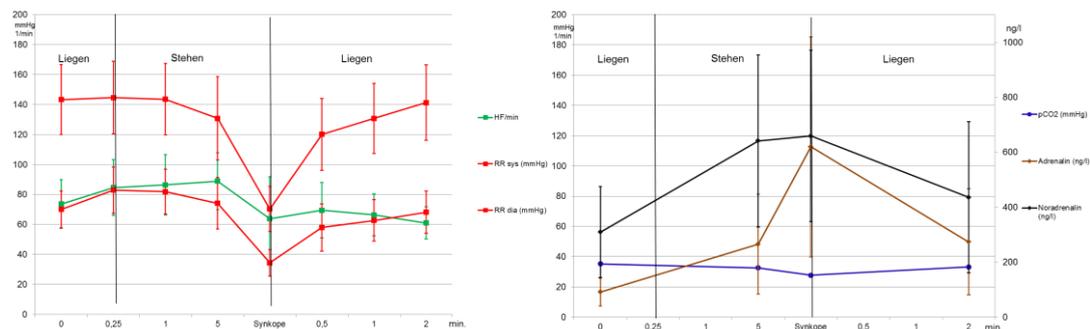
Der Adrenalin/Noradrenalin-Quotient betrug in Ruhe 0,96, nach fünf Minuten kurz vor Synkope 3,4 und nach zwei Minuten Liegen 1,1.

### **3.5.2.2 Synkopeneintritt zwischen 5 und 10 Minuten**

Die Gruppe der Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von zehn Minuten umfasste 35 Patienten, 19 Männer, 16 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50 (von 16-bis 90) Jahren mit einer Standardabweichung von 18,3 Jahren (Abb. 30).



**Abbildung 30: Synkopeneintritt zwischen 5 und 10 Minuten**



**Abbildung 31: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 30**

Die Herzfrequenz in dieser Gruppe betrug im Liegen 73/min ( $\pm 16$ ), stieg nach Aufstellen auf 83/min ( $\pm 19$ ), nach einer Minute auf 85/min ( $\pm 20$ ) und nach fünf Minuten auf 87/min ( $\pm 19$ ). Vor Synkope kommt es zum Herzfrequenzabfall auf 63/min ( $\pm 28$ ). Nach Rückkippen geringer Herzfrequenzanstieg auf 68/min ( $\pm 19$ ), nach zweiminütiger Liegephase schließlich Stabilisierung mit HF auf 61/min ( $\pm 11$ ).

Der Blutdruck in Ruhe betrug 143/70 mm Hg ( $\pm 23/12$ ), 15 Sekunden nach Aufstellen im Besonderen diastolischer Blutdruckanstieg auf 145/83 mmHg ( $\pm 24/15$ ). Nach einer Minute stabiler RR mit 144/82 mmHg ( $\pm 24/15$ ). Nach fünf

Minuten Blutdruckabfall auf 131/74 mmHg ( $\pm 28/17$ ) und vor Synkope weitere Druckabfall auf 70/34 mmHg ( $\pm 15/9$ ).

Nach Rückkippen Blutdruckanstieg auf 120/58 mmHg ( $\pm 24/16$ ), nach zweiminütiger Liegephase schließlich Stabilisierung mit 141/68 mmHg ( $\pm 25/14$ ).

Die Blutgasanalysen ergaben im Liegen einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 82,1/35,2 mmHg ( $\pm 10,6/3,7$ ), nach fünf Minuten 86,5/32,6 mmHg ( $\pm 13/4,5$ ) und vor Synkope 96,4/27,7 mmHg ( $\pm 15,8/4,8$ ).

Nach Rückkipfung pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 83,2/33,2 mmHg ( $\pm 17,2/9,4$ ).

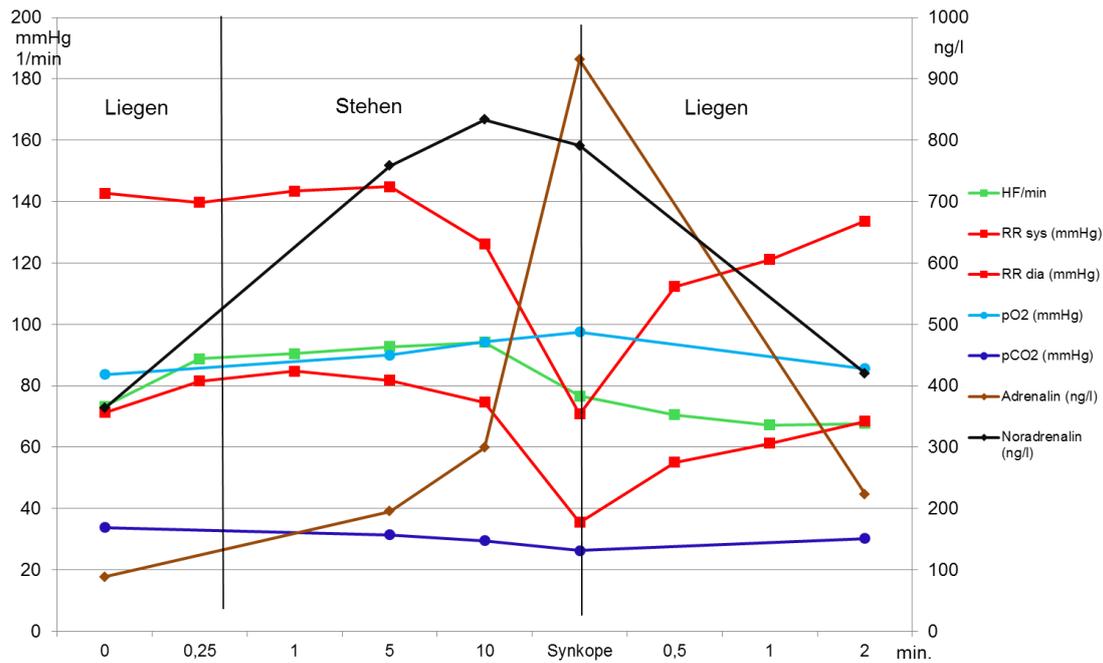
Adrenalin betrug in Ruhe 91 ng/l ( $\pm 85$ ), nach fünf Minuten Stehzeit kam es zum Anstieg auf 265 ng/l ( $\pm 438$ ). Vor Synkope weiterer Anstieg auf 619 ng/l ( $\pm 534$ ). Zwei Minuten nach Einnahme der Ruheposition Abfall auf 274 ng/l ( $\pm 306$ ).

Noradrenalin betrug in Ruhe 309 ng/l ( $\pm 165$ ) und nach fünf Minuten 639 ng/l ( $\pm 315$ ) und vor Synkope 659 ng/l ( $\pm 311$ ). Zwei Minuten nach Horizontallagerung Abfall auf 436 ng/l ( $\pm 275$ ).

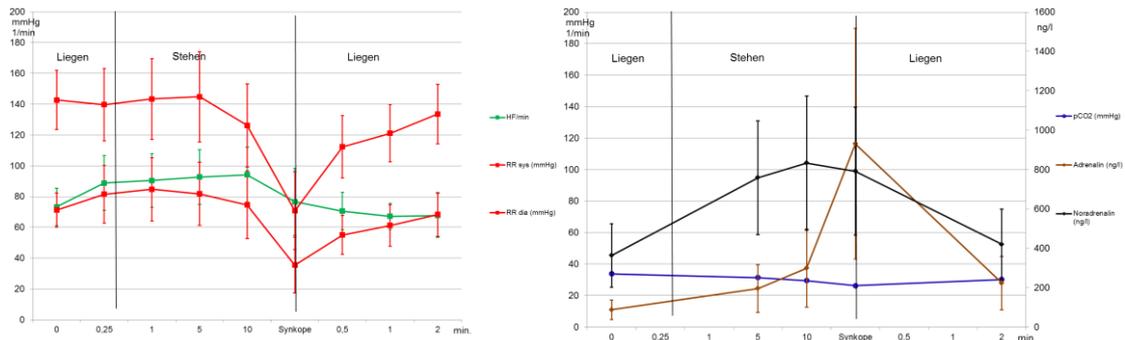
Der Adrenalin/Noradrenalinquotient betrug in Ruhe 0,29, nach fünf Minuten 0,41 und kurz vor Synkope 0,94 und nach zwei Minuten Liegen 0,63.

### **3.5.2.3 Synkopeneintritt zwischen 10 und 15 Minuten**

Die Gruppe der Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von 15 Minuten umfasste 16 Patienten, 4 Männer, 12 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52 (von 19-bis 86) Jahren mit einer Standardabweichung von 20,3 Jahren (Abb. 32).



**Abbildung 32: Synkopeneintritt zwischen 10 und 15 Minuten**



**Abbildung 33: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 32**

Die Herzfrequenz dieser Gruppe im Liegen betrug 73/min ( $\pm 12$ ), Herzfrequenz-Anstieg 15 Sekunden nach Aufstellen auf 89/min ( $\pm 18$ ), nach einer Minute auf 90/min ( $\pm 17$ ), nach fünf Minuten auf 93/min ( $\pm 18$ ) und nach zehn Minuten auf 94/min ( $\pm 18$ ). Unmittelbar vor Synkope Herzfrequenzabfall auf 77/min ( $\pm 22$ ).

Nach Rücklage nach 30 Sekunden weiterer Abfall auf 72/min ( $\pm 12$ ) und nach zwei Minuten auf 68/min ( $\pm 14$ ).

Der mittlere Ruheblutdruckwert im Liegen in dieser Gruppe war 143/71 mmHg ( $\pm 19/11$ ), 15 Sekunden nach Aufstellen diastolischer RR-Anstieg auf 140/82

mmHg ( $\pm 24/19$ ), nach einer Minute 143/85 mmHg ( $\pm 26/21$ ), nach fünf Minuten auf 145/82 mmHg ( $\pm 29/21$ ). Nach zehn Minuten Blutdruckabfall auf 126/75 mmHg ( $\pm 27/22$ ) und unmittelbar vor Synkope weiterer Abfall auf 71/36 mmHg ( $\pm 25/18$ ).

Nach Einnahme der Horizontalen nach 30 Sekunden RR-Anstieg auf 112/55 mmHg ( $\pm 20/13$ ) und nach zwei Minuten weiterer Anstieg auf 134/68 mmHg ( $\pm 19/14$ ).

Die Blutgasanalysen ergeben in Ruhe einen  $pO_2/pCO_2$  von 83,6/33,8 mmHg ( $\pm 11/3$ ), fünf Minuten nach Aufstellen leichte Hyperventilation mit  $pO_2/pCO_2$  89,9/31,4 mmHg ( $\pm 15/4$ ), nach zehn Minuten 94,3/29,6 mmHg ( $\pm 15/5$ ) und unmittelbar vor Synkope 97,6/26,3 mmHg ( $\pm 16/6$ ).

Zwei Minuten nach Einnahme der Liegendposition 85,6/30,2 mmHg ( $\pm 18/4$ ).

Adrenalin wurde in Ruhe mit 88 ng/l ( $\pm 56$ ) dokumentiert, nach fünf Minuten Anstieg auf 195 ng/l ( $\pm 162$ ), nach zehn Minuten auf 299 ng/l ( $\pm 233$ ) und kurz vor Synkope auf 931 ng/l ( $\pm 818$ ).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Abfall auf 223 ng/l ( $\pm 166$ ).

Noradrenalin wurde in Ruhe mit 364 ng/l ( $\pm 162$ ) bestimmt, nach fünf Minuten Anstieg auf 759 ng/l ( $\pm 290$ ), nach zehn Minuten auf 834 ng/l ( $\pm 341$ ). Vor Synkope Noradrenalinabfall auf 791 ng/l ( $\pm 324$ ).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Noradrenalinabfall auf 420 ng/l ( $\pm 179$ ).

Der Adrenalin/Noradrenalin-Quotient betrug in Ruhe 0,24, nach fünf Minuten 0,26, nach zehn Minuten 0,36 und kurz vor Synkope 1,18.

In Ruheposition 0,53.

### 3.5.2.4 Synkopeneintritt zwischen 15 und 20 Minuten

Die Gruppe der Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von 20 Minuten umfasste 12 Patienten, 3 Männer, 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48 (von 17-bis 75) Jahren mit einer Standardabweichung von 21,2 Jahren (Abb. 34).

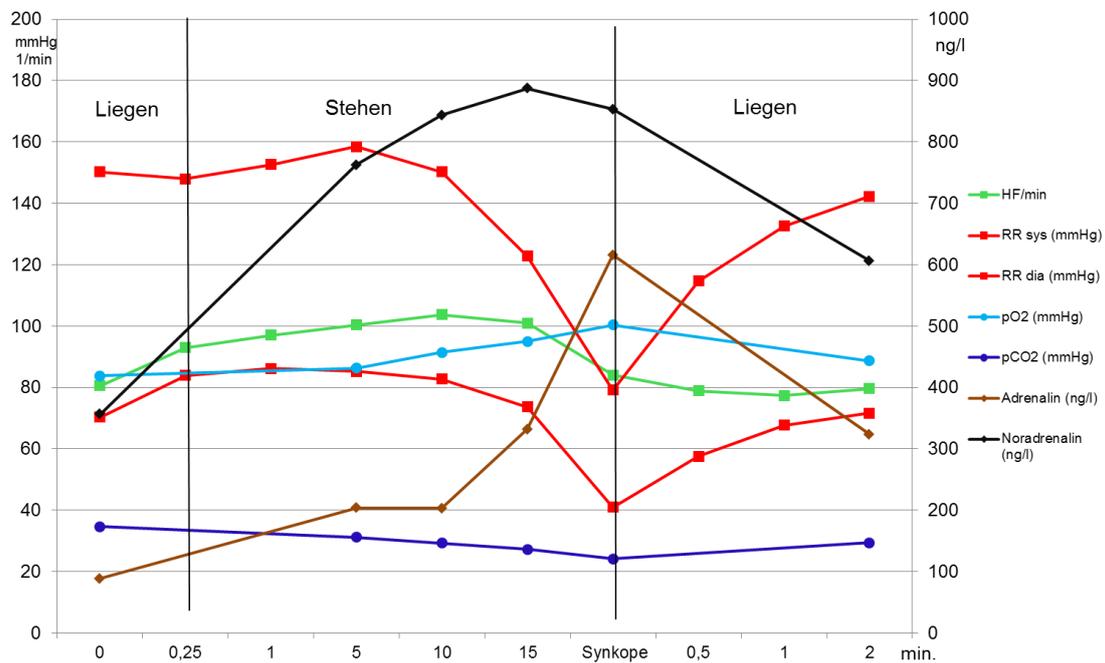


Abbildung 34: Synkopeneintritt zwischen 15 und 20 Minuten

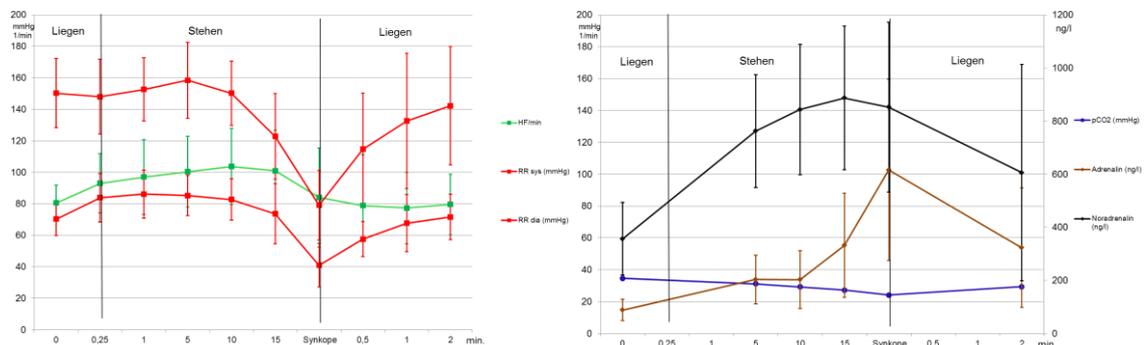


Abbildung 35: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 34

Die Herzfrequenz dieser Gruppe im Liegen betrug 80/min ( $\pm 11$ ), Herzfrequenz-Anstieg 15 Sekunden nach Aufstellen auf 93/min ( $\pm 19$ ), nach einer Minute auf 97/min ( $\pm 24$ ), nach fünf Minuten auf 100/min ( $\pm 22$ ), nach zehn Minuten auf 104/min ( $\pm 24$ ) und nach 15 Minuten auf 101/min ( $\pm 26$ ). Unmittelbar vor Synkope Herzfrequenzabfall auf 84/min ( $\pm 31$ ).

In Rücklage nach 30 Sekunden weiterer Abfall auf 79/min ( $\pm 32$ ) und Stabilisierung nach zwei Minuten auf 80/min ( $\pm 19$ ).

Der mittlere Ruheblutdruckwert im Liegen in dieser Gruppe war 150/70 mmHg ( $\pm 22/11$ ), 15 Sekunden nach Aufstellen diastolischer RR-Anstieg auf 148/84 mmHg ( $\pm 24/15$ ), nach einer Minute 153/86 mmHg ( $\pm 20/15$ ), nach fünf Minuten auf 158/85 mmHg ( $\pm 24/13$ ), nach zehn Minuten Abfall auf 150/83 mmHg ( $\pm 20/13$ ). Nach 15 Minuten Blutdruckabfall auf 123/74 mmHg ( $\pm 27/19$ ) und unmittelbar vor Synkope weiterer Abfall auf 79/41 mmHg ( $\pm 22/14$ ).

Nach Einnahme der Horizontalen nach 30 Sekunden RR-Anstieg auf 115/58 mmHg ( $\pm 36/11$ ) und nach zwei Minuten weiterer Anstieg auf 142/72 mmHg ( $\pm 38/14$ ).

Die Blutgasanalysen ergeben in Ruhe einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 83,8/34,7 mmHg ( $\pm 13/5$ ), fünf Minuten nach Aufstellen leichte Hyperventilation mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 86,3/31,2 mmHg ( $\pm 9/4$ ), nach zehn Minuten 91,4/29,3 mmHg ( $\pm 14/6$ ), nach 15 Minuten 95/27 mmHg ( $\pm 14/7$ ) und unmittelbar vor Synkope 100,3/24,2 mmHg ( $\pm 12/6$ ).

Zwei Minuten nach Einnahme der Liegendposition 88,7/29,4 mmHg ( $\pm 21/6$ ).

Adrenalin wurde in Ruhe mit 88 ng/l ( $\pm 52$ ) dokumentiert, nach fünf Minuten Anstieg auf 203 ng/l ( $\pm 126$ ), nach zehn Minuten auf 203 ng/l ( $\pm 139$ ), nach 15 Minuten auf 332 ng/l ( $\pm 263$ ) und kurz vor Synkope auf 616 ng/l ( $\pm 818$ ).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Abfall auf 323 ng/l ( $\pm 166$ ).

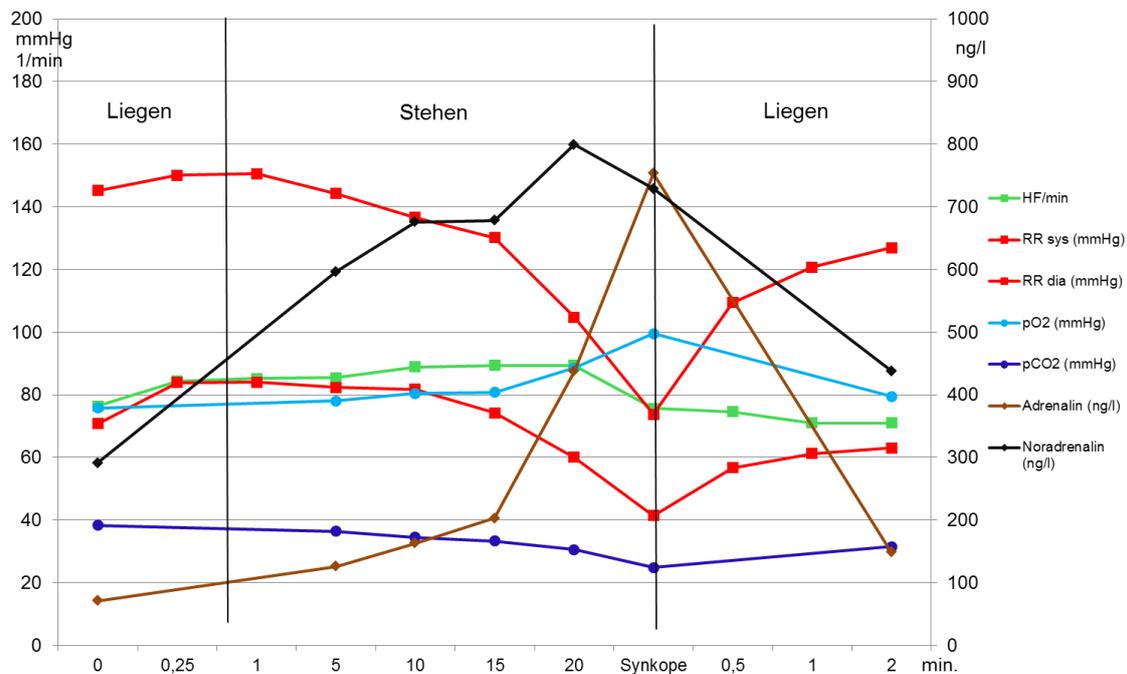
Noradrenalin wurde in Ruhe mit 356 ng/l ( $\pm$  162) dokumentiert, nach fünf Minuten Anstieg auf 762 ng/l ( $\pm$  290), nach zehn Minuten auf 843 ng/l ( $\pm$  341), nach 15 Minuten auf 887 ng/l ( $\pm$  422). Vor Synkope Noradrenalinabfall auf 852 ng/l ( $\pm$  463).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Noradrenalinabfall auf 606 ng/l ( $\pm$  246).

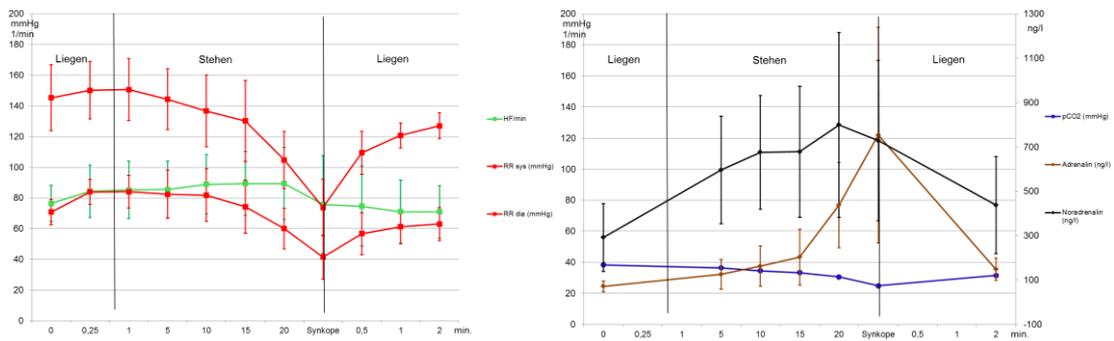
Der Adrenalin/Noradrenalin-Quotient betrug in Ruhe 0,25, nach fünf Minuten 0,27, nach zehn Minuten 0,24, nach 15 Minuten 0,37 und kurz vor Synkope 0,72. In Ruheposition 0,53.

### 3.5.2.5 Synkopeneintritt zwischen 20 und 25 Minuten

Die Gruppe der Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von 25 Minuten umfasste 7 Patienten, 2 Männer, 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58 (von 37-bis 77) Jahren mit einer Standardabweichung von 14,8 Jahren (Abb. 36).



**Abbildung 36: Synkopeneintritt innerhalb 25 Minuten**



**Abbildung 37: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 36**

Die Herzfrequenz dieser Gruppe im Liegen betrug 76/min ( $\pm 12$ ), Herzfrequenz-Anstieg 15 Sekunden nach Aufstellen auf 84/min ( $\pm 17$ ), nach einer Minute auf 85/min ( $\pm 19$ ), nach fünf Minuten auf 86/min ( $\pm 19$ ), nach zehn Minuten auf 89/min ( $\pm 19$ ), nach 15 Minuten auf 89/min ( $\pm 21$ ) und nach 20 Minuten auf 89/min ( $\pm 23$ ). Unmittelbar vor Synkope Herzfrequenzabfall auf 76/min ( $\pm 32$ ).

In Rücklage nach 30 Sekunden weiterer Abfall auf 75/min ( $\pm 26$ ) und Stabilisierung nach zwei Minuten auf 71/min ( $\pm 17$ ).

Der mittlere Ruheblutdruckwert im Liegen in dieser Gruppe war 145/71 mmHg ( $\pm 22/8$ ), 15 Sekunden nach Aufstellen diastolischer RR-Anstieg auf 150/84 mmHg ( $\pm 19/8$ ), nach einer Minute 151/84 mmHg ( $\pm 20/11$ ), nach fünf Minuten auf 144/82 mmHg ( $\pm 20/16$ ), nach zehn Minuten Abfall auf 137/81 mmHg ( $\pm 23/17$ ), nach 15 Minuten Blutdruckabfall auf 130/74 mmHg ( $\pm 26/17$ ), nach 20 Minuten auf 105/60 mmHg ( $\pm 19/13$ ) und unmittelbar vor Synkope weiterer Abfall auf 74/41 mmHg ( $\pm 19/15$ ).

Nach Einnahme der Horizontalen nach 30 Sekunden RR-Anstieg auf 109/57 mmHg ( $\pm 14/14$ ) und nach zwei Minuten weiterer Anstieg auf 127/63 mmHg ( $\pm 8/11$ ).

Die Blutgasanalysen ergeben in Ruhe einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 75,8/38,4 mmHg ( $\pm 4/4$ ), fünf Minuten nach Aufstellen einen pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> von 78/36,4 mmHg ( $\pm$

12/3), nach zehn Minuten 80,4/34,5 mmHg ( $\pm 11/2$ ), nach 15 Minuten 80,8/33,3 mmHg ( $\pm 10/5$ ), nach 20 Minuten 88,5/30,6 mmHg ( $\pm 15/5$ ) und unmittelbar vor Synkope 99,6/24,9 mmHg ( $\pm 18/7$ ).

Zwei Minuten nach Einnahme der Liegendposition 79,5/31,5 mmHg ( $\pm 20/7$ ).

Adrenalin wurde in Ruhe mit 71 ng/l ( $\pm 38$ ) dokumentiert, nach fünf Minuten Anstieg auf 126 ng/l ( $\pm 99$ ), nach zehn Minuten auf 163 ng/l ( $\pm 131$ ), nach 15 Minuten auf 203 ng/l ( $\pm 156$ ), nach 20 Minuten auf 438 ng/l ( $\pm 232$ ) und kurz vor Synkope auf 753 ng/l ( $\pm 621$ ).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Abfall auf 149 ng/l ( $\pm 67$ ).

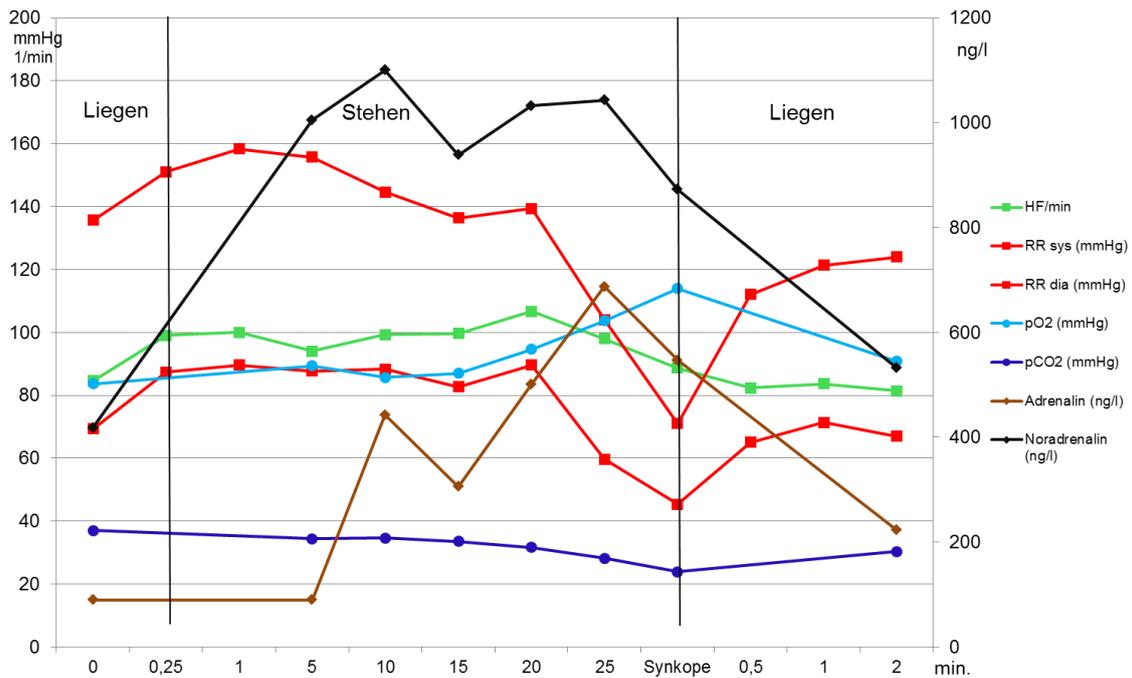
Noradrenalin wurde in Ruhe mit 291 ng/l ( $\pm 153$ ) dokumentiert, nach fünf Minuten Anstieg auf 596 ng/l ( $\pm 242$ ), nach zehn Minuten auf 676 ng/l ( $\pm 257$ ), nach 15 Minuten auf 678 ng/l ( $\pm 295$ ) und nach 20 Minuten auf 800 ng/l ( $\pm 417$ ). Vor Synkope Noradrenalinabfall auf 729 ng/l ( $\pm 361$ ).

Zwei Minuten nach Rücklagerung Noradrenalinabfall auf 438 ng/l ( $\pm 219$ ).

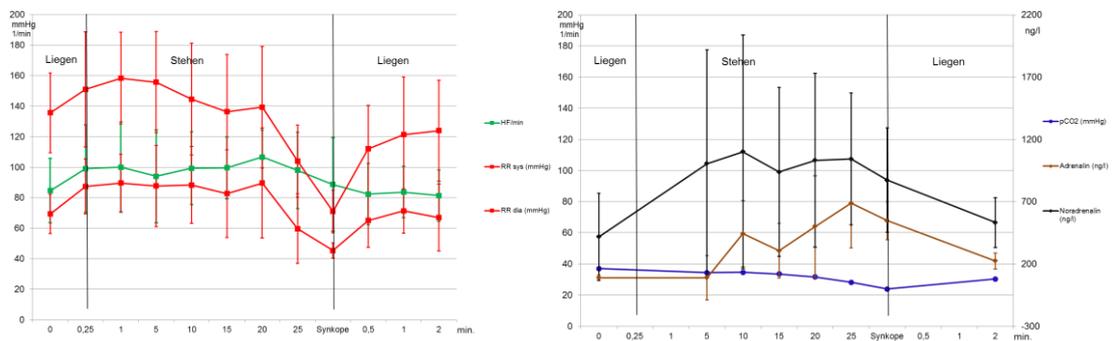
Der Adrenalin/Noradrenalin-Quotient betrug in Ruhe 0,24, nach fünf Minuten 0,21, nach zehn Minuten 0,24, nach 15 Minuten 0,30, nach 20 Minuten 0,55 und kurz vor Synkope 1,03. In Ruheposition 0,34.

### **3.5.2.6 Synkopeneintritt zwischen 25 und 30 Minuten**

Die Gruppe der Patienten mit neurokardiogener Reflexsynkope innerhalb von 30 Minuten umfasste 3 Patienten, 1 Männer, 2 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 50 (von 26-bis 73) Jahren mit einer Standardabweichung von 19,2 Jahren (Abb. 38).



**Abbildung 38: Synkopeneintritt zwischen 25 und 30 Minuten**



**Abbildung 39: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 38**

Der Kurvenverlauf ist auf Grund der geringen Patientenzahl unregelmäßig.

Die Herzfrequenz in Ruhe betrug 85/min ( $\pm 21$ ), nach dem Aufrichten Anstieg auf 99/min ( $\pm 29$ ). Während dem Stand stabile Herzfrequenz mit maximalem Anstieg auf 107/min ( $\pm 18$ ) nach 20 Minuten im Stehen. 5 Minuten vor Synkope Frequenzabfall auf 98/min ( $\pm 25$ ) und unmittelbar vor Synkope weiterer Abfall auf 89/min ( $\pm 31$ ).

Nach Rücklagerung pendelt sich die Frequenz rasch auf Werte zwischen 82/min und 84/min ( $\pm 17$ ) ein.

Der Ruheblutdruck betrug 136/69 mmHg ( $\pm 26/13$ ), nach dem Aufstellen rascher RR-Anstieg sowohl systolisch, wie auch diastolisch auf 151/87 mmHg ( $\pm 38/18$ ). Nach maximalem RR-Anstieg auf 158/90 mmHg ( $\pm 30/19$ ) nach einer Minute, zeigte sich ein kontinuierlicher systolischer Blutdruckabfall auf 140/90 mmHg ( $\pm 40/36$ ) nach 20 Minuten Standzeit. 5 Minuten vor Synkope sinkt der RR auf 104/60 mmHg ( $\pm 24/23$ ), unmittelbar vor Synkope weiterer Einbruch auf 71/45 mmHg ( $\pm 14/5$ ).

In Ruhelage Erholung mit Blutdruckanstieg auf 112/65 mmHg ( $\pm 29/18$ ) nach 0,5 Minuten und auf 124/67 mmHg ( $\pm 33/22$ ) nach 2 Minuten.

Normale Blutgase zeigten sich in Ruhe mit  $pO_2/pCO_2$  84/37 mmHg ( $\pm 17/4$ ). Nach Einnahme der Vertikalen zeigte sich anfangs eine geringe Hyperventilation mit 89/34 mmHg ( $\pm 8/4$ ), die dann 10 Minuten vor Synkope auf 95/32 mmHg ( $\pm 12/3$ ) und direkt vor Synkope deutlich auf 114/24 mmHg ( $\pm 9/5$ ) zunimmt.

2 Minuten nach Einnahme der horizontalen langsame Normalisierung auf 91/30 mmHg ( $\pm 13/5$ ).

Adrenalin liegt mit 89 ng/l ( $\pm 29$ ) Ausgangswert im Normbereich, Noradrenalin ist in Ruhe mit 418 ng/l ( $\pm 349$ ) bereits erhöht. Adrenalin steigt während der Standphase auf maximal 687 ng/l ( $\pm 525$ ) an, unmittelbar vor Synkope allerdings Abfall auf 547 ng/l ( $\pm 216$ ). Noradrenalin steigt unregelmäßig auf maximal 1100 ng/l ( $\pm 938$ ) an und fällt ebenfalls vor Synkope auf 873 ng/l ( $\pm 419$ ) ab.

2 Minuten nach Rücklagerung noch erhöhte Katecholamine mit A/NA 223/532 ng/l ( $\pm 91/199$ ).

Der A/NA-Quotient beträgt in Ruhe 0,21, steigt nach Aufrichten auf 0,40. Vor Synkope beträgt er 0,62 und fällt in Rücklage auf 0,42 ab.

### 3.6 Normotoniker und Hypertoniker mit neurokardiogener Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten

#### 3.6.1 Normotoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten

Die Gruppe der Patienten mit Reflexsynkope innerhalb von 10 Minuten und normotonen Blutdruckverhältnissen umfasste 16 Patienten, 7 Männer, 9 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 (von 18-bis 74) Jahren mit einer Standardabweichung von 21,3 Jahren (Abb. 40).

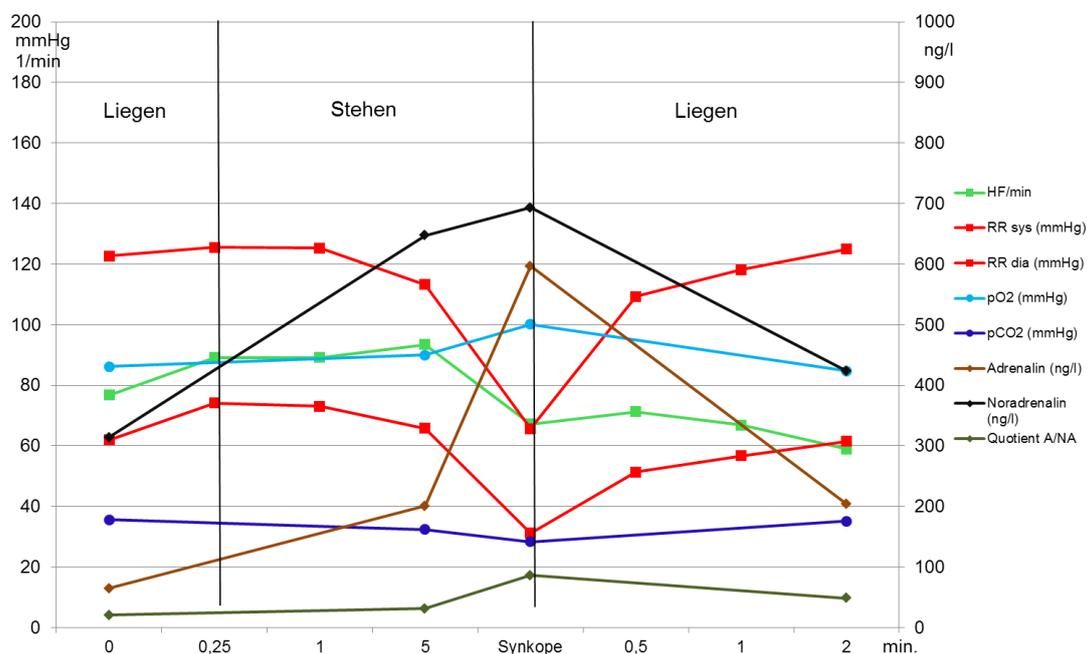


Abbildung 40: Normotoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten

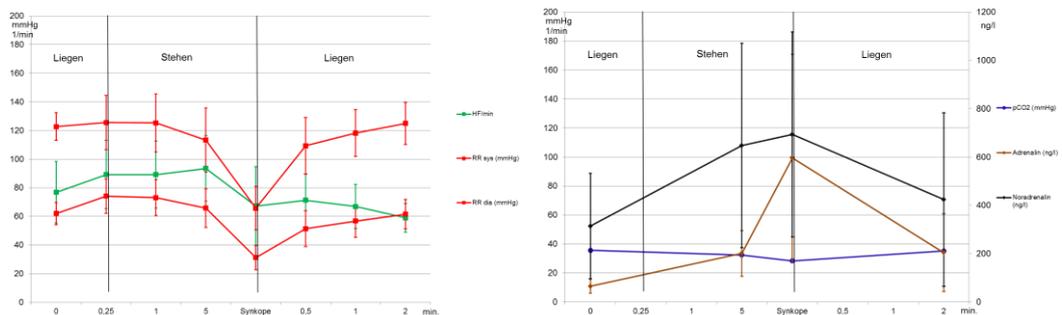


Abbildung 41: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 40

Die Ruheherzfrequenz betrug 77/min ( $\pm 21$ ), im Stehen Anstieg von 89/min ( $\pm 24$ ) bis auf maximal 93/min ( $\pm 23$ ). Unmittelbar vor Synkope Frequenzabfall auf

67/min ( $\pm 28$ ). Nach Rücklagerung Frequenzanstieg auf 71/min ( $\pm 18$ ), nach zwei Minuten Abfall auf 59/min ( $\pm 10$ ).

Der Blutdruck im Liegen betrug 123/62 mmHg ( $\pm 10/8$ ), nach Aufrichten vor allem diastolischer Anstieg auf 126/74 mmHg ( $\pm 19/12$ ), vor Synkope dann Abfall auf 66/31 mmHg ( $\pm 15/8$ ). Unmittelbar nach Rücklagerung Blutdruckanstieg auf 110/51 mmHg ( $\pm 20/13$ ), nach zwei Minuten Erreichen des Ausgangswertes mit 125/62 mmHg ( $\pm 15/10$ ).

Die Blutgase lagen in Ruhe mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 86/36 mmHg im Normbereich, fünf Minuten nach dem Aufrichten geringe Hyperventilation mit 90/32 mmHg ( $\pm 14/5$ ), unmittelbar vor Synkope Zunahme der Hyperventilation auf 100/28 mmHg ( $\pm 16/6$ ). Zwei Minuten nach Einnahme der Liegendposition wieder Normoventilation mit 85/35 mmHg ( $\pm 16/13$ ).

In Ruhe ist Adrenalin mit 65 ng/l ( $\pm 40$ ) nicht erhöht, Noradrenalin ist mit 314 ng/l ( $\pm 218$ ) gering erhöht. Fünf Minuten nach Einnahme der Vertikalen stieg Adrenalin auf 201 ng/l ( $\pm 124$ ), Noradrenalin auf 647 ng/l ( $\pm 423$ ). Unmittelbar vor Eintritt der Synkope deutlicher Adrenalinanstieg auf 596 ng/l ( $\pm 553$ ) und nur noch geringer Noradrenalinanstieg auf 693 ng/l ( $\pm 425$ ). Zwei Minuten nach Einnahme der Horizontalen Adrenalinabfall auf 204 ng/l ( $\pm 264$ ) und Noradrenalinabfall auf 424 ng/l ( $\pm 359$ ).

Der A/NA-Quotient betrug in Ruhe 0,20, nach fünfminütiger Standzeit 0,30 und stieg unmittelbar vor Synkope auf 0,86 an. In Ruhe wieder Abfall auf 0,48.

### **3.6.2 Hypertoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten**

Die Gruppe der Patienten mit Reflexsynkope innerhalb von 10 Minuten und hypertonen Blutdruckverhältnissen umfasste 19 Patienten, 12 Männer, 7

Frauen mit einem Durchschnittsalter von 57,5 (von 42-bis 90) Jahren mit einer Standardabweichung von 11,7 Jahren (Abb 42).

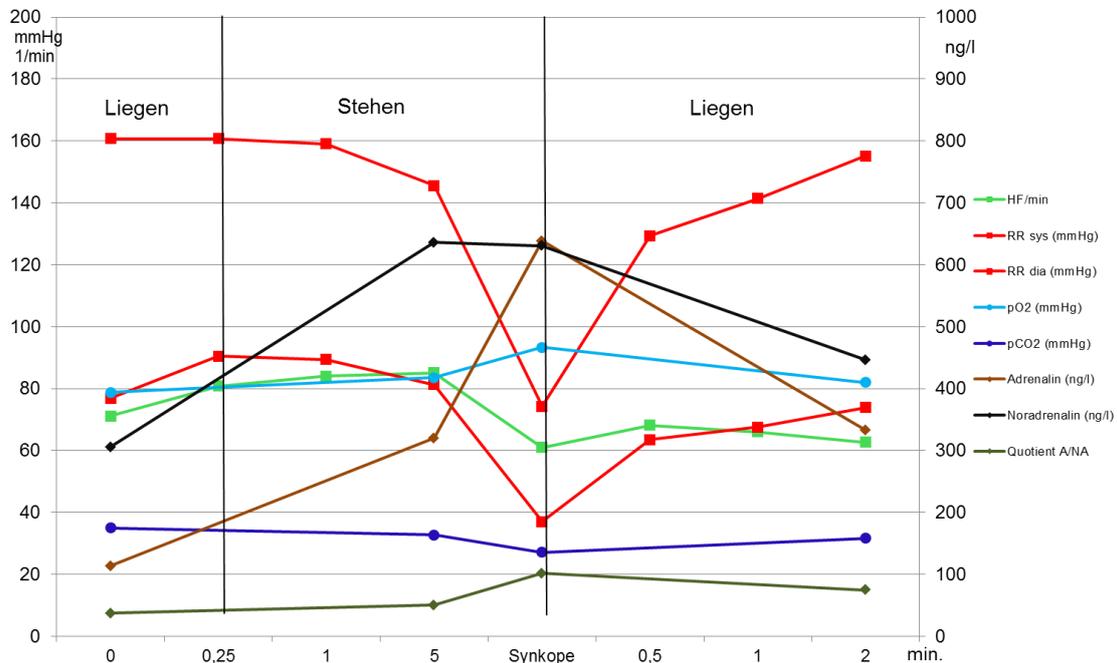


Abbildung 42: Hypertoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten

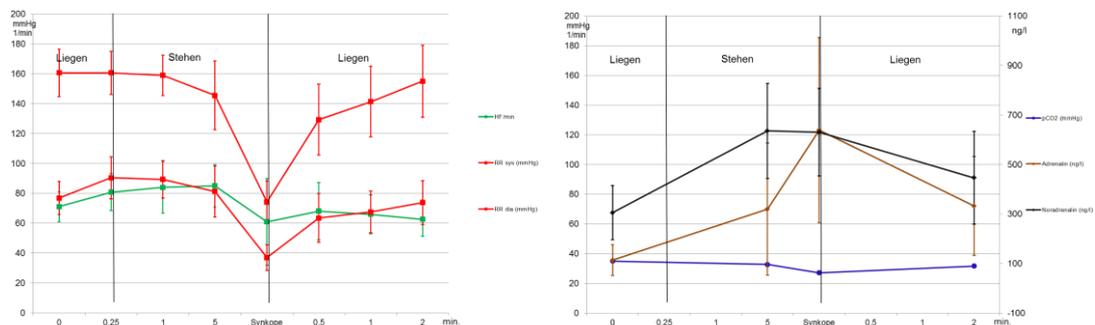


Abbildung 43: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 42

Die Ruheherzfrequenz betrug 71/min ( $\pm 10$ ), im Stehen Anstieg von 81/min ( $\pm 12$ ) bis auf maximal 85/min ( $\pm 14$ ). Unmittelbar vor Synkope Frequenzabfall auf 61/min ( $\pm 29$ ). Nach Rücklagerung Frequenzanstieg auf /min 68 ( $\pm 19$ ), nach zwei Minuten Abfall auf 63/min ( $\pm 11$ ).

Der Blutdruck im Liegen betrug 161/77 mmHg ( $\pm$  16/11), nach Aufrichten vor allem diastolischer Anstieg auf 161/90 mmHg ( $\pm$  14/14), vor Synkope dann Abfall auf 74/37 mmHg ( $\pm$  14/9). Unmittelbar nach Rücklagerung Blutdruckanstieg auf 129/64 mmHg ( $\pm$  24/16), nach zwei Minuten Erreichen des Ausgangswertes mit 155/74 mmHg ( $\pm$  24/15).

Die Blutgase lagen in Ruhe mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 79/35 mmHg ( $\pm$  7/3) im Normbereich, fünf Minuten nach dem Aufrichten geringe Hyperventilation mit 84/33 mmHg ( $\pm$  12/4), unmittelbar vor Synkope Zunahme der Hyperventilation auf 93/27 mmHg ( $\pm$  15/4). Zwei Minuten nach Einnahme der Liegendposition wieder Normoventilation mit 82/32 mmHg ( $\pm$  18/5).

In Ruhe ist Adrenalin mit 113 ng/l ( $\pm$  106) gering erhöht, Noradrenalin ist mit 305 ng/l ( $\pm$  110) ebenfalls nur gering erhöht. Fünf Minuten nach Einnahme der Vertikalen stieg Adrenalin auf 320 ng/l ( $\pm$  586), Noradrenalin auf 636 ng/l ( $\pm$  191). Unmittelbar vor Eintritt der Synkope deutlicher Adrenalinanstieg auf 639 ng/l ( $\pm$  532) und Noradrenalinabfall auf 630 ng/l ( $\pm$  176). Zwei Minuten nach Einnahme der Horizontalen Adrenalinabfall auf 333 ng/l ( $\pm$  333) und Noradrenalinabfall auf 446 ng/l ( $\pm$  187).

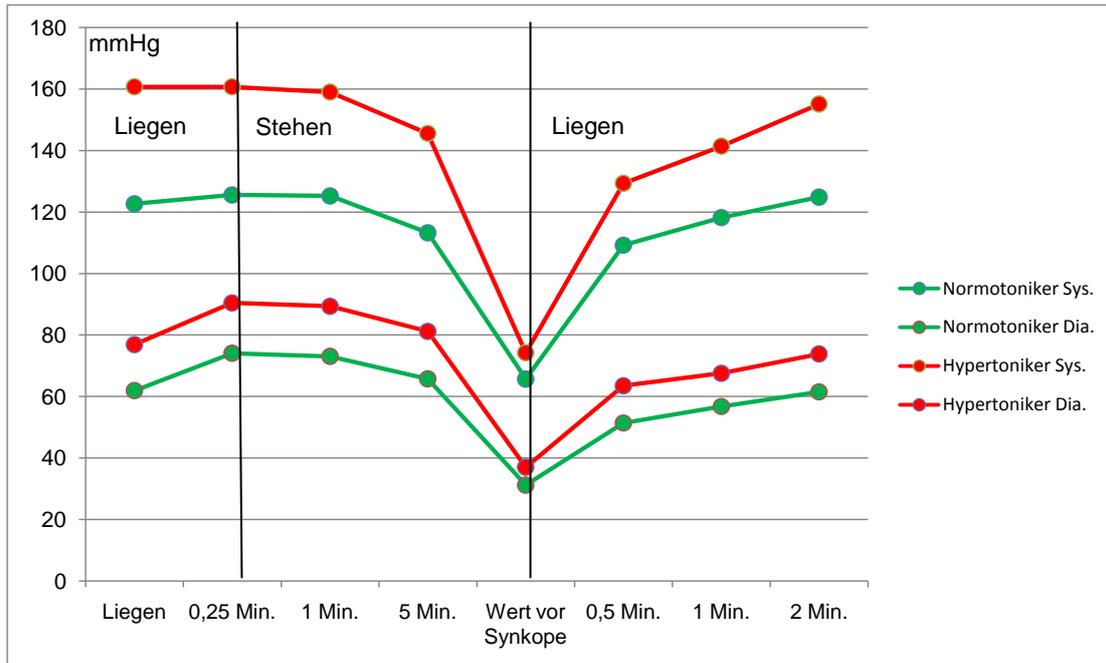
Der A/NA-Quotient betrug in der Ausgangsposition 0,37, stieg nach fünfminütiger Standzeit auf 0,50 und unmittelbar vor Synkope auf 1,01 an. Nach zwei Minuten Rücklagerung Abfall auf 0,74.

### **3.6.3 Vergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope**

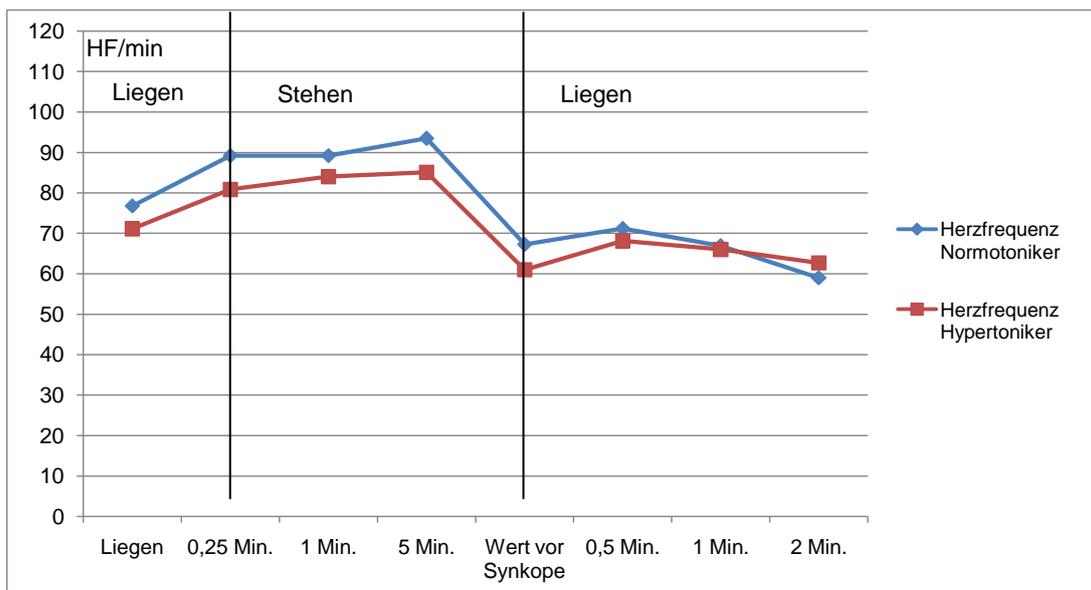
Die Patienten mit hypertensiven Blutdruckverhältnissen sind durchschnittlich 17,5 Jahre älter als die Patienten mit normotensiven Blutdruckverhältnissen.

Die Patienten mit Hypertonie und Synkope liegen mit 161/77 mmHg Ruheblutdruck 38/15 mmHg signifikant ( $p < 0,000/p < 0,02$ ) über den Patienten mit normotensiven Blutsruckverhältnissen (123/62 mmHg).

Nach dem Aufrichten reagieren die Hypertoniker nahezu identisch mit einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks wie die Normotoniker aber auf höherem Niveau (Abb. 44). In beiden Gruppen fällt bereits nach einer Minute zuerst sowohl der systolische wie auch der diastolische Blutdruck ab, kompensatorisch kommt es zu einem geringen Frequenzanstieg (Normotoniker: 4,5%; Hypertoniker: 4,9%). Unmittelbar vor der Synkope fallen dann Blutdruck und Herzfrequenz deutlich ab (Abb. 45).



**Abbildung 44: Blutdruckvergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope**



**Abbildung 45: Herzfrequenzvergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope**

Nach Rücklagerung erholt sich der Blutdruck in beiden Gruppen auf nahezu Ausgangsniveau, die Herzfrequenz stabilisiert sich ebenfalls in beiden Gruppen, allerdings um 23% bzw 11% unter der Ausgangsherzfrequenz.

Der Adrenalin Spiegel bei den normotonen Patienten liegt mit 65 ng/l ( $\pm$  44) im Normbereich, während er bei den hypertonen Patienten mit 113 ng/l ( $\pm$  105) bereits gering erhöht ist. Bei den normotensiven Patienten steigt der Adrenalin Spiegel vor Synkope um 816% auf 596 ng/l, bei den hypertensiven Patienten um 465% auf 639 ng/l an (Abb. 48).

Der Noradrenalin Spiegel ist in beiden Gruppen nur gering erhöht und in der Gruppe der hypertonen Patienten nicht signifikant höher ( $p=0,6$ ; Normotoniker 314 ng/l vs Hypertoniker 305 ng/l) und steigt in der Standphase auf um 120% maximal 693 ng/l bei den normotensiven Patienten und um 108% auf 636 ng/l nicht signifikant höher bei den hypertensiven Patienten ( $p=0,4$ ). In letzterer Gruppe fällt das Noradrenalin vor Synkope um 0,9% auf 630 ng/l ab (Abb. 46).

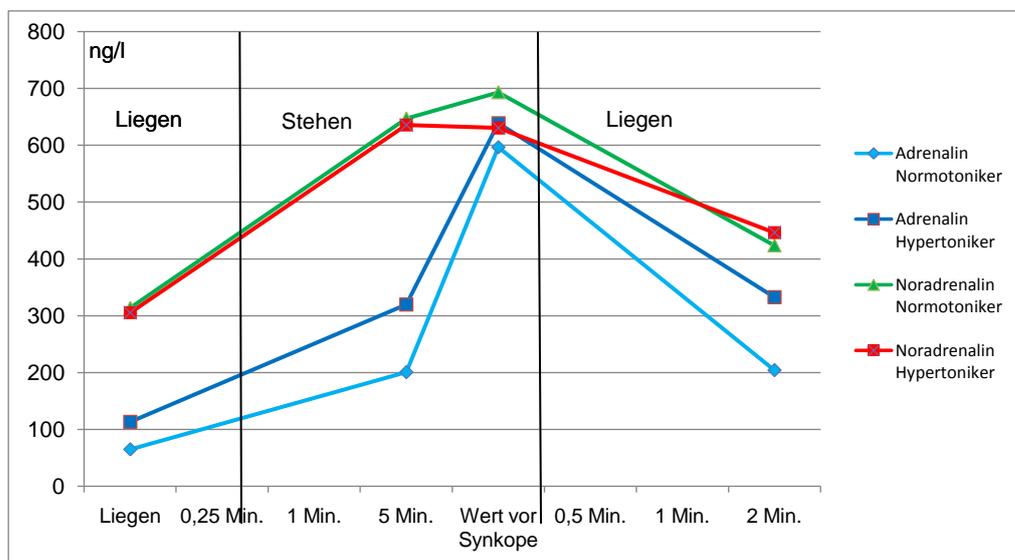


Abbildung 46: Katecholaminvergleich Normotoniker/ Hypertoniker mit Synkope

### 3.7 Hyperventilation

Die Gruppe der Patienten mit Hyperventilation ohne Synkope umfasste 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 36 (von 27 bis 46) Jahren mit einer Standardabweichung von 7,1 Jahren (Abb. 47).

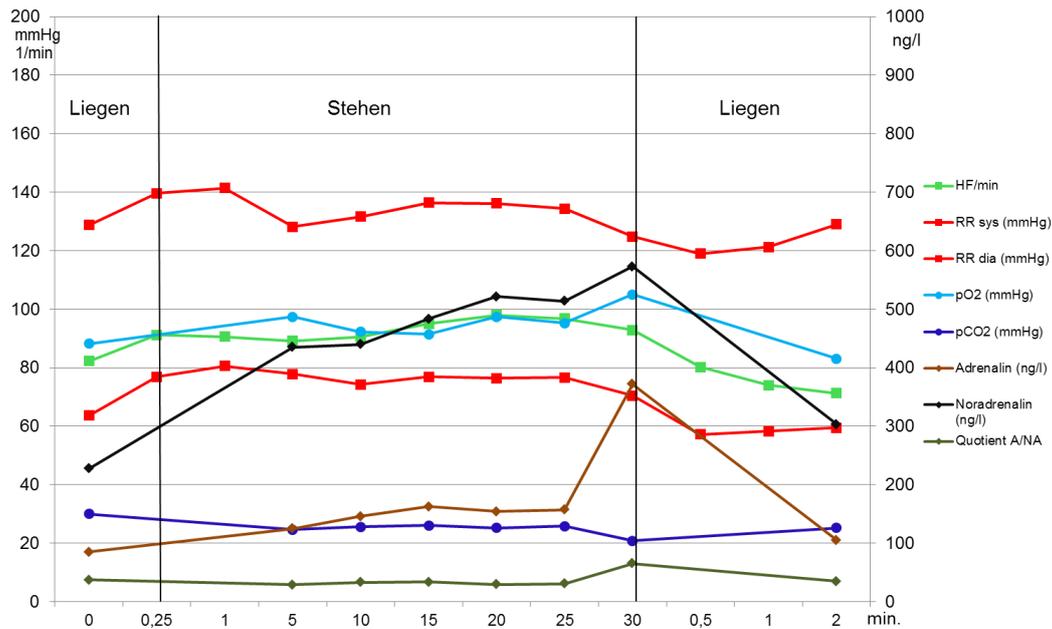


Abbildung 47: Patienten ohne Synkope mit Hyperventilation

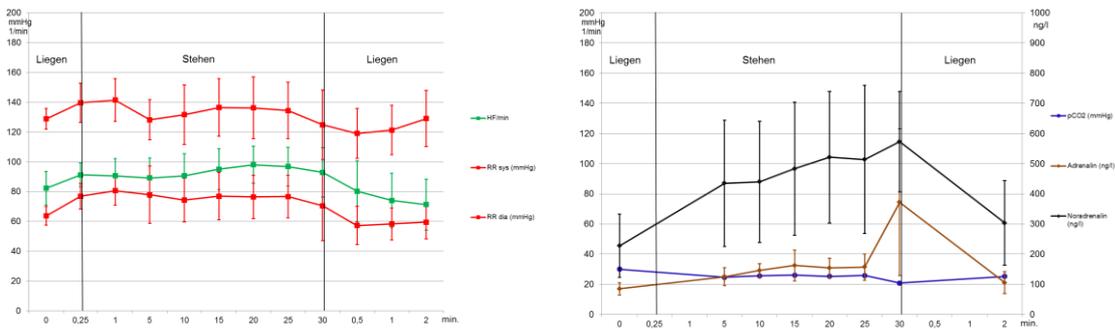


Abbildung 48: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 47

Die Ruheherzfrequenz betrug 82/min ( $\pm 11$ ), unmittelbar nach Aufstellen Herzfrequenzanstieg auf 91/min ( $\pm 8$ ), im Verlauf maximaler Anstieg auf 98/min ( $\pm 12$ ). Nach Rückkippen Herzfrequenzabfall zunächst auf 80/min ( $\pm 21$ ) und dann auf 71/min ( $\pm 17$ ).

In Ruhe Normotonie mit 129/64 mmHg ( $\pm 7/6$ ), 15 Sekunden nach Aufrichten systolischer und diastolischer Blutdruckanstieg auf 140/77 mmHg ( $\pm 13/9$ ). Nach fünf Minuten geringer RR-Abfall auf 128/78 mmHg ( $\pm 14/19$ ). Im Verlauf RR Stabilisierung auf 136/77 mmHg ( $\pm 19/16$ ). Erst kurz vor Rückkippen nach 30 Minuten Standzeit Blutdruckabfall auf 125/70 mmHg ( $\pm 23/23$ ). In Rückenlage nach zwei Minuten Erreichen des Ausgangsblutdruckes von 129/59 mmHg ( $\pm 19/11$ ).

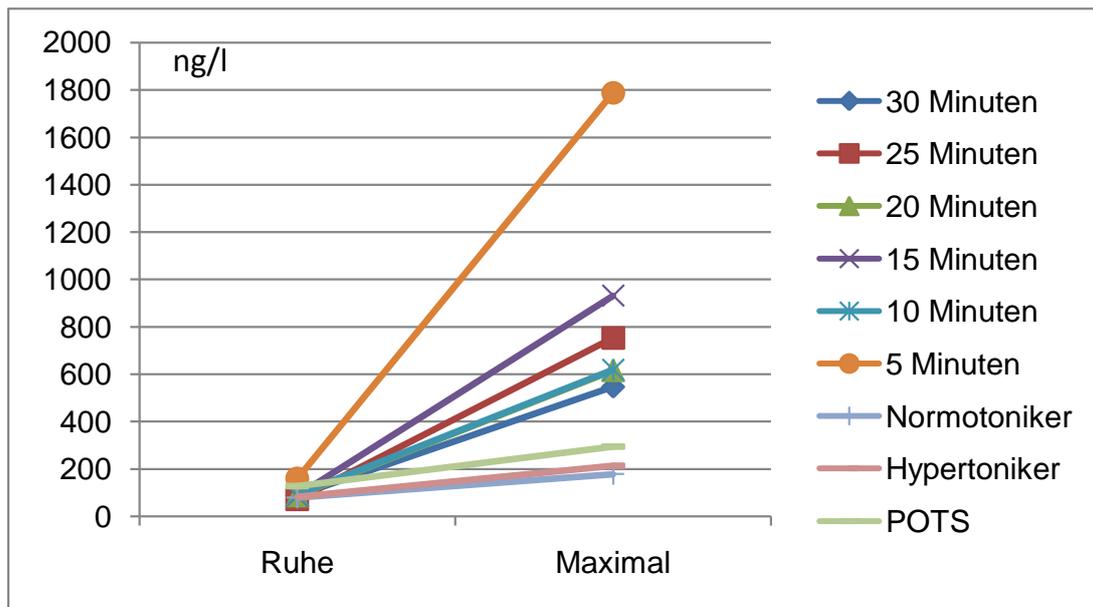
Bereits in Ruhe lag in dieser Gruppe definitionsgemäß eine Hyperventilation mit  $pO_2/pCO_2$  88/30 mmHg ( $\pm 6/5$ ) vor, in der Standphase dann weitere Zunahme der Hyperventilation auf 97/25 mmHg ( $\pm 11/7$ ) unmittelbar nach dem Aufrichten bis auf 105/21 mmHg ( $\pm 14/4$ ) kurz vor dem Ende der Standphase. Auch zwei Minuten nach Rücklagerung immer noch Hyperventilation mit 83/25 mmHg ( $\pm 15/5$ ).

Adrenalin und Noradrenalin in Ruhe mit 85/227 ng/l ( $\pm 32/105$ ) im Normbereich, nach fünf Minuten Standzeit geringer Adrenalinanstieg auf 125 ng/l ( $\pm 42$ ) und Noradrenalinanstieg auf 435 ng/l ( $\pm 210$ ). Der Adrenalin Spiegel stabilisiert sich während der weiteren 20 minütigen Standphase auf ca. 155 ng/l ( $\pm 55$ ), während der Noradrenalin Spiegel in diesem Zeitraum langsam und kontinuierlich auf 514 ng/l ( $\pm 246$ ) ansteigt. Unmittelbar vor Rücklagerung deutlicher Adrenalinanstieg auf 372 ng/l ( $\pm 340$ ) und mäßiger Noradrenalinanstieg auf 573 ng/l ( $\pm 166$ ). Nach zwei Minuten Ruhe in Rückenlage fast Erreichen des Normwertes mit 105/303 ng/l ( $\pm 51/140$ ).

Der A/NA-Quotient beträgt in Ruhe 0,37, bleibt während der ersten 25 Minuten Standzeit stabil zwischen 0,28-0,33 und steigt kurz vor Ende der Standzeit auf 0,64 an. In Ruhe wieder Abfall auf 0,34.

### **3.8 Katecholamine im Vergleich**

Der Ruheadrenalin Spiegel liegt in allen Gruppen, außer in der „5-Minuten-Gruppe“, im Mittel mit 84 ng/l mit nur geringer Standardabweichung von 7,1 ng/l im Normbereich. Die Patienten der 5-Minuten-Gruppe weisen bereits in Ruhe mit 161 ng/l einen auf das Doppelte, aber nicht signifikant ( $p=0,23$ ) elevierten Adrenalin Spiegel auf (Abb. 49).



**Abbildung 49: Adrenalinanstieg aller Gruppen im Vergleich**

Die Gruppen der normotonen und hypertonen Patienten steigen während der 30minütigen Standzeit mit dem Adrenalin Spiegel um 125% bzw 160% auf maximal 178 ng/l bzw 214 ng/l an.

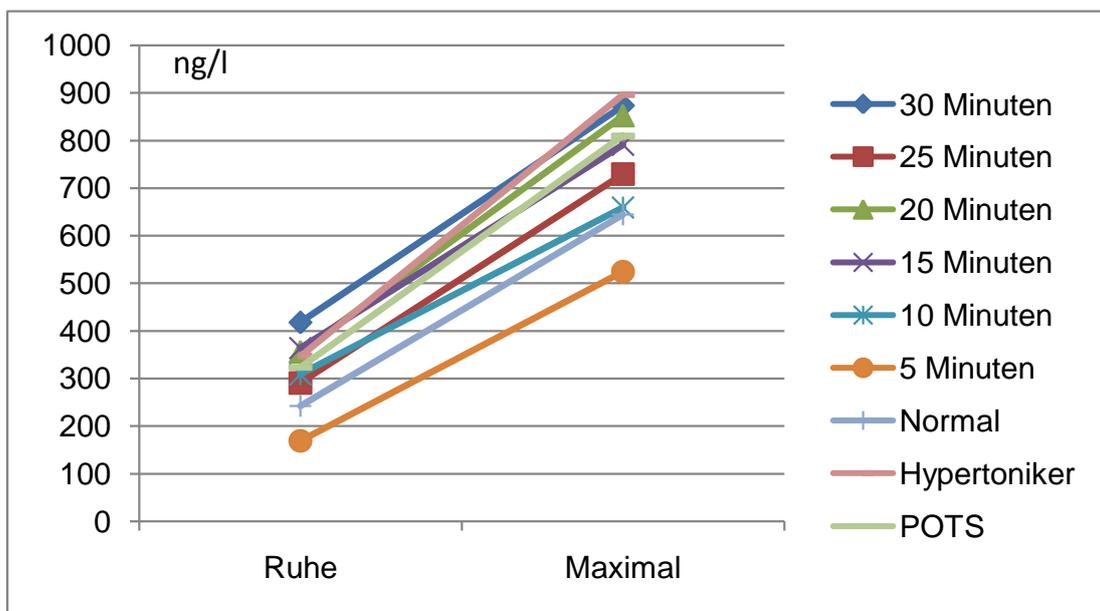
Die Adrenalin Spiegel der 5 Patientengruppen mit Synkopen innerhalb von 10-30 Minuten zeigen einen 500-1000%igen, im Vergleich zum Patienten ohne Synkope signifikanten ( $p < 0,01$ ) Anstieg über den Ruhenormwert vor Erreichen der Synkope. Im Patientenkollektiv der 5-Minutengruppe lässt sich ein mit 2000% über Ruhenormwert mehr als doppelt so hoher Adrenalin Spiegel signifikant nachweisen ( $p < 0,01$ ) (Abb. 52).

Der Anstieg der Noradrenalin Spiegel zeigt in allen Gruppen inklusive der Patienten ohne Synkopen einen nahezu parallelen Verlauf mit einem Noradrenalinanstieg in allen Gruppen im Mittel um 400ng/l mit einem 95% Konfidenzintervall zwischen 350 und 450 ng/l bzw. 550 ng/l bei den Hypertonikern ohne Synkope (Abb. 53), d.h. in allen Gruppen steigt der Noradrenalin Spiegel um 52%- 67% an, unabhängig von der Standzeit und unabhängig ob eine Synkope eintritt oder nicht, bzw. wie lange es dauert bis die Synkope eintritt (Abb. 50, Abb. 51, Abb. 52). Die maximal elevierten Noradrenalin Spiegel unterscheiden sich nicht signifikant bezogen auf den

maximal elevierten Noradrenalin Spiegel der Normotoniker, außer bei den Hypertonikern (Tab. 5).

30 Minuten	P=0,5
25 Minuten	P=0,6
20 Minuten	P=0,09
15 Minuten	P=0,2
10 Minuten	P=0,9
5 Minuten	P=0,3
Hypertoniker	P<0,02
POTS	P=0,2

**Tabelle 5: Signifikanz der Unterschiede der maximalen Noradrenalin Spiegel der verschiedenen Gruppen bezogen auf den Normotoniker ohne Synkope**



**Abbildung 50: Noradrenalinanstieg aller Gruppen im Vergleich**

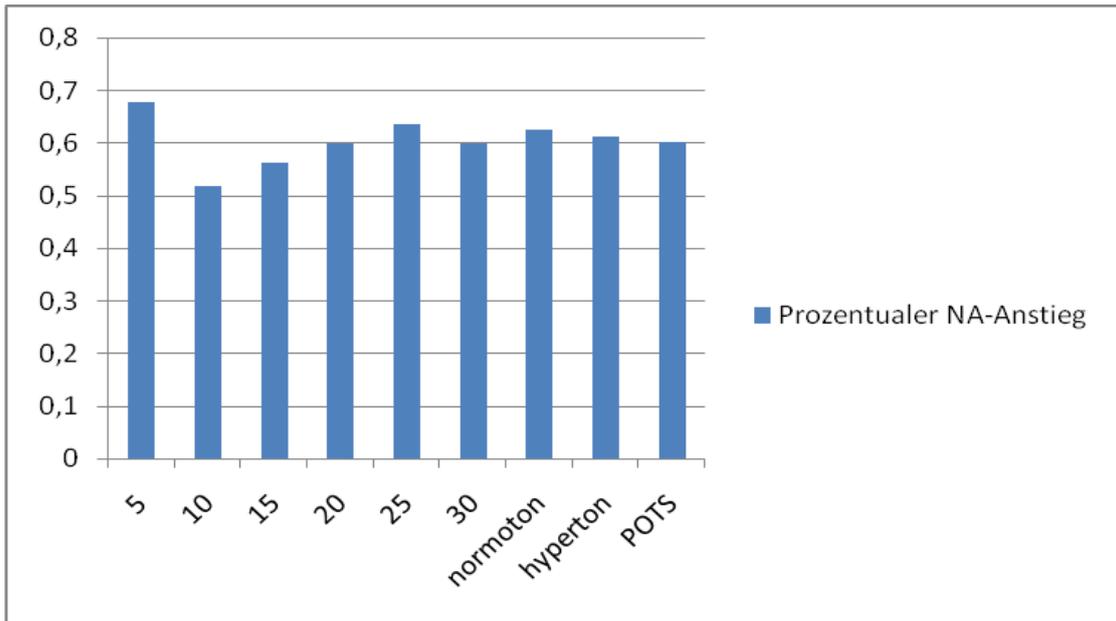


Abbildung 51: Prozentualer NA-Anstieg aller Gruppen

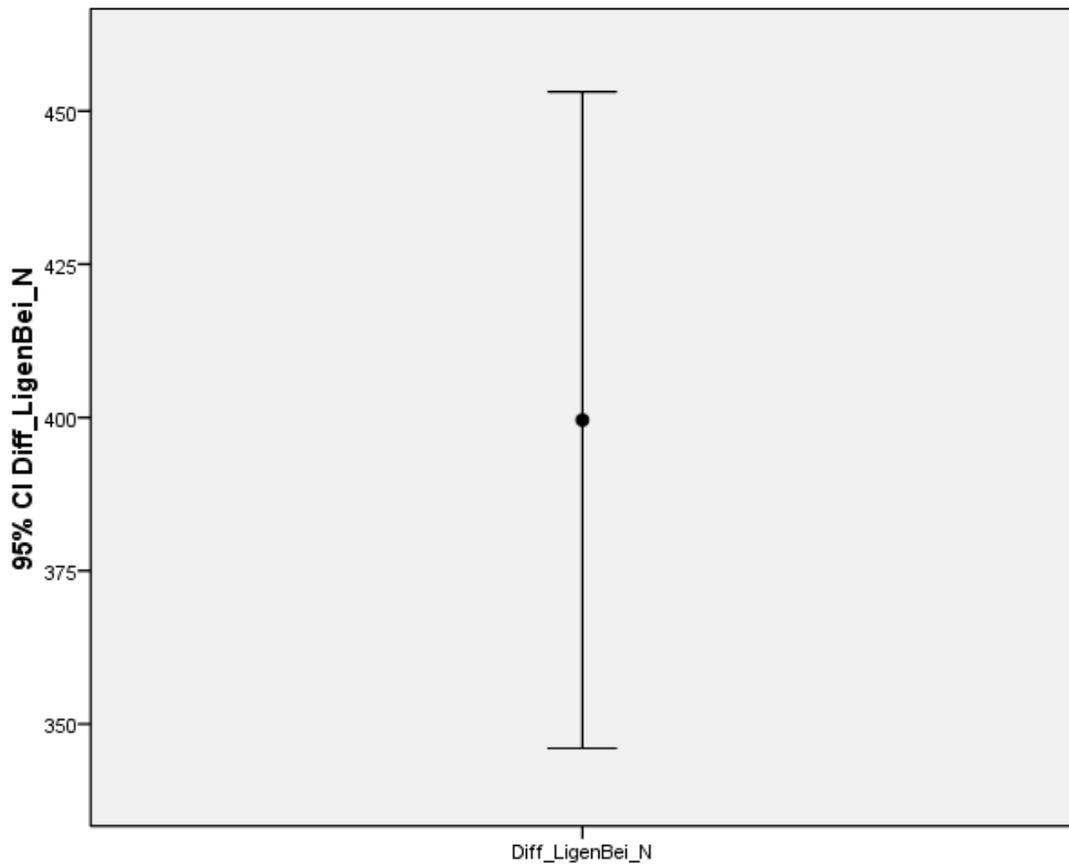


Abbildung 52: 95% Konfidenzintervall Noradrenalinanstieg

### 3.9 Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom ( POTS )

Die Gruppe der Patienten mit POTS ohne Synkope umfasste 8 Patienten, 6 Frauen und 2 Männer mit einem Durchschnittsalter von 35 (von 19 bis 58) Jahren mit einer Standardabweichung von 13,8 Jahren (Abb. 53).

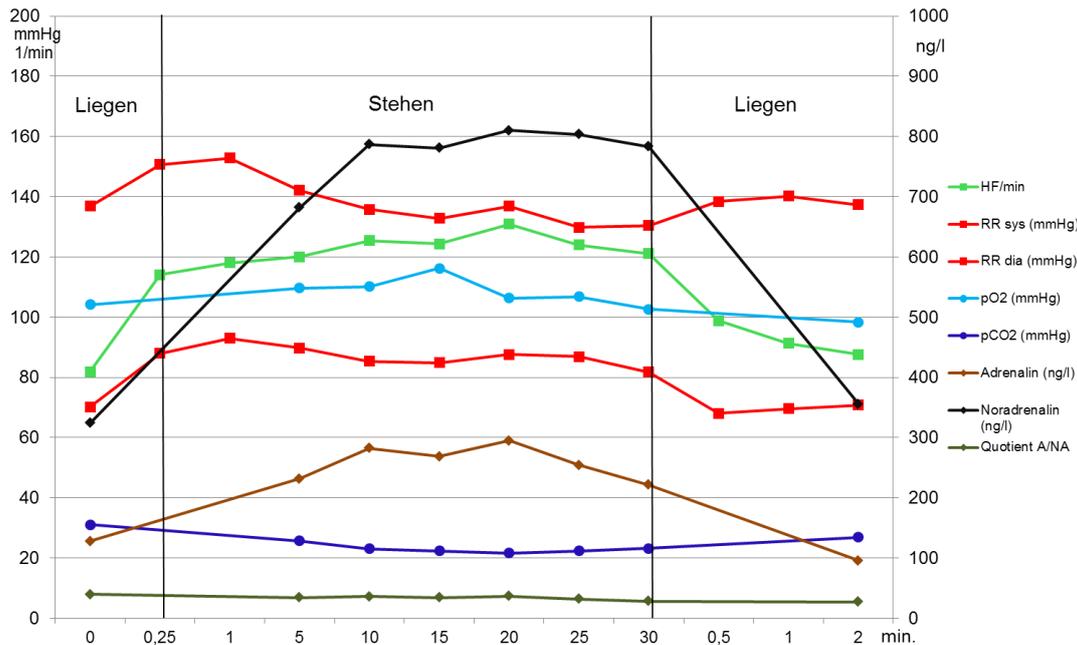


Abbildung 53: POTS

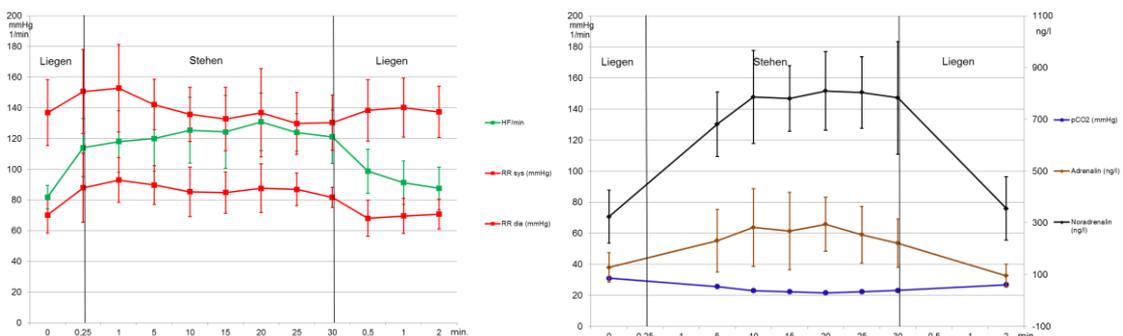


Abbildung 54: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 53

Die Herzfrequenz in Ruhe betrug 82/min ( $\pm 8$ ). Sofort nach dem Aufrichten Herzfrequenzanstieg auf 114/min ( $\pm 19$ ) und weiter bis 131/min ( $\pm 19$ ). Im Mittel liegt die Herzfrequenz während der gesamten Standzeit um 122/min.

Nach Rücklagerung sofortiger Herzfrequenzabfall auf 100/min ( $\pm 14$ ) und weiter auf 88/min ( $\pm 14$ ) nach zwei Minuten.

Der Ausgangsblutdruck betrug 137/70 mmHg ( $\pm 22/12$ ), nach dem Aufstellen RR-Anstieg auf 151/88 mmHg ( $\pm 27/22$ ). Während der gesamten Standzeit langsamer und kontinuierlicher Blutdruckabfall bis auf 130/82 mmHg ( $\pm 18/7$ ). In Ruhelage systolischer Blutdruckanstieg und diastolischer Blutdruckabfall auf 130/82 mmHg ( $\pm 17/10$ ) nach zwei Minuten.

Die Blutgase zeigten bereits in Ruhe eine mäßige Hyperventilation mit pO<sub>2</sub>/pCO<sub>2</sub> 104/31 mmHg ( $\pm 9/6$ ). Nach dem Aufstellen Zunahme der Hyperventilation auf 110/26 mmHg ( $\pm 17/8$ ) mit einem Maximum von 106/22 mmHg ( $\pm 13/6$ ) nach 20 Minuten. Auch zwei Minuten nach Rücklagerung Hyperventilation mit 98/27 mmHg ( $\pm 16/6$ ).

Adrenalin und Noradrenalin bereits in Ruhe mit 128/324 ng/l ( $\pm 72/102$ ) erhöht. Nach dem Aufstellen erreichen sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin nach zehn Minuten eine nahezu stabile Plateauphase auf deutl. erhöhtem Niveau mit durchschnittlich 264/793 ng/l ( $\pm 156/163$ ).

Der Adrenalin/Noradrenalinquotient zeigte sich während des gesamten Untersuchungszeitraums als stabil zwischen 0,28 und 0,39 und im Mittel mit 0,33.

## 4 Diskussion

### 4.1 Wie verhält sich Adrenalin, Noradrenalin, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutgase während der asymptomatischen Orthostase über 30 Minuten?

Um Aussagen über vegetative und damit katecholaminerge Fehlregulationen unter Orthostase machen zu können, stellte sich zuerst die Frage, wie sich die Katecholamine, Blutgase und Kreislaufparameter bei asymptomatischen Patienten verhalten, da hier bisher unterschiedliche Ergebnisse vorliegen. Beschrieben wurde sowohl nur der Anstieg von Noradrenalin [127] als auch von Adrenalin und Noradrenalin gemeinsam unter Orthostase [128]. Da außerdem die Messintervalle meist weitmaschig ausgelegt wurden, konnte bisher keine Aussage über den Blutspiegel gemacht werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Adrenalin bei unkomplizierter Orthostasereaktion nicht wesentlich aktiv ist und nur gering über den Ruhenormwert ansteigt. Lediglich gegen Ende der Stehzeit ist ein geringer Progress zu verzeichnen. Dies könnte als beginnende, unterbewusste Stressreaktion zu werten sein im Hinblick auf eine nachlassende Kreislaufstabilisierung, wie auch in anderen Arbeiten dokumentiert [128]. Die Herzfrequenz zeigt einen parallelen Verlauf mit ebenfalls einem geringen, kompensatorischen Frequenzanstieg gegen Ende der Stehphase.

Der Noradrenalin Spiegel liegt in Ruhe im Normbereich. Unter Orthostase wurde bisher meist nur ein grundsätzlicher Anstieg des Noradrenalin Spiegels beschrieben [129] oder ein orientierender Anhalt mit nur zwei Messpunkten vorgelegt [130].

Die vorliegenden Daten zeigen, dass der Noradrenalin Spiegel während der Stehphase kontinuierlich, aber degressiv ansteigt und sich einem Maximum zu nähern scheint. Es ist zu postulieren, dass eine stete Zunahme der Vasokonstriktion erforderlich ist, um gegen den stetig leicht fallenden Blutdruck zu opponieren, eine Erschöpfung des Systems aber möglich, bzw. sicher scheint, entsprechend einem prolongierten nicht-synkopalen

Kreislaufversagen wie bei länger anhaltender Zwangsothostase („Kreuzigungstod“) [62, 131].

Bei asymptomatischen Normotonikern reagiert unter Orthostase der Sauerstoffpartialdruck nicht relevant, ebenso bietet pCO<sub>2</sub> keine Änderungen zum Ausgangswert. Eine begleitende Hyperventilation konnte bei diesen Probanden somit ausgeschlossen werden.

#### **4.2 Können Unterschiede in den Adrenalin- und Noradrenalinwerten bei der passiven Orthostase ohne Synkope zwischen Normalpatienten und Hypertonikern mit und ohne Synkope festgestellt werden und schützt der Hypertonus vor einer Reflexsynkope?**

Verschiedene Arbeiten vermuteten bereits in der Vergangenheit, dass bei Hypertonikern erhöhte Noradrenalinwerte vorliegen könnten, bzw. ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Noradrenalinwertes und dem systolischen Blutdruck besteht [132, 133]. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit hypertensiven Blutdruckwerten, die keine Synkope erleiden, können signifikant höhere Noradrenalinwerte nachgewiesen werden. Der degressiv ascendierende Noradrenalin-Kurvenverlauf gleicht dem der Normotoniker, nur auf entsprechend höherem Niveau. Der qualitative Blutdruckverlauf gleicht ebenfalls dem der Normotoniker.

Entsprechend dem bei den Hypertonikern höheren Noradrenalinwert liegt auch Adrenalin etwas höher als Hinweis, dass der gesamte Sympathikotonus, nerval und adrenomedullär, höher einreguliert ist, wie dies auch mit neurographischen Messungen belegt wurde [134]. Diese gegenüber Normotonikern erhöhten Katecholaminwerte waren bemerkenswerter Weise auch bei den Hypertonikern nachweisbar, die mit mehreren Medikamenten antihypertensiv behandelt waren.

Die Gruppe der Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten, die eine Synkope erleiden, zeigen in Ruhe keine erhöhten Katecholaminwerte. Unter Orthostase unterscheiden sich die Katecholaminwerte nicht von dem Kollektiv der Normotoniker mit Synkope.

Dies scheint initial widersprüchlich, aber bereits in der Vergangenheit wurden bei Patienten mit latenter Hypertonie erhöhte Noradrenalin Spiegel gemessen, während Patienten mit schon länger manifestierter Hypertonie, die Noradrenalin Spiegel rückläufig scheinen. Diese Entwicklung lässt sich auch neurographisch abbilden [134], für die länger bestehende Hypertonie scheinen dann weitere Faktoren wie Endothelin 1 [135], Limitierung der NO-Bioverfügbarkeit sowie die Arterienwand-Hypertrophie [136] eine tragende Rolle zu spielen.

Entsprechend dieser Entwicklung, zeigte sich der Blutdruck unter Orthostase vor allem bei den chronischen Hypertonikern tendenziell fallend [137]. Man vermutete in dieser und auch in weiteren Arbeiten weiterhin eine Degeneration der Barorezeptoren als Folge des Hypertonus [138], die möglicher Weise reversibel sein könnte [139].

Folglich scheinen die Patienten, die unter einer Hypertonie der frühen Phase leiden erhöhte Noradrenalin Spiegel aufzuweisen und damit einen gewissen Schutz vor einer Synkope zu besitzen, während die Patienten mit offensichtlich langjähriger, manifester Hypertonie unter einer Degeneration des Baroreflexregelkreises leiden, ihren Bluthochdruck über andere Pathomechanismen generieren und keine erhöhten Noradrenalin Spiegel mehr aufweisen. Als Folge dieser Prozesse könnten dann sogar eine Tendenz zur Synkope unter Orthostase auftreten.

Bei asymptomatischen Hypertonikern reagiert unter Orthostase der Sauerstoffpartialdruck nicht relevant, ebenso bietet  $p\text{CO}_2$  keine Änderungen zum Ausgangswert. Eine begleitende Hyperventilation konnte bei diesen Probanden ausgeschlossen werden.

Bei Hypertonikern mit Synkope entwickelt sich eine Hyperventilation präsynkopal, dies wurde als Reaktion auf die Kreislaufinstabilität der sich nahenden Synkope gewertet.

### **4.3 Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit POTS am Kipptisch gesehen werden und in wieweit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?**

Das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS) ist definiert als absoluter Frequenzanstieg auf 120/min oder relativer Frequenzanstieg um 30/min ohne Blutdruckabfall jeweils innerhalb der ersten zehn Minuten Orthostase. Eine Synkope kann eintreten.

Verschiedene Theorien wurden bisher vorgelegt, eine endgültige Klärung steht noch aus. Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob ein zentral/kardiales oder eher ein peripheres Versagen verantwortlich zeichnet, da sich daraus unterschiedliche Behandlungsstrategien ableiten lassen könnten.

In deutlichem Unterschied zu dem Kollektiv der Normalpatienten steigt der Adrenalin Spiegel beim POTS sofort um etwa 80% an und verhält sich schwankend bis zum Ende der Stehphase.

Parallel dazu steigt der Noradrenalin Spiegel ebenfalls sehr rasch und gegenüber der Norm verstärkt an, schwankt deutlich, erreicht ein Plateau und fällt nach Ende der Stehphase ab. Der kontinuierliche Noradrenalinanstieg der Normalpatienten ist hier nicht zu finden.

Die Schwankungen der Katecholaminwerte finden sich in ausgeprägten kurzfristigen Frequenz- und Blutdruckänderungen wieder, sind mit wechselnd heftigen vegetativen Beschwerden und mit unterschiedlich ausgeprägter Hyperventilation korreliert.

Im Vergleich zu Normalpatienten, die unter Orthostase zwar auch eine verstärkte Modulation des Herzfrequenz- und Blutdruckprofils entwickeln, ist das Verhalten bei POTS-Patienten als Ausdruck einer ungedämpften Tonusschwankung im autonomen Reflexsystem deutlich übersteuert.

Zu Grunde liegt demnach eine inadäquate adrenerge Reaktion mit erhöhtem Sympatikonotus und verstärktem Einsatz der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin.

Die Untersuchung des Transportmechanismus und des Stoffwechselmechanismus des sympathischen Überträgerstoffes Noradrenalin am Herzen ergaben beim POTS keine pathologischen Befunde [140].

Vielmehr lässt sich aus den vorliegenden Daten vermuten, dass es sich bei diesem Syndrom um ein peripheres Versagen mit mangelnder Vasokonstriktion handelt, da systolischer und diastolischer Blutdruck trotz rasch und deutlich elevierter Katecholamine zwar langsam, aber kontinuierlich fällt und wohl eine Kompensation über die Herzfrequenzzunahme versucht wird.

Deshalb erscheinen auch einzelne erfolgreiche Therapieversuche über alleinige Frequenzsenkung mit Ivabradin [141] grundsätzlich eher nicht erfolgversprechend, wie in anderen Arbeiten gezeigt. Vermutlich würde man dann eher nur den Kompensationsmechanismus über die Herzfrequenz vermindern.

Der resultierende relative Volumenmangel [83] entsteht durch „Volumenverlust“ in der nicht ausreichend enggestellten Peripherie und durch Volumenverschiebung auf Grund vermehrten Poolings bei insuffizienter Venokonstriktion, sodass eine Volumensubstitution nur bedingt von Nutzen ist.

Die Therapie mit einem unspezifischen Betarezeptorenblocker, der relativ vasokonstriktorisch wirkt hätte somit einen pathophysiologisch begründeten Ansatz [142].

#### **4.4 Können Unterschiede in den Katecholaminwerten von Normalpatienten und Patienten mit Synkope am Kipptisch gesehen werden und in wieweit können sie zur Erklärung des Pathomechanismus beitragen?**

Wie in der Einleitung dargestellt, ist die Synkope durch einen rasch abfallenden Blutdruck auf Grund peripherer Gefäßdilatation [143, 144] mit globaler zerebraler Minderperfusion bedingt. Neurographische Messungen wiesen auf eine Rücknahme des Sympathikus präsynkopal hin [145]. Dies lässt nun vermuten, dass es präsynkopal unabhängig vom Auslöser ebenfalls zu

einem Abfall des Noradrenalins und folglich auch zu einer Gefäßdilatation kommen würde. Da die Angaben in der vorliegenden Literatur widersprüchlich sind, teils einen moderaten Noradrenalinanstieg präsynkopal zeigten [96, 97], teils keine Unterschiede der Noradrenalinpiegel feststellten [98] und teils bei kleinen Kollektiven einen Noradrenalinabfall dokumentierten [100], [101, 102], wurde dieser Fragestellung erneut nachgegangen.

Außer in der Gruppe mit dem Synkopeneintritt zwischen 5 und 10 Minuten, kann mit den vorliegenden Daten in allen anderen Kollektiven bzw. VASIS-Gruppen präsynkopal ein Noradrenalinabfall gezeigt werden. Der lediglich abgeflachte Noradrenalinanstieg in der erst genannten Gruppe ist wahrscheinlich auf einen verfrühten Abnahmezeitpunkt zurückzuführen. Wird nicht unmittelbar vor der Synkope oder sogar mit Synkopeneintritt Blut asserviert, kann dieser Noradrenalinabfall nicht erfasst werden. Dies könnte auch der Grund für entsprechende Daten in der Literatur sein.

Mit den vorliegenden Daten kann nun an einem größeren Kollektiv ein Noradrenalinabfall präsynkopal belegt werden. Somit könnte die Synkope ein aktiv vermittelter Prozess durch Wegnahme des Sympathikus sein, wie auch durch neurographische Messungen vermutet wurde [145].

Alternativ oder auch ergänzend könnte aber auch ein (relativer) Noradrenalinmangel bzw. Verbrauch vorliegen, z.B. durch fehlende Rückresorption und vermehrten Spillover an der Synapse. Dies würde zwar dem positiven therapeutischen Effekt von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern widersprechen [146], dieser in der Literatur allerdings auch umstritten ist [147].

Auf einen erniedrigten Noradrenalinpiegel bei Patienten mit Synkope gegenüber der Kontrollgruppe oder auf einen verminderten absoluten Noradrenalinanstieg bei Patienten mit Synkope ergab sich kein Anhalt [103], siehe dazu folgende Fragestellung.

Wie in der Literatur bereits vielfach berichtet [98-100], konnte bei allen Patienten, die eine Synkope erleiden präsynkopal ein deutlicher Adrenalinanstieg bestätigt werden. Die Wertigkeit ist bisher umstritten. Zum einen könnte dieser ein Ausdruck einer Stressreaktion im Hinblick auf den fallenden Blutdruck sein, zum anderen könnte er aber über die

vasodilatierende Eigenschaft der Beta-2-Rezeptorenstimulation auch zur Synkope beitragen [148].

Dem Adrenalinanstieg als alleinigen Pathomechanismus widerspricht allerdings eine Arbeit, in der durch Gabe von Adrenalin keine Synkope provoziert werden konnte [68], andererseits kann ein Koeffekt angenommen werden, wie aus der in zahlreichen Arbeiten beschriebenen Isoprenalinprovokation von neurogen vermittelten Synkopen hervorgeht [149].

Vereinbar sind diese Ergebnisse mit allen Theorien, die eine aktiv vermittelte Vasodilatation, wie von Barcroft et al. erstmals beschrieben [90], beinhalten, wie die Theorie der „Baroreflex-Dysfunktion“ [78, 79] oder die „Ventrikeltheorie“, die erst eine, wie auch hier gesehene, sympathische Aktivierung beschreibt [91] und dann als Folge der zunehmenden kardialen Wandspannung zu einer sympathischen Inhibition führt [150].

Da dieser Vasodilatations-Mechanismus auch bei Patienten mit denervierten Herzen nachzuweisen ist [151], lässt dies vermuten, dass entweder Rezeptoren in vaskulären Strukturen bzw. zerebralen Regionen aktiviert werden müssen oder peripher lokal-vasale Mechanismen zum tragen kommen, die zur Kompensation mangelnder Vasokonstriktion auf Dauer einen vermehrten Noradrenalinverbrauch verursachen.

#### **4.5 Gibt es Unterschiede zwischen dem Normalkollektiv, den Hypertonikern, den POTS-Patienten und dem Kollektiv der Patienten mit neurogen vermittelter Reflexsynkope in der Freisetzung und der Anstiegssteilheit der Katecholamine in Abhängigkeit von der Standzeit vor der Synkope.**

Es konnten in dieser Arbeit keine erniedrigten Ruhe-Noradrenalinpiegel im Synkopenkollektiv wie in anderen Arbeiten [103] nachgewiesen werden. Der absolute Noradrenalinanstieg ist unabhängig von der Standzeit bei Patienten ohne und mit Synkopen und mit ca. 400 ng/l in allen Gruppen sehr ähnlich. Entsprechend ist der Noradrenalinanstieg umso steiler, je eher die Synkope eintritt.

Ist dieser Anstieg erreicht, kommt es wie beschrieben in der präsynkopalen Phase zu einem geringen Noradrenalinabfall.

Der vermehrte Noradrenalinanstieg ist Ausdruck der sympathiko-adrenalen Adaptation vermittelt des Barorezeptoren-Regelkreises als Antwort auf den orthostasebedingten Blutdruckabfall, so dass zunächst der arterielle Mitteldruck konstant bleibt oder nur sehr langsam abfällt. Eine verstärkte präsynaptische Noradrenalinfreisetzung bedeutet allerdings auch einen verstärkten Noradrenalin-Spillover gleichbedeutend mit einem vermehrten Noradrenalinverlust.

Goldstein untersuchte den kardialen Noradrenalin-Spillover bei Patienten mit POTS, mit neurokardiogener Reflextsynkope und einem Normalkollektiv und konnte bei Patienten mit neurokardiogener Reflextsynkope keinen erhöhten Spillover dokumentieren. Dies betraf allerdings auch nur den kardialen Umsatz und nicht den der Peripherie [140].

Robertson konnte bei Astronauten, die nach der Rückkehr von einem Aufenthalt in der Schwerelosigkeit unter einer orthostatischen Insuffizienz litten, einen erhöhten Noradrenalin Spillover sowie neurographisch eine erhöhte sympathische Aktivität nachweisen [152]. Dies würde darauf hinweisen, dass ein Defizit der Ansprechbarkeit im Bereich der peripheren Gefäße vorliegen könnte, da der Blutdruck trotz erhöhtem Noradrenalinumsatz nicht stabilisiert werden kann.

#### **4.6 Findet sich unter Orthostase eine mittels Adrenalin/ Noradrenalin-Quotienten beschreibbare sympathoadrenale Imbalance in den untersuchten Gruppen.**

Goldstein beschrieb präsynkopal ein sympathoadrenales Ungleichgewicht zwischen Adrenalin und Noradrenalin und vermutete hier einen Zusammenhang mit der Synkope [106].

Bei den hier untersuchten normotonen und hypertonen Patienten ohne Synkope zeigt sich dieser Quotient stabil, da dem Noradrenalinanstieg auch ein geringer Adrenalinanstieg folgt.

Bei Patienten mit Synkope steigt dieser Quotient signifikant an. Dieses Phänomen wird von Goldstein „sympathoadrenal imbalance“ genannt. Adrenalin und Noradrenalin als eine im Rahmen der Synkope durch Wegfall der aktiven Vasokonstriktion und einer dem Adrenalin zugeschriebenen aktiven Vasodilatation außer Kontrolle geratenen sonst zusammenwirkenden Einheit beschrieben.

#### **4.7 Besteht eine Altersabhängigkeit von Noradrenalinspiegeln bei Patienten mit und ohne Synkopen**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Patientenkollektiv ohne Synkope unter Orthostase und mit im Normbereich liegenden Katecholaminwerten und folglich normotonen Blutdruckwerten signifikant ( $p < 0,002$ ) jünger war als die Patienten mit signifikant erhöhten Katecholaminwerten und entsprechend hypertensiven Blutdruckwerten.

Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Hart et al., der zeigen konnte, dass mit steigendem Alter die sympathische Aktivität ansteigt [134] und dies folglich, wie auch in anderen Arbeiten gezeigt, die Ausbildung einer Hypertonie fördert [153, 154].

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit neurogen vermittelter Reflexsynkope unterscheiden sich im Median-Alter nicht signifikant ( $p < 0,47$ ) von den normotonen Patienten ohne Synkope und weist ebenfalls in der Norm liegende Noradrenalinpiegel auf. Es lässt sich folgern, dass die erhöhten Katecholaminspiegel bei Älteren und die damit erhöhte periphere Vasokonstriktion eher vor einer Synkope schützen, allerdings mit der Einschränkung, dass die Katecholaminspiegel bei länger bestehendem Hypertonus wieder fallen und dann über diesen Mechanismus eher wieder eine Synkope ermöglichen.

Betrachtet man die Standzeit bis zum Eintritt der Synkope, ergibt sich eine Tendenz für jüngere Patienten eher zu synkopieren, bzw. dass Patienten, je älter sie sind umso länger stehen. Bei Älteren könnte dies mit der zunehmenden Dämpfung der Schwankungen in der Kreislaufregulation durch Degeneration des Barorezeptorenregelkreises [155] sowie der Gefäßstarre im

Alter [156] gedeutet werden, aber eben auch über erhöhte Noradrenalinspiegel.

#### **4.8 Wann ist mit dem Eintritt einer Synkope zu rechnen und in wieweit können aus den gewonnenen Ergebnissen Aussagen gewonnen werden, dass bei einer Kipptischuntersuchung eine Standzeit von 30 Minuten ausreicht.**

Für die vorliegende Untersuchung wurde ein Protokoll von Grubb mit einem Kippwinkel von 80° über 30 Minuten durchgeführt. Der Kippwinkel wurde nicht evaluiert.

In der Literatur variiert die Untersuchungsdauer zwischen 5 und bis zu 60 Minuten erheblich.

65% der Patienten dieser Arbeit synkopieren in der Zeitspanne zwischen 5 und 15 Minuten nach dem Aufrichten und 97,5% aller Synkopen treten innerhalb von 25 Minuten ein.

Aus diesem degressiven Verlauf lässt sich ableiten, dass die meisten Synkopen bereits innerhalb von 20 Minuten eintreten und eine Standzeit über 30 Minuten hinaus nicht optimal erscheint, da dann zunehmend falsch positive Ergebnisse erwartet werden müssen.

Ferner lassen die besprochenen hämodynamischen und humoralen Untersuchungsparameter einer Subgruppe der subjektiv asymptomatischen Probanden, 15% der Normotonikern und 10% der Hypertonikern, die innerhalb einer 30-minütigen Stehzeit nicht synkopierten, bereits eine Instabilität der Kreislaufregulation mit Blutdruckabfall und (geringem) Adrenalinanstieg erkennen. Sie erlauben den Schluss, dass eine passive Orthostase nur zeitlich begrenzt kompensiert werden kann.

Die über den nervalen Sympathikotonus vermittelten adaptiven regulatorischen Maßnahmen, insbesondere die arterielle Vasokonstriktion, sind offenbar prinzipiell bei anhaltend, überwiegend durch Blut-Pooling im Bein-, Becken- und Abdominalbereich vermindertem venösen Rückfluss nur

zeitlich begrenzt in der Lage, den Blutdruck stabil und die Organperfusion, besonders im cerebralen Bereich, aufrecht zu halten.

Wird die Kompensationsphase überschritten, sind dann zwei Entwicklungsmöglichkeiten denkbar. Entweder beginnt an diesem Punkt ein langsames progredientes unspezifisches Kreislaufversagen oder bei entsprechender Disposition eine rasch eintretende neurogen vermittelte Reflexsynkope.

Der Anstieg des für die Blutdruckstabilisierung primär nicht vorgesehenen adrenomedullären Stresshormons Adrenalin, der in der fortgeschrittenen Orthostasephase auch im Normalkollektiv erfolgt, signalisiert das Ingangkommen einer Notfall- oder Stressreaktion, die bei entsprechend disponierten Personen und bei entsprechendem Ausmaß eine neurogen vermittelte Reflexsynkope triggern kann.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden normotone und hypertone Patienten am Kipptisch untersucht und in Kollektive mit und ohne Synkope sowie in Patienten mit posturalem orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS) aufgeteilt. Patienten mit autonomer Insuffizienz und manifester orthostatischer Intoleranz werden in die Arbeit nicht aufgenommen.

Die Zuordnung der gefundenen Kreislaufregulationsstörungen erfolgt sowohl nach den erweiterten VASIS-Kriterien sowie unabhängig vom Typ der Reflexsynkope auch nach der Orthostase-Standzeit bis zum Kreislaufversagen unter besonderer Berücksichtigung der Katecholamine und Blutgaswerte.

Es kann dokumentiert werden, dass der Noradrenalinanstieg unter passiver Orthostase bei den normotensiven und hypertensiven Gruppen degressiv, aber kontinuierlich einem Plateau zustrebt.

Die Noradrenalinpiegel der hypertensiven Patienten ohne Synkope sind signifikant höher, als die der normotensiven Patienten.

Hypertensive Patienten mit Synkopen haben keine signifikant höheren Noradrenalinpiegel als die normotonen Patienten mit Synkopen.

Der Noradrenalinpiegel fällt vor der Synkope ab. Die Patienten mit Reflexsynkopen weisen zunächst einen physiologischen Noradrenalinanstieg auf, der präsynkopal in einen Abfall übergeht entsprechend einem Nachlassen des Sympathikotonus, eventuell als prä- oder postsynaptisches Erschöpfungsphänomen. Adrenalin steigt im Rahmen einer inadäquaten Streßreaktion, ausgelöst durch den präsynkopal abfallenden Blutdruck, in allen Fällen zum Teil exzessiv an. Diese komplexe funktionelle Hämodynamikstörung mit ihren vegetativen Symptomen kann als Epiphänomen einen Vagusreflex mit Bradykardie und/oder Asystolie triggern, ein Zusammenhang mit der Höhe des Adrenalinpiegels besteht nur bedingt.

Die relative Höhe des Noradrenalinanstiegs scheint von der Standzeit unabhängig zu sein. Bei Patienten ohne Synkope erfolgt der Anstieg über die

Standzeit von 30 Minuten, bei Patienten mit unterschiedlich schnell eintretender Synkope entsprechend kürzer. Eine mögliche erklärende Hypothese wäre die limitierte Verfügbarkeit des synaptischem Überträgerstoffs Noradrenalin, der sich bei höherem Verbrauch eher erschöpft, mit der Folge eines vorzeitigen Eintretens einer Vasodepression.

Die präsynkopale sympathoadrenale Imbalance wird durch den Anstieg des Adrenalin/Noradrenalin-Quotienten bei allen Synkopenformen wiedergegeben.

Die Patienten mit Hypertonus und signifikant erhöhten Noradrenalinspiegeln sind signifikant älter als die Normotoniker.

Die Zeit bis zum Eintritt einer Synkope ist bei den jüngeren kürzer als bei den älteren Patienten.

Hyperventilation ist eine obligate Begleiterscheinung in der Synkopenvorphase und fördert über eine paradoxe zerebrovaskuläre Perfusionsminderung wahrscheinlich den Synkopenmechanismus.

Patienten mit posturalem orthostatischen Tachykardiesyndrom „POTS“ können als hyperadrenerge Kreislaufregulationsstörung wahrscheinlich auf dem Boden einer bei Orthostase unmittelbar eintretenden insuffizienten peripheren Vasokonstriktion verstanden werden. Zu Grunde liegt eine ausgeprägte sympathoadrenale Imbalance mit tachykarder Frequenzreaktion, erhöhtem noradrenergen Sympathikotonus und verstärktem Einsatz des Stresshormons Adrenalin. Dieses sowie Noradrenalin steigen sofort nach Orthostaseeinleitung an, bleiben plateauartig mit schwankenden Werten während der gesamten Stehphase bestehen, lösen eine ausgeprägte vegetative Symptomatik aus und sind von einer symptomatischen Hyperventilation begleitet.

Die Daten des Normalkollektivs rechtfertigen eine Standzeit von 30 Minuten bei einem Kippwinkel von 80°. 65% der Patienten synkopieren innerhalb von 15 Minuten bzw. 97,5% innerhalb von 25 Minuten. 10 bis 15 % der Patienten weisen bereits nach 25 Minuten eine unspezifische und asymptotische Blutdruckinstabilität durch Noradrenalinabfall auf.

Kritisch bewertet werden muss, dass der Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die Katecholaminspiegel bei 32% der betroffenen Patienten nicht gesondert betrachtet wurde.

Die Bestimmung von Adrenalin, Noradrenalin und des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks bei den Kipptischuntersuchungen der vorliegenden Arbeit ergeben zusammen mit den Hämodynamikwerten einen Einblick in die Abläufe bei der Synkopenentwicklung. Die Ergebnisse bestätigen nicht nur die Angaben in der Literatur, sie erweitern den Einblick in die komplexen und differenten Vorgänge. Ein Ansatz für eine spezifische Therapie könnte daraus abgeleitet werden, weitere Untersuchungen sind dahin gehend notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Starr, I. and L.H. Collins, *Physiological Studies of Faintness and Syncope*. J Clin Invest, 1931. **9**(4): p. 561-76.
2. Kapoor, W.N., *Syncope*. N Engl J Med, 2000. **343**(25): p. 1856-62.
3. Van Lieshout, J.J., et al., *Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation*. J Appl Physiol, 2003. **94**(3): p. 833-48.
4. Franco Folino, A., *Cerebral autoregulation and syncope*. Prog Cardiovasc Dis, 2007. **50**(1): p. 49-80.
5. Savage, D.D., et al., *Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study*. Stroke, 1985. **16**(4): p. 626-9.
6. Soteriades, E.S., et al., *Incidence and prognosis of syncope*. N Engl J Med, 2002. **347**(12): p. 878-85.
7. Gendelman, H.E., et al., *Syncope in a general hospital patient population. Usefulness of the radionuclide brain scan, electroencephalogram, and 24-hour Holter monitor*. N Y State J Med, 1983. **83**(11-12): p. 1161-5.
8. Ganzeboom, K.S., et al., *Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17**(11): p. 1172-6.
9. Blanc, J.J., et al., *Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period*. Eur Heart J, 2002. **23**(10): p. 815-20.
10. Nyman, J.A., et al., *The costs of recurrent syncope of unknown origin in elderly patients*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. **22**(9): p. 1386-94.
11. Wolfe, D.A., B.P. Grubb, and S.R. Kimmel, *Head-upright tilt test: a new method of evaluating syncope*. Am Fam Physician, 1993. **47**(1): p. 149-59.
12. van Dijk, N., et al., *Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17**(9): p. 998-1003.
13. Linzer, M., et al., *Recurrent syncope as a chronic disease: preliminary validation of a disease-specific measure of functional impairment*. J Gen Intern Med, 1994. **9**(4): p. 181-6.
14. Baron-Esquivias, G., et al., *[Quality of life in patients with vasovagal syncope. Clinical parameters influence]*. Med Clin (Barc), 2003. **121**(7): p. 245-9.
15. Santhouse, J., et al., *A comparison of self-reported quality of life between patients with epilepsy and neurocardiogenic syncope*. Epilepsia, 2007. **48**(5): p. 1019-22.
16. Brignole, M., et al., *Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004*. Europace, 2004. **6**(6): p. 467-537.
17. Petersen, M.E., T.R. Williams, and R. Sutton, *Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing*. Qjm, 1995. **88**(3): p. 209-13.
18. Roussanov, O., et al., *New-onset syncope in older adults: focus on age and etiology*. Am J Geriatr Cardiol, 2007. **16**(5): p. 287-94.
19. Colman, N., et al., *Epidemiology of reflex syncope*. Clin Auton Res, 2004. **14 Suppl 1**: p. 9-17.
20. Seidl, K., et al., *[Commentary on the guidelines the diagnosis and the therapy of syncope--the European Society of Cardiology 2001 and the update 2004]*. Z Kardiol, 2005. **94**(9): p. 592-612.
21. Ammirati, F., F. Colivicchi, and M. Santini, *Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio)*. Eur Heart J, 2000. **21**(11): p. 935-40.

22. Krediet, C.T., et al., *Exercise related syncope, when it's not the heart*. Clin Auton Res, 2004. **14 Suppl 1**: p. 25-36.
23. Sarasin, F.P., et al., *A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope*. Acad Emerg Med, 2003. **10**(12): p. 1312-7.
24. Kaufmann, H. and W. Wieling, *Syncope: a clinically guided diagnostic algorithm*. Clin Auton Res, 2004. **14 Suppl 1**: p. 87-90.
25. Krahn, A.D., et al., *The use of monitoring strategies in patients with unexplained syncope--role of the external and implantable loop recorder*. Clin Auton Res, 2004. **14 Suppl 1**: p. 55-61.
26. Krahn, A.D., et al., *Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope*. Am Heart J, 2004. **148**(2): p. 326-32.
27. Brignole, M., et al., *Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope*. Eur Heart J, 2006. **27**(9): p. 1085-92.
28. Farwell, D.J., N. Freemantle, and A.N. Sulke, *Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope*. Eur Heart J, 2004. **25**(14): p. 1257-63.
29. Smith, J.M., et al., *Subclavian steal syndrome. A review of 59 consecutive cases*. J Cardiovasc Surg (Torino), 1994. **35**(1): p. 11-4.
30. Wasson, S., A. Bedi, and A. Singh, *Determining functional significance of subclavian artery stenosis using exercise thallium-201 stress imaging*. South Med J, 2005. **98**(5): p. 559-60.
31. Akdemir, R., H. Ozhan, and C. Tataroglu, *Coronary-subclavian steal syndrome presenting with chest pain and syncope*. Acta Cardiol, 2004. **59**(6): p. 665-7.
32. Chan-Tack, K.M., *Subclavian steal syndrome: a rare but important cause of syncope*. South Med J, 2001. **94**(4): p. 445-7.
33. Lahrmann, H., et al., *EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension*. Eur J Neurol, 2006. **13**(9): p. 930-6.
34. Gurevich, T., et al., *Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure*. J Neurol Sci, 2006. **243**(1-2): p. 57-60.
35. Schondorf, R. and W.K. Shen, *Syncope: case studies*. Neurol Clin, 2006. **24**(2): p. 215-31.
36. Grubb, B. and G.A. Dan, *Syncope due to autonomic insufficiency syndromes associated with orthostatic intolerance*. Rom J Intern Med, 2000. **38-39**: p. 3-19.
37. Maule, S., et al., *Orthostatic hypotension: evaluation and treatment*. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2007. **7**(1): p. 63-70.
38. Fouad-Tarazi, F., et al., *Blood volume measurement as a tool in diagnosing syncope*. Am J Med Sci, 2007. **334**(1): p. 53-6.
39. Low, P.A., et al., *Postural tachycardia syndrome (POTS)*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2009. **20**(3): p. 352-8.
40. Rieben, F.W., *[Miction syncope]*. Dtsch Med Wochenschr, 1980. **105**(13): p. 429-30.
41. Kasztelan, Z., *[Post-miction syncope]*. Pol Przegl Chir, 1975. **47**(11A): p. 1495-6.
42. Hohenfellner, R., *[Letter: Miction syncope]*. Dtsch Med Wochenschr, 1975. **100**(43): p. 2234.
43. Chao, A.C., et al., *Mechanisms of cough syncope as evaluated by valsalva maneuver*. Kaohsiung J Med Sci, 2007. **23**(2): p. 55-62.
44. Lo, R. and T.J. Cohen, *Laughter-induced syncope: no laughing matter*. Am J Med, 2007. **120**(11): p. e5.
45. Amaki, M., et al., *A case of neurally mediated syncope induced by laughter successfully treated with combination of propranolol and midodrine*. Int Heart J, 2007. **48**(1): p. 123-7.

46. Grubb, B.P., *Defaecation syncope: new light on an old problem*. *Europace*, 2004. **6**(3): p. 189-91.
47. Culic, V., *Triggering of cardiovascular incidents by micturition and defecation*. *Int J Cardiol*, 2006. **109**(2): p. 277-9.
48. Korkes, H., et al., *Cardiac syncope induced by glossopharyngeal "neuralgia": a rare presentation*. *Arq Bras Cardiol*, 2006. **87**(5): p. e189-91.
49. Disertori, M., et al., *Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals*. *Europace*, 2003. **5**(3): p. 283-91.
50. Morichetti, A. and G. Astorino, *[Epidemiological and clinical findings in 697 syncope events]*. *Minerva Med*, 1998. **89**(6): p. 211-20.
51. Sarasin, F.P., et al., *Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study*. *Am J Med*, 2001. **111**(3): p. 177-84.
52. Farwell, D. and N. Sulke, *How do we diagnose syncope?* *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002. **13**(1 Suppl): p. S9-13.
53. Chen, L.Y., et al., *Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope*. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(4): p. 414-20.
54. Kazemi, B., et al., *Predictors of response to the head-up tilt test in patients with unexplained syncope or presyncope*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. **29**(8): p. 846-51.
55. Allen, S.C., C.L. Taylor, and V.E. Hall, *A study of orthostatic insufficiency by the tiltboard method*. *Am J Physiol* 143: , 1945. **143**(1): p. 11-20.
56. Kenny, R.A., et al., *Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope*. *Lancet*, 1986. **1**(8494): p. 1352-5.
57. McCowan, R., et al., *The use of head-up tilt table testing in the evaluation of unexplained syncope*. *W V Med J*, 1992. **88**(6): p. 233-5.
58. Grubb, B.P., et al., *Head-upright tilt-table testing: a useful tool in the evaluation and management of recurrent vertigo of unknown origin associated with near-syncope or syncope*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1992. **107**(4): p. 570-6.
59. Grubb, B.P., E. Orecchio, and T.W. Kurczynski, *Head-upright tilt table testing in evaluation of recurrent, unexplained syncope*. *Pediatr Neurol*, 1992. **8**(6): p. 423-7.
60. Chen, X.C., et al., *Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease*. *Am J Cardiol*, 1992. **69**(8): p. 755-60.
61. Fitzpatrick, A.P., et al., *Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **17**(1): p. 125-30.
62. Hust, M.H., K.F. Heck, and M.W. Keim, *Kipptisch-Test zur Diagnostik vasovagaler Synkopen*. *Dt Arztebl*, 1999. **96**(22): p. 1488-1492.
63. Strasberg, B., et al., *The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin*. *Am Heart J*, 1989. **118**(5 Pt 1): p. 923-7.
64. Waxman, M.B., et al., *Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons*. *Am J Cardiol*, 1989. **63**(1): p. 58-65.
65. Fitzpatrick, A. and R. Sutton, *Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope*. *Lancet*, 1989. **1**(8639): p. 658-60.
66. Raviele, A., et al., *Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study*. *Am J Cardiol*, 1990. **65**(20): p. 1322-7.
67. Grubb, B.P., et al., *Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin*. *Am J Med*, 1991. **90**(1): p. 6-10.
68. Calkins, H., et al., *Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope*. *Am J Cardiol*, 1991. **67**(2): p. 207-9.

69. Sheldon, R. and S. Killam, *Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(4): p. 773-9.
70. Kapoor, W.N. and N. Brant, *Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test*. Ann Intern Med, 1992. **116**(5): p. 358-63.
71. Grubb, B.P., et al., *Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome*. Am J Cardiol, 1992. **69**(9): p. 904-8.
72. Van de Walle, J.P., et al., *[Vagal syncope in young adults: specificity of the tilt-table test]*. Presse Med, 1995. **24**(19): p. 885-8.
73. Brignole, M., et al., *New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge*. Vasovagal Syncope International Study. Europace, 2000. **2**(1): p. 66-76.
74. Winker, R., et al., *Schellong test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing*. Wien Klin Wochenschr, 2005. **117**(1-2): p. 36-41.
75. Salameh, E., et al., *[Heart rate variability and vasovagal syncope]*. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2007. **56**(2): p. 88-91.
76. Kashihara, K., *Roles of arterial baroreceptor reflex during bezold-jarisch reflex*. Curr Cardiol Rev, 2009. **5**(4): p. 263-7.
77. Grimm, D.R., *Neurally mediated syncope: a review of cardiac and arterial receptors*. J Clin Neurophysiol, 1997. **14**(3): p. 170-82.
78. Castenfors, J. and T. Sjostrand, *Circulatory control via vagal afferents. I. Adjustment of heart rate to variations of blood volume in the rat*. Acta Physiol Scand, 1972. **84**(3): p. 347-54.
79. Adler, P.S., C. France, and B. Ditto, *Baroreflex sensitivity at rest and during stress in individuals with a history of vasovagal syncope*. J Psychosom Res, 1991. **35**(4-5): p. 591-7.
80. Bergenwald, L., U. Freyschuss, and T. Sjostrand, *The mechanism of orthostatic and haemorrhage fainting*. Scand J Clin Lab Invest, 1977. **37**(3): p. 209-16.
81. El-Sayed, H. and R. Hainsworth, *Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope*. Heart, 1996. **75**(2): p. 134-40.
82. Scott, W.A., et al., *Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope*. Am J Cardiol, 1995. **76**(5): p. 400-2.
83. Jaeger, F.J., et al., *Is absolute hypovolemia a risk factor for vasovagal response to head-up tilt?* Pacing Clin Electrophysiol, 1993. **16**(4 Pt 1): p. 743-50.
84. Samoil, D. and B.P. Grubb, *Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors*. Clin Auton Res, 1995. **5**(5): p. 251-5.
85. Matzen, S., et al., *Effect of serotonin receptor blockade on endocrine and cardiovascular responses to head-up tilt in humans*. Acta Physiol Scand, 1993. **149**(2): p. 163-76.
86. Grubb, B.P., et al., *Cerebral syncope: loss of consciousness associated with cerebral vasoconstriction in the absence of systemic hypotension*. Pacing Clin Electrophysiol, 1998. **21**(4 Pt 1): p. 652-8.
87. Askenasy, J.J. and N. Askenasy, *Inhibition of muscle sympathetic nerve activity during yawning*. Clin Auton Res, 1996. **6**(4): p. 237-9.
88. Hainsworth, R., *Fainting*. Autonomic Failure: A Textbook of clinical Disorders, 1988(188).
89. Lipsitz, L.A., et al., *Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role?* J Appl Physiol, 1997. **83**(2): p. 383-90.
90. Barcroft, H. and O.G. Edholm, *On the vasodilatation in human skeletal muscle during post-haemorrhagic fainting*. J Physiol, 1945. **104**(2): p. 161-75.
91. Sharpey-Schafer, E.P., *Syncope*. Br Med J, 1956. **1**(4965): p. 506-9.

92. Morita, H. and S.F. Vatner, *Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs*. *Circ Res*, 1985. **57**(5): p. 788-93.
93. Shalev, Y., et al., *Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt*. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **18**(3): p. 746-51.
94. Novak, V., G. Honos, and R. Schondorf, *Is the heart "empty" at syncope?* *J Auton Nerv Syst*, 1996. **60**(1-2): p. 83-92.
95. Lee, T.M., et al., *Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt test*. *Clin Cardiol*, 1996. **19**(2): p. 137-40.
96. Alboni, P., et al., *Haemodynamic changes early in prodromal symptoms of vasovagal syncope*. *Europace*, 2002. **4**(3): p. 333-8.
97. Fitzpatrick, A., et al., *Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **18**: p. 746-751.
98. Sra, J.S., et al., *Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope*. *Am J Cardiol*, 1994. **73**(1): p. 33-7.
99. Kligenheben, T., et al., *Changes in plasma epinephrine concentration and in heart rate during head-up tilt testing in patients with neurocardiogenic syncope: correlation with successful therapy with beta-receptor antagonists*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996. **7**(9): p. 802-8.
100. Hackel, A., et al., *Cardiovascular and catecholamine responses to head-up tilt in the diagnosis of recurrent unexplained syncope in elderly patients*. *J Am Geriatr Soc*, 1991. **39**(7): p. 663-9.
101. Goldstein, D.S., et al., *Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope*. *Am Heart J*, 1982. **104**(5 Pt 1): p. 1071-5.
102. Jacobs, M.C., et al., *Neurohumoral antecedents of vasodepressor reactions*. *Eur J Clin Invest*, 1995. **25**(10): p. 754-61.
103. Mosqueda-Garcia, R., et al., *Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt*. *J Clin Invest*, 1997. **99**(11): p. 2736-44.
104. Wallin, B.G., et al., *Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man*. *Acta Physiol Scand*, 1981. **111**(1): p. 69-73.
105. Fritsch-Yelle, J.M., et al., *Subnormal norepinephrine release relates to presyncope in astronauts after spaceflight*. *J Appl Physiol*, 1996. **81**(5): p. 2134-41.
106. Goldstein, D.S., et al., *Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(1): p. 53-8.
107. Chosy, J.J. and D.T. Graham, *Catecholamines in vasovagal fainting*. *J Psychosom Res*, 1965. **9**(2): p. 189-94.
108. Esler, M., et al., *Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension*. *Hypertension*, 1991. **17**(4 Suppl): p. III29-35.
109. Goldstein, D.S., et al., *Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity*. *Hypertension*, 1983. **5**(4): p. 552-9.
110. Rosano, T.G., T.A. Swift, and L.W. Hayes, *Advances in catecholamine and metabolite measurements for diagnosis of pheochromocytoma*. *Clin Chem*, 1991. **37**(10 Pt 2): p. 1854-67.
111. Dietel, M., J. Dudenhausen, and N. Suttorp, *Harrisons Innere Medizin 2003*, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag.
112. Braunwald, E.e.a. and M.e.a. Dietel, *Physiologie und Pharmakologie des vegetativen Nervensystems*. *Harrisons Innere Medizin*, 2003. **15. Auflage**.
113. Löffler, G. and P. Petrides, *Hormone des Nebennierenmarks*. *Physiologische Chemie*, 1990.

114. Polikar, R., et al., *Plasma norepinephrine kinetics, dopamine-beta-hydroxylase, and chromogranin-A, in hypothyroid patients before and following replacement therapy.* J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(1): p. 277-81.
115. Frohli, D. and J.W. Blum, *Blood levels, clearance rates and effects of epinephrine and norepinephrine on insulin and metabolites during alpha- and beta-adrenergic blockade in cattle in vivo, and in vitro degradation of dopamine in bovine blood.* Acta Endocrinol (Copenh), 1988. **118**(2): p. 245-53.
116. FitzGerald, G.A., et al., *Interindividual variation in kinetics of infused epinephrine.* Clin Pharmacol Ther, 1979. **26**(6): p. 669-75.
117. Benedict, C.R., M. Fillenz, and C. Stanford, *Changes in plasma noradrenaline concentration as a measure of release rate.* Br J Pharmacol, 1978. **64**(2): p. 305-9.
118. Caron, M.G. and R.J. Lefkowitz, *Catecholamine receptors: structure, function, and regulation.* Recent Prog Horm Res, 1993. **48**: p. 277-90.
119. Thomas, L., ed. *Labor und Diagnose.* 2000, TH-Books: Frankfurt/ Main. 1069.
120. Hallbach, J., ed. *Klinische Chemie für den Einstieg.* 2001, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 299-301.
121. Whitworth, J.A., *2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.* J Hypertens, 2003. **21**(11): p. 1983-92.
122. Thomas, L., ed. *Labor und Diagnose.* 2000, TH-Books: Frankfurt/ Main. 329.
123. Grubb, B.P., et al., *The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing.* Pacing Clin Electrophysiol, 1997. **20**(9 Pt 1): p. 2205-12.
124. Sutton R, P.M., Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P, *Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope.* Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol, 1992. **180**(3): p. 2.
125. SPSS, *SPSS Statistics*, 2008, SPSS Inc.: Chicago.
126. Microsoft, *Excel 2007*, M. GmbH, Editor 2007: Unterschleißheim.
127. Carroll, J.F., et al., *Hormonal responses in elders experiencing pre-syncope symptoms during head-up tilt before and after exercise training.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1995. **50**(6): p. M324-9.
128. Freitas, J., et al., *Neurohormonal behavior during prolonged orthostatic stress in normotensive subjects.* Rev Port Cardiol, 2005. **24**(1): p. 81-6.
129. Jardine, D.L., et al., *Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope.* Am J Cardiol, 1997. **79**(9): p. 1302-6.
130. Mlynarik, M., et al., *Postural changes associated with public speech tests lead to mild and selective activation of stress hormone release.* J Physiol Pharmacol, 2007. **58**(1): p. 95-103.
131. Retief, F.P. and L. Cilliers, *The history and pathology of crucifixion.* S Afr Med J, 2003. **93**(12): p. 938-41.
132. Koolen, M.I. and P. van Brummelen, *Adrenergic activity and peripheral hemodynamics in relation to sodium sensitivity in patients with essential hypertension.* Hypertension, 1984. **6**(6 Pt 1): p. 820-5.
133. Esler, M., et al., *Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder.* Ann N Y Acad Sci, 2008. **1148**: p. 338-48.
134. Hart, E.C., et al., *Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men.* Hypertension, 2009. **54**(1): p. 127-33.
135. Van Guilder, G.P., et al., *Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise.* Hypertension, 2007. **50**(2): p. 403-9.

136. Bleeke, T., et al., *Catecholamine-induced vascular wall growth is dependent on generation of reactive oxygen species*. *Circ Res*, 2004. **94**(1): p. 37-45.
137. McCrory, W.W., A.A. Klein, and R.A. Rosenthal, *Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing*. *Hypertension*, 1982. **4**(4): p. 507-13.
138. Kuwajima, I., et al., *Effects of aging on the cardiopulmonary receptor reflex in hypertensive patients*. *Jpn Heart J*, 1991. **32**(2): p. 157-66.
139. Sinski, M., et al., *Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension*. *Kardiol Pol*, 2009. **67**(6): p. 613-20.
140. Goldstein, D.S., et al., *Cardiac sympathetic dysautonomia in chronic orthostatic intolerance syndromes*. *Circulation*, 2002. **106**(18): p. 2358-65.
141. Khan, S., S. Hamid, and C. Rinaldi, *Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome and a dual chamber pacemaker*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009. **32**(1): p. 131-3.
142. Raj, S.R., et al., *Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more*. *Circulation*, 2009. **120**(9): p. 725-34.
143. Evans, J.M., et al., *Epinephrine, vasodilation and hemoconcentration in syncopal, healthy men and women*. *Auton Neurosci*, 2001. **93**(1-2): p. 79-90.
144. Wang, J.J., et al., *Hemodynamic mechanism of vasovagal syncope*. *Jpn Heart J*, 1996. **37**(3): p. 361-71.
145. Wallin, B.G., et al., *Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans*. *J Physiol*, 1992. **453**: p. 45-58.
146. Schroeder, C., et al., *Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(3): p. 516-22.
147. Stempel, S., et al., *Norepinephrine transporter inhibition alters the hemodynamic response to hypergravitation*. *J Appl Physiol*, 2008. **104**(3): p. 756-60.
148. Takase, B., et al., *Endogenous opioids and epinephrine in nitroglycerin provocation tilt test in patients with neurally mediated syncope*. *Jpn Heart J*, 2003. **44**(4): p. 493-503.
149. Tan, M.P., G.W. Duncan, and S.W. Parry, *Head-up Tilt Table Testing: a state-of-the-art review*. *Minerva Med*, 2009. **100**(4): p. 329-38.
150. Mosqueda-Garcia, R., et al., *The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope*. *Circulation*, 2000. **102**(23): p. 2898-906.
151. Scherrer, U., et al., *Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant recipient*. *N Engl J Med*, 1990. **322**(9): p. 602-4.
152. Robertson, D., et al., *Orthostatic intolerance: emerging genetic and environmental etiologies*. *J Gravit Physiol*, 1999. **6**(1): p. P51-4.
153. Franklin, S.S., et al., *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 1997. **96**(1): p. 308-15.
154. Lloyd-Jones, D.M., J.C. Evans, and D. Levy, *Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community*. *Jama*, 2005. **294**(4): p. 466-72.
155. Ebert, T.J., et al., *Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans*. *Am J Physiol*, 1992. **263**(3 Pt 2): p. H798-803.
156. Smith, E.G., et al., *Ageing and leg postjunctional alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in healthy men*. *J Physiol*, 2007. **582**(Pt 1): p. 63-71.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenz der unterschiedlichen Synkopentypen in Prozent .....	12
Abbildung 2: Gemittelte Häufigkeit der Synkopentypen aus Abb.1 .....	12
Abbildung 3: Synkopeninzidenz nach [6].....	13
Abbildung 4: Synkopenprävalenz altersabhängig [19, 53].....	13
Abbildung 5: Kipptisch der Firma AGA .....	29
Abbildung 6: Median Alter der Kollektive .....	38
Abbildung 7: Median Alter der VASIS-Kollektive .....	39
Abbildung 8: Median Alter in Abhängigkeit der Standzeit .....	40
Abbildung 9: Ergebnisübersicht .....	41
Abbildung 10: Normotone Patienten ohne Synkope .....	42
Abbildung 11: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 10 .....	42
Abbildung 12: Hypertone Patienten ohne Synkope .....	44
Abbildung 13: Standardabweichung zu Abb. 12 .....	45
Abbildung 14: Blutdruckvergleich Normotoniker und Hypertoniker ohne Synkope ...	47
Abbildung 15: Standardabweichung zu Abb. 16 .....	47
Abbildung 16: Katecholaminvergleich Normotoniker und Hypertoniker ohne Syn. ...	48
Abbildung 17: Standardabweichung zu Abb. 16 .....	48
Abbildung 18: Verteilung der Patienten mit Synkope in den VASIS-Gruppen .....	49
Abbildung 19 : VASIS 1 .....	50
Abbildung 20: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 19 .....	50
Abbildung 21: VASIS 2A .....	52
Abbildung 22: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 21 .....	52
Abbildung 23: VASIS 2B.....	54
Abbildung 24: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 23 .....	54
Abbildung 25: VASIS 3 .....	56
Abbildung 26: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 25 .....	56
Abbildung 27: Übersicht der Zeitabhängigkeit des Synkopeneintritts .....	58
Abbildung 28: Synkopeneintritt innerhalb 5 Minuten.....	59
Abbildung 29: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 28 .....	59
Abbildung 30: Synkopeneintritt zwischen 5 und 10 Minuten.....	61
Abbildung 31: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 30 .....	61
Abbildung 32: Synkopeneintritt zwischen 10 und 15 Minuten.....	63
Abbildung 33: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 32 .....	63
Abbildung 34: Synkopeneintritt zwischen 15 und 20 Minuten.....	65
Abbildung 35: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 34 .....	65
Abbildung 36: Synkopeneintritt innerhalb 25 Minuten.....	68
Abbildung 37: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 36 .....	68
Abbildung 38: Synkopeneintritt zwischen 25 und 30 Minuten.....	70
Abbildung 39: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 38 .....	70
Abbildung 40: Normotoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten.....	72
Abbildung 41: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 40 .....	72
Abbildung 42: Hypertoniker mit Reflexsynkope zwischen 5 und 10 Minuten .....	74
Abbildung 43: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 42 .....	74
Abbildung 44: Blutdruckvergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope .....	76
Abbildung 45: Herzfrequenzvergleich Normotoniker und Hypertoniker mit Synkope	76
Abbildung 46: Katecholaminvergleich Normotoniker/ Hypertoniker mit Synkope .....	77
Abbildung 47: Patienten ohne Synkope mit Hyperventilation .....	78
Abbildung 48: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 47 .....	78

Abbildung 49: Adrenalinanstieg aller Gruppen im Vergleich .....	80
Abbildung 50: Noradrenalinanstieg aller Gruppen im Vergleich .....	81
Abbildung 51: Prozentualer NA-Anstieg aller Gruppen.....	82
Abbildung 52: 95% Konfidenzintervall Noradrenalinanstieg .....	82
Abbildung 53: POTS .....	83
Abbildung 54: Standardabweichung und mittl. Abs. Medianabw. zu Abb. 53 .....	83

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Kipptischprotokolle.....	15
Tabelle 2: Katecholaminrezeptoren und durch sie vermittelte Wirkungen .....	25
Tabelle 3: Übersicht Patientencharakteristika.....	36
Tabelle 4: Übersicht über bestehende antihypertensive Therapien in den Subgruppen .....	37
Tabelle 5: Signifikanz der Unterschiede der maximalen Noradrenalinspiegel .....	81

## 9 Anhang

### 9.1 Patientenaufklärungsbogen Kipptisch

#### Aufklärungsbogen Kipptisch

Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen ist die Durchführung einer Kipptischuntersuchung vorgesehen. Mit diesem Merkblatt möchten wir Sie kurz über die geplante Untersuchung informieren.

Bei der Kipptischuntersuchung soll geklärt werden, ob bei Ihnen eine Störung der Herz-

Kreislaufregulation vorliegt, die als Erklärung für Ihre Beschwerden (z.B. Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Ohnmachtsanfall) in Frage kommt.

#### Vorbereitung

Sie müssen zum Zeitpunkt der Untersuchung nüchtern sein. Sie sollten ca. 4 Stunden vor der Untersuchung bitte nichts mehr essen und nichts trinken. Erfolgt die Untersuchung am frühen Nachmittag, ist es für Sie möglich zu frühstücken und ausreichend zu trinken.

Eine Gurtfixierung im Brust- und Oberschenkelbereich vermeidet Bewegungsunruhe und verhindert Sturz bei Schwächezuständen.

Bei der Untersuchung werden bei Ihnen der Blutdruck (über eine Blutdruckmanschette am Finger sowie am Oberarm), die Herzfrequenz (mittels EKG ) und die zirkulierende Blutmenge (mittels Klebeelektroden am Brustkorb ) gemessen. Bei besonderen Fragestellungen wird in der Leiste ein dünner Katheter in die Schlagader eingelegt, um in regelmäßigen Abständen Blutproben zur Bestimmung der Kreislaufhormone Adrenalin und Noradrenalin und der Blutgaswerte zu entnehmen.

Besteht eine medikamentöse Dauertherapie, muss rechtzeitig vor der Kipptischuntersuchung entschieden werden, ob diese Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

Voruntersuchungen wie Echokardiographie, Ergometrie, Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, vertebro-basilärer Neuro-Doppler, kraniale CT, kraniale MRT sind im Einzelfall sinnvoll, die Befunde bringen Sie bitte mit.

### **Durchführung**

Zunächst werden auf dem Kipptisch in liegender Position für ca. 20 Minuten Ruhe-Messwerte erhoben. Anschließend erfolgt eine Aufrichtung des Kipptischs in eine nahezu senkrechte Position von ca. 85°, wobei weiterhin kontinuierlich der Blutdruck sowie die Herzfrequenz registriert werden. Eventuelle Blutentnahmen erfolgen in fünfminütlichen Abständen über den angelegten Gefäßzugang.

Die aufrechte Position wird für ca. 30 Minuten beibehalten, falls es in dieser Zeit zu keinen Auffälligkeiten der Herz-/Kreislauffunktion gekommen ist. Anschließend

erfolgt die Rückkipfung in die liegende Position.

Bei besonderen Fragestellungen ist der Einsatz von Medikamenten, die die Kreislaufregulation beeinflussen sinnvoll. In Frage kommen iv verabreichtes Isoprenalin oder Atropin oder eine Inhalation von Nitrospray. Die Untersuchung muss nach der Medikamentengabe wiederholt werden.

Die Gesamtdauer einer Kipptischuntersuchung mit Vor- und Nachphase beträgt ca. 1 bis 1 ½ Stunden.

Nach Abschluss der Untersuchung wird der Schlagaderzugang entfernt und die Punktionsstelle mit einem Druckverband für zwei Stunden abgedichtet, in dieser Zeit sollten sie Bettruhe einhalten.

### **Komplikationsmöglichkeiten**

Die Kipptischuntersuchung ist eine häufig durchgeführte Untersuchung in der klinischen Diagnostik. Nach Aufrichten in die senkrechte Position kann es zu Blutdruckabfall und Verlangsamung der Herzfrequenz kommen. Dies kann zu Schwindel, Übelkeit, Schwarz- werden und Flimmern vor den Augen sowie zu kurzzeitigem Bewußtseinsverlust führen. Hierbei handelt es sich um Beschwerden, die Ihnen möglicherweise bereits bekannt sind und die der Anlass für diese Untersuchung waren.

Schwerwiegendere Herz-/Kreislaufreaktionen wie z.B. ein kurzzeitiger Herzstillstand bzw. andere Herzrhythmusstörungen können vorkommen, treten aber nur sehr selten auf und sind in aller Regel durch Rückkipfung in die liegende Position sofort zu unterbrechen. Sehr selten ist deshalb auch die zusätzliche Gabe kreislaufunter- stützender Medikamente und Flüssigkeitszufuhr über die Vene erforderlich. Als Folge eines stärkeren Blutdruckabfalls mit Pulsverlangsamung kann es in sehr seltenen Fällen zum Auftreten eines kurzen Krampfanfalls kommen, der mit Stuhl- und/oder Urinabgang einhergehen kann.

Im Bereich der Schlagaderpunktionsstelle kann es in seltenen Fällen zu einem Bluterguss kommen. Extrem selten ist eine in der Regel selbstheilende Verletzung der Schlagader mit Ausbildung eines Blutergusses in der Gefäßwand (Aneurysma spurium).

Da Sie während der gesamten Dauer der Untersuchung unter ärztlicher Überwachung sind, ist bei Auftreten von Komplikationen jederzeit ein sofortiges Ergreifen entsprechen- der Gegenmaßnahmen gewährleistet.

**Einwilligung:**

Über die geplante Untersuchung hat mich Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Untersuchung und mögliche Komplikationen stellen. Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **ausreichend aufgeklärt** und **willige** hiermit nach **ausreichender Bedenkzeit** in die geplante Untersuchung **ein**.

Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch:

Datum und Unterschrift Patient

Unterschrift Arzt

## **10 Danksagung**

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. E. Hoffmann, Frau Dr. med. S. Janko und Herrn PD Dr. med. A. Leber für die Ermöglichung und Betreuung während der Vorbereitung und Erstellung der Dissertation.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern und meiner Frau für die Geduld und das Korrekturlesen.

## 11 Publikationen

- Wenke K, Goppl J, Kronschi D, **Nowak L**, Kemkes B: Endocarditis resulting from thrombotic vegetations on a right ventricular pacing lead. *Herz*, 2005. **30**(7): p. 668-74
- Dorwarth U, Antoni D, Nowak F, Krieg J, **Nowak L**, Hoffmann E: Hemodynamic optimisation of AV-delay in cardiac resynchronisation therapy: early experience with a new impedance-based cardiac output monitoring system. *Europace* 2005; 7 (Suppl): P170
- Botzenhardt F, **Nowak L**, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E: Wechselwirkungen von Hämodynamik und Katecholaminen bei neurokardiogenen Synkopen. *Clin Res Cardiol* 95:Suppl 5 (2006): P467
- Gundling F, Fuchs M, **Nowak L**, Antoni D, Hoffmann E, Schepp W: Iatrogenic acute coronary syndrome"--59 year old patient with adenocarcinoma of ascending colon and stenocardia while receiving adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil]. *Z Gastroenterol*, 2006. 44(9): p. 975-9
- Dorwarth U, **Nowak L**, Antoni DH, Nowak FG, Krieg HJ, Janko S, Hoffmann E: Impedanz-Kardiographie zur hämodynamischen Optimierung des AV-Intervalls bei der Resynchronisationstherapie. *Clin Res Cardiol* 95: Suppl 5 (2006):
- Engel M, **Nowak L**, Ischler T (Hrsg.): Die Notfall CD-Rom. Ischler Institut 2006. ISBN 3000186433
- Nowak L**, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E, Botzenhardt F: Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007. 30(5): p. 623-30
- Nowak L**, Nowak FG, Hoffmann E, Janko S: Untersuchung von Adrenalin und Noradrenalin unter Orthostase am Kipptisch: Normales und hypertensives Verhalten sowie neurogen vermittelte Reflexsynkope und POTS im Vergleich. *Clin Res Cardiol* 96, Suppl 1 (2007): P1613
- Nowak L**, Nowak FG, Hoffmann E: Das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS) als hyperadrenerge Kreislaufregulationsstörung mit Synkopentendenz: Adrenalin, Noradrenalin, Blutgase, und Kreislaufparameter am Kipptisch. *Clin Res Cardiol* 97, Suppl 2 (2008): P108
- Janko S, Oberecker M, Nowak FG, **Nowak L**, Dorwarth U, Hoffmann E: Significant differences in hemodynamic and autonomic parameters observed during Schellong test in patients with syncope. *Acute cardiac care, Versailles, France* (2008): P408

- Ischinger T, Landwehr P, **Nowak L**: Renal artery stenting and heart failure-benefit from renal revascularization . In: M.Amor, P.Bergeron, L.Inglese, T.Ischinger, K.Mathias, D.Raithel (eds): Lower limbs arteries and aortic branches intervention. MEET Congress, Didactic Manual.Com&Co Marseille 2008, page 149-152
- Oberecker M, Janko S, **Nowak L**, Nowak FG, Hoffmann E: Identifying patients with neurocardiogenic syncope by measurement of low-frequency component of diastolic blood pressure variability in active standing. Clin Res Cardiol 98, Suppl 1 (2009): P1253
- Oberecker M, **Nowak L**, Nowak FG, Hoffmann E: Einzelfallvergleich zwischen „neurogen vermittelter Reflexsynkope“ und Normalfall am Kipptisch mit Katecholaminen, vegetativer Herzinnervation, Blutgasen, Kreislaufparametern und Neuro-Doppler. Clin Res Cardiol 98, Suppl 2 (2009): P499
- Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Einzelfallvergleich posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) und Normalfall am Kipptisch mit Katecholaminen, vegetativer Herzinnervation, Blutgasen, Kreislaufparametern und Neuro-Doppler. Clin Res Cardiol 98, Suppl 2 (2009): P500
- Oberecker M, **Nowak L**, Nowak FG, Hoffmann E: Increased Baroreceptorsensitivity in Patients with Neurocardiogenic Syncope During Active Standing. Clin Res Cardiol 98, Suppl 2 (2009): P501
- Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Unterschiede der Katecholamine und der Kreislaufparameter zwischen Patienten mit Normotonie sowie mit Hypertonie mit und ohne neurokardiogener Synkope während 30 Minuten passiver Orthostase. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1 (2010): P1031
- Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Einzelfallvergleich einer Liegendhypertonie mit Synkope durch "orthostatische Hypotension" sowie Normalfall am Kipptisch: Katecholamine, vegetative Herzinnervation, Blutgase und Kreislaufparameter unter Orthostase. Intensivmed 2010, Vol 47, Num 4, 307-316
- Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Verbesserung der Sensitivität des Schellongtests in der Diagnostik der neurogen vermittelten Reflexsynkope durch den Einsatz des medizinischen Gerätes "TaskForceMonitor" . Intensivmed 2010, Vol 47, Num 4, 307-316
- Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Patienten mit Liegend-Hypertonie und orthostatischer Hypotension: verschiedene Schweregrade anhand von Puls, Blutdruck, Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Aldosteron am Kipptisch. Clin Res Cardiol 99, Suppl 2 (2010): P499

**Nowak L**, Oberecker M, Nowak FG, Hoffmann E: Altersabhängigkeit von Blutdruck und Noradrenalin ohne und mit antihypertensiver Therapie. Clin Res Cardiol 99, Suppl 2 (2010): P500