

Universität Ulm
Institut für Angewandte Physiologie
Institutsleitung: Prof. Dr. rer. nat Birgit Liss

Indikation und Ergebnisse der Kipptischuntersuchung unter Berücksichtigung der autonomen Kompetenz

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Kateryna Kirnosova
aus Sevastopol

Ulm, 2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Liss

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Frick

Tag der Promotion: 19.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Vorbemerkung	V
1. Einleitung.....	1
1.1. Physiologie der Kreislaufregulation.....	2
1.2. Allgemeine Pathomechanismen der Synkope	4
1.3. Reflexsynkope und ihre Pathomechanismen	6
1.4. Orthostatische Hypotonie (OH) und ihre Pathomechanismen	7
1.5. Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) und seine Pathomechanismen.....	8
1.6. Kardiale Synkope und ihre Pathomechanismen.....	10
1.7. Prävalenz und Inzidenz von Synkopen	11
1.8. Prodromi, Komorbiditäten, Pharmakotherapie	13
1.9. Diagnostik	14
1.10. Kipptischuntersuchung (KTU): Prinzip und Indikationen	17
1.11. Therapie der Synkope	21
1.12. Studienziel.....	23
1.13 Forschungsfrage	23
1.14. Hauptfragestellung/Hauptzielparameter	24
1.15. Nebenzielparameter/Nebenfragestellungen	24
2. Methoden	25
2.1. Studiendesign	25
2.2. Patienten	25
2.3. Kipptischmechanik/-protokoll an der Klinik Landstraße.....	25
2.4. Definition von pathologischen Befunden.....	30
2.5. Datensammlung	32
2.6. Erhobene Parameter	32
2.7. Statistik.....	35
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs	38
3.2. Ergebnisse der Kipptischuntersuchung.....	55
3.3. Vergleich der Patienten je nach Zuweiser.....	71
4. Diskussion	80
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	80

4.2. Studienablauf	81
4.3. Demographische Daten	81
4.4. Indikationen	82
4.5. Patientenparameter	82
4.6. Ergebnisse der Kipptischuntersuchung (KTU) und Therapieempfehlungen	84
4.7. Patientenparameter und Kipptischuntersuchung (KTU)-Ergebnisse je nach Zuweiser	86
4.8. Limitationen	87
5. Zusammenfassung	89
6. Literaturverzeichnis	91
7. Danksagung	101
8. Lebenslauf.....	102

Abkürzungsverzeichnis

ABDM: ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung
ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AK: Antikörper
ANS: autonomes Nervensystem
AP: Angina Pectoris
ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ARVC: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASS: Acetylsalicylsäure
BRS: Barorezeptorsensitivität/Barorezeptorreflexsensitivität
CFS: chronisches Fatigue-Syndrom
CI: Cardiac Index
CNAP: kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung
CO: Cardiac Output
COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung
DM: Diabetes Mellitus
ELP: externer Loop Recorder
ESC-Leitlinien: Leitlinien der European Society of Cardiology
HF: Herzfrequenz
HFV: Herzfrequenzvariabilität
HR: Herzfrequenz
HZV: Herzzeitvolumen
IKG: transthorakale Bioimpedanzkardiografie
ILR: implantierbarer Loop Recorder
IPS: idiopathisches Parkinson-Syndrom
KHK: koronare Herzkrankheit
KSM: Karotissinusmassage
KTU: Kipptischuntersuchung
LQTS: Long-QT-Syndrom
LSB: Linksschenkelblock
LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MSA: Multisystematrophie
nOH: neurogene orthostatische Hypotonie

OH: orthostatische Hypotonie

PAF: pure autonomic failure

PNP: Polyneuropathie

POTS: posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RR: Blutdruck

RSB: Rechtsschenkelblock

SND: Sinusknoten Dysfunktion

SV: Schlagvolumen

SVES: supraventrikuläre Extrasystolen

SVT: supraventrikuläre Tachykardie

TLOC: Transient loss of consciousness

TPR: peripherer Gefäßwiderstand/totaler peripherer Widerstand

VASIS: Vasovagal Syncope International Study

VES: ventrikuläre Extrasystolen

VT: ventrikuläre Tachykardie

VVS: vasovagale Synkope

Vorbemerkung

Im nachfolgenden Text wird für das bessere Leseverständnis ausschließlich die männliche Form der Schreibweise (z.B. Patienten, Ärzte etc.) verwendet. Selbstverständlich ist die weibliche Form immer miteingeschlossen.

1. Einleitung

Eine Synkope ist als plötzlicher, kurzer, spontan reversibler Bewusstseinsverlust definiert. Die Ursache ist eine vorübergehende globale zerebrale Ischämie. Gekennzeichnet ist eine Synkope durch einen abrupten Beginn, eine kurze Dauer und eine spontane vollständige Erholung. Synkopen teilen viele klinische Merkmale mit anderen Störungen, die als Transient loss of consciousness (TLOC) bezeichnet werden (s. Tabelle 1).[13]

Eine Synkope wird dann diagnostiziert, wenn ein TLOC vorhanden ist, dieser vorübergehende Bewusstseinsverlust nicht durch ein Trauma entstanden ist und die Ursache eine zerebrale Minderperfusion ist.[13]

Tabelle 1: Transient loss of consciousness (TLOC) – Klassifikation. Nach [13]

OH: orthostatische Hypotonie

TLOC - Art	Unterteilung
1. Posttraumatische Störungen	Nach einem Schädel-/Hirntrauma;
2. Synkopen	- Reflexsynkope; - OH; - Kardiale Synkopen.
3. Epileptische Anfälle	- Tonische; - Klonische; - Klonisch-tonische; - Atonische.
4. Psychogene	- Psychogene Pseudosynkopen; - Psychogene nicht-epileptische Anfälle.
5. Seltene Ursachen	- Subclavian-Steal-Syndrom; - Vertebrobasiläre transitorische ischämische Attacke; - Subarachnoidalblutung; - Zyanotischer Affektkrampf.

1.1. Physiologie der Kreislaufregulation

Orthostatische Beanspruchung ist eine häufige Herausforderung für Menschen, wenn sich ihre Haltung vom Liegen zum Stehen ändert oder während längeren ruhigen Stehens. Dies führt zu einer raschen Abnahme des zentralen Blutvolumens und einer anschließenden Verringerung der ventrikulären Vorlast, des Schlagvolumens (SV) und des mittleren Blutdrucks.[79]

Unmittelbar nach dem Aufstehen kommt es zu einer gravitationsbedingten Umverteilung des Blutvolumens und einem Pooling von 300 bis 800 ml Blut in den unteren Extremitäten und im splanchnischen Venenkapazitätssystem.

Infolgedessen sinkt der venöse Rückstrom zum Herzen und der Herzfüllungsdruck wird verringert. Dies führt zu einer Verringerung des SV und des Herzzeitvolumens (HZV= Cardiac Output (CO)) um ca. 20-30 %. Als Reaktion auf diesen Gravitationsstress haben die Menschen bestimmte Anpassungsmechanismen des neuronalen Regulationssystems (kurz- und langfristige).[54]

Das physiologische Hauptsystem zur Aufrechterhaltung der Homöostase beim Aufstehen ist das autonome Nervensystem (ANS), das in die Rückkopplungsschleifen des kardialen und arteriellen Baroreflexes integriert ist.[54]

Barorezeptoren sind mechanisch empfindliche Nervenenden in der Gefäßwand, die durch Verformungen der Gefäßwand eine geringe Abnahme des Arteriendrucks oder des zentralen Blutvolumens registrieren. Arterielle Barorezeptoren (Hochdruckrezeptoren) befinden sich im Karotissinus und im Aortenbogen[79] und spielen die wichtigste Rolle bei der akuten Anpassung an die aufrechte Körperhaltung. Niederdruck-Barorezeptoren (oder Volumenrezeptoren) befinden sich hauptsächlich in großen kardiopulmonalen Gefäßen[54] und erfassen Veränderungen in der Füllung des zentralen Venenkreislaufs, sind jedoch für die orthostatische kardiovaskuläre Homöostase nicht von wesentlicher Bedeutung.[79]

Die Signale von Barorezeptoren werden über ihre afferenten Bahnen (N. Glossopharyngeus IX und N. Vagus X) an autonome Zentren im Stammhirn, insbesondere an den Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata, weitergeleitet. Hier wird der Blutdruck nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung reguliert.[54] Zentrale neuronale Schaltkreise umfassen die kaudale ventrolaterale und die rostrale ventrolaterale Medulla oblongata, die den sympathischen Ausgang zu den Arterien, Venen und dem Herzen steuern, und den Nucleus ambiguus, der den Parasympathikus reguliert. Ein plötzlicher Abfall des Blutdrucks im Karotissinus und im Aortenbogen führt innerhalb von Sekunden (kurzfristig) zu einer verminderten Aktivität der afferenten Nervenfasern, was eine Zunahme der

sympathischen Aktivität (negative Rückkopplungsschleife) und eine Abnahme der parasympathischen Aktivität (positive Rückkopplungsschleife) zur Folge hat.[54] Diese Barorezeptor-vermittelten Mechanismen führen zu erhöhter Herzfrequenz (= erhöhtes CO), Kontraktilität des Myokards und peripherer Vasokonstriktion (= erhöhter peripherer Gefäßwiderstand, TPR). Letztendlich wird eine orthostatische Stabilisierung normalerweise in ungefähr einer Minute oder weniger erreicht (s. Abb. 1).[79]

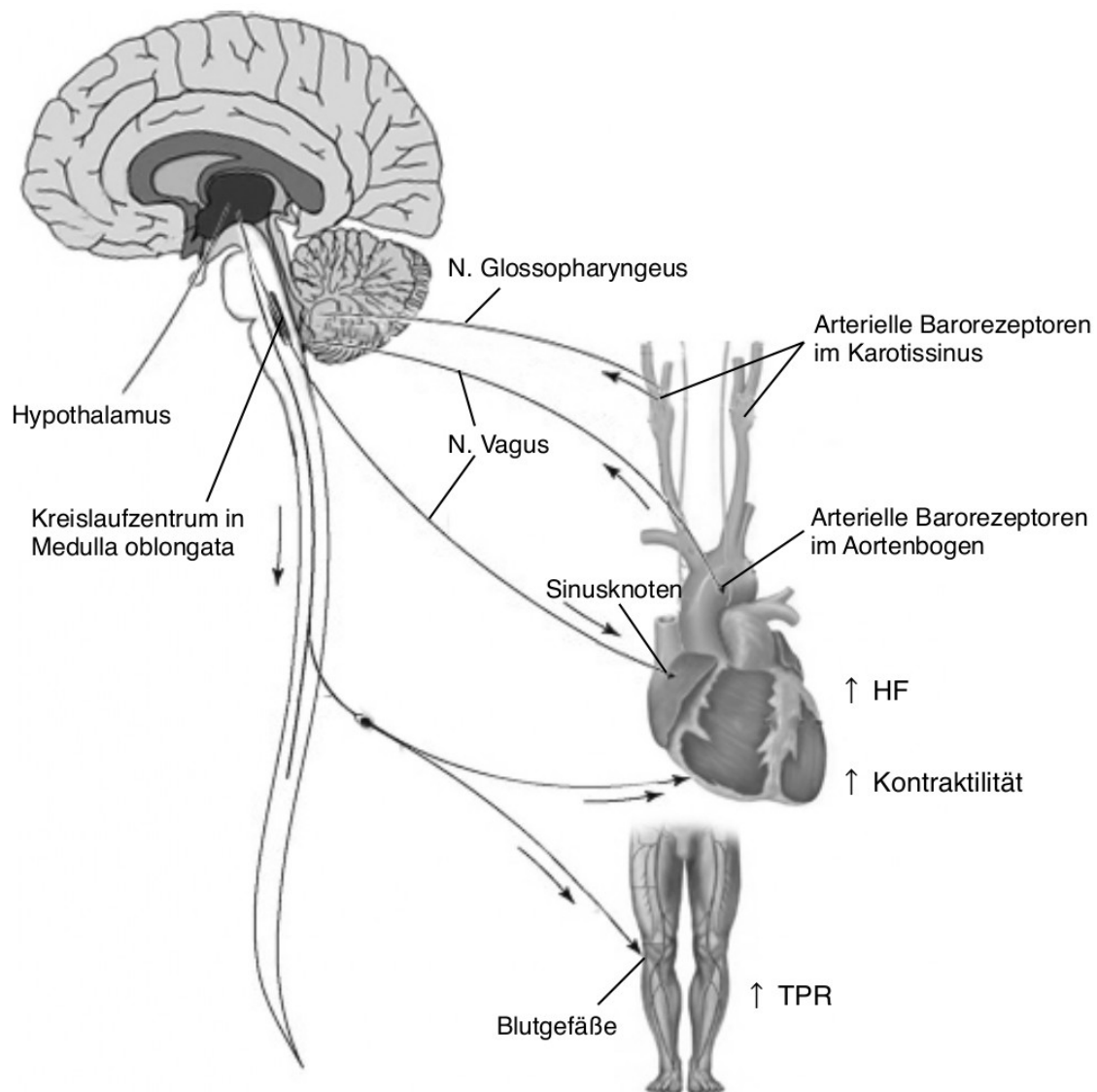


Abb. 1: Ein kurzfristiger Abfall des Drucks an Barorezeptoren (Blutdruck) führt zu verminderter Signalweiterleitung über N. Vagus und N. Glossopharyngeus an vasomotorische Zentren in Medulla oblongata, was über afferente Fasern zu erhöhter HF und Kontraktilität des Herzens sowie erhöhter peripheren Vasokonstriktion führt. [79]

HF: Herzfrequenz

TPR: totaler peripherer Widerstand

Eine anhaltende aufrechte Haltung führt auch zur Aktivierung neuroendokriner Mechanismen wie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), dessen Intensität, je nach Volumenstatus des Patienten, variieren kann (langfristig).[79]

Aufstehen führt zur Ausschüttung von Renin durch den Juxtaglomerularapparat als Reaktion auf einen Abfall des Perfusionsdrucks. Erhöhtes Renin fördert die Spaltung von Angiotensinogen in Angiotensin I, das vom Angiotensin-Converting-Enzym in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II ist ein starker Vasokonstriktor und es stimuliert die Sekretion von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, wodurch Wasser und Natrium reabsorbiert werden. Angiotensin II wirkt auch zentral, um die sympathische Wirkung zu erhöhen.[54]

Eine Abnahme des rechten Vorhofdrucks beim Aufstehen verringert die Synthese des atrialen natriuretischen Peptids, das eine zum RAAS entgegengesetzte Wirkung aufweist.[54] Darüber hinaus stimulieren afferente Bahnen aus dem Vestibularsystem den sympathischen Einfluss und tragen so zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks beim Aufstehen bei.

1.2. Allgemeine Pathomechanismen der Synkope

Die Synkope stellt keine Krankheit, sondern ein unspezifisches Symptom für eine Reihe von möglichen Erkrankungen dar (s. Tabelle 2). Auslöser für Synkopen haben eine unterschiedliche Genese. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) „For the diagnosis and management of syncope“ von 2018 präsentieren eine Klassifizierung der Hauptursachen von Synkopen, mittels derer die Ursachen nach gemeinsamer Pathophysiologie, Symptomen und Risiken gruppiert werden: Reflexsynkopen (neurogen vermittelt), OH und kardiale Synkopen (s. Tabelle 2). Synkopen unklarer Genese finden sich ebenfalls in dieser Klassifizierung.[13]

Tabelle 2: Klassifikation von Synkopen. Nach [13]*ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer*

Synkopenart	Hauptursachen
Reflexsynkopen (neurogen vermittelte) <u>Pathophysiologie:</u> Vasodilatation durch Hemmung des Sympathikus und Überaktivierung des Parasympathikus.	1. Vasovagal (VVS) 1.1. Orthostatisch (im Stehen, seltener im Sitzen); 1.2. Emotional (Angst, Schmerz, Blut); 2. Situativ: bei Husten, Niesen, Defäkation, Miktion, Lachen, nach Belastung; 3. Carotis Sinus Syndrom; 4. Nicht klassische Formen: ohne Prodromi und/oder offensichtliche Trigger und/oder atypische Präsentation.
Orthostatische Hypotonie <u>Pathophysiologie:</u> unzureichende Sympathikus-vermittelte Vasokonstriktion, meist Störung des autonomen Nervensystems.	1. Medikamenteninduziert (häufigste Ursache): v.a. Diuretika, Statine, beta-Blocker, ACE-Hemmer, Antidepressiva, Antipsychotika, antithrombotische Mittel; 2. Hypovolämisch: z.B. Blutung, Diarrhö, Erbrechen; 3. Primäre autonome Störung (neurogene): Pure Autonomic Failure (PAF), Multisystematrophie (MSA), Morbus Parkinson, (MP) Lewy Body Demenz; 4. Sekundäre autonome Störung (neurogene): Diabetes Mellitus (DM), Amyloidose, Spinaltrauma, chronisches Fatigue-Syndrom (CFS), autonome Neuropathie bei Autoimmunerkrankungen, Niereninsuffizienz; 5. <u>Sonderform</u>: posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) – Tachykardie ohne Blutdruck-Abfall.
Kardiale Synkopen <u>Pathophysiologie:</u> Akute, transiente Verminderung des Herzzeitvolumens.	1. Bradykardie: Sinusknoten Dysfunktion (SND) inkl. Tachykardie-Bradykardie Syndrom, AV-Knoten Erkrankung; 2. Tachykardie: supraventrikuläre Tachykardie (SVT), ventrikuläre Tachykardie (VT); 3. Strukturelle Herzerkrankungen: Aortenstenose, Myokardinfarkt, kardiale Tumoren (Vorhof-Myxom), Erkrankungen des Perikards, Anomalien der Koronararterien, Klappenersatz/-dysfunktion; 4. Kardiopulmonale Erkrankungen: Lungenembolie, Aortendissektion, pulmonale Hypertonie.
Synkope unklarer Genese	Unklar

Die Pathomechanismen von verschiedenen Synkopenarten werden seit langem studiert und bis jetzt nur teilweise verstanden. Letzendlich haben alle Pathomechanismen, unabhängig von der Art der Synkope, eine gemeinsame Endstrecke und zwar eine vorübergehende globale zerebrale Perfusionsstörung, bedingt durch den Blutdruckabfall.[13]

Der systemische Blutdruck ist das Produkt von HZV(CO) und TPR. Es wird vermutet, dass der Abfall von CO oder TPR eine Synkope verursacht.[39,51] Jedoch wirken bei einer Synkope beide Mechanismen häufig im unterschiedlichen Maße zusammen.

Als Hauptursache des Abfalls von CO und TPR wird in vielen Studien eine fehlerhafte Baroreflex-Aktivität genannt.[7,38,102]

1.3. Reflexsynkope und ihre Pathomechanismen

Die Reflexsynkope ist eine häufige klinische Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität des Betroffenen. Bei der Reflexsynkope kommt es unmittelbar nach der Lageveränderung vom Liegen zum Stehen meist zu einer regelrechten physiologischen Adaptation. Nach längerer stehender Position fällt plötzlich der Blutdruck und/oder die Herzfrequenz ab. Meist gehen hierbei vegetative Prodromi der Synkope voraus.[52] Durch einen raschen Abfall des Blutdrucks kommt der Patient in die Hypotonie-Phase,[22,40,61,67,102] gefolgt von zerebraler Minderperfusion und einer Synkope.

Abhängig vom Auslöser einer Reflexsynkope unterscheidet man zwischen vasovagaler Synkope (VVS), Karotissinussynkope und Situationssynkope.

VVS wird durch einen patientenspezifischen emotionalen (Angst, Schmerz, Blutphobie usw.) oder orthostatischen Trigger (im Stehen, seltener im Sitzen) ausgelöst.

Das Karotissinus-Syndrom hat seinen Namen, weil seine erste Entdeckung durch mechanische Stimulation des Karotissinus erfolgte, und zwar durch eine Karotissinusmassage.[68] Außerdem kann das Karotissinus-Syndrom durch Kopfwenden oder das Tragen von einem zu engen Kragen provoziert werden. [68]

Die Situationssynkope bezieht sich traditionell auf eine Reflexsynkope, die mit einem spezifischen Trigger verbunden ist, wie z.B. Miktion, Husten, Lachen, Defäkation oder nach dem Training.[13]

Die Pathophysiologie von Reflexsynkopen wird seit langem studiert und ist bis jetzt nur teilweise verstanden. Eine Dysfunktion des Baroreflexes wird in zahlreichen Studien als eine der Ursachen von Reflexsynkopen genannt.[67,68,99]

Der fehlende Anstieg bzw. das Absinken vom TPR wird durch eine unzureichende sympathische Vasokonstriktion verursacht (vasodepressorischer Typ). Ein CO-Abfall wird hingegen durch eine Reflex-Bradykardie oder Asystolie verursacht, was eine Verschiebung in Richtung parasympathische Dominanz widerspiegelt (kardioinhibitorischer Typ).[13]

Gleichzeitig gibt es andere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einer Reflexsynkope und Baroreflex-Abnormität feststellen konnten.[99]

1.4. Orthostatische Hypotonie (OH) und ihre Pathomechanismen

Die Diagnose „Orthostatische Hypotonie“ wird durch einen Blutdruckabfall von mindestens 20 mmHg des systolischen Blutdrucks und mindestens 10 mmHg des diastolischen Blutdrucks innerhalb von 3 Minuten nach dem Lagewechsel vom Liegen auf Stehen definiert (orthostatische Belastung). Dies ist ein häufiger Befund, insbesondere bei älteren Patienten[32,34] und kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen.[38]

Auf pathophysiologischer Basis kann OH in zwei große Kategorien unterteilt werden, die strukturelle (neurogene) oder funktionelle (nicht neurogene) Ursachen für das Versagen des autonomen Nervensystems umfassen. Neurogene OH (nOH) ist eine wichtige Manifestation des chronischen autonomen Versagens bei primären neurodegenerativen Erkrankungen wie Pure Autonomic Failure (PAF), Multisystematrophie (MSA), Morbus Parkinson oder Lewy Body Demenz,[13] kann aber auch sekundär im Zusammenhang mit Diabetes, Amyloidose oder fortgeschrittenem Nierenversagen auftreten.[31,54]

Störungen der kardiovaskulären Homöostase bei nOH haben mindestens drei pathophysiologische Ursachen, die mit einem katecholaminergen Mangel zusammenhängen und unter Kontrolle von sympathischen und parasympathischen Komponenten des ANS stehen: (1) noradrenerge sympathische Denervation des Herzens, die zu einem übermäßigen Abfall des Herzzeitvolumens führt; (2) zentraler und peripherer Noradrenalinmangel, der eine sympathische Denervierung verursacht und eine Vasokonstriktion beeinträchtigt (TPR-Abfall); und (3) arterielles Baroreflexversagen,[8,91] das die homöostatischen Funktionen beeinträchtigt.[28]

Der pathogene Mechanismus von kardialer Denervation in nOH Patienten mit primären neurodegenerativen Störungen wie Morbus Parkinson, Lewy Body Demenz und MSA (α -Synucleinopathien) beruht auf Überexpression des α -Synuclein-Gens und intrazellulärer Ablagerung von unlöslichem α -Synuclein in bestimmten Zellpopulationen im Gehirn, was sowohl den Verlust von Dopamin-produzierenden Zellen in der Substantia nigra, als auch den Verlust von Noradrenalin-produzierenden Zellen im Sympathikus-System bewirkt.[43,93] Die klinischen Merkmale der α -Synucleinopathien hängen vom Ort der α -Synuclein-Ablagerung und der damit verbundenen Neurodegeneration ab und können einige oder alle motorischen, autonomen und kognitiven Pfade betreffen. Zusätzlich zu nOH umfassen andere Merkmale des autonomen Versagens bei α -

Synucleinopathien postprandiale Hypotonie, Hypertonie in der Rückenlage, beeinträchtigte Thermoregulation sowie gastrointestinale und urogenitale Dysfunktion.[28] Über 30 % von α -Synucleinopathien-Patienten leiden an OH, und diese Zahl steigt mit dem Alter.[76,103]

Viel häufiger als neurogene orthostatische Hypotonie tritt OH bei einer funktionellen Beeinträchtigung des ANS (nicht neurogen) auf.[13] Faktoren, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung des ANS führen können, umfassen die Behandlung mit bestimmten Medikamenten und absolute bzw. relative Hypovolämie. Außerdem kann eine OH durch venöses Pooling entstehen, z.B. während einer sportlichen Aktivität, postprandial oder bei Dekonditionierung (z.B. durch lange Bettruhe).

Zu den Medikamenten, die oft eine OH verursachen, gehören v.a. Diuretika, Vasodilatoren, Phenothiazine und Antidepressiva. Sie verhindern die Vasokonstriktion und induzieren damit einen TPR-Abfall.[13]

Der CO-Abfall wird hingegen durch eine Hypovolämie bzw. venöses Pooling verursacht. Zu den Ursachen von absoluter Hypovolämie gehören Durchfall, Erbrechen, Dehydratation, Blutung, Hämodialyse, Nebenniereninsuffizienz und Hypoaldosteronismus. Die häufigsten Ursachen einer relativen Hypovolämie sind Alkoholabusus und Hitze.[13,54]

Häufige Ursachen für nicht-neurogene OH sind Volumenmangel (u.a. durch Erbrechen, Durchfall, Blutverlust oder unzureichende orale Aufnahme) und Medikamente wie Vasodilatoren und Diuretika, die das effektive zirkulierende Blutvolumen verringern.[37]

1.5. Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) und seine Pathomechanismen

Das posturale Tachykardiesyndrom (POTS) ist eine Sonderform der orthostatischen Hypotonie und gehört zu den häufigsten Ursachen von (Prä)synkope als Folge einer autonomen Dysfunktion.[5]

POTS ist keine Krankheit, sondern ein gemeinsames klinisches Erscheinungsbild von vielen Erkrankungen,[77] das gekennzeichnet ist durch: (1) Prodromi, die beim Stehen auftreten, wie Benommenheit, Herzklopfen, Zittern, allgemeine Schwäche, verschwommenes Sehen, Belastungsunverträglichkeit und Müdigkeit; (2) eine Erhöhung der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge pro Minute beim Übergang vom Liegen in eine aufrechte Haltung innerhalb von 10 Minuten nach dem Positionswechsel (oder ≥ 40 Schläge pro Minute bei Personen im Alter von 12 bis 19 Jahren); und (3) das Fehlen einer orthostatischen Hypotonie (> 20 mmHg Abfall des systolischen RR). Patienten mit POTS haben chronisch (≥ 6 Monate) präsynkopale Symptome. Die Herzfrequenz von

Patienten mit POTS im Stehen liegt häufig bei ≥ 120 Schlägen pro Minute mit einem stärkeren Anstieg am Morgen als am Abend.[105]

Das POTS überwiegt bei Frauen im Vergleich zu Männern mit einem Verhältnis von 4–5:1.[57,98] In einer prospektiven Studie[72] mit 160 Frauen (65 mit POTS und 95 gesunde) wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen östrogenabhängigen bzw. mit erhöhtem Östradiolspiegel verbundenen gynäkologischen Erkrankungen (z.B. Uterusmyome, anormale Uterusblutungen, Ovarialzysten, Endometriose, Galaktorrhoe) und dem Auftreten vom POTS bei Frauen festgestellt.

Außerdem treten die Episoden oft nach einer Schwangerschaft oder vor einer Menstruation auf.

Die Pathomechanismen von POTS sind nur teilweise verstanden. Die kompensatorischen Mechanismen, die im Körper nach dem Lagewechsel stattfinden, sind bei POTS-Patienten beeinträchtigt. Faktoren wie Hypovolämie, übermäßige orthostatische Verschiebung des Plasmavolumens, autonome Dysfunktion, erhöhter sympathischer Tonus, schlechter venöser Rückfluss oder immunologische Faktoren können zu den Symptomen von POTS beitragen.[77] Von mehreren Autoren wird POTS in weitere Subgruppen unterteilt: (1) neuropathisch, (2) hypovolämisch, (3) primär hyperadrenerg, (4) mastzellenaktivierend und (5) immunbedingt.[41,105]

1. Bei **neuropathischem POTS** geht es um partielle Beeinträchtigung der Sympathikusfunktion.

Es wurde berichtet, dass der Noradrenalin-Plasmaspiegel in den unteren Extremitäten (Femoralvenen) bei den POTS-Patienten sowohl in der Liegeposition als auch nach dem Lagewechsel niedriger war als bei der gesunden Kontrollgruppe. Der Noradrenalin-Plasmaspiegel in den Armen war hingegen normal, bzw. unterschied sich nicht vom Plasmaspiegel bei der gesunden Kontrollgruppe.[50]

2. Viele POTS-Patienten haben ein erniedrigtes Blutvolumen (Plasmavolumen und Erythrozytenvolumen). Es ist zu erwarten, dass die Plasminogenaktivität als Reaktion auf Hypovolämie zunimmt, um die Blutvolumenexpansion zu fördern. Allerdings wurden bei den **hypovolämischen** POTS-Patienten auch eine unangemessen geringe Plasminogen-Aktivität und niedrige Aldosteron-Serumspiegel beobachtet.[78]

3. Etwa 50 % der Patienten weisen den „**primären hyperadrenergen**“ Subtyp von POTS auf.[85,105]

Die zentrale Überaktivierung des sympathischen Nervensystems als Folge des erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegels (> 1000 pg/ml und gelegentlich > 2000 pg/ml mit einem oberen

Normalwert von 475 pg/ml in Aufrechtposition) stellt das zugrunde liegende Problem dar.[77] Bei diesen Patienten kommt es nicht nur zu einer Tachykardie im Stehen, sondern auch zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks. Sie leiden vorwiegend an sympathischen Symptomen wie Herzklopfen, Tachykardie, Zittern und Angstzuständen.[90]

Die damit verbundene Pathophysiologie beinhaltet eine erhöhte Freisetzung von Noradrenalin als Reaktion auf eine Positionsänderung, aber auch im Ruhezustand in der Rückenlage, und bei einigen Patienten eine genetische Mutation des Noradrenalintransporters, die zu einer verminderten Inaktivierung/Wiederaufnahme von Noradrenalin in der synaptischen Spalte führt.[90,105]

4. In einer Untergruppe von Patienten waren episodische Rötungen und Gesichtsrötungen mit POTS-Symptomen assoziiert. Bei diesen Patienten wurde über eine **Mastzellaktivierung** berichtet, die durch erhöhte Methylhistaminspiegel im Urin dokumentiert ist.[92] Die Akkumulation von Histamin und anderen vasoaktiven Mediatoren führt zu einer Vasodilatation mit anschließender sympathischer Aktivierung und erhöhter Noradrenalinfreisetzung.

Es ist unklar, ob eine sympathische Stimulation zu Degranulation von Mastzellen führt, oder ob die Mastzellenaktivierung die Freisetzung von Vasodilatoren bewirkt und als Folge zu kompensatorischer sympathischer Aktivierung führt.[92]

5. Einige POTS-Patienten berichten von einem Auftreten nach einer akuten Viruserkrankung, was möglicherweise auf eine **Autoimmunursache** von POTS hindeutet.[63,98]

In der Studie von Zygmunt und Stanczyk[107] von 2010 wurde ein niedriger Titer an nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern im Serum von etwa 15 % der POTS-Patienten berichtet. Zirkulierende Antikörper gegen $\alpha 1$ - und β -adrenerge Rezeptoren wurden ebenfalls in POTS entdeckt.[63] $\alpha 1$ -adrenerge Autoantikörper bei POTS-Patienten wirken als partielle Antagonisten der peripheren Rezeptoren, was zu einer kompensatorischen sympathischen Vasokonstriktion und Tachykardie führt.

1.6. Kardiale Synkope und ihre Pathomechanismen

Eine kardiale Synkope ist meist durch bradykarde oder tachykarde Arrhythmien verursacht (Sinus Knoten Dysfunktion inkl. Tachykardie-Bradykardie Syndrom, AV-Knoten Erkrankung, supraventrikuläre Tachykardie und ventrikuläre Tachykardie).[10,13,62] Weitere Ursachen von kardialer Synkope sind strukturelle Herzerkrankungen und kardiopulmonale Erkrankungen. Dazu zählen Aortenklappenstenose, Myokardinfarkt, kardiale Tumoren (Vorhof-Myxom), Erkrankungen

des Perikards, Koronararterienanomalien, Klappenersatz/-dysfunktion, Lungenembolie, Aortendissektion und pulmonale Hypertonie.[3,13]

Die Pathophysiologie der kardialen Synkope beruht auf einer akuten transienten Verminderung von CO.[13]

Die kardiale Synkope hat eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu Synkopen anderer Genese, daher sind frühzeitige Diagnose und rasche, gezielte Therapie notwendig.[89]

1.7. Prävalenz und Inzidenz von Synkopen

Synkopen sind in der Allgemeinbevölkerung äußerst häufig und stellen ein großes Problem im klinischen Alltag dar.[70] Viele Studien[4,24,30,47,49,88,94] haben sich mit Epidemiologie von Synkopen beschäftigt. Die Inzidenz einer ersten Synkope beträgt 6,2 pro 1000 Personenjahre.[94] In vielen Studien[4,24,30,47,88,94] aus den Jahren 1998-2014 wird Reflexsynkope als die häufigste Synkopenform mit 35 % - 44 % genannt, gefolgt von kardialer Synkope (6 %-25 %) und OH (8 %-24 %). Bei ca. 26 % der Patienten bleibt die Ursache ungeklärt. (s. Abb. 2)

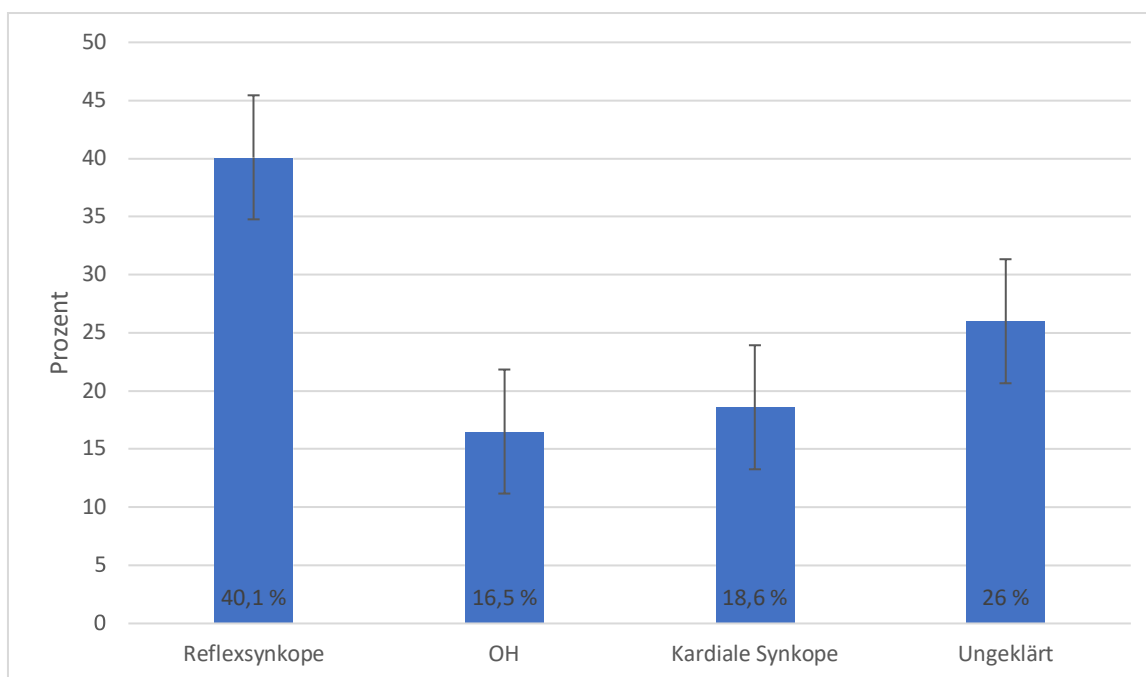


Abb. 2: Gemittelte Häufigkeit der Synkopenarten (Reflexsynkope, orthostatische Hypotonie (OH), kardiale Synkope und Synkope unklarer Genese) in der Allgemeinbevölkerung in Prozent in Studien von 1998 bis 2014.[4,24,30,47,88]

OH: orthostatische Hypotonie

In der Framingham-Studie[94] wurde gezeigt, dass die Inzidenz eine Synkope zu erleiden vom Alter abhängt. Sie ist bei Patienten im Alter von 10-30 Jahren sehr hoch, bei Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren selten und erreicht bei Patienten im Alter von >65 Jahren erneut einen Spitzenwert.

In einer dänischen landesweiten Studie[49] zeigte die Altersverteilung der Patienten drei Peaks im Alter von etwa 20, 60 und 80 Jahren, wobei der dritte Peak bei Männern 5–7 Jahre früher aufgetreten ist als bei den Frauen.

Im Allgemeinen liegt das mediane Alter der Synkopenpatienten zwischen 58 und 70 Jahren (63 Jahre bei Männern, 66 Jahre bei Frauen).[4,24,47,49,88] Bei der Reflexsynkope beträgt das mediane Alter 54 Jahre, bei OH – 62 Jahre, bei kardialer Synkope – 74 Jahre und bei Synkopen unklarer Ätiologie – 65 Jahre (s. Abb. 3).[88]

Die Geschlechtsverteilung unter Synkopenpatienten ist nahezu ausgeglichen.[4,24,47,49]

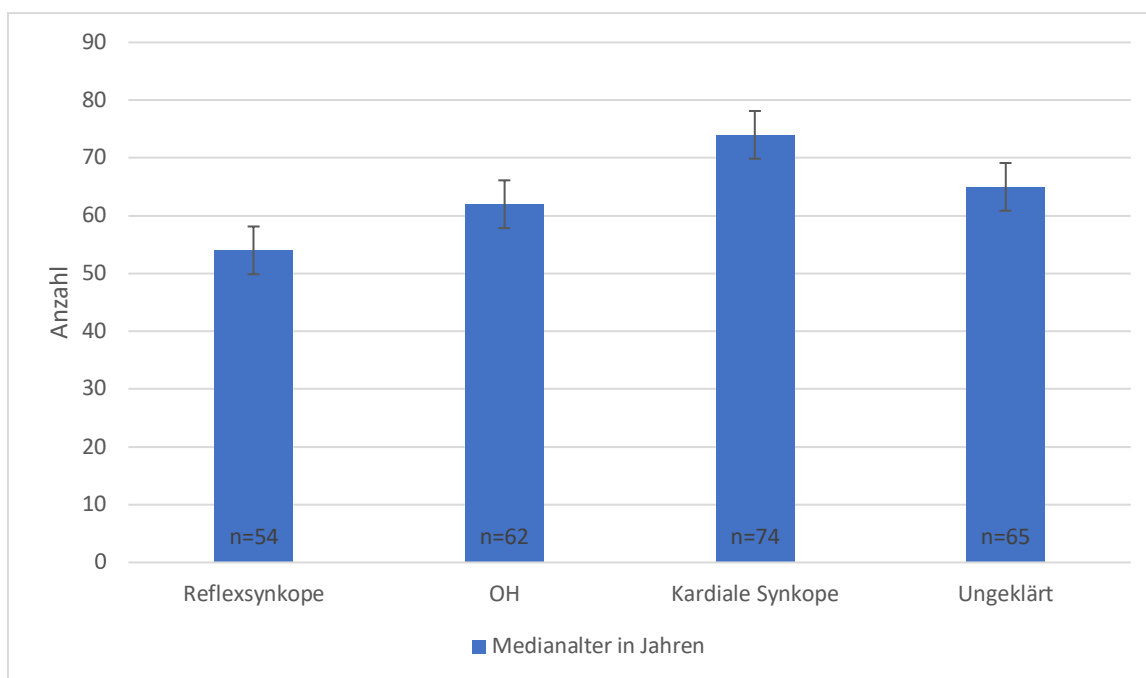


Abb. 3: Medianalter von Patienten mit unterschiedlichen Synkopenarten (Reflexsynkope, orthostatische Hypotonie (OH), kardiale Synkope, Synkope unklarer Genese), die zwischen 07/1997 und 03/1999 in der Notaufnahme der Universitätsklinik in Genf aufgenommen wurden.[88]

OH: orthostatische Hypotonie

1.8. Prodromi, Komorbiditäten, Pharmakotherapie

Prodromi können wichtige Anzeichen und Symptome einer Synkope sein. Sie werden durch zerebrale Perfusion, autonome Aktivierung oder Kombination von beiden hervorgerufen.[19]

Der Patient berichtet oft über Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Schwitzen, Wärme- oder Kältegefühl, Konzentrationsschwierigkeiten, Unruhe oder Schwäche. Weitere präsynkopale Anzeichen können Palpationen, vermehrter Speichelfluss, Angina pectoris (AP); Atemnot und abdominelle Beschwerden sein.[2,26]

Einige Studien[2,26] erwähnen Schwitzen, Übelkeit, Schwindel, Palpationen, Wärme- oder Kältegefühl und abdominelle Beschwerde als typische Prodromi einer Reflexsynkope. Sie gehören zu den sogenannten „vegetativen Prodromi“. Bei Synkope wegen OH werden hingegen Schwindel, Schwäche, Konzentrationsstörungen, Palpationen, visuelle und akustische Störungen als typische Prodromi berichtet.[65]

In einigen Studien[45,60] hat man gezeigt, dass über ein Drittel aller Patienten mit Synkopen unklarer Genese keine Prodromi erlitten hat. Diejenige, die Prodromi verspürt haben, verspürten Schwindel, Schwitzen, Übelkeit, Kälte- oder Wärmegefühl, AP, Dyspnoe oder Palpationen.

Bestimmte Komorbiditäten und Einnahme von bestimmten Medikamenten können das Risiko für die Entstehung einer Synkope erhöhen.[13] Es gibt mehrere Studien,[33,42,44,45,49,71,83,84,93,104] die den Zusammenhang zwischen Entstehung einer Synkope, Komorbiditäten und Pharmakotherapie untersucht haben.

Zu weiteren Komorbiditäten, die bei synkopalen Patienten gehäuft aufgetreten sind, gehörten Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, akute/chronische Niereninsuffizienz, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Arthritis.[42,49,71,83,84,103] Neurologische Erkrankungen können bei der Entstehung von Synkopen eine Rolle spielen, dazu gehören Erkrankungen wie zerebrale Ischämie, Depression, Synucleinopathien (Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Multisystematrophie) und Polyneuropathie.[33,93]

Medikamente, die bei Patienten mit Synkopen häufig gefunden wurden, umfassten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) in 20 %, 5-16 % Beta-Blocker, 2-29 % Diuretika, 1-14 % Kalzium-Kanal-Blocker und 11 % Statine. Weitere Herzmedikamente waren in 11 % der Patienten Herzglykoside und Antiarrhythmika der Klassen 1/2/4. Anxiolytika, Antipsychotika, Antidepressiva und Antiepileptika wurden ebenfalls häufig gefunden. Von den untersuchten Patienten mit Synkope wurden zwischen 4 % und 30 % mit antithrombotischen Medikamenten oder oralen Antikoagulantien behandelt (Acetylsalicylsäure (ASS), Vitamin K Antagonisten und Clopidogrel).[26,49]

Umgekehrt verringert das Absetzen oder Reduzieren der oben genannten Medikamente das Risiko, Synkopen zu erleiden. Deswegen gehört das kritische Überprüfen und Absetzen von Medikamenten zu Therapiemaßnahmen einer Synkope.[13]

1.9. Diagnostik

Der Ausgangspunkt der Diagnostik von TLOC mit Verdacht auf eine Synkope ist die initiale Synkopenbewertung. Sie besteht aus einer ausführlichen Anamnese über gegenwärtige und vergangene Ereignisse (sowohl vom Patienten als auch von Augenzeugen) und aus einer körperlichen Untersuchung (inkl. Blutdruckmessung im Stehen und im Liegen) und einem 12-Kanal-EKG.

Laut Leitlinien 2018 gehört das 12-Kanal-EKG zu den ersten Maßnahmen in der Diagnostik von Synkopen.[13] Das EKG ist schnell, nicht-invasiv, weit verbreitet, spielt eine große Rolle beim Verstehen der Entstehung einer Synkope und bei der Einleitung von weiteren Therapiemaßnahmen. Mehrere Studien haben sich mit EKG-Abnormitäten bei den Patienten mit Synkopen beschäftigt und haben nachgewiesen, dass bestimmte EKG-Abnormitäten eine wichtige Rolle für die Diagnosestellung spielen.[13,25,69,100] Zu solchen EKG-Abnormitäten gehören: Arrhythmien, fehlende/mangelnde R-Progression, kompletter/inkompletter Rechtsschenkelblock (RSB), kompletter/inkompletter Linksschenkelblock (LSB), AV-Block I./II./III. Grades, QT-Intervall-Verkürzung/-Verlängerung, T-Wellen-/ST-Strecken-Abnormität, pathologische U-Welle, ventrikuläre Extrasystolen (VES), supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und Brugada Syndrom. Natürlich schließt ein unauffälliges EKG eine Herzpathologie oder eine andere schwerwiegende Ätiologie der Synkope nicht aus. Gleichzeitig deutet ein „positives“ EKG nicht sofort auf eine kardiale Ursache einer Synkope hin, insbesondere bei älteren Patienten, die gleichzeitig mehrere Komorbiditäten aufweisen können.[69]

Es gibt bestimmte klinische Zeichen, die entsprechend der ESC-Guideline 2018, schon bei der Erstuntersuchung auf eine spezifische Diagnose hindeuten können, und zwar:[13]

1.9.1. Reflexsynkopen

- eine sehr lange Synkopenanamnese, insbesondere vor dem 40. LJ;
- keine koronare Herzkrankheit in der Anamnese;

Auftreten der Synkope:

- nach unangenehmen Empfindungen (Geräusche, Gerüche, Anblicke, Schmerzen);
- nach längerem Stehen, v.a. in überfüllten heißen Räumen;

- während oder nach dem Essen;
- assoziiert mit Blässe, Schwitzen, Übelkeit oder Erbrechen;
- bei Kopfdrehungen oder Druck auf den Karotissinus.

1.9.2. Orthostatische Hypotonie

- Vorhandensein einer Polyneuropathie oder eines Morbus Parkinson;

Auftreten der Synkope:

- während oder nach dem (langen) Stehen;
- nach dem Essen;
- nach Neueinstellung mit hypotensiver Medikation, insbesondere Diuretika.

1.9.3. Kardiale Synkopen

- Auftreten der Synkope während körperlicher Anstrengung oder im Liegen;
- Palpitationen unmittelbar vor einer Synkope;
- Familienanamnese mit einem unerklärlichen plötzlichen Herztod, v.a. im jungen Alter;
- Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit oder einer Erkrankung der Herzkranzgefäße;
- EKG-Auffälligkeiten.

1.9.4. Weiterführende Untersuchungen

Wenn nach der initialen Abklärung die Diagnose noch unsicher ist, aber der Verdacht auf eine Synkope immer noch besteht, empfehlen die ESC-Leitlinien 2018 zusätzliche Untersuchungen:[13]

1.9.4.1. Karotissinusmassage (KSM)

Bei Patienten über 40 Jahre alt mit Synkopen unklarer Genese, die außerdem Reflexmechanismen aufweisen.

1.9.4.2. Orthostatische Hypotonie Tests

- Schellong-Test bei Verdacht auf OH: Durch eine Stehbelastung von definierter Dauer, gefolgt von einer Liegephase werden die dadurch ausgelösten Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks überprüft;
- Kipptischuntersuchung (KTU), wenn Verdacht auf eine Reflexsynkope, eine Synkope durch orthostatische Hypotonie (u.a. POTS) oder eine psychogene Pseudosynkope besteht (s. Kapitel 1.10.).

1.9.4.3. Autonome Funktionstests

bei Patienten mit autonomer Dysfunktion, wenn Verdacht auf OH besteht:

- Valsalva Manöver: Durch die forcierte Expiration gegen verschlossene Mund- und Nasenöffnung bei gleichzeitigem Einsatz der Bauchpresse wird der Barorezeptorreflex überprüft;[1]
- Tiefes Atmen: Bewertung von Herzfrequenzvariabilität (HFV) mittels EKG, während Proband 6 Atemzüge/min macht;[1]
- Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM);
- Andere Tests:[1] 30:15 Ratio: Bewertung der Änderung der Herzfrequenz (HF) nach dem Aufstehen aus einer Liegeposition;[107] Cold-Pressure-Test: Bewertung der Änderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks durch Eintauchen einzelner Gliedmaßen ins eisgekühlte Wasser; Hand-Grip-Strength-Test: Bewertung der Änderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz durch anhaltende Muskelkontraktion der Hand). Es gibt einige Hinweisedarauf, dass diese Tests für Diagnostik der autonomen Störungen nützlich sein können.[6,80,95]

1.9.4.4. Elektrokardiographische Überwachung (invasiv und nicht-invasiv)

- In der Klinik bei Patienten mit Verdacht auf eine arrhythmogene Ursache der Synkope;
- Langzeit-EKG (Holter-EKG), wenn Patienten ≥ 1 Episode von (Prä)synkopen/Woche haben;
- Externer Loop Recorder (ELP), wenn Patienten relativ häufige Episoden von (Prä)synkopen mit Intervallen von ≤ 4 Wochen haben;
- Implantierbarer Loop Recorder (ILR): bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese, bei Patienten mit Verdacht auf Reflexsynkope mit häufigen oder schweren Episoden oder bei Patienten mit einer bestätigten Epilepsie, wenn die Behandlung nicht effektiv war.

1.9.4.5. Biomarker-Bestimmung in Plasma

- Adenosin(-triphosphat) Test: bei Patienten mit Synkope unklarer Genese ohne Prodromi (paroxysmale Kardioinhibition als eine der möglichen Ursachen) oder bei Patienten mit Verdacht auf VVS;
- Kardiale Marker: Vasopressin, Endothelin-1 und natriuretisches Peptid vom Typ B bei Patienten mit Verdacht auf OH; atriales natriuretisches Peptid bei Patienten mit Verdacht auf POTS;
- Immunologische Biomarker: AK gegen adrenerge Rezeptoren bei Patienten mit Verdacht auf POTS oder OH.

1.9.4.6. Echokardiogramm

Wenn vorbekannte Herzerkrankungen oder kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen.

1.9.4.7. Blutuntersuchung

Wenn der Verdacht auf eine Blutung, Hypoxie, Myokardischämie oder Lungenembolie besteht.

1.10. Kipptischuntersuchung (KTU): Prinzip und Indikationen

Das Prinzip der KTU beruht darauf, die Pathomechanismen, die zur erlebten Synkope geführt haben, unter kontrollierten Bedingungen durch langes Stehen auszulösen.[27] Der Patient wird auf einem speziellen Untersuchungstisch aus einer horizontalen Lage auf 60-70° aufgekippt, wodurch ein ‚venöses Pooling‘ entsteht. Dabei sinkt das SV des Herzens, und der Blutdruck (RR) fällt ab. Als Kompensationsmechanismen finden im Körper bestimmte Prozesse statt, die während der Untersuchung kontinuierlich gemessen werden. Man kann dabei normale bzw. fehlerhafte Kreislaufreaktionen beobachten. Beim gesunden Probanden kommt es unmittelbar nach dem Aufkippen zum kurzen RR-Abfall, der über Aktivität von Barorezeptoren eine Vasokonstriktion und HF-Anstieg nach sich zieht, was wiederum zu einem leichten RR-Anstieg führt.

Falls es zu keiner Reaktion im Körper kommt, wird der RR-Abfall nicht ausreichend kompensiert und der Proband erlebt eine (Prä)synkope. Als weitere fehlerhafte Reaktion kann es dazu kommen, dass der Kompensationsmechanismus zuerst erfolgreich ist, es aber später zu einem RR-Abfall und/oder HF-Abfall kommt. Beim POTS beobachtet man, dass die HF unmittelbar nach dem Aufkippen über 130/min oder in den ersten 10 Minuten während der Stehphase um mindestens 30/min steigt.

Die ESC-Leitlinien 2018[13] geben bestimmte Standards an, wie die KTU durchgeführt werden soll. Die Dauer der Kipp-Phase soll 20-45 Minuten betragen. Wenn allein das Aufkippen nicht ausreichend ist, einen Kreislaufstress zu provozieren, kann zusätzlich eine medikamentöse Provokation mit Nitroglycerin (s.l.) oder Isoproterenol (i.v.) durchgeführt werden (italienisches Protokoll). Der Test wird entweder nach dem Abschluss des Protokolls oder beim Auftreten einer (Prä)synkope beendet.[14]

Die KTU ist sicher. Während des Tests wurden keine Todesfälle gemeldet.[14] Es wurde jedoch über einige seltene lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung berichtet im Zusammenhang einer Provokation mit Isoproterenol.[14] Bei der Anwendung von Nitroglycerin wurden keine gefährlichen Komplikationen beobachtet. Geringe Nebenwirkungen waren häufig und umfassten Palpitationen nach Anwendung von Isoproterenol und

Kopfschmerzen nach Nitroglycerin. Vorhofflimmern konnte während oder nach einem positiven KTU ausgelöst werden und war in der Regel selbstlimitierend.[14]

Obwohl die Empfehlungsklasse der KTU von ESC-Leitlinien seit 2018 von Klasse I auf Klasse IIa/b herabgestuft wurde, bietet der Test auch heutzutage eine hohe diagnostische Wertigkeit, wobei der Test in mehr als 50 % der Fälle zur Diagnosestellung führen kann.[11,16] Außerdem hat der Test gewisse Vorteile verglichen mit anderen Tests: die Untersuchung ist einfach, nichtinvasiv und kann viele Diagnosen bestätigen bzw. ausschließen. KTU wird heutzutage für Patienten mit Verdacht auf Reflexsynkope, OH, POTS oder psychogene Pseudosynkope mit Klasse IIa empfohlen (nach ESC-Leitlinien 2018).[13] Außerdem wird die Untersuchung mit dem Ziel, Patienten mit der Erkennung von Symptomen und der Durchführung von physikalischen Manövern vertraut zu machen, durchgeführt. Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der Möglichkeit, den Patienten mit Reflexsynkopen oder POTS die gutartige Natur der Erkrankung zu bestätigen[68] und eine weitere Behandlung einzuleiten (s. Tabelle 3).[13] Allerdings spielt die Adhärenz der Patienten beim Befolgen von Therapieempfehlungen eine wichtige Rolle.[11,16,35]

Im Vergleich zu ESC-Leitlinien von 2018 hatte die KTU nach ESC-Leitlinien 2009[68] mehr Indikationen, viele davon von Klasse I, Evidenzlevel B/C. Dazu gehörten rezidivierende Synkopen unklarer Genese: (1) in Abwesenheit von organischen Herzerkrankungen oder (2) mit organischen Herzerkrankungen, wo eine kardiale Ursache von Synkope ausgeschlossen wurde; oder einzelne synkopale Ereignisse unklarer Genese verbunden mit hohen (potentiellen) Risiken: Körperverletzungen oder berufliche Auswirkungen.

Allerdings wird seit über 20 Jahren der ILR verwendet, der sich in vielen Studien[12,15,23,29,59,75,96] als ein besseres, im Vergleich zu KTU, externem Loop Recorder usw., diagnostisches Mittel für die Abklärung von Synkopen unklarer Ätiologie und bei Verdacht auf Reflexsynkopen erwiesen hat. Es wurde gezeigt, dass eine frühzeitige Verwendung von ILR von Vorteil ist, sowohl für die Diagnosestellung (3,7fach höhere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Verfahren, eine korrekte Diagnose zu stellen), als auch für die Einleitung der passenden Therapie. Außerdem ist der ILR kostengünstig, und seine Verwendung kann die Wiederkehr einer Synkope, aufgrund der rechtzeitigen Einleitung passender therapeutischer Interventionen, verhindern.[29,75]

Zu den Nachteilen der KTU gehört die Tatsache, dass der Test auf Patienten mit Synkope unklarer Genese, wo erhofft wurde, dass sich die KTU als zielführend erweisen könnte, nicht angewendet werden kann. In dieser Fragestellung lieferte die KTU keine diagnostisch hilfreichen Ergebnisse (pos. Tests bei 9-36 %).[45,53,64,74] In 13 % kann die KTU bei den Patienten ohne Synkopen in der Vorgeschichte falsch positive Ergebnisse liefern.[73]

Außerdem hat die KTU einen begrenzten Wert bei der Beurteilung der Behandlungswirksamkeit und soll daher nicht zu diesem Zweck verwendet werden.[13] Eine positive KTU deutet bei Patienten mit kardialen Synkopen auf eine Anfälligkeit für orthostatischen Stress hin. Diese Anfälligkeit spielt eine Rolle bei der Entstehung einer Synkope, unabhängig von der Ätiologie und dem Mechanismus dieser Synkope. Beispielsweise ist der Mechanismus bei einer durch paroxysmale Tachykardie verursachten kardialen Synkope eine Kombination aus der Arrhythmie selbst und hypotensivem Stress. Die gleichen multifaktoriellen Mechanismen liegen auch bei Synkopen infolge anderer kardialer Erkrankungen wie Aortenklappenstenose, hypertropher Kardiomyopathie und Sinusknoten Dysfunktion vor. Das Vorhandensein einer Anfälligkeit für orthostatischen Stress kann das Auftreten von Synkopen bei vielen Patienten mit kardialen Problemen nicht erklären, was der KTU wegen Maskierung von kardialen Symptomen einen geringen diagnostischen Wert gibt.

Allgemein liefern viele Studien unterschiedliche Daten zu den KTU-Befunden, diese werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Studien über die Befunde der Kipptischuntersuchung (KTU).*Reflex-: Reflextsynkope**VASIS: Vasovagal Syncope International Study**OH: orthostatische Hypotonie**POTS: posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom*

Studie	[45]	[101]	[55]	[87]	[74]	[53]	[64]	[56]	[48]
Probanden	87	187	100	69	312	180	86	172	692
% Positiver Befund (n)	35,6 (31)	13 (24)	44 (44)	51 (35)	31 (96)	16,1 (29)	9,3 (8)	43 (74)	-
% Negativer Befund (n)	64,4 (56)	87 (163)	56 (56)	49 (34)	69 (216)	83,9 (151)	90,7 (78)	57 (98)	-
Indikation	unklar	Reflex-	Reflex-	-	unklar	unklar	unklar	OH	OH
Diagnose									
% Reflex- (n)	-	-	20 (20)	25 (17)	29 (91)	100 (29)	-	-	-
% VASIS 1 (n)	-	-	-	-	76 (71)	34,5 (10)	-	-	-
% VASIS 2a (n)	-	-	-	-	8 (7)	6,9 (2)	-	-	-
% VASIS 2b (n)	-	-	-	-	6 (5)	27,6 (8)	-	-	-
% VASIS 3 (n)	-	-	-	-	10 (8)	31 (9)	-	-	-
% OH (n)	-	-	14 (14)	10 (7)	-	-	-	-	39 (270)
% POTS (n)	-	-	10 (10)	4,3 (3)	-	-	-	-	-
Zuweiser									
% Kardiologe (n)	-	-	-	72 (50)	-	-	-	-	-
% Anderer (n)	-	-	-	28 (19)	-	-	-	-	-

In Hinsicht auf TPR und BRS Veränderungen während der KTU je nach Befund gibt es sehr kontroverse Studien. Einige Studien[67,106] konnten keine Unterschiede in BRS- und TPR-Veränderungen zwischen Patientengruppen mit positivem vs. negativem Befund nachweisen.

Hingegen haben andere Studien[61,74,86] gezeigt, dass Patienten mit positivem KTU-Ergebnis viel öfter im Vergleich zu Patienten mit negativem KTU-Ergebnis pathologische BRS und TPR aufwiesen.

Seitdem die neuen Leitlinien publiziert wurden, gab es nur wenige neue Studien über die KTU. Einige Studien,[17,20,21,58,97] die in den Jahren 2018-2021 publiziert wurden, haben die Metaanalysen der früheren Studien präsentiert. Die wichtige Feststellung dieser Publikationen war, den Nutzen der KTU für die Diagnosestellung bzw. weitere Untersuchung von Synkopen, v.a. für die VVS und ihre Unterformen zu bestätigen.

Da es keinen unabhängigen Gold- oder Referenzstandard für die Diagnose von Synkopen gibt, und da es nach der Aktualisierung der ESC Leitlinien von 2018 nur wenige Studien zur KTU gibt, stellt sich die Frage, bei welchen Indikationen die KTU heute der Diagnosestellung dienen kann. Diese Informationen sind für den praktischen Arzt im klinischen und niedergelassenen Bereich für die Untersuchung von Patienten mit Synkopen und ihre weitere Behandlung von Bedeutung.

1.11. Therapie der Synkope

Die Therapie basiert auf Risikostratifizierung und Identifizierung spezifischer Mechanismen der Entstehung von Synkopen. Die Wirksamkeit einer Therapie wird hauptsächlich durch den Mechanismus der Entstehung einer Synkope und nicht durch ihre Ätiologie bestimmt. Oft unterscheidet sich die Therapie zur Verhinderung des Wiederauftretens von der Therapie der Grunderkrankung.

In der Tabelle 4 werden die Empfehlungen für die Therapie von Synkopen, abhängig vom Pathomechanismus, aufgelistet.[13]

Tabelle 4: Therapie von Synkopen. Nach [13]

ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

VT: ventrikuläre Tachykardie

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LQTS: Long-QT-Syndrom

1. Empfehlungen bei Reflexsynkopen	Klasse
1.1. Beratung und Lifestyle-Management: Aufklärung über Ursache, günstige Prognose. Vermeidung von Trigger-Faktoren	I
1.2. Stoppen/Reduzieren von blutdrucksenkender Medikation	IIa
1.3. Physikalische Manöver (bei Prodromi); <i>bei jüngeren Patienten</i> : Counter-Pressure-Manöver; Tilt Training	IIa/b
1.4. Pharmakotherapie (bei niedrigem Blutdruck): Fludrocortison, Midodrin; <i>bei jüngeren Patienten</i>	IIb
1.5. Herzschrittmacher (bei vorherrschender Kardioinhibition); <i>bei älteren Patienten</i>	IIa/b
2. Empfehlungen bei orthostatischer Hypotonie	
2.1. Beratung und Life-Style-Management	I
2.2. Adäquate Flüssigkeit-/Salzzufuhr	I
2.3. Stoppen/Reduzieren von vasoaktiver Medikation	IIa
2.4. Counter-Pressure-Manöver	IIa
2.5. Kompressionsmieder	IIa
2.6. Head-Up Tilt Sleeping	IIa
2.7. Pharmakotherapie: Fludrocortison; Midodrin	IIa
3. Empfehlungen bei kardialen Synkopen	
3.1. Therapie der zugrunde liegenden Herzerkrankung. <u>Wichtig:</u> Ausschluss einer medikamentös bedingten Rhythmusstörung.	I
3.2. Schrittmacher bei <u>Bradykardie</u>	I/IIa
3.3. ICD bei - VT mit Ejektionsfraktion < 35 %; - Nach Myokardinfarkt mit während elektrophysiologischer Untersuchung nachgewiesenen VT; - VT mit LVEF > 35 % nach fehlgeschlagener Katheterablation und fehlgeschlagener medikamentöser Therapie; - LQTS-Patienten zusätzlich zu beta-Blocker-Therapie; - Arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathien (ARVC); - Herzinsuffizienz mit NYHA II-III und LVEF < 35 % nach 3 Monaten adäquater medikamentöser Therapie zur Vermeidung des plötzlichen Herztodes.	I/IIa/b

1.12. Studienziel

Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Auswertung von Patientendaten der Rhythmusambulanz der 2. medizinischen Abteilung an der Klinik Landstraße Wien zur Untersuchung der Indikationen für die KTU. Wie vorstehend ausgeführt, ist die Synkope ein häufiges Krankheitsbild mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität für Patienten. Da es keinen unabhängigen Gold- oder Referenzstandard für die Diagnose von Synkopen gibt, und da es nach der Aktualisierung der ESC Leitlinien von 2018 nur wenige Studien zur KTU mit der Fragestellung des Nutzens dieser Untersuchung gibt, stellt sich die Frage, bei welchen Indikationen die KTU der Diagnosestellung dienen kann. Schwerpunkt ist der zeitliche Wandel in der Häufigkeit der Indikationen in den Jahren von 2014 bis 2018. Dafür werden drei Gruppen von Indikationen verglichen: Reflexsynkopen, orthostatische Hypotonie und Synkopen unklarer Ätiologie.

Ein weiterer Aspekt der Studie ist es, einen Einblick zu gewinnen, welche Zusammenhänge es zwischen den Indikationen, den Zuweisern und demographischen bzw. klinisch-anamnestischen Daten der Patienten gibt, und für welche Patienten mit welchen Indikationen die KTU die relevanteste Rolle spielt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen vor allem als richtungsweisende Erkenntnisse und als kritische Überlegungen über eine Untersuchung dienen, die seit der Publikation der neuen Leitlinien in 2018 nur wenig reflektiert und erforscht wurde.

1.13 Forschungsfrage

Wie hat sich die Häufigkeit der Indikationen (Reflexsynkopen, orthostatische Hypotonie, Synkopen unklarer Ätiologie) für die KTU im Zeitraum von 2014 bis 2018 verändert?

- **Unterfrage 1:** Welche Unterschiede in Anamnese, Befunden und Ergebnissen der KTU gibt es zwischen den Patienten je nach Indikationen für die KTU?
- **Unterfrage 2:** Welche Rolle hat die KTU für Patienten mit verschiedenen Indikationen gespielt? (Wurde die Diagnose gestellt? Welche Diagnose wurde gestellt? Welche Therapieempfehlungen wurden gegeben?)
- **Unterfrage 3:** Welche Unterschiede in Anamnese, Befunden und Ergebnissen der KTU gibt es zwischen den Patienten je nach Zuweiser?

1.14. Hauptfragestellung/Hauptzielparameter

Gab es einen Wandel in der Häufigkeit der Indikationen für die KTU im Zeitraum von 2014 bis 2018?

Parameter: Indikationen für die KTU gruppiert, Jahr der Untersuchung.

Nullhypothese: Es gab keinen Wandel in der Häufigkeit der Indikationen für die KTU von 2014 bis 2018.

Alternativhypothese: Im Zeitraum von 2014 bis 2018 gab es einen Wandel in der Häufigkeit der Indikationen für die KTU.

1.15. Nebenzielparameter/Nebenfragestellungen

1.) Welche Unterschiede in Anamnese, Befunden und Ergebnissen der KTU gibt es zwischen den Patienten je nach Indikationen (Reflexsynkopen, orthostatische Hypotonie, Synkopen unklarer Ätiologie) für die KTU?

2.) Welche Rolle hat die KTU für Patienten mit verschiedenen Indikationen gespielt? (Wie wurde der Befund ausgewertet? Welche Diagnose wurde gestellt? Welche Therapieempfehlungen wurden gegeben?)

3.) Welche Unterschiede in Anamnese, Befunden und Ergebnissen der KTU gibt es zwischen den Patienten je nach Zuweiser (Kardiologe, Neurologe, anders)?

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, bei der eine Stichprobe hinsichtlich ihrer Anamnese, Befunde und KTU-Ergebnisse untersucht wurde. Dabei wurde eine Gruppe exponierter Personen über einen bestimmten Zeitraum beobachtet. Es wurde auf Daten aus der Vergangenheit zurückgegriffen, um diese in der Gegenwart auszuwerten.

Es erfolgten mehrere Gruppenaufteilungen nach dem Jahr der Untersuchung, nach der Indikation, nach den Komorbiditäten, nach den Medikamenten, nach den Prodromi, nach den EKG-Abnormitäten, nach den KTU-Parametern, nach dem Ergebnis des KTU-Befunds, nach der Diagnose, nach der Ergiebigkeit der Untersuchung, nach den Zuweisern und den empfohlenen Therapiemaßnahmen.

Ein positives Ethik-Votum der Ethikkommission der Stadt Wien mit der Nummer EK 19-266-VK vom 24.02.2020 liegt vor.

2.2. Patienten

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen im Zeitraum von 1.1.2014 bis 31.12.2018 eine KTU in der Rhythmusambulanz der 2. medizinischen Abteilung an der Klinik Landstraße Wien stattgefunden hat.

Fallzahlplanung: da es sich um eine retrospektive Studie handelt, fand die Vollerhebung von allen Patienten, die im obengenannten Zeitraum an der Klinik Landstraße untersucht wurden, statt.

Erwartete Anzahl der inkludierten Patienten: 205.

Ausschlusskriterien: keine.

2.3. Kipptischmechanik/-protokoll an der Klinik Landstraße

Kipptischuntersuchungen erfolgen in der Synkopenambulanz am Vormittag zwischen 9 und 14 Uhr nach der Einnahme eines kleinen Frühstücks und der laufenden Morgenmedikation.

Der Patient wird in einer getrennten Vorbesprechung über Indikation, Untersuchungsablauf, -vorbereitung und -risiken ausreichend aufgeklärt und unterschreibt die Einwilligung. Am Tag der Untersuchung erhält er auf der Station eine Venenverweilkanüle als Sicherheitszugang. Es werden noch die Elektrolyte im Serum bestimmt (Patient sollte normokaliämisch sein).

Der Patient wird in liegender Position auf dem elektrisch betriebenen Kipptisch der Firma CNSystems (Hersteller: CNSystems Medizintechnik GmbH, Reininghausstrasse 13, 8020 Graz/Österreich) mit Elektroden für das 6-Kanal-EKG und die transthorakale Bioimpedanzkardiographie (IKG) versehen und erhält Manschetten für die plethysmografische Blutdruckmessung an einem Arm und kontinuierliche beat-to-beat Blutdruckmessung an zwei Fingern der anderen Hand (s. Abb. 4).



Abb. 4 Kipptisch in Synkopenambulanz der Klinik Landstraße. Der Patient liegt auf dem Kipptisch der Firma CNSystems. Für die Untersuchung wird er mit Elektroden für das 6-Kanal-EKG und die transthorakale Bioimpedanzkardiographie (IKG) sowie mit Manschetten für die plethysmographische Blutdruckmessung und kontinuierliche beat-to-beat Blutdruckmessung versehen.

Der Kipptisch ist an einen Task Force® Monitor (Hersteller: CNSystems Medizintechnik GmbH, Reininghausstrasse 13, 8020 Graz/Österreich) angeschlossen. Der Monitor liefert alle relevanten hämodynamischen Parameter nichtinvasiv, beat-to-beat Blutdruckmessung in Echtzeit und komplett synchronisiert und ermöglicht die frühzeitige Erkennung von raschen, kurzfristigen Veränderungen von Blutdruck und Hämodynamik, sowie die Messung autonomer Funktionen (s. Abb. 5,6). Die kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung (CNAP) erfolgt für jeden einzelnen Herzschlag an der Fingerarterie durch den CNAP-Doppel-Fingersensor. Des Weiteren wird die transthorakale Bioimpedanzkardiographie als Basismethode für die nichtinvasive Messung vom SV, kontinuierlichem HZV(CO) und TPR verwendet. Die Veränderungen der thorakalen Impedanz von Blut und Gewebe, welche durch die Herzkontraktilität hervorgerufen werden, werden mit speziellen, am Thorax und Nacken platzierten Bandedektroden gemessen, welche eine Reproduzierbarkeit von

97 % zeigen.[36,46] HZV, SV und TPR werden mittels spezieller Algorithmen von dieser Information abgeleitet. Einflüsse durch die Atmung werden automatisch durch adaptierte Filterung eliminiert. Aus diesen Parametern können dann der Cardiac Index (CI) und die Barorezeptorsensitivität (BRS) ermittelt werden.

Die Beurteilung der autonomen Kompetenz erfolgt durch die Messung der HFV und BRS. Die HFV zeigt die Anpassungsfähigkeit eines Organismus auf die äußeren und inneren Veränderungen und zeigt dadurch die Zusammenarbeit von Sympathikus und Parasympathikus an.

Die BRS ist ein Marker für die Fähigkeit des ANS, auf Blutdruckänderung mit einer Abwandlung in der Länge des RR-Intervalles zu reagieren.[81] Da der Task Force Monitor das RR-Intervall und den Blutdruck Herzschlag für Herzschlag und in hoher Auflösung misst, kann die BRS ermittelt werden. Der CI ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich als Quotient aus dem Herzminutenvolumen (HZV in l/min) und der Körperoberfläche (in m²).[18]

Zu Beginn der Untersuchung bleibt der Patient 5 bis 15 min lang liegen, bis sich die Vitalparameter stabilisieren, und wird dann in eine vertikale Position von 60° aufgekippt. Die aufrechte Position wird unter kontinuierlicher Kontrolle aller Parameter für 30 Minuten beibehalten, danach wird der Patient für weitere 5 Minuten in die liegende Position gebracht. Falls es zu einem (prä)synkopalen Zustand kommt, wird die Untersuchung unterbrochen und der Patient wird sofort in die horizontale Position zurückgebracht, die Untersuchung wird als positiv bewertet.

Soll der Patient während der Untersuchung etwas Unangenehmes bzw. Ungewöhnliches verspüren, wird es vom Arzt dokumentiert.

Bei Verdacht auf autonome Neuropathie können während der KTU autonome Funktionstests durchgeführt werden. Dazu gehören die Karotissinusmassage (KSM) und das Valsalva-Manöver.

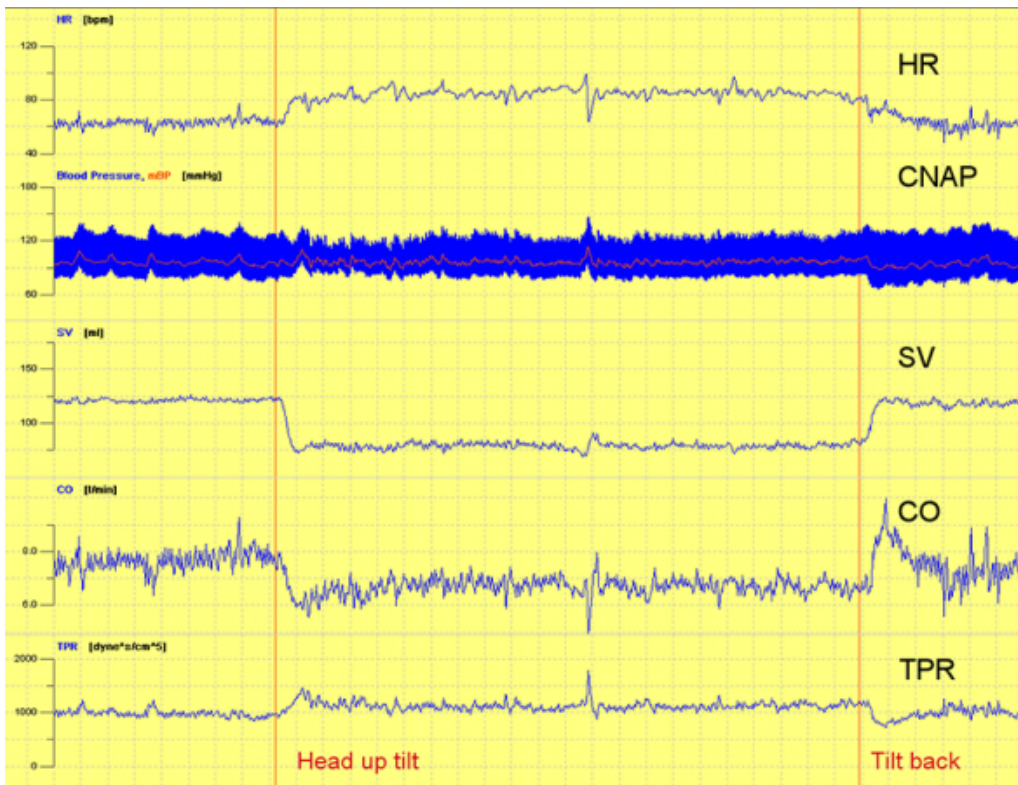


Abb. 5: Kipptischuntersuchung eines gesunden Patienten in drei Phasen (Zeitachse): liegend/Kipp-Phase/liiegend (nach 45 min). Beim Aufkippen fallen das Schlagvolumen (SV) sowie das Cardiac Output (CO) ab, wodurch kurzfristig der Blutdruck (CNAP) sinkt, das zu einer Erhöhung der Vasokonstriktion (erhöhter totaler peripherer Widerstand (TPR)) und einer Erhöhung des Blutdruckes (CNAP) führt.

HR: Herzfrequenz

CNAP: kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung

SV: Schlagvolumen

CO: Cardiac Output

TPR: totaler peripherer Widerstand

© mit freundlicher Genehmigung von CNSystems

<https://www.cnsystems.com/de/applications/diagnosis/syncope-assessment>, erhoben am 22.10.2019

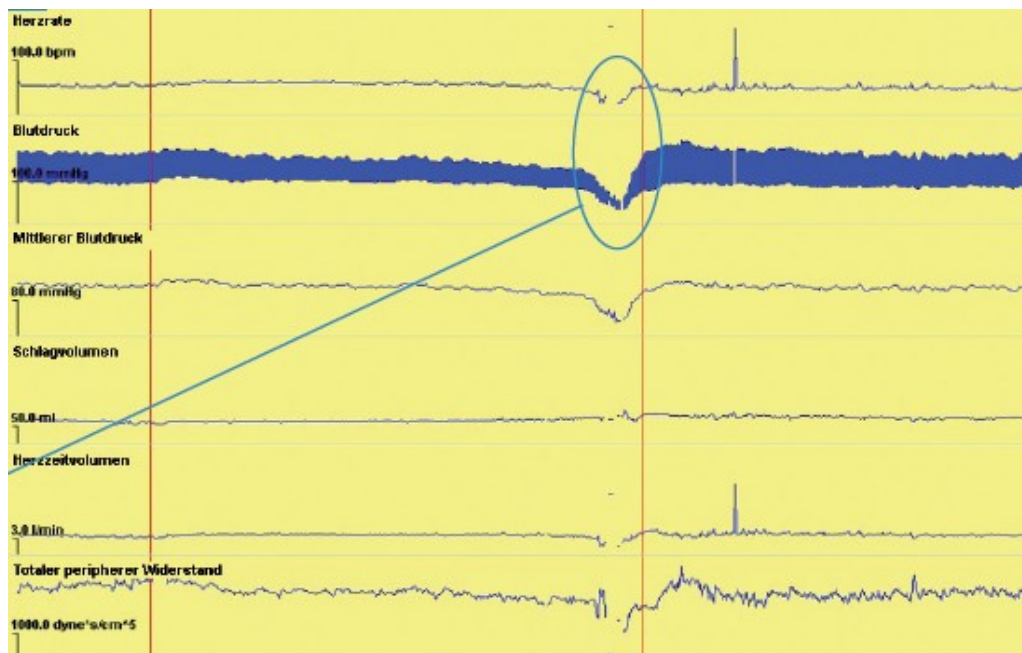


Abb. 6 Kipptischuntersuchung eines Patienten mit Reflexsynkope. Blutdruck und Herzfrequenz fallen nach einer erfolgreichen Adaptation an die Lageveränderung gleichzeitig ab.

© mit freundlicher Genehmigung von CNSystems

<https://www.cnsystems.com/de/applications/diagnosis/syncope-assessment>, erhoben am 22.10.2019

Nach dem Abschluss der Untersuchung findet das Gespräch zwischen dem untersuchenden Facharzt und dem Patienten statt. Dem Patienten wird sein Befund mit der Diagnose (wenn gestellt) erklärt. Ein weiterer wichtiger Teil des Gespräches ist die Aufklärung des Patienten über mögliche Wege zur Vermeidung, bzw. Verbesserung von (prä)synkopalen Zuständen; dieses Gespräch stellt bereits den ersten Therapieansatz dar. Der Patient erhält seinen Befund zusammen mit dem hämodynamischen Report über alle gemessenen Parameter. Dem Patienten wird der Gefäßzugang entfernt, danach soll er ausreichend trinken und essen und wird aus dem Krankenhaus entlassen.

Die Untersuchung wird vom untersuchenden Facharzt befundet. Sie wird als positiv (pathologischer Befund) bzw. negativ (Normalbefund) ausgewertet.

Im Kipptischbefund werden folgende Werte dokumentiert: der durchschnittliche RR, die durchschnittliche Frequenz, das Schlagvolumen, der CO, der CI, der TPR und die BRS (wenn auffällig) - nach einer 5-15-minütigen Ruhephase, unmittelbar nach dem Aufkippen in eine Vertikalposition, während der gesamten Stehphase, bzw. bei dem Auftreten einer (Prä)synkope, nach dem Zurückkippen in die Horizontalposition. Die Diagnose bzw. das Ergebnis der KTU wird zusammengefasst und am Schluss werden das weitere Vorgehen (z.B. weitere Abklärung

hinsichtlich einer Grunderkrankung beim Facharzt) bzw. die Therapieempfehlungen dokumentiert.

2.4. Definition von pathologischen Befunden

Eine Präsynkope bzw. Synkope während der Stehphase gelten als positives Ergebnis. Außerdem wird ein KTU-Befund als positiv bewertet, wenn sich ein abnormales RR- bzw. HF-Verhalten zeigt, das als typisch für Reflexsynkopen nach der VASIS-Klassifikation[9] (zur VASIS-Klassifizierung s. Kapitel 2.4.1.), als sympathikotone/asymphathikotone Hypotonie oder POTS angesehen wird.

2.4.1. Reflexsynkope

Bei einer Reflexsynkope kommt es initial meist zu einer Adaptation an die Lageveränderung. Nach langem Stehen kann der Blutdruck und/oder die Herzfrequenz reflektorisch abfallen. Meist kommt es auch zu vegetativen Prodromi. Im Jahr 1992 wurde im Rahmen von VASIS eine Klassifikation der Reflexsynkopenarten bezogen auf HF- und RR-Verhalten eingeführt.[9] Im Jahr 2000 wurde diese Klassifikation überarbeitet und wird seitdem in mehreren Studien als mögliche Einteilung der Reflexsynkopen, je nach Ergebnis der KTU, verwendet.[9]

Es werden dabei vier Synkopenarten und zwei Ausnahmen unterschieden.

Typ 1 ist der gemischte vasodepressorische und kardioinhibitorische Typ. Dabei fällt präsynkopal zuerst der RR und dann die HF ab. Die HF fällt entweder nicht unter 40 Schläge/min, oder unter 40 Schläge/min für maximal 10 Sekunden ab, ggf. gibt es eine Asystolie von weniger als 3 Sekunden.

Typ 2a ist der kardioinhibitorische Typ ohne Asystolie länger als 3 Sekunden mit einem präsynkopalen RR-Abfall, gefolgt von einem HF-Abfall unter 40/min für min. 10 Sekunden.

Typ 2b beschreibt den kardioinhibitorischen Typ mit Asystolie länger als 3 Sekunden. Hier fallen RR und HF gleichzeitig ab, oder RR fällt erst nach HF-Abfall.

Typ 3 beschreibt den vasodepressorischen Typ mit einem präsynkopalen RR-Abfall. Die HF fällt dabei nicht mehr als 10 % unter den bisherigen Maximalwert ab.

Zu den zwei Ausnahmen gehören die chronotrope Inkompetenz ohne adäquaten HF-Anstieg und der überschießende HF-Anstieg (auch als POTS bekannt) sowohl als Reaktion auf das Aufkippen, als auch während der gesamten Stehphase (über 130 Schläge/min).[9]

2.4.2. Orthostatische Hypotonie

Kommt es innerhalb von wenigen Minuten nach dem Aufrichten zu einem starken Abfall des Blutdrucks (diastolisch > 10 mmHg, systolisch > 20 mmHg) bis hin zur Synkope, spricht dies für eine OH. Die Herzfrequenz kann hierbei gleichbleiben oder erniedrigt sein (**asympathikotone Form**) oder um $> 16/\text{min}$ ansteigen (**sympathikotone Form**).[14]

Asympathikotone Form deutet auf ANS-Störung, da die autonome Kontrolle des HF-Anstiegs beeinträchtigt ist, während die sympathikotone Form eher bei Hypovolämie auftritt.[14]

2.4.3. Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS)

Der pathologische Befund bei **POTS** ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung der Herzfrequenz um ≥ 30 Schläge pro Minute beim Übergang vom Liegen in eine aufrechte Haltung innerhalb von 10 Minuten nach dem Positionswechsel (oder ≥ 40 Schläge pro Minute bei Personen im Alter von 12 bis 19 Jahren) und das Fehlen einer orthostatischen Hypotonie (> 20 mmHg Abfall des systolischen RR). Oft haben die POTS-Patienten vegetative Prodromi nach dem Aufkippen.[14,105]

2.4.4. Pathologische totaler peripherer Widerstand (TPR) und Baroreflexsensitivität (BRS)

Der pathologische TPR wird definiert als fehlender Anstieg bzw. Abfall des TPR nach dem Wechsel der Lage von waagrecht in aufrecht.[13]

Bei gesunden Patienten fallen die BRS-Werte von über 10 ms/mmHg in waagerechter auf 6-10 ms/mmHg in aufrechter Position. Hingegen lassen sich bei Patienten mit beeinträchtigtem autonomem System keine Veränderungen der BRS feststellen, diese bleibt immer unter 5 ms/mmHg. Dieser Befund in der KTU ist pathologisch.[82]

2.5. Datensammlung

Von allen Patienten wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie die Informationen aus den Arztbriefen, Ambulanzakten und dem Krankenhaus-Informationssystem web.okra analysiert. Zu den auszuwertenden Informationen gehörte Folgendes: Anamnese (allgemeine, spezielle und Medikationsanamnese), Befunde und Parameter bzw. die Ergebnisse der KTU.

Die Daten von Patienten (Vorname, Nachname, Geburtsdatum) wurden am Anfang durch Zuteilung von Nummern (Pat.-Code: 1-205) manuell in eine Excel Tabelle eingetragen und damit für die weitere Auswertung pseudoanonymisiert. Die Eingabe erfolgte von den Prüfarzten (Univ.-Prof. Dr. Stöllberger und Dr. Keller). Alle weiteren Variablen wurden von der Doktorandin manuell extrahiert, statistisch ausgewertet und verglichen.

2.6. Erhobene Parameter

Folgende Parameter wurden bei der Datenerhebung aus den KTU-Befunden und Patientenakten und Kontaktaufnahme mit zuweisenden Ärzten entnommen (s. Tabellen 5,6). Die Auswahl der Parameter orientierte sich sowohl an bereits zu dem Thema veröffentlichten Studien als auch an den Möglichkeiten einer retrospektiven Studie und an den vorhandenen Patientendaten.[13,33,42,49,71,83,84,93,104]

Tabelle 5: Erhobene Parameter.

KTU: Kipptischuntersuchung

Legende zur Tabelle:

- Zuweiser: Allgemeinmediziner, Kardiologe, Neurologe, Zuweiser unbekannt;
- Indikation für die KTU: Reflexsynkopen, orthostatische Hypotonie, Synkopen unklarer Ätiologie;
- Prodromi: Schwitzen, Hitzegefühl, Schwindel, Übelkeit bzw. Erbrechen, Palpitationen, Atemnot, Angina Pectoris (AP);
- EKG-Abnormitäten: AV-Block I.Grades, AV-Block II./III.Grades, Sinusbradykardie (<40 Schläge/min). Sinustachykardie (>100 Schläge/min), T-Wellen-Abnormität, ST-Strecken-Abnormität, verzögerte R-Progression (pathologisch langsames Anwachsen der R-Zacke), QT-Zeit-Verlängerung (QT-Zeit > 470ms für Frauen, > 450ms für Männer), Linksschenkelblock (LSB), Rechtsschenkelblock (RSB), Ventrikuläre Extrasystolen (VES) oder supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), Brugada-Syndrom, pathologische U-Welle;
- Medikamente: Antithrombotische Therapie (B01), Statine (C10), Beta-Blocker (C07), ACE-Hemmer/ARB (C09), Diuretika (C03), Calcium Kanal Blocker (C08), weitere Herzmedikamente (C01), Glukose-senkende Medikamente (A10), Antidepressiva (N06A), Antiepileptica (N03), Anti-Parkinson (N04), Anxiolytica/Antipsychotica (N05), Polypharmaka (≥ 5 Medikamente nach der Definition von Masnoon et al.[66]).
- KTU-Parameter: Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) im Liegen (nach ca. 10 min) / nach dem Aufkippen (sofort und im Durchschnitt) / im Liegen (nach ca. 5 min), pathologische TPR und BRS;
- Diagnose: negativer Befund, asympathikotone/sympathikotone orthostatische Hypotonie (OH); Reflexsynkope nach Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Klassifikation; posturales orthostatisches Syndrom (POTS);

Variable	Kategorien/Einheit	Varieblentyp	Datenquelle
Nummer des Patienten	1-205	metrisch	Excel-Datei
Alter bei KTU	in Jahren	metrisch	KTU-Befund
Geschlecht	weiblich/männlich	nominal	KTU-Befund
Zuweiser	s. Legende	nominal	Arztbrief
Jahr der KTU	2014-2018	metrisch	KTU-Befund
Indikation für KTU	s. Legende	nominal	KTU-Befund
Komorbiditäten	s. Tabelle 6	nominal	Arztbriefe/Ambulanzen
Prodromi	s. Legende	nominal	Arztbriefe/Ambulanzen
EKG-Abnormitäten	s. Legende	metrisch/nominal	KTU-Befund/Arztbriefe/Ambulanzen
Medikamente	s. Legende	nominal	Arztbriefe/Ambulanzen
KTU-Befund	positiv/negativ	nominal	KTU-Befund
KTU-Parameter	s. Legende	metrisch	KTU-Befund
Diagnose	s. Legende	nominal	KTU-Befund
Empfohlene Therapiemaßnahmen	s. Tabelle 4	nominal	KTU-Befund

Tabelle 6: Erhobene Komorbiditäten.

KHK: koronare Herzkrankheit

KTU: Kipptischuntersuchung

DM: Diabetes Mellitus

COPD: Chronische obstruktive Lungenerkrankung

PNP: Polyneuropathie

Komorbidität	Definition
KHK	Herzinfarkt in der Anamnese oder zum Zeitpunkt der KTU bekannte Herzkranzgefäß-Stenose >60 % in Koronarangiographie
Arrhythmien	Nachgewiesene Bradykardie, Tachykardie oder Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern im EKG
Arterielle Hypertonie	Diagnose „arterielle Hypertonie“ im Arztbrief
DM	Diagnose „DM“ im Arztbrief oder Insulin/Metformin in Medikamentenliste
COPD	Diagnose „COPD I-V“ im Arztbrief
Depression	Diagnose „Depression“ im Arztbrief
Synucleinopathien	Diagnosen „idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)“ / „Lewy-Körper-Demenz“ / „Multisystematrophie (MSA)“ im Arztbrief
PNP	Diagnose „Polyneuropathie“ im Arztbrief

2.7. Statistik

Die erhobenen Daten wurden manuell in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel) eingegeben und unter Verwendung des Statistiksoftware-Pakets SPSS, Version 25.0 von IBM 1968 ausgewertet.

Für Gruppenvergleiche wurden der Chi²-Test (keine Zellen haben eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5) und der exakte Test von Fisher (Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5) für nominalskalierte Merkmale verwendet. Die Vergleiche zwischen den Patientengruppen bezogen auf das Alter (metrische, nichtnormal-verteilte Variable) wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test dargestellt.

Die Normalverteilung der Variablen wurde mittels Tests auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) als auch Histogrammen und den QQ-Plot überprüft. Für kategoriale Daten (wie z.B. dem Geschlecht) wurden absolute Häufigkeiten und Häufigkeiten in Prozent angegeben. Dies erfolgte sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch getrennt für die drei Indikationsgruppen. Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von Balkendiagrammen, Histogrammen und Graphiken.

Für normal-verteilte Variablen (RR, HF, TPR) wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Für die nichtnormal-verteilten metrischen Variablen (wie z.B. dem Alter) wurden Median mit Interquartilsabstand sowie Minimum und Maximum dargestellt. Dies erfolgte sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch getrennt für die drei Indikationsgruppen. Es erfolgte eine Darstellung mithilfe von Graphiken.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = ,05$ (zweiseitig) festgelegt.

2.7.1. Hauptfragestellung

Um zu klären, ob es zwischen 2014 und 2018 einen Wandel in der Häufigkeit der Indikationen gab und diese Annahme interferenzstatistisch abzusichern, wurde aufgrund des nominal vorliegenden Datenniveaus ein Chi²-Test durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = ,05$ angenommen. Ein Ergebnis unterhalb dieses Wertes wurde als signifikant betrachtet und führte zur vorübergehenden Annahme der Alternativhypothese. Diese hätte bedeutet, dass es einen Zusammenhang zwischen den gemessenen Indikationen sowie den Jahren, in denen die Daten erhoben wurden, gab.

Die Voraussetzungen zur Durchführung des Chi²-Tests sind nominalskalierte Daten, eine Stichprobenanzahl von mehr als 50 Personen, erwartete Zellhäufigkeiten über 5 sowie eine höhere Anzahl an Freiheitsgraden als 1.

Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von Balkendiagrammen.

2.7.2. Nebenfragestellungen

Die weiteren durchgeführten Tests für die sekundären Fragestellungen hatten einen rein explorativen Charakter. Die absoluten sowie relativen Häufigkeiten wurden mithilfe von Tabellen dargestellt. Um nachzuweisen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen vorlagen, wurde der exakte Test von Fischer durchgeführt. Bei einer Signifikanz kleiner als ,05 ($p < ,05$) wurde behauptet, dass es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen gab.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Charakteristika des Patientenkollektivs

3.1.1. Demographische Daten

Das Gesamtkollektiv umfasste 205 Patienten, davon 100 Frauen (49 %) und 105 Männer (51 %). Alle Patienten wurden mit jeweils einer Indikation zugewiesen und wurden jeweils einer Kipptischuntersuchung unterzogen, allerdings war es möglich, dass sie mehrere Beschwerden, Komorbiditäten und EKG-Auffälligkeiten gleichzeitig aufwiesen und die Einnahme mehrerer Medikamente in der Anamnese angaben.

Vom Kardiologen wurden 131 Patienten zugewiesen, 34 vom Neurologen, 9 von anderen Ärzten, bei 31 Patienten war der Zuweiser unbekannt.

Das mediane Alter aller Patienten betrug 52 Jahre (15-85 Jahre; Interquartilsabstand: 31). Patienten mit Indikation OH waren im Durchschnitt 58 Jahre alt (15-82 Jahre; Interquartilsabstand: 35). Das mediane Alter der Patienten mit Reflexsynkope als Indikation lag bei 48 Jahren (16-78 Jahre; Interquartilsabstand: 24) und der Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie bei 52,5 Jahren (20-85 Jahre; Interquartilsabstand: 34) (s. Tabelle 7, Abb. 7).

Patienten mit der Indikation OH waren älter als Patienten mit der Indikation Reflexsynkope ($p = ,019$ mit mittlerer Effektstärke von $,191$). Beim Vergleich von Patienten aus den anderen Indikationsgruppen konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Übersicht über Alter, Geschlecht und Indikation der eingeschlossenen Patienten.

* $p < ,05$ versus Reflex-

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Demographische Daten	Gesamt (%)	OH (%) (gesamt)	Reflex- (%) (gesamt)	Unklar (%) (gesamt)
nPatienten	205 (100)	53 (26)	98 (48)	54 (26)
nMänner	105 (51)	32 (16)	46 (22)	27 (13)
nFrauen	100 (49)	21 (10)	52 (25)	27 (13)
Medianalter, Jahre	52	58*	48	52,5

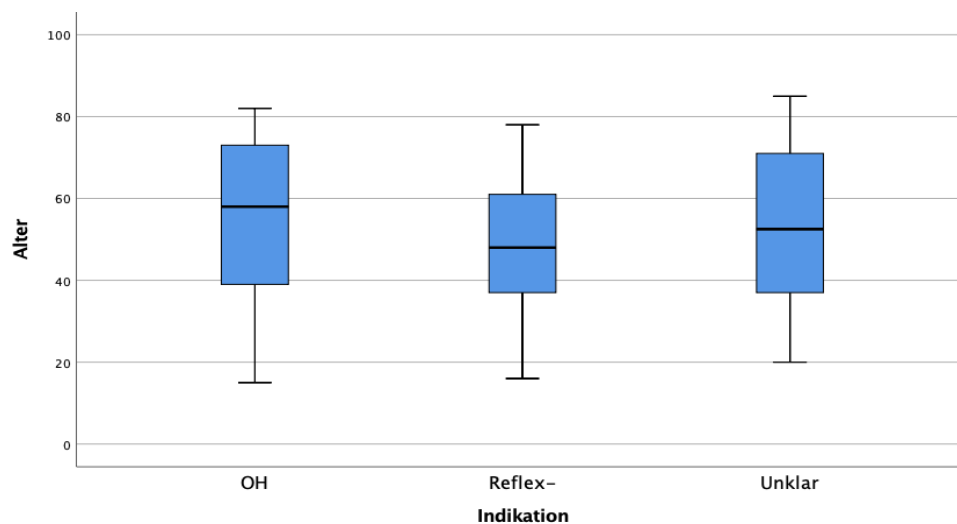


Abb. 7: Übersicht über das mediane Alter im gesamten Patientenkollektiv (n=205), das in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen hat, in Abhängigkeit von Indikation (orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese).

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

3.1.2 Zuweiser

Mit der Indikation OH wurden 33 Patienten (62 %) vom Kardiologen zugewiesen, 12 Patienten (23 %) vom Neurologen und 8 Patienten (15 %) von anderen bzw. unbekannten Zuweisern. Von den Patienten mit Indikation Reflexsynkope waren 61 (62 %) mit einer Zuweisung des Kardiologen, 19 (19 %) vom Neurologen und 18 (18 %) von anderen bzw. unbekannten Zuweisern. Von den Patienten mit Synkopen unklarer Genese wurden 37 (69 %) vom Kardiologen zugewiesen, 3 (5,6 %) vom Neurologen und 14 (26 %) von anderen bzw. unbekannten Zuweisern.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Zuweisern und Indikationen für die KTU gesehen werden ($p = ,108$).

3.1.3 Indikationen

Hinsichtlich der Indikationen lässt sich erkennen, dass insgesamt in den Jahren 2014 bis 2018 in der Stichprobe 26 % (53 von 205 Patienten) die Indikation OH, 48 % (98 von 205 Patienten) die Indikation Reflexsynkope und 26 % (54 von 205 Patienten) Synkopen unklarer Genese hatten. Die am häufigsten im erfassten Zeitraum vorkommende Indikation war Reflexsynkope, allerdings war der Unterschied zwischen den Indikationen nicht signifikant (s. Abb. 8).

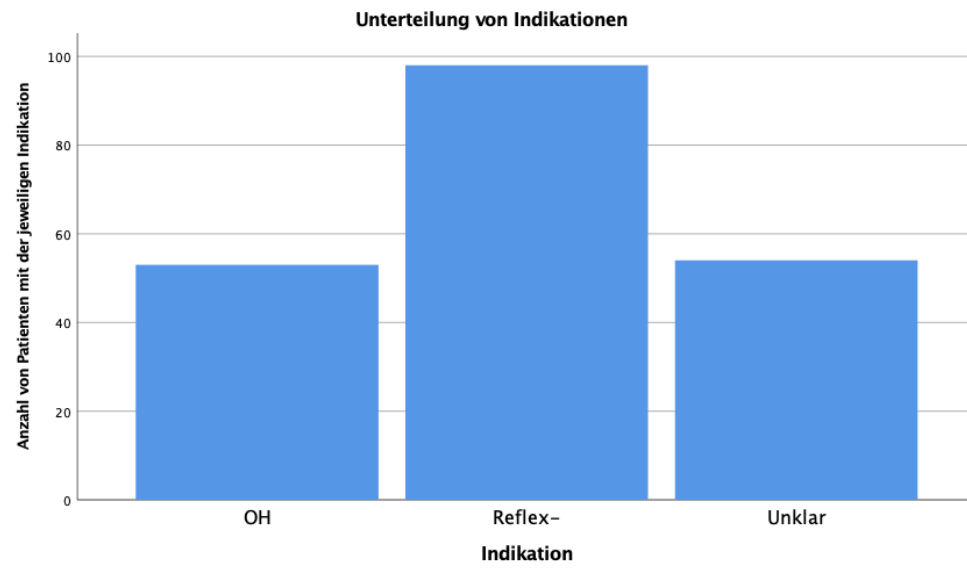


Abb. 8: Unterteilung von Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese im gesamten Patientenkollektiv (n=205), das in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen hat.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

3.1.3.1. Unterteilung von Indikationen nach Jahren

Im Jahr 2014 hatten 22 % (46 von 205 Patienten) eine Kipptischuntersuchung. Im Jahr 2015 waren es 22 % (44 von 205 Patienten), im Jahr 2016 18 % (37 von 205 Patienten) und im Jahr 2017 18 % (36 von 205 Patienten). Abschließend hatten im Jahr 2018 21 % (42 von 205 Patienten) eine Kipptischuntersuchung.

Im Jahr 2014 hatten 46 % (21 von 46 Patienten) die Indikation Reflexsynkope, 33 % (15 von 46 Patienten) die Indikation Synkopen unklarer Genese und 22 % (10 von 46 Patienten) die Indikation (s. Abb. 9).

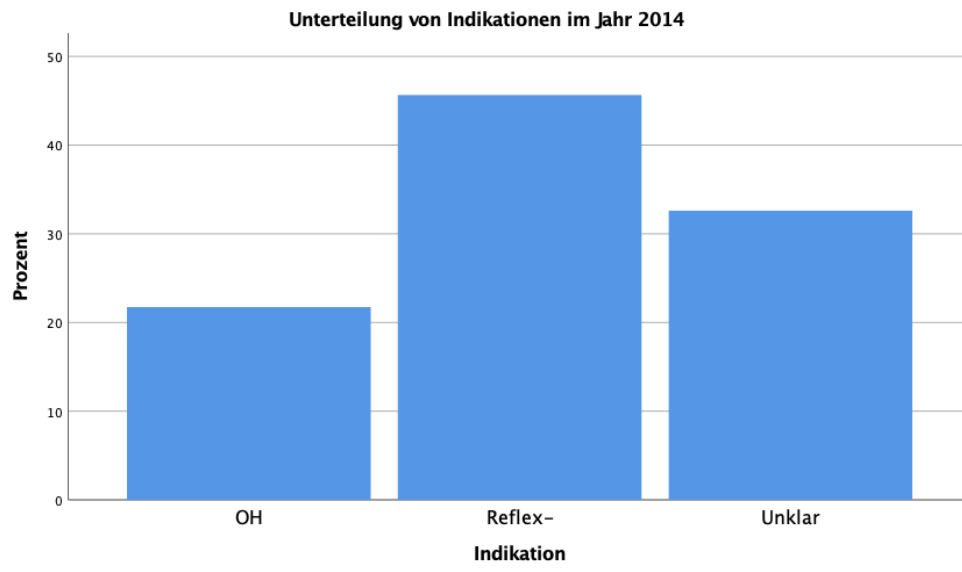


Abb. 9: Unterteilung von Indikationen OH, Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese (in %) bei den Patienten (n=46), die in 2014 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Im Jahr 2015 hatten 43 % Patienten (19 von 44 Patienten) Indikation Reflexsynkope, 41 % Patienten (18 von 44 Patienten) Synkopen unklarer Genese und 16 % (7 von 44 Patienten) Indikation OH (s. Abb. 10).

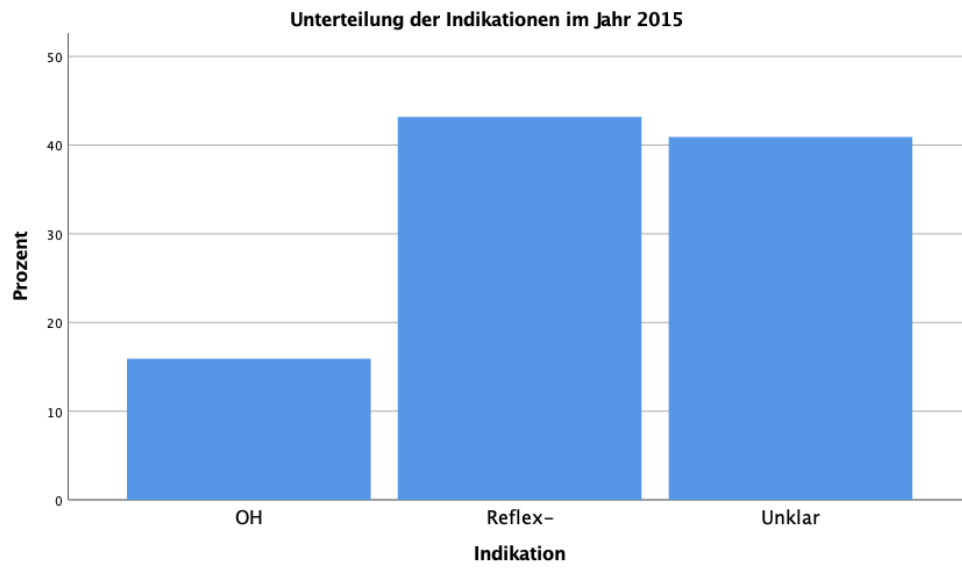


Abb. 10: Unterteilung von Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese (in %) bei den Patienten (n=44), die in 2015 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Im Jahr 2016 kamen die Indikation Reflexsynkope bei 57 % (21 von 37 Patienten), die Indikationen Synkopen unklarer Genese und OH bei 32 % (jeweils 8 von 37 Patienten) vor (s. Abb. 11).

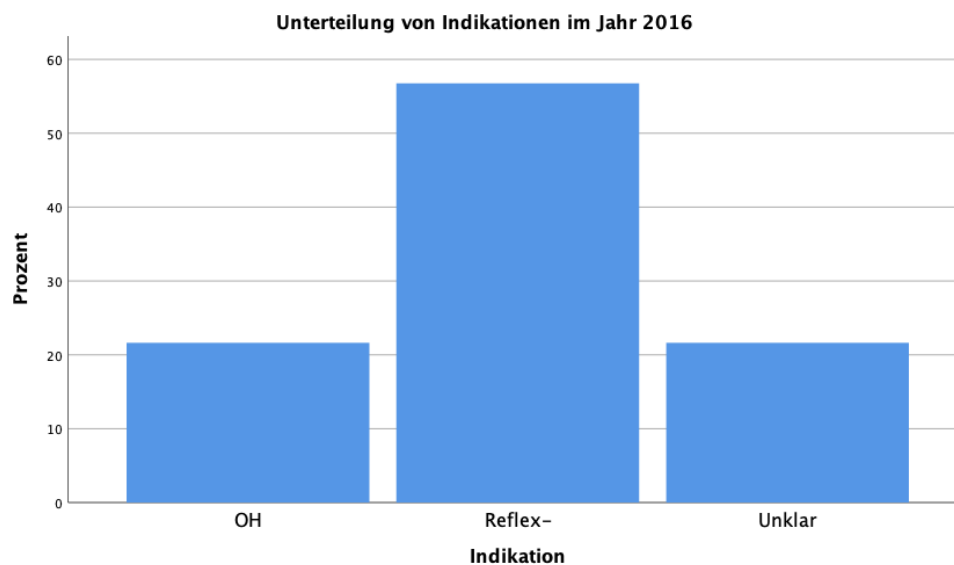


Abb. 11: Unterteilung von Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese (in %) bei den Patienten (n=37), die in 2016 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Im darauffolgenden Jahr hatten 50 % (18 von 36 Patienten) die Indikation Reflexsynkope, 31 % (11 von 36 Patienten) die Indikation OH und 19 % (7 von 36 Patienten) die Indikation Synkopen unklarer Genese (s. Abb. 12).

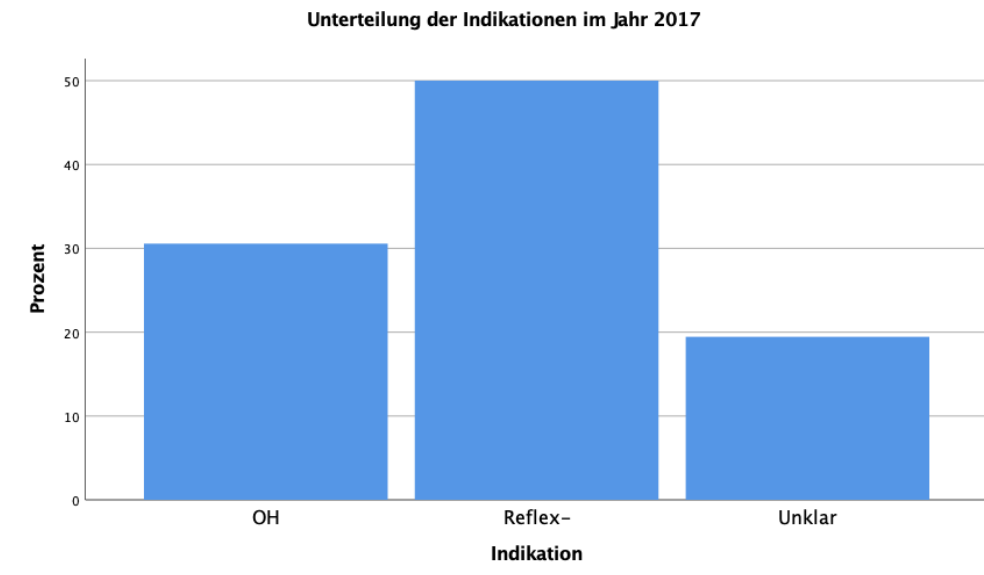


Abb. 12: Unterteilung von Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese (in %) bei den Patienten (n=36), die in 2017 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Im zuletzt erfassten Jahr 2018 kamen die Indikation Reflexsynkope bei 45 % (19 von 42 Patienten), die Indikation OH bei 41 % (17 von 42 Patienten) und die Indikation Synkopen unklarer Genese bei 14 % (6 von 42 Patienten) vor (s. Abb. 13).

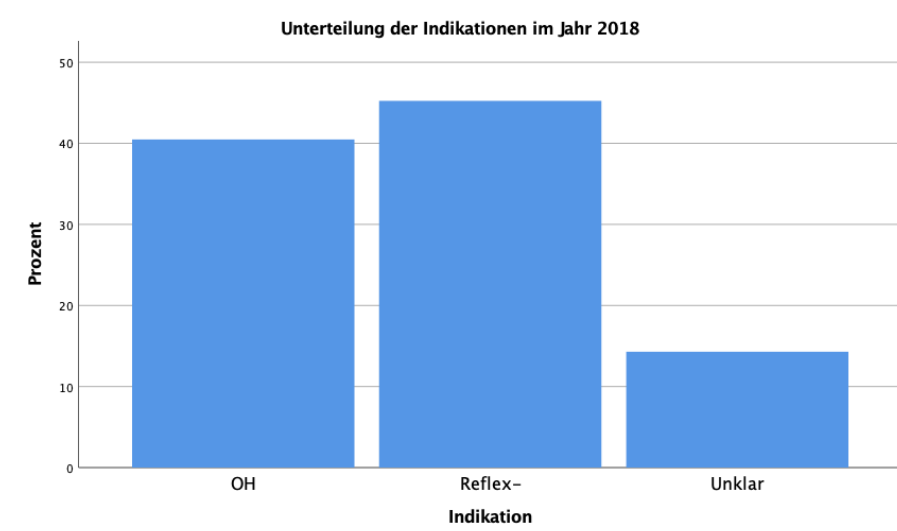


Abb. 13: Unterteilung von Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese (in %) bei den Patienten (n=42), die in 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

3.1.3.2. Häufigkeit der Indikationen von 2014 bis 2018

Die Voraussetzungen für die Durchführung des Chi²-Tests waren allesamt erfüllt, sodass keinerlei Korrekturen notwendig waren.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Häufigkeit der Indikationen OH und Reflexsynkope unabhängig von den Jahren waren, in denen sie erfasst wurden. Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen der Art dieser Indikationen und den untersuchten Jahren nachgewiesen werden (Chi²(8) = 8,122, p = ,087 für OH und Chi²(8) = 1,831, p = ,767 für Reflexsynkope).

Die Alternativhypothese musste somit für die Indikationen OH und Reflexsynkope verworfen werden.

Bei den Synkopen unklarer Ätiologie konnte man einen Zusammenhang zwischen der Indikation und den Jahren, in denen die KTU durchgeführt wurde, feststellen (Chi²(8) = 10,197, p = ,037, schwache Effektstärke von ,22).

Die Alternativhypothese wurde damit angenommen.

In der Abbildung 14 wird der gesamte Wandel in der Häufigkeit der Indikationen im Zeitraum von 2014 bis 2018 dargestellt.

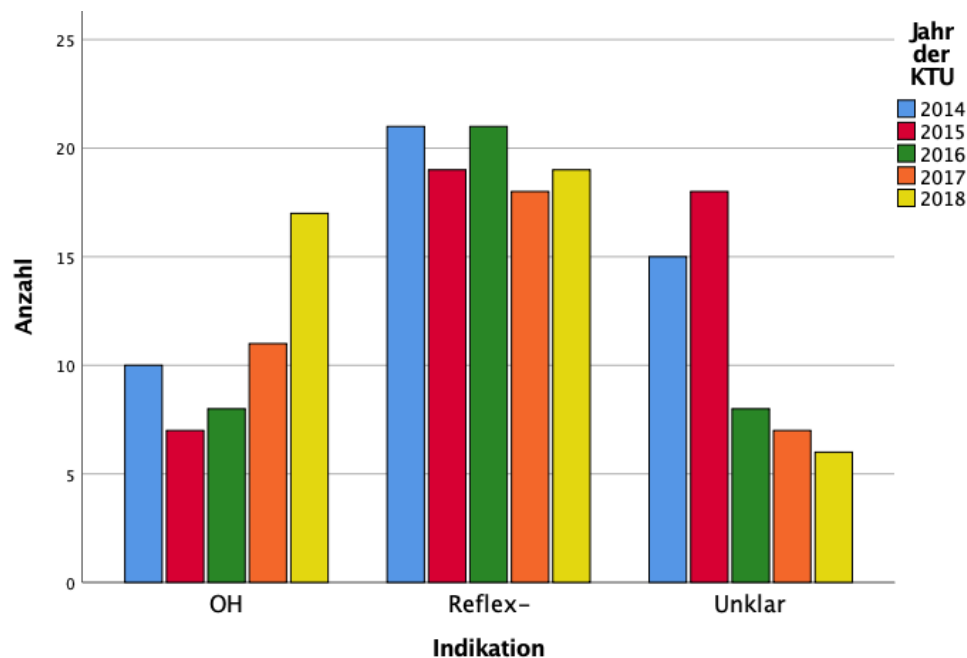


Abb. 14: Wandel in der Häufigkeit der Indikationen orthostatische Hypotonie (OH), Reflexsynkope und Synkope unklarer Genese für die Kipptischuntersuchung (KTU), die an der Klinik Landstraße in Wien von 2014 bis 2018 durchgeführt wurde.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

3.1.4. Komorbiditäten

Insgesamt wiesen 112 (55 %) Patienten verschiedene Komorbiditäten auf, davon 49 (24 %) – Multikomorbiditäten (≥ 2 Komorbiditäten gleichzeitig). Die Indikationen dieser 112 Patienten umfassten 40 mit OH als Indikation, 36 mit Reflexsynkope als Indikation und 36 mit Synkopen unklarer Ätiologie. Die Unterteilung der Komorbiditäten, je nach Indikationsgruppe, kann man der Tabelle 8 entnehmen.

Patienten mit Indikation OH wiesen mit 76 % am häufigsten verschiedene Komorbiditäten auf (40 Patienten) (allerdings ohne statistische Signifikanz), gefolgt von Patienten mit Synkopen unklarer Genese mit 67 % (36 Patienten). Von Patienten mit Indikation Reflexsynkope fanden sich Komorbiditäten bei 37 % (36 Patienten).

Viele Komorbiditäten kamen bei den Patienten mit Indikation OH häufiger als bei den Patienten mit Verdacht auf Reflexsynkope vor, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = ,0$ mit mittlerer Effektstärke von ,332), KHK ($p = ,036$ mit schwacher Effektstärke von ,195), Hypertonie ($p = ,01$ mit schwacher Effektstärke von ,287), Diabetes Mellitus ($p = ,0$ mit mittlerer Effektstärke von ,333) und Synucleinopathien ($p = ,042$ mit schwacher Effektstärke von ,194). Diabetes Mellitus hatten Patienten mit Indikation OH häufiger als Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie ($p = ,007$ mit schwacher Effektstärke von ,266). Außerdem waren einige Komorbiditäten häufiger bei Patienten mit Indikation Synkope unklarer Ätiologie im Vergleich zu Patienten mit Indikation Reflexsynkope, darunter kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = ,001$ mit schwacher Effektstärke von ,271), KHK ($p = ,011$ mit schwacher Effektstärke von ,215) und Arrhythmien ($p = ,032$ mit schwacher Effektstärke von ,185).

Tabelle 8: Übersicht über von Patienten (n=205) Komorbiditäten insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

* $p < ,05$ versus Reflex-

*a: $p < ,05$ versus Reflex- und Unklar

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

KHK: koronare Herzkrankheit

DM: Diabetes Mellitus

COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung

PNP: Polyneuropathie

Komorbiditäten	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% unklar (n)
insgesamt	55 (112)	76 (40)	37 (36)	67 (36)
Kardiovaskuläre Erkrankungen:	42 (87)	60 (32) *	27 (26)	54 (29) *
- KHK	12 (24)	17 (9) *	5,1 (5)	19 (10) *
- Arrhythmien	16 (33)	19 (10)	10 (10)	24 (13) *
- Hypertonie	29 (59)	45 (24) *	18 (18)	32 (17)
DM	9,3 (19)	25 (13) *a	3,1 (3)	5,6 (3)
COPD	3,4 (7)	3,8 (2)	2 (2)	5,6 (3)
Depression	17 (35)	26 (14)	14 (14)	13 (7)
Synucleinopathien	2 (4)	5,7 (3) *	-	1,9 (1)
PNP	2 (4)	5,7 (3)	1 (1)	-

3.1.5. Medikamente

Zu der Zeit der KTU haben 104 Patienten (51 %) Medikamente eingenommen, 13 davon (6 %) Polypharmaka. Darunter befanden sich 39 Patienten mit Indikation OH, 36 Patienten mit Indikation Reflexsynkope und 29 Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die medikamentöse Therapie dieser Patienten.

Von allen Patienten wurden 23 % mit antithrombotischen Medikamenten behandelt (47 Patienten), 20 % nahmen ACE-Hemmer/ARB ein (41 Patienten), 16 % beta-Blocker (33

Patienten), 16 % Antidepressiva (32 Patienten), 15 % Statine (30 Patienten), 8,8 % Antipsychotica/Anxiolytica (18 Patienten), 8,3 % Glukose-senkende Medikamente (17 Patienten). Andere Herzmedikamente, Diuretika und Ca-Kanal-Blocker wurden von jeweils 5,4 % eingenommen (11 Patienten), 2,4 % nahmen Antiepileptika (5 Patienten) und 2 % Anti-Parkinson-Medikamente (4 Patienten) ein.

Patienten mit der Indikation OH nahmen häufiger mehrere Medikamente als Patienten mit der Indikation Reflexsynkope ein: Glukose-senkende Medikamente ($p = ,001$ mit schwacher Effektstärke von ,288), antithrombotische Mittel ($p = ,0$ mit mittlerer Effektstärke von ,334), Diuretika ($p = ,004$ mit schwacher Effektstärke von ,251), beta-Blocker ($p = ,009$ mit schwacher Effektstärke von ,223), Statine ($p = ,004$ mit schwacher Effektstärke von ,247), Antiepileptika ($p = ,042$ mit schwacher Effektstärke von ,194), anti-Parkinson Mittel ($p = ,042$ mit schwacher Effektstärke von ,194) und Antidepressiva ($p = ,022$ mit schwacher Effektstärke von ,195). Außerdem nahmen mehr Patienten mit der Indikation OH anti-thrombotische Mittel und Diuretika ein als Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie ($p = ,001$ mit mittlerer Effektstärke von ,318 und $p = ,016$ mit schwacher Effektstärke von ,239). Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie hatten im Vergleich zu den Patienten mit Reflexsynkope als Indikation häufiger beta-Blocker in ihrer Medikationsanamnese ($p = ,002$ mit schwacher Effektstärke von ,261).

Tabelle 9: Übersicht über medikamentöse Therapie von Patienten (n=205) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

* $p < ,05$ versus Reflex-

*a: $p < ,05$ versus Reflex- und Unklar

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker

Medikamente	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% Unklar (n)
Insgesamt	51 (104)	74 (39)	37 (36)	54 (29)
Glukose-senkende	8,3 (17)	23 (12) *	4,1 (4)	1,9 (1)
Antithrombotische Mittel	23 (47)	42 (22) *a	12 (12)	24 (13)
Weitere Herzmedikamente	5,4 (11)	9,4 (5)	4,1 (4)	3,7 (2)
Diuretika	5,4 (11)	15 (8) *a	2 (2)	1,9 (1)
Beta-Blocker	16 (33)	23 (12) *	7,1 (7)	26 (14) *
Ca-Kanal-Blocker	5,4 (11)	5,7 (3)	5,1 (5)	5,6 (3)
ACE-Hemmer/ARB	20 (41)	28 (15)	14 (14)	22 (12)
Statine	15 (30)	26 (14) *	8,2 (8)	15 (8)
Antiepileptica	2,4 (5)	5,7 (3) *	-	3,7 (2)
Anti-Parkinson	2 (4)	5,7 (3) *	-	1,9 (1)
Antipsychotica/Anxiolytica	8,8 (18)	15 (8)	7,1 (7)	5,6 (3)
Antidepressiva	16 (32)	26 (14) *	11 (11)	13 (7)

3.1.6. EKG-Abnormitäten

Insgesamt wurden EKG-Abnormitäten bei 73 Patienten (36 %) nachgewiesen. Davon hatten 28 Patienten Reflexsynkope als Indikation, 25 Patienten OH als Indikation und 20 Patienten Synkopen unklarer Ätiologie als Indikation.

Eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens bestimmter EKG-Abnormitäten in allen Indikationsgruppen kann man der Tabelle 10 entnehmen.

Es konnten kaum Unterschiede zwischen den drei Indikationsgruppen in EKG-Abnormitäten festgestellt werden. Patienten mit Indikation OH und Synkopen unklarer Genese hatten häufiger ST-Strecken- Abnormitäten als Patienten mit Indikation Reflexsynkope ($p = ,008$ mit schwacher Effektstärke von ,234 und $p = ,008$ mit schwacher Effektstärke von ,230).

Tabelle 10: Übersicht über EKG-Befunde von Patienten (n=205) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

LSB: Linksschenkelblock

RSB: Rechtsschenkelblock

AV1: AV-Block I.Grades

AV2/3: AV-Block II./III.Grades

VES/SVES: ventrikuläre Extrasystolen / supraventrikuläre Extrasystolen

**p < ,05 versus Reflex-*

EKG	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% unklar (n)
Alle EKG- Abnormitäten	36 (73)	47 (25)	29 (28)	37 (20)
Verzögerte R- Progression	2,9 (6)	3,8 (2)	3,1 (3)	1,9 (1)
QT-Zeit-Verlängerung	8,8 (18)	13 (7)	9,2 (9)	3,7 (2)
Tachykardie	2,4 (5)	3,8 (2)	2 (2)	1,9 (1)
Bradykardie	5,4 (11)	3,8 (2)	6,1 (6)	5,6 (3)
T-Wellen- Abnormität	2,9 (6)	1,9 (1)	4,1 (4)	1,9 (1)
ST-Strecken- Abnormität	6,3 (13)	11 (6) *	1 (1)	11 (6) *
LSB	3,4 (7)	5,7 (3)	1 (1)	5,6 (3)
RSB	7,3 (15)	7,5 (4)	5,1 (5)	11 (6)
AV1	5,9 (12)	7,5 (4)	5,1 (5)	5,6 (3)
AV2/3	-	-	-	-
VES/ SVES	2,4 (5)	7,5 (4)	1 (1)	-
Brugada-Syndrom	0,5 (1)	1,9 (1)	-	-
Pathologische U-Welle	0,5 (1)	1,9 (1)	-	-

3.1.7. Prodromi

Insgesamt verspürten 139 Patienten (68 %) Prodromi vor den Synkopen: 33 Patienten mit der Indikation OH, 69 Patienten mit der Indikation Reflexsynkope und 37 Patienten mit Synkopen unklarer Genese.

In der Tabelle 11 sieht man die Häufigkeiten des Vorkommens von Prodromi je nach Indikationsgruppe.

Häufiger kamen Übelkeit und Erbrechen als auch Hitzegefühl bei Patienten mit der Indikation Reflexsynkope im Vergleich zu den Patienten mit Indikation OH vor ($p = ,001$ mit schwacher Effektstärke von ,281 und $p = ,004$ mit schwacher Effektstärke von ,228). Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie hatten häufiger Palpitationen im Vergleich zu den Patienten mit Indikation OH ($p = ,0024$ mit schwacher Effektstärke von ,194). Zwischen den Patientengruppen mit Indikation Reflexsynkope und mit Synkopen unklarer Ätiologie wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit der Prodromi gefunden.

Tabelle 11: Übersicht über Prodromi von Patienten (n=205) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

**p < ,05 versus OH*

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

AP: Angina Pectoris

Prodromi	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% Unklar (n)
Insgesamt	68 (139)	62 (33)	70 (69)	69 (37)
Schwitzen	17 (34)	9,4 (5)	19 (19)	19 (10)
Hitzegefühl	11 (23)	1,9 (1)	17 (17) *	9,3 (5)
Schwindel	38 (77)	47 (25)	35 (34)	33 (18)
Übelkeit/Erbrechen	23 (47)	7,5 (4)	33 (32) *	20 (11)
Palpitationen	5,9 (12)	7,5 (4)	2 (2)	11 (6) *
Atemnot	5,4 (11)	1,9 (1)	8,2 (8)	3,7 (2)
AP	2,9 (6)	1,9 (1)	3,1 (3)	3,7 (2)

3.2. Ergebnisse der Kipptischuntersuchung

3.2.1. Befunde und Diagnose

Insgesamt wurde der Befund der KTU bei 125 Patienten (61 %) als positiv ausgewertet. Davon bei 35 Patienten mit Indikation OH, bei 61 Patienten mit Indikation Reflexsynkope und bei 29 Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie. Bei 26 Patienten kam es im Rahmen einer KTU zu mehreren pathologischen Befunden, und zwar POTS+Reflex-, Reflex-+OH, POTS+OH+Reflex.

Negativ war der Befund bei 80 Patienten (39 %). Davon hatten 18 Patienten Indikation OH, 37 Patienten Indikation Reflexsynkope und 25 Patienten Indikation Synkopen unklarer Ätiologie.

POTS wurde nach der KTU insgesamt bei 16 % (32 Patienten) diagnostiziert. Es waren 23 % aller Patienten mit Indikation OH (12 Patienten), 14 % der Patienten mit Indikation

Reflexsynkope (14 Patienten) und 11 % der Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie (6 Patienten).

Die Diagnose Reflexsynkope wurde nach der KTU an 27 % (55 Patienten) gestellt. Darunter befanden sich 23 % der Patienten mit Indikation OH (12 Patienten), 32 % der Patienten mit Indikation Reflexsynkope (31 Patienten) und 22 % der Patienten mit Synkope unklarer Ätiologie (12 Patienten). Die Aufteilung nach VASIS-Klassifikation ist in der Tabelle 12 dargestellt.

Die Diagnose OH wurde bei 32 % gestellt (65 Patienten). Diese Diagnose haben 38 % von allen Patienten mit Indikation OH bekommen (20 Patienten), 28 % von den Patienten mit Indikation Reflexsynkope (27 Patienten) und 33 % aller Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie (18 Patienten). Eine Unterteilung sieht man in der Tabelle 12.

Es konnte keine Unterschiede zwischen den drei Indikationsgruppen sowohl in der Anzahl von positiven KTU-Befunden als auch in den gestellten Diagnosen gefunden werden.

Tabelle 12: Übersicht über die durch die Kipptischuntersuchung (KTU) gestellten Diagnosen von Patienten (n=205) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

OH: orthostatische HypotonieReflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

POTS: Posturales orthostatisches Syndrom VASIS: Vasovagal Syncope International Study

Befund/Diagnose	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% unklar (n)
Negativer Befund	39 (80)	34 (18)	38 (37)	46 (25)
Positiver Befund	61 (125)	66 (35)	62 (61)	54 (29)
POTS	16 (32)	23 (12)	14 (14)	11 (6)
Reflexsynkope	27 (55)	23 (12)	32 (31)	22 (12)
VASIS 1	6,8 (14)	1,9 (1)	11 (11)	3,7 (2)
VASIS 2a	1,5 (3)	1,9 (1)	1 (1)	1,9 (1)
VASIS 2b	1 (2)	-	1 (1)	1,9 (1)
VASIS 3	18 (36)	19 (10)	18 (18)	15 (8)
OH	32 (65)	38 (20)	28 (27)	33 (18)
Asympatiktone OH	18 (36)	23 (12)	14 (14)	19 (10)
Sympatiktone OH	14 (29)	15 (8)	13 (13)	15 (8)

3.2.1.1. Unterteilung von Befunden nach Jahren

Im Jahr 2014 hatten 59 % (27 von 46 Patienten) eine positive KTU. Im Jahr 2015 war der Befund positiv bei 48 % (21 von 44 Patienten), im Jahr 2016 bei 54 % (20 von 37 Patienten), im Jahr 2017 bei 67 % (24 von 36 Patienten) und im Jahr 2018 bei 79 % (33 von 42 Patienten).

Es lag somit ein Zusammenhang zwischen den Befunden und den untersuchten Jahren vor ($p = ,039$ mit schwacher Effektstärke von $,221$). Die Abbildung 15 zeigt den Wandel in der Häufigkeit von positiven und negativen Befunden der KTU zwischen den Jahren 2014-2018.

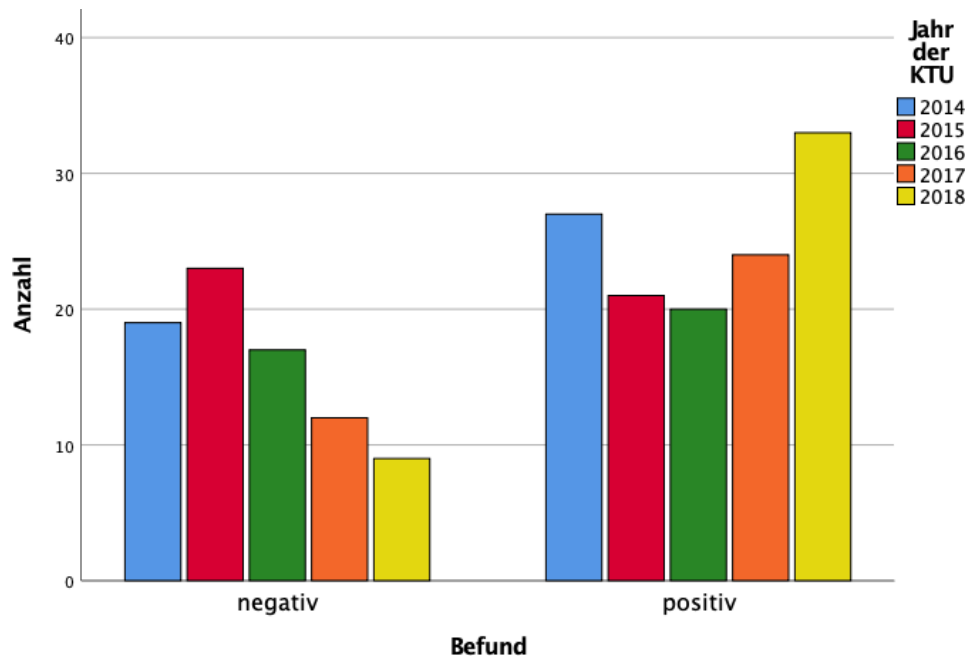


Abb. 15: Wandel in der Häufigkeit von positiven und negativen Befunden der Kipptischuntersuchung (KTU), die zwischen den Jahren 2014-2018 bei 205 Patienten an der Klinik Landstraße in Wien durchgeführt wurde.

3.2.2. Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen

3.2.2.1. Patienten mit negativem Befund

Der Ruheblutdruck im Liegen betrug bei den Patienten mit negativem Befund im Mittel 122/79 mmHg ($\pm 18/13$), die Herzfrequenz lag dabei bei 66/min (± 9). Unmittelbar nach dem Aufkippen wurde im Durchschnitt ein minimaler Abfall des Blutdrucks (systolisch) auf 117/79 mmHg ($\pm 21/17$) und ein Herzfrequenzanstieg auf 76/min (± 14) dokumentiert. Während der folgenden 30 min in Stehphase kam es zu einem leichten Anstieg des durchschnittlichen Blutdrucks auf 125/85 mmHg ($\pm 17/13$), die mittlere Herzfrequenz blieb mit 77/min (± 12) nahezu unverändert. Nach dem Zurückkippen des Patienten wurden durchschnittliche Blutdruckwerte von 129/80 mmHg ($\pm 18/15$) mit Herzfrequenzwerten von 68/min (± 10) gemessen (s. Abb. 16).

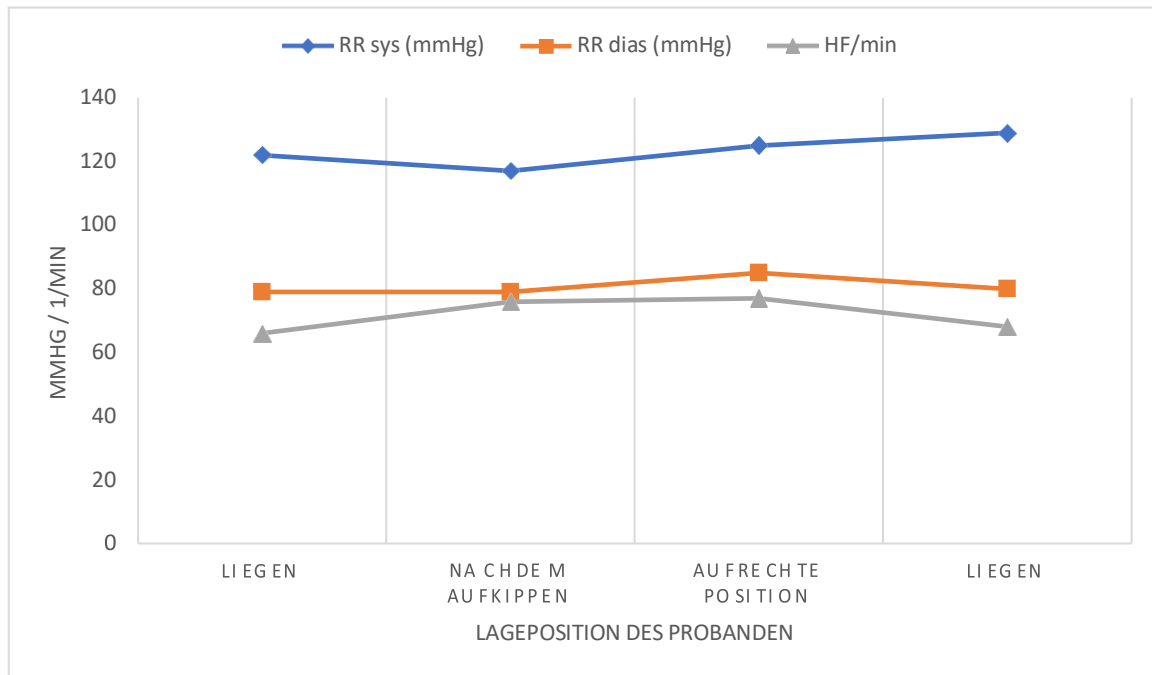


Abb. 16: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=80) mit negativem Kipptischuntersuchung (KTU)-Befund (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.2. Patienten mit der Diagnose posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS)

Der mittlere Ausgangsblutdruck betrug 116/74 mmHg ($\pm 19/16$) und die mittlere Ausgangsfrequenz lag bei 72/min (± 15). Nach dem Aufkippen gab es im Durchschnitt einen deutlichen HF-Anstieg auf 109/min (± 16) und einen RR-Abfall auf 101/72 mmHg ($\pm 31/22$). Die HF während der gesamten Stehphase lag im Mittel bei 101/min (± 17) und der Blutdruck bei 113/79 mmHg (± 18). Nach Rücklagerung gab es einen sofortigen HF-Abfall auf 75/min (± 17) und einen minimalen Blutdruckanstieg auf 124/75 mmHg ($\pm 18/14$) (s. Abb. 17).

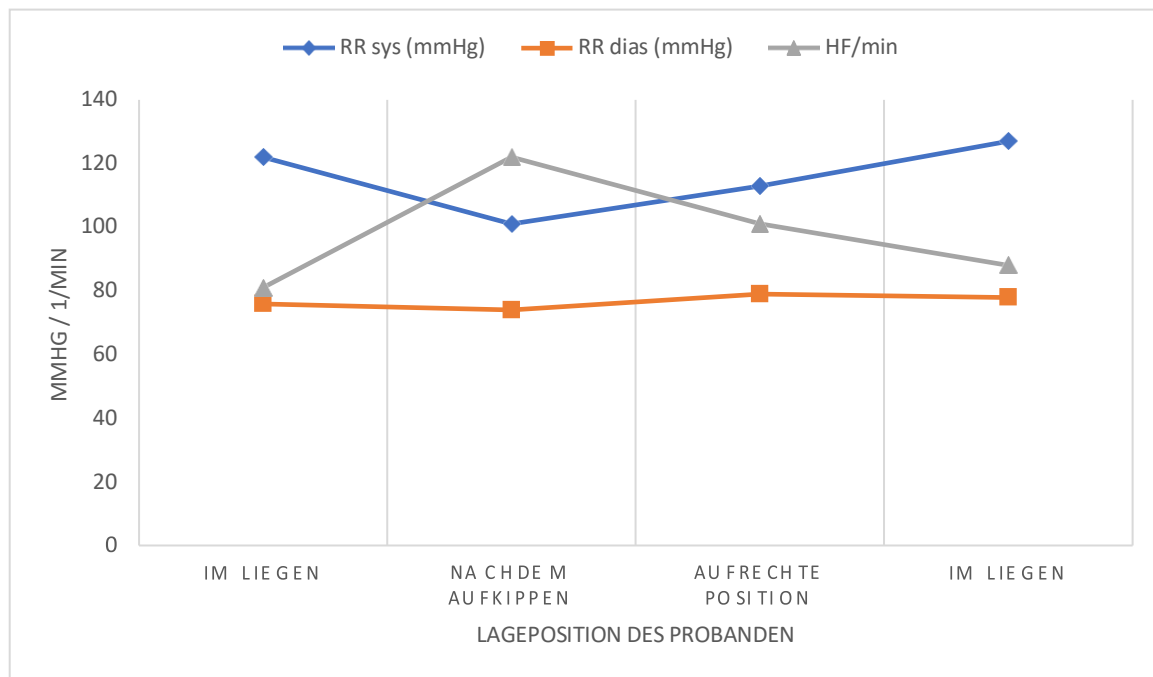


Abb. 17: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=32) mit Diagnose posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS) (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.3. Patienten mit der Diagnose asympathikotone orthostatische Hypotonie (OH)

Im Liegen zeigten sich die durchschnittlichen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte bei den Patienten im Normbereich und betrugen dabei 129/78 mmHg ($\pm 21/15$) und 64/min (± 14). Nach dem Aufrichten wurde im Durchschnitt ein deutlicher Abfall des Blutdrucks auf 93/65 mmHg ($\pm 18/16$) gemessen, die mittlere Herzfrequenz blieb dabei mit 69/min (± 16) nahezu konstant. Im Laufe der gesamten Stehphase hat sich der mittlere Blutdruck bei den Patienten wiederum normalisiert und betrug dabei 122/77 mmHg ($\pm 17/11$), die mittlere Herzfrequenz stieg leicht auf 73/min (± 16) an. Unmittelbar nach dem Zurückkippen waren der mittlere Blutdruck 134/80 mmHg ($\pm 24/17$) und die mittlere Herzfrequenz 65/min (± 17) (s. Abb. 18).

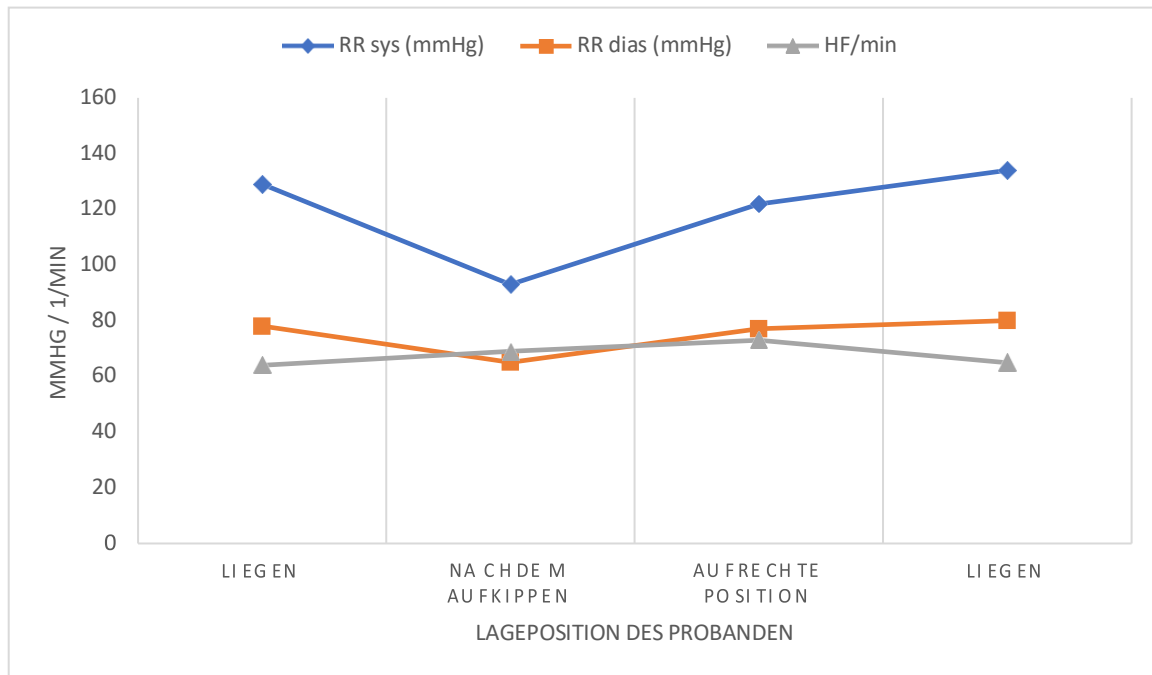


Abb. 18: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=36) mit Diagnose asympathikotone orthostatische Hypotonie (OH) (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.4. Diagnose sympathikotone orthostatische Hypotonie (OH)

Der mittlere Blutdruck in Ruhe lag bei 119/76mmHg ($\pm 20/16$) und die mittlere Herzfrequenz bei 70/min (± 15). Unmittelbar nach dem Aufkippen sank der mittlere Blutdruck auf 83/65mmHg ($\pm 24/21$), die mittlere Herzfrequenz stieg dabei auf 95/min (± 19) an. Gleich danach stieg der Blutdruck wieder an und blieb während der gesamten Stehphase im Mittel bei 115/80mmHg ($\pm 24/19$), die mittlere Herzfrequenz lag bei 87/min (± 16). Nach dem Zurückbringen des Patienten in die liegende Position gab es einen Anstieg des mittleren Blutdrucks auf 133/83mmHg ($\pm 24/17$) und einen Abfall der mittleren HF auf 75/min (± 17) (s. Abb. 19).

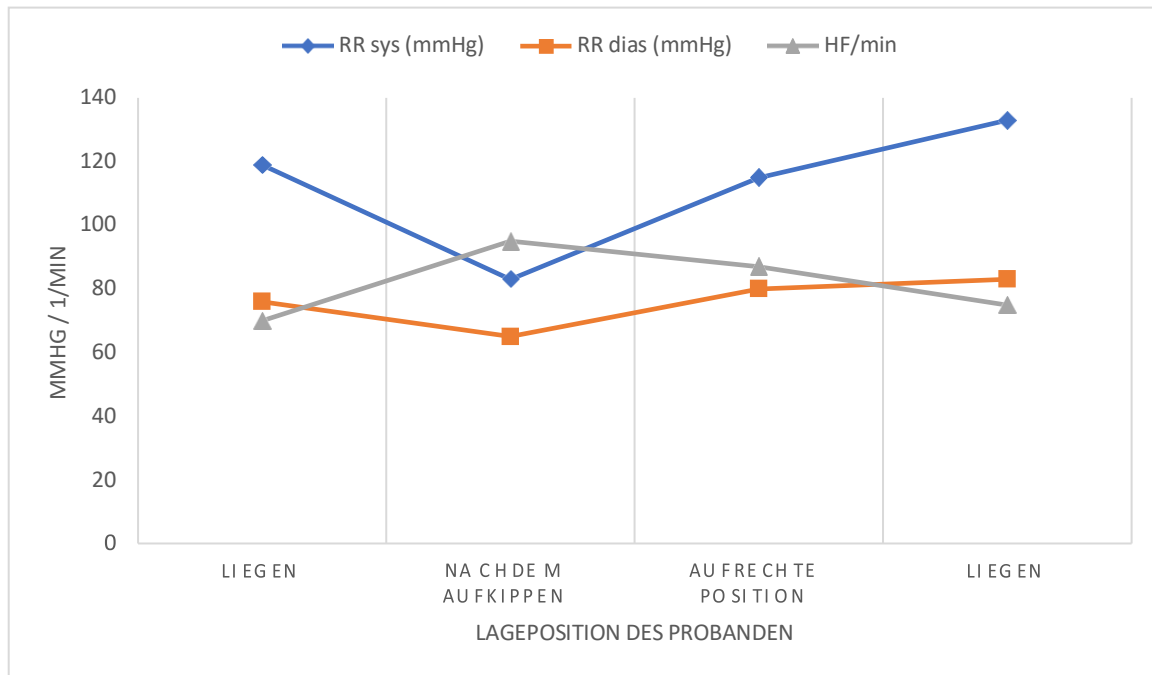


Abb. 19: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=29) mit Diagnose sympathikotone orthostatische Hypotonie (OH) (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.5. Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 1

Der Ruheblutdruck im Liegen betrug im Durchschnitt 115/72mmHg ($\pm 16/12$) und die mittlere HF lag bei 64/min (± 11). Nach dem Aufkippen blieb der mittlere Blutdruck mit 111/75mmHg ($\pm 21/16$) relativ unverändert und die mittlere HF stieg auf 80/min (± 19) an. Vor der (Prä)synkope hatten Patienten im Durchschnitt einen maximalen RR-Abfall auf 50/22mmHg ($\pm 16/10$) und maximalen HF-Abfall auf 36/min (± 12). Zwei min nach dem Aufkippen stabilisierte sich der Blutdruck nahezu komplett und betrug im Durchschnitt 116/70mmHg ($\pm 25/16$), die mittlere Herzfrequenz lag bei 57/min (± 9) und erreichte damit auch fast den Ausgangswert (s. Abb. 20).

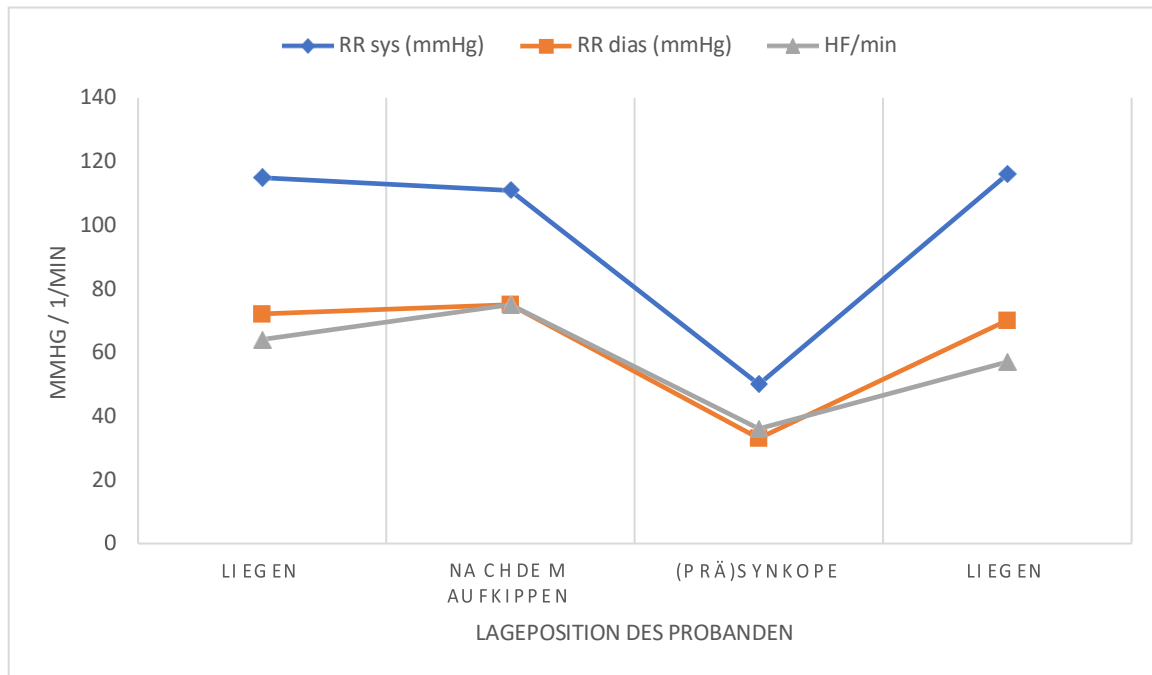


Abb. 20: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=14) mit Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 1 (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.6. Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 2a

Der mittlere Ruheblutdruck betrug bei den Patienten 110/74mmHg ($\pm 12/6$) und die mittlere Ruhefrequenz 68/min (± 9). Unmittelbar nach dem Aufkippen fiel der mittlere Blutdruck minimal auf 102/77mmHg ($\pm 15/14$) und die mittlere HF stieg auf 81/min (± 7) an. Kurz vor der (Prä)synkope hatte der mittlere Blutdruck seinen minimalen Wert von 62/47mmHg ($\pm 29/19$), und die mittlere HF ihren minimalen Wert von 39/min (± 16). Kurz nach dem Zurückkippen lag der mittlere Blutdruck bei 119/79mmHg ($\pm 3/5$) und die mittlere Herzfrequenz bei 69/min (± 7) (s. Abb. 21).

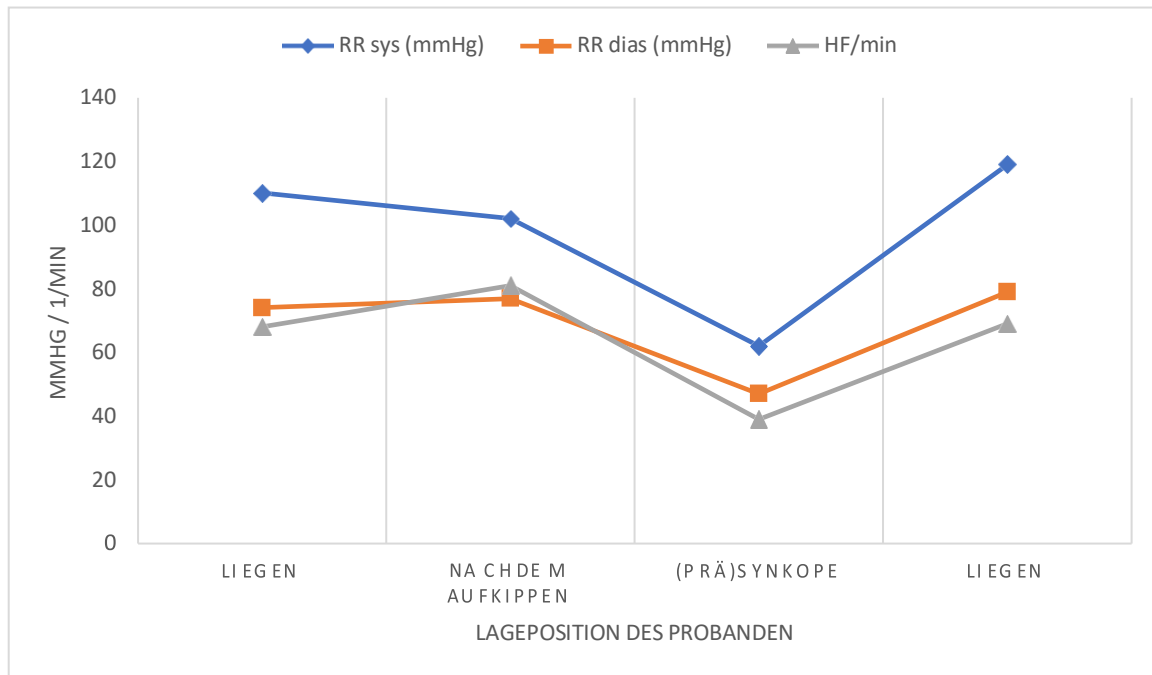


Abb. 21: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=3) mit Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 2a (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.7. Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 2b

Im Liegen waren der mittlere Blutdruck 118/73mmHg ($\pm 4/6$) und die mittlere Herzfrequenz 65/min (± 2). Kurz nach dem Aufkippen gab es im Durchschnitt einen RR-Abfall auf 100/73mmHg ($\pm 18/10$) und einen HF-Anstieg auf 105/min (± 11). Vor der (Prä)synkope gab es einen RR-Abfall auf 79/60mmHg ($\pm 10/13$) und einen HF-Abfall auf 95/min (± 3). 2 min nach dem Aufbringen des Patienten in eine liegende Position zeigten sich der mittlere Blutdruck mit 122/66mmHg und die mittlere Herzfrequenz mit 65/min (± 4) im Normbereich (s. Abb. 22).

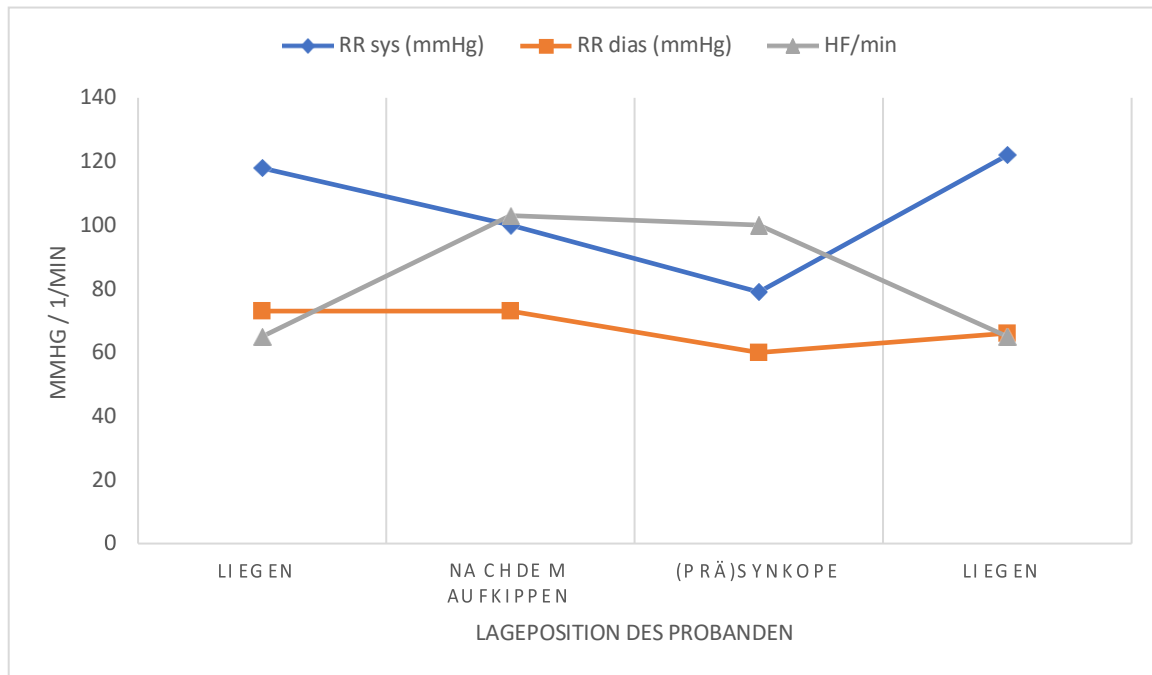


Abb. 22: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=2) mit Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 2b (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.2.8. Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 3

Der durchschnittliche Blutdruck im Liegen betrug 130/80mmHg ($\pm 22/13$), und die durchschnittliche Herzfrequenz 63/min (± 9). Gleich nach dem Aufkippen des Patienten kam es zu einem Abfall des mittleren Blutdrucks auf 112/74mmHg ($\pm 27/17$) und der mittleren Herzfrequenz auf 71/min (± 15). Unmittelbar vor der (Prä)synkope kam es im Durchschnitt zu einer deutlichen Hypotonie von 69/51mmHg ($\pm 17/10$), die mittlere Herzfrequenz blieb dabei mit 75/min (± 20) nahezu unverändert. Bereits nach 2 min in Rückenlage lagen die durchschnittlichen Blutdruckwerte mit 122/74mmHg ($\pm 19/13$) und Herzfrequenzwerte mit 65/min (± 12) wieder im Normbereich (s. Abb. 23).

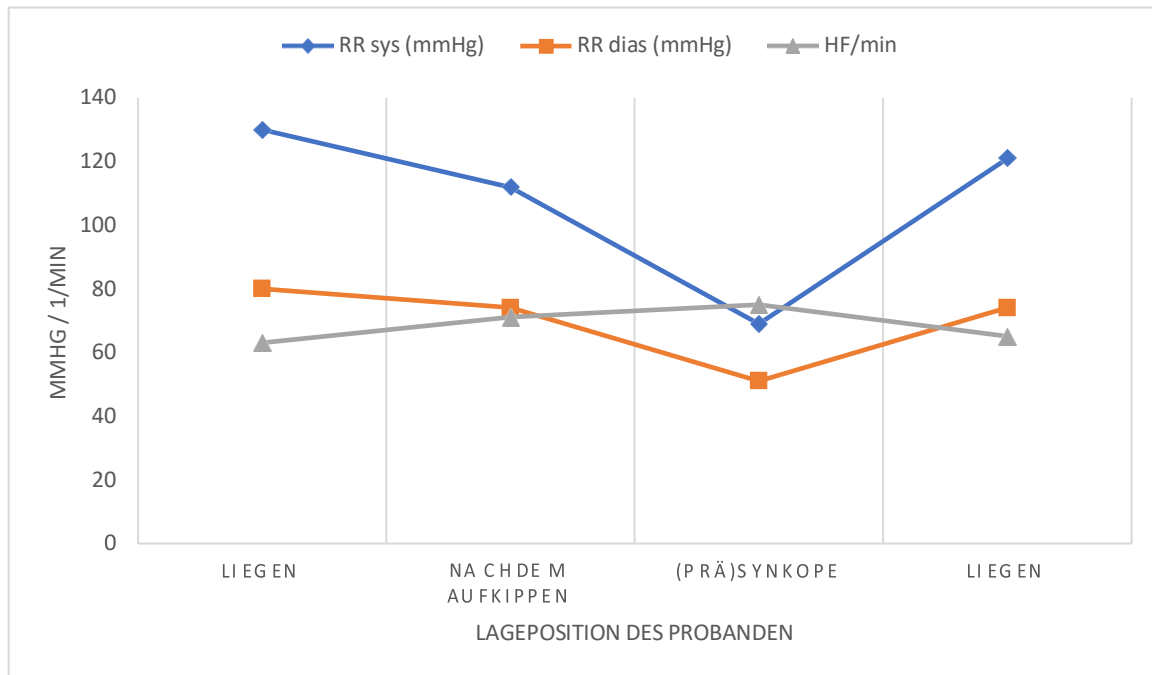


Abb. 23: Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten bei Patienten (n=36) mit Diagnose Vasovagal Syncope International Study (VASIS) 3 (Mittelwerte), die in den Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben, in Abhängigkeit von der Lageposition.

RR sys: systolischer Blutdruck

RR dias: diastolischer Blutdruck

HF: Herzfrequenz

3.2.3. Gefäßwiderstand und Baroreflexsensitivität

Von 205 Patienten wiesen 87 (42 %) einen pathologischen peripheren Gesamtwiderstand (TPR) auf, davon hatten 61 Patienten einen positiven KTU-Befund und 26 Patienten einen negativen KTU-Befund. Achtundfünfzig Patienten (28 %) hatten eine pathologische Baroreflexsensitivität (BRS), davon waren 43 Patienten mit einem positiven KTU-Befund und 15 Patienten mit einem negativen KTU-Befund.

Einen pathologischen TPR hatten 29 Patienten mit Indikation OH, 37 Patienten mit Reflexsynkope als Indikation und 21 Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie. Befunde mit pathologischer BRS verteilten sich je nach Indikation folgendermaßen: OH – 22 Patienten, Reflexsynkope – 22 Patienten, Synkopen unklarer Ätiologie – 14 Patienten (s. Abb. 24,25).

Der Tabelle 13 kann man die Häufigkeiten des Auftretens von fehlerhaften TPR und BRS bei Patienten je nach Indikation entnehmen.

Bei Patienten mit Indikation OH wurde während der KTU häufiger eine pathologische BRS dokumentiert als bei Patienten mit Indikation Reflexsynkope ($p = ,024$ mit schwacher Effektstärke von ,2).

Wie die Tabelle 14 zeigt, hatten Patienten mit positivem KTU-Befund häufiger pathologische TPR und BRS im Vergleich zu Patienten mit negativem Befund ($p = ,029$ mit schwacher Effektstärke von ,161 und $p = ,017$ mit schwacher Effektstärke von ,169).

Tabelle 13: Übersicht über fehlerhaften totalen peripheren Widerstand (TPR) und fehlerhafte Baroreflexsensitivität (BRS) von Patienten ($n=205$) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße Wien bekommen haben.

** $p < ,05$ versus Reflexsynkope*

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

TPR: peripherer Gefäßwiderstand

BRS: Baroreflexsensitivität

Pathologie	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% Unklar (n)
Pathologischer TPR	42 (87)	55 (29)	38 (37)	39 (21)
Pathologische BRS	28 (58)	42 (22) *	22 (22)	26 (14)

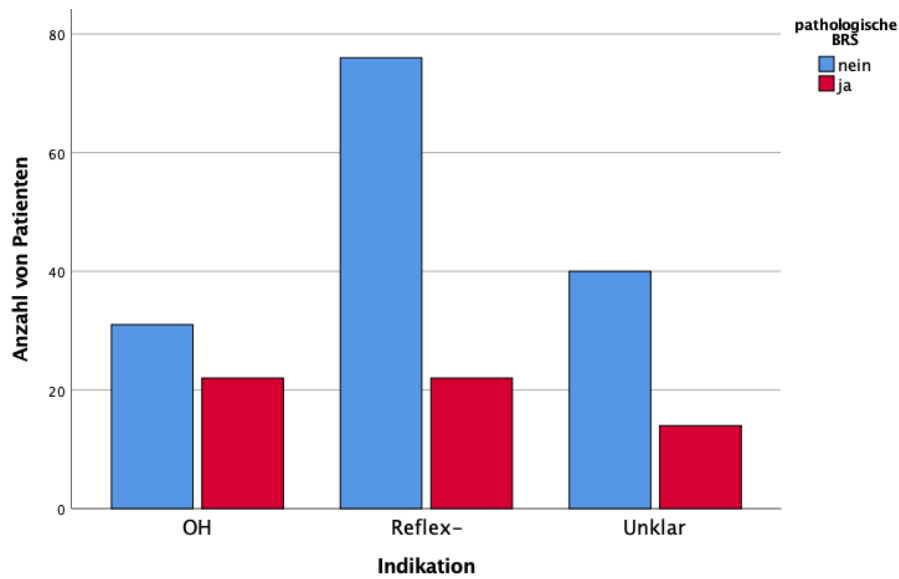


Abb. 24: Pathologische vs. normale Baroreflexsensitivität (BRS) im gesamten Patientenkollektiv (n=205), das in den Jahren 2014-2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen hat.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

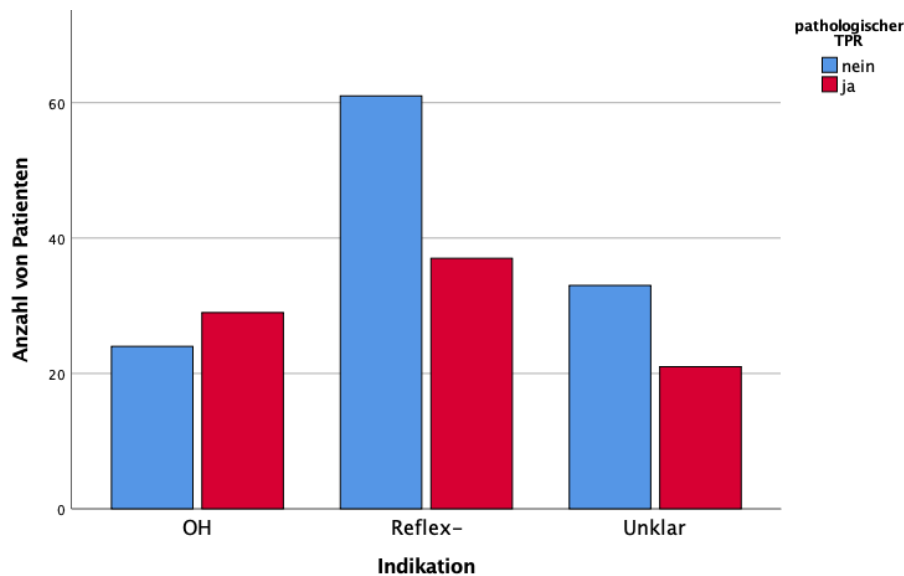


Abb. 25: Pathologischer vs. normaler Gefäßwiderstand (TPR) im gesamten Patientenkollektiv (n=205), das in den Jahren 2014-2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen hat.

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

Tabelle 14: Übersicht über fehlerhaften peripheren Gefäßwiderstand (TPR) und fehlerhafte Baroreflexsensitivität (BRS) von Patienten (n=205) je nach Befund, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

**p < ,05 versus negativen Befund*

TPR: peripherer Gefäßwiderstand

BRS: Baroreflexsensitivität

Pathologie	% Positiver Befund (n)	% Negativer Befund (n)
Pathologischer TPR	49 (61) *	33 (26)
Pathologische BRS	34 (43) *	19 (15)

3.2.4. Therapieempfehlungen

Alle Patienten wurden nach der KTU über das Ergebnis der Untersuchung aufgeklärt und bekamen, entsprechend ihrem Befund, Therapieempfehlungen (auch wenn der Befund negativ war), vor allem bezüglich des Lifestyle-Managements. Eine Empfehlung, auf Flüssigkeits- und

Salzzufuhr zu achten bzw. ihn zu erhöhen haben 141 Patienten (69 %) bekommen, und 106 Patienten (52 %) sollten Kompressionsstrümpfe tragen. Sechshundsechzig Patienten (32 %) sollten physikalische Manöver durchführen, 53 Patienten (26 %) sollten ihre blutdrucksenkende Medikation reduzieren bzw. beenden. Eine medikamentöse Therapie des niedrigen Blutdrucks (Midodrin und/oder Fludrocortison) wurde 47 Patienten (23 %) verschrieben, Ausdauertraining wurde 45 Patienten (22 %) empfohlen, 34 Patienten (17 %) wurde geraten, einen ILR zu implantieren zu lassen, und einem Patienten wurde eine Herzschrittmacher-Implantation empfohlen. Tabelle 15 zeigt die Verteilung von Therapieempfehlungen in Bezug auf die drei Indikationen.

Bei mehreren Therapieempfehlungen wie dem Absetzen bzw. Reduzieren von blutdrucksenkender Medikation, physikalischen Manövern, adäquater Flüssigkeit- bzw. Salzzufuhr und Implantieren von ILR gab es Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen. Häufiger als Patienten mit Indikation Reflexsynkope haben Patienten mit Indikation OH und Synkopen unklarer Genese eine Empfehlung erhalten, die blutdrucksenkende Medikation zu reduzieren bzw. abzusetzen ($p = ,024$ mit schwacher Effektstärke von $,202$ und $p = ,015$ mit schwacher Effektstärke von $,214$). Außerdem wurde den Patienten mit Synkopen unklarer Genese häufiger als den Patienten mit Indikation OH und Indikation Reflexsynkope geraten, ILR implantieren zu lassen ($p = ,008$ mit schwacher Effektstärke von $,273$ und $p = ,005$ mit schwacher Effektstärke von $,234$). Patienten mit Indikation Reflexsynkope haben häufiger als Patienten mit Synkopen unklarer Genese eine Empfehlung erhalten, physikalische Manöver durchzuführen ($p = ,019$ mit schwacher Effektstärke von $,198$). Außerdem wurde diesen Patienten im Vergleich zu den Patienten mit Indikation OH häufiger empfohlen, auf adäquate Flüssigkeit- und Salzzufuhr zu achten ($p = ,026$ mit schwacher Effektstärke von $,188$).

Tabelle 15: Übersicht über Therapieempfehlungen von Patienten (n=205) insgesamt und je nach Indikation, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

* $p < ,05$ versus Reflex-

*a: $p < ,05$ versus Unklar

*b: $p < ,05$ versus OH

*c: $p < ,05$ versus OH und Reflex-

OH: orthostatische Hypotonie

Reflex-: Reflexsynkope

Unklar: Synkopen unklarer Genese

ILR: Implantierbarer Loop-Rekorder

ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

Therapieempfehlung	% gesamt (n)	% OH (n)	% Reflex- (n)	% Unklar (n)
Lifestyle-Management	100 (205)	100 (53)	100 (98)	100 (54)
Absetzen bzw. Reduzieren von blutdrucksenkender Medikation	26 (53)	34 (18) *	16 (16)	35 (19) *
Physikalische Manöver	32 (66)	30 (16)	40 (39) *a	20 (11)
Medikamentöse Therapie des niedrigen Blutdrucks	23 (47)	23 (12)	28 (27)	15 (8)
Herzschrittmacher	0,5 (1)	-	1 (1)	-
Flüssigkeit-/Salzzufuhr	69 (141)	59 (31)	77 (75) *b	65 (35)
Kompressionsstrümpfe	52 (106)	55 (29)	50 (49)	52 (28)
ILR	17 (34)	9,4 (5)	12 (12)	32 (17) *c
Ausdauersport	22 (45)	23 (12)	27 (26)	13 (7)
ICD	-	-	-	-

3.3. Vergleich der Patienten je nach Zuweiser

3.3.1. Alter

Patienten mit der Zuweisung des Kardiologen waren 54 Jahre alt (16-85 Jahre; Interquartilsabstand: 29). Das mediane Alter von Patienten, die von anderen Ärzten zugewiesen

wurden, bzw. bei denen der Zuweiser unbekannt war, betrug 50 Jahre (18-79 Jahre; Interquartilsabstand 34) (s. Abb. 26). Fünfundvierzig Jahre (15-78; Interquartilsabstand: 31) waren im Durchschnitt Patienten, die vom Neurologen zugewiesen wurden.

Es konnten keine Unterschiede im Alter zwischen den Patientengruppen je nach Zuweiser gefunden werden.

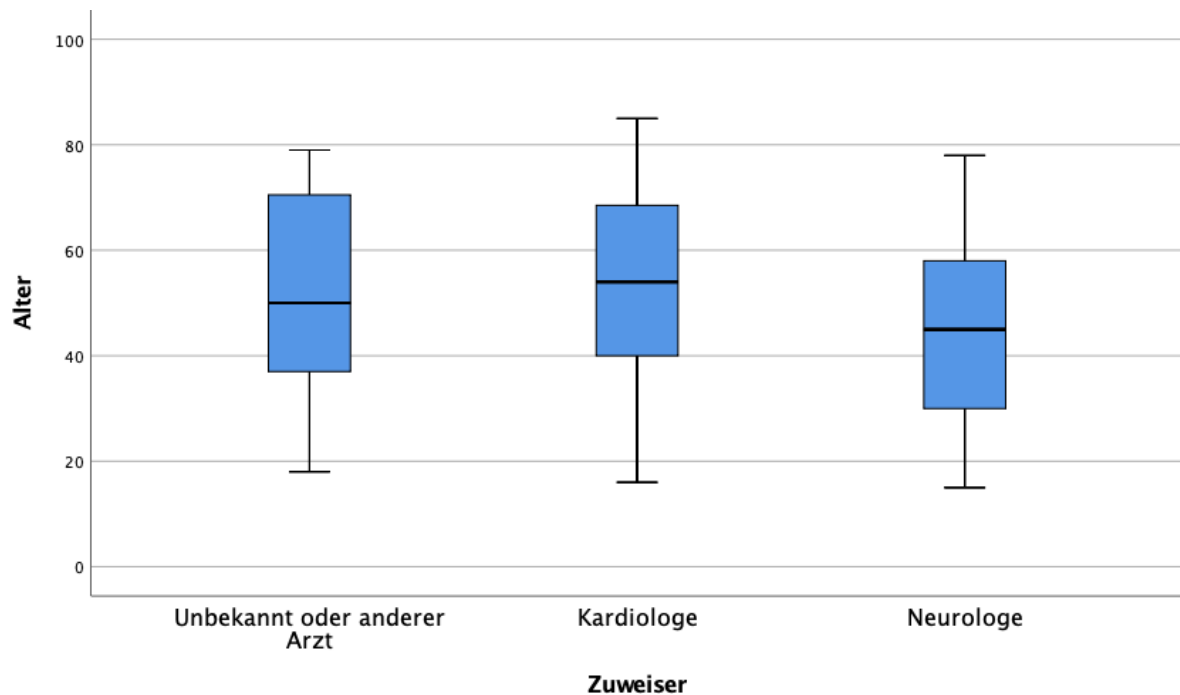


Abb. 26: Übersicht über das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs (n=205), das in den Jahren 2014-2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen hat, in Abhängigkeit vom Zuweiser (unbekannter oder anderer Arzt, Kardiologe und Neurologe).

3.3.2. Prodromi

Es konnten keine Unterschiede im Vorkommen von Prodromi zwischen Patienten je nach Zuweiser festgestellt werden. Eine genaue Unterteilung der Häufigkeiten von Prodromi bei Patienten je nach Zuweisern sieht man in der Tabelle 16.

Tabelle 16: Übersicht über Prodromi von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

AP: Angina Pectoris

Prodromi	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
Insgesamt	72 (94)	68 (23)	55 (22)
Schwitzen	15 (20)	21 (7)	18 (7)
Hitzegefühl	14 (18)	2,9 (1)	10 (4)
Schwindel	39 (51)	44 (15)	28 (11)
Übelkeit/Erbrechen	24 (31)	15 (5)	28 (11)
Palpitationen	6,9 (9)	5,9 (2)	2,5 (1)
Atemnot	4,6 (6)	2,9 (1)	10 (4)
AP	3,8 (5)	2,9 (1)	-

3.3.3. Komorbiditäten

Achtundfünfzig Prozent von Patienten mit Zuweisung des Kardiologen (76 Patienten) wiesen Begleiterkrankungen auf. Patienten, die von anderen bzw. unbekannten Ärzten zugewiesen wurden, hatten in 55 % (22 Patienten) Komorbiditäten. Auch von Patienten mit Zuweisung des Neurologen hatten 41 % (14 Patienten) verschiedene Vorerkrankungen. In der Tabelle 17 kann man sehen, wie häufig bei den Patienten, je nach Zuweiser, Komorbiditäten vorgelegen sind.

Häufiger waren Arrhythmien bei Patienten, die vom Kardiologen zugewiesen wurden, im Vergleich zu Patienten mit Zuweisung des Neurologen ($p = ,046$ mit schwacher Effektstärke von ,157). Ansonsten konnte man keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen je nach Zuweiser nachweisen.

Tabelle 17: Übersicht über Komorbiditäten von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

**p < ,05 versus Neurologen*

KHK: koronare Herzkrankheit

DM: Diabetes Mellitus

COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung

PNP: Polyneuropathie

Komorbiditäten	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
insgesamt	58 (76)	41 (14)	55 (22)
Kardiovaskuläre Erkrankungen:	44 (58)	35 (12)	43 (17)
- KHK	11 (14)	5,9 (2)	20 (8)
- Arrhythmien	21 (27) *	5,9 (2)	10 (4)
- Hypertonie	30 (39)	26 (9)	28 (11)
DM	9,2 (12)	8,8 (3)	10 (4)
COPD	2,3 (3)	5,9 (2)	5 (2)
Depression	18 (24)	21 (7)	10 (4)
Synucleinopathien	1,5 (2)	2,9 (1)	2,5 (1)
PNP	2,3 (3)	-	2,5 (1)

3.3.4. Medikamente

Die Tabelle 18 zeigt, dass Patienten unabhängig vom Zuweiser, nahezu gleich häufig unter medikamentöser Therapie standen: 50 % der Patienten (65 Patienten) mit Zuweisung des Kardiologen, 50 % der Patienten (17 Patienten) mit Zuweisung des Neurologen und 55 % der Patienten (22 Patienten) mit Zuweisung von einem anderen bzw. unbekannten Arzt. Allerdings gab es Unterschiede in der Einnahme einzelner Medikamente zwischen Patienten je nach Zuweiser.

Häufiger als Patienten mit Zuweisung des Kardiologen und des Neurologen nahmen Patienten, die von einem anderen bzw. unbekannten Arzt zugewiesen wurden, Statine ein (p = ,011 mit schwacher Effektstärke von ,215 und p = ,04 mit schwacher Effektstärke von ,263).

Tabelle 18: Übersicht über Medikamente von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

* $p < ,05$ versus Kardiologen und Neurologen

ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker

Medikamente	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
Insgesamt	50 (65)	50 (17)	55 (22)
Glukose-senkende	6,9 (9)	8,8 (3)	13 (5)
Antithrombotische Mittel	21 (27)	24 (8)	30 (12)
Weitere Herzmedikamente	5,3 (7)	2,9 (1)	7,5 (3)
Diuretika	5,3 (7)	8,8 (3)	2,5 (1)
Beta-Blocker	18 (24)	12 (4)	13 (5)
Ca-Kanal-Blocker	4,6 (6)	5,9 (2)	7,5 (3)
ACE-Hemmer/ARB	19 (25)	26 (9)	18 (7)
Statine	11 (15)	8,8 (3)	30 (12) *
Antiepileptica	2,3 (3)	5,9 (2)	-
Anti-Parkinson	2,3 (3)	2,9 (1)	-
Antipsychotica/Anxiolytica	11 (15)	5,9 (2)	2,5 (1)
Antidepressiva	17 (22)	21 (7)	7,5 (3)

3.3.5. EKG-Abnormitäten

Patienten, die von einem anderen bzw. unbekannten Arzt zugewiesen wurden, wiesen mit 48 % (19 Patienten) EKG-Abnormitäten auf. Von Patienten mit Zuweisung des Kardiologen hatten 34 % (44 Patienten) EKG-Auffälligkeiten. Mit 30 % (10 Patienten) wiesen Patienten mit Zuweisung des Neurologen EKG-Auffälligkeiten auf. Eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens verschiedener EKG-Abnormitäten bei Patienten je nach Zuweiser kann man der Tabelle 19 entnehmen.

In der Häufigkeit des Auftretens verschiedener EKG-Abnormitäten bei Patienten je nach Zuweiser konnten keine Unterschiede ermittelt werden.

Tabelle 19: Übersicht über EKG-Abnormitäten von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

LSB: Linksschenkelblock

RSB: Rechtsschenkelblock

AV1: AV-Block 1. Grades

AV2/3: AV-Block 2./3. Grades

VES/SVES: ventrikuläre Extrasystolen/supraventrikuläre Extrasystolen

EKG	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
Alle EKG-Abnormitäten	34 (44)	30 (10)	48 (19)
Verzögerte R-Progression	3,1 (4)	-	5 (2)
QT-Zeit-Verlängerung	8,4 (11)	12 (4)	7,5 (3)
Tachykardie	1,5 (2)	5,9 (2)	2,5 (1)
Bradykardie	6,9 (9)	-	5 (2)
T-Wellen-Abnormität	3,1 (4)	2,9 (1)	2,5 (1)
ST-Strecken-Abnormität	6,1 (8)	2,9 (1)	10 (4)
LSB	3,8 (5)	-	5 (2)
RSB	4,6 (6)	15 (5)	10 (4)
AV1	6,1 (8)	8,8 (3)	2,5 (1)
AV2/3	-	-	-
VES/SVES	2,3 (3)	-	5 (2)
Brugada-Syndrom	0,8 (1)	-	-
Pathologische U-Welle	0,8 (1)	-	-

3.3.6. Befunde

Der Befund wurde als positiv bei 63 % der Patienten mit Zuweisung des Kardiologen (83 Patienten), bei 60 % der Patienten mit Zuweisung eines anderen bzw. unbekannten Arztes (24 Patienten) und bei 53 % der Patienten mit Zuweisung des Neurologen (18 Patienten) gewertet. Patienten mit Zuweisung des Kardiologen haben in 35 % (46 Patienten) die Diagnose OH, in 27 % (36 Patienten) die Diagnose Reflexsynkope und in 13 % (17 Patienten) die Diagnose POTS erhalten.

Von allen Patienten mit Zuweisung des Neurologen haben 29 % (10 Patienten) die Diagnose POTS, 24 % (8 Patienten) die Diagnose OH und 12 % (4 Patienten) die Diagnose Reflexsynkope bekommen.

Achtunddreißig Prozent der Patienten, die von einem anderen bzw. unbekannten Arzt zugewiesen wurden (15 Patienten), haben Reflexsynkope als Diagnose, 28 % dieser Patienten (11 Patienten) haben die Diagnose OH und 13 % dieser Patienten (5 Patienten) haben die Diagnose POTS (s. Tabelle 20) erhalten.

Häufiger haben Patienten mit Zuweisung eines anderen bzw. unbekannten Zuweisers im Vergleich zu Patienten, die vom Neurologen zugewiesen wurden, die Diagnose Reflexsynkope bekommen ($p = ,016$ mit schwacher Effektstärke von $,294$). Die Diagnose POTS wurde bei Patienten mit Zuweisung des Neurologen häufiger gestellt als bei Patienten mit Zuweisung des Kardiologen ($p = ,035$ mit schwacher Effektstärke von $,180$).

Tabelle 20: Übersicht über die Kipptischuntersuchung (KTU)-Befunde bzw. Diagnosen von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die KTU an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

* $p < ,05$ versus Kardiologen

*a: $p < ,05$ versus Neurologen

POTS: *posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom*

VASIS: *Vasovagal Syncope International Study*

OH: *orthostatische Hypotonie*

Befund/Diagnose	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
Negativer Befund	37 (48)	47 (16)	40 (16)
Positiver Befund	63 (83)	53 (18)	60 (24)
POTS	13 (17)	29 (10) *	13 (5)
Reflexsynkope	27 (36)	12 (4)	38 (15) *a
- VASIS 1	6,9 (9)	5,9 (2)	7,5 (3)
- VASIS 2a	1,5 (2)	-	2,5 (1)
- VASIS 2b	0,8 (1)	2,9 (1)	-
- VASIS 3	18 (24)	2,9 (1)	28 (11)
OH	35 (46)	24 (8)	28 (11)
- Asympatiktone OH	20 (26)	8,8 (3)	18 (7)
- Sympatiktone OH	15 (20)	15 (5)	10 (4)

3.3.7. Gefäßwiderstand und Baroreflexsensitivität

Patienten, die vom Kardiologen zugewiesen wurden, wiesen mit 45 % (59 Patienten) pathologischen TPR und mit 28 % (37 Patienten) pathologische BRS während der KTU auf. Mit 44 % (15 Patienten) und 26 % (9 Patienten) hatten Patienten mit Zuweisung des Neurologen pathologischen TPR und pathologische BRS. Von allen Patienten, die von einem anderen bzw. unbekannten Arzt zugewiesen wurden, wurden bei 33 % (13 Patienten) pathologischen TPR und bei 30 % (12 Patienten) pathologische BRS gefunden (s. Tabelle 21).

Es konnten keine Unterschiede in Häufigkeit des Auftretens sowohl des pathologischen TPR als auch der pathologischen BRS zwischen Patienten je nach Zuweiser nachgewiesen werden.

Tabelle 21: Übersicht über pathologischen peripheren Gefäßwiderstand (TPR) und pathologische Baroreflexsensitivität (BRS) von Patienten (n=205) je nach Zuweiser, die in Jahren 2014 bis 2018 die Kipptischuntersuchung (KTU) an der Klinik Landstraße in Wien bekommen haben.

Path. TPR: pathologischer peripherer Gefäßwiderstand

Path. BRS: pathologische Baroreflexsensitivität

Befund	% Kardiologe (n)	% Neurologe (n)	% anderes (n)
Path. TPR	45 (59)	44 (15)	33 (13)
Path. BRS	28 (37)	26 (9)	30 (12)

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Als das Hauptergebnis meiner Studie habe ich einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Synkopen unklarer Genese und den Jahren, in denen die KTU für Patienten mit dieser Indikation durchgeführt wurde, festgestellt. Die Häufigkeit der Indikation Synkopen unklarer Genese für die KTU ist zwischen den Jahren 2014 und 2018 gesunken ($p=,037$), und damit wurde die Hauptfragestellung dieser Arbeit bestätigt.

Ein wichtiges Ergebnis meiner Studie ist, dass sich die Rate an positiven Befunden der KTU mit 61 % höher erwies als in früheren Studien (61 % vs. 35,6 %, 16,1 %, 44 %, 43 %, 9,3 %, 31 %, 51 %, 13 %).^[45,53,55,56,64,74,87,101]

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie betrifft die Rate an positiven Befunden in Abhängigkeit vom Untersuchungsjahr. Es konnte festgestellt werden, dass die Rate an positiven Ergebnissen zwischen Jahren 2016 und 2018 gestiegen ist und zwar von 54 % im Jahr 2016 auf 79 % im Jahr 2018 ($p=,039$).

Beim Vergleich einzelner Patientenparameter je nach Indikation und je nach Zuweiser fanden sich folgende Unterschiede: Patienten mit Indikation OH hatten häufiger Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = ,0$), KHK ($p = ,036$), Hypertonie ($p = ,01$), Diabetes Mellitus ($p = ,0$) und Synucleinopathien ($p = ,042$), nahmen häufiger Glukose-senkende Mittel ($p = ,001$), antithrombotische Mittel ($p = ,0$), Diuretika ($p = ,004$), beta-Blocker ($p = ,009$), Statine ($p = ,004$), Antiepileptika ($p = ,042$), anti-Parkinson Mittel ($p = ,042$) und Antidepressiva ($p = ,022$) ein und zeigten häufiger ST-Strecken-Abnormitäten ($p=,008$) als Patienten mit Indikation Reflexsynkope.

Verglichen mit Patienten mit Indikation Synkopen unklarer Genese hatten Patienten mit Indikation OH häufiger Diabetes Mellitus ($p=,007$) und nahmen häufiger antithrombotische Mittel und Diuretika ($p = ,001$ und $p = ,016$) ein.

Bei Patienten mit Indikation Reflexsynkope wurden häufiger als bei Patienten mit Indikation OH Übelkeit und Erbrechen als auch Hitzegefühl anamnestisch festgestellt ($p = ,001$ und $p = ,004$).

Patienten mit Indikation Synkopen unklarer Ätiologie hatten häufiger als Patienten mit Indikation Reflexsynkope kardiovaskuläre Erkrankungen ($p = ,001$), KHK ($p = ,011$) und Arrhythmien ($p = ,032$), nahmen häufiger beta-Blocker ($p = ,002$) ein und zeigten häufiger ST-Strecken-Abnormitäten ($p = ,008$).

Außerdem litten Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie häufiger unter Palpitationen im Vergleich zu den Patienten mit Indikation OH ($p = ,0024$).

Patienten mit Zuweisung vom Kardiologen litten häufiger als Patienten mit Zuweisung vom Neurologen an Arrhythmien ($p = ,046$). Außerdem nahmen Patienten mit Zuweisung von einem unbekannten bzw. anderen Arzt häufiger Statine als Patienten mit Zuweisung vom Kardiologen bzw. Neurologen ($p = ,011$ und $p = ,004$).

Einen pathologischen TPR und BRS fand man häufiger bei Patienten mit positivem KTU-Befund als bei Patienten mit negativem KTU-Befund ($p = ,029$ und $p = ,017$).

4.2. Studienablauf

Die Zahl der in meiner Studie eingeschlossenen Patienten ist größer als in der Mehrheit von mir erwähnter KTU-Studien (205 Patienten vs. 69, 86, 87, 100, 172, 180, 187, 312 und 692 Patienten). [45,48,53,55,56,64,74,87,101] Allerdings muss beachtet werden, dass bei mir alle Patienten eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von 5 Jahren eine KTU an der Klinik Landstraße hatten, und es keine weiteren Ausschlusskriterien gab. Außerdem habe ich nicht die Gesamtzahl der Patienten betrachtet, sondern drei Gruppen, die einzeln wenig Patienten aufwiesen (53,54,98).

4.3. Demographische Daten

Vergleicht man die von mir zitierten Studien [4,24,47,49,88] über Synkopen mit meiner Studie hinsichtlich des Alters des Patientenkollektivs, sieht man, dass die Patienten in meiner Studie

im Durchschnitt 10 Jahre jünger waren (52 Jahre vs. 64 Jahre). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass in meiner Studie keine Patienten mit Indikation kardiale Synkope eingeschlossen wurden, denn diese waren in anderen Studien am ältesten (74 Jahre). Wie in den obengenannten Studien, waren auch in meiner Studie Patienten mit Indikation OH mit 58 Jahren älter als Patienten mit Indikationen Reflexsynkope und Synkopen unklarer Genese. Am häufigsten wurden Patienten meiner Studie vom Kardiologen zugewiesen, was mit den Ergebnissen der Studie von Sandhu et al.[87] übereinstimmt. Die vom Kardiologen zugewiesenen Patienten waren auch am ältesten.

Die gleichmäßige Geschlechtsverteilung meines Patientenkollektivs lag im Rahmen der obengenannten Studien.[4,24,47,49,88]

4.4. Indikationen

Am häufigsten wiesen die Patienten in meiner Studie die Indikation Reflexsynkope auf, sowohl insgesamt als auch in jedem Jahr im Zeitraum von 2014 bis 2018, allerdings ohne signifikante Unterschiede zu den anderen Indikationen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen mehrerer Studien,[4,24,30,47,88,94] die die Reflexsynkope als häufigste Synkopenform bei Patienten mit Synkopen in der Anamnese dargestellt haben. Die Häufigkeit der Indikationen OH und Synkopen unklarer Genese stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen dieser Studien überein.

Hinsichtlich des Wandels der Häufigkeit der Indikationen zwischen 2014 und 2018 wurde ein Rückgang bei der Indikation Synkopen unklarer Genese festgestellt ($p=,037$). Außerdem konnte man bei der Indikation OH seit dem Jahr 2015 einen deutlichen, aber nicht signifikanten, Anstieg sehen.

4.5. Patientenparameter

Die Auswahl der von mir erfassten Parameter hat sich in erster Linie aus den einzelnen vorhandenen Studien über Synkopen und aus den Patientenakten bzw. KTU-Befunden abgeleitet.

Betrachtet man allgemein das Vorhandensein von Prodromi, Komorbiditäten, Medikamenten und EKG-Abnormitäten in der Anamnese der Patienten, gab es keine Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen je nach Indikation oder je nach Zuweiser. Allerdings konnten einige

Tendenzen festgestellt werden, die wiederum den Ergebnissen der oben zitierten Studien entsprachen.[2,26,43,76,93,103] So konnte man sehen, dass die meisten Prodromi von Patienten mit der Indikation Reflexsynkope verspürt wurden und am meisten Komorbiditäten und Medikamenten in der Anamnese Patienten mit der Indikation OH hatten. Es fiel auf, dass die meisten EKG-Auffälligkeiten bei Patienten mit Indikation OH gefunden wurden. Allerdings konnte man dabei keine statistische Signifikanz sehen.

Abgesehen davon habe ich in meiner Studie Unterschiede in einzelnen Parametern zwischen den Patientengruppen festgestellt. So habe ich gesehen, dass Patienten mit Synkopen unklarer Genese häufiger als Patienten mit Indikation OH Palpitationen ($p=,0024$) aufwiesen. Diese Beobachtung stimmt mit den Beobachtungen einiger von mir zitierten Studien[45,60] überein. Man konnte auch sehen, dass Patienten mit Synkopen unklarer Genese häufiger als Patienten mit der Indikation Reflexsynkope an kardiovaskulären Erkrankungen ($p=,001$) litten, KHK ($p=,011$) und Arrhythmien ($p=,032$) kamen bei diesen Patienten häufiger als bei Patienten mit Indikation Reflexsynkope vor. Beta-Blocker ($p=,002$) waren in der Medikamentenanamnese von Patienten mit Verdacht auf Synkopen unklarer Genese häufiger als von Patienten mit Verdacht auf Reflexsynkope. Diese Assoziationen zwischen Synkopen unklarer Ätiologie und dem klinischen Bild könnte bei einigen Patienten mit Verdacht auf Synkopen unklarer Ätiologie eine kardiale Genese ihrer Synkope infolge zugrundeliegender Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermuten lassen.

Vegetative Prodromi wie Übelkeit, Erbrechen ($p=,001$) und Hitzegefühl ($p=,004$) waren bei Patienten mit Indikation Reflexsynkope häufiger im Vergleich zu Patienten mit Indikation OH. Dieses Ergebnis entspricht mehreren bereits von mir zitierten Studien,[2,26,52] in denen diese Symptome als typische Prodromi einer Reflexsynkope genannt wurden.

Hinsichtlich der Indikation OH hat sich in meiner Arbeit herausgestellt, dass Patienten mit dieser Indikation unter den meisten Komorbiditäten leiden, einige davon wie z.B. DM (häufiger als Patienten mit Indikation Reflexsynkope, $p=,0$; häufiger als Patienten mit Indikation Synkope unklarer Genese, $p=,007$) und Synukleinopathien (häufiger als Patienten mit Indikation Reflexsynkope, $p=,042$) mit Unterschieden zu anderen Indikationsgruppen. Dieses Ergebnis hat wiederum, wie in einigen früheren Studien,[13,31,54] gezeigt, dass viele Patienten mit OH zugrundeliegende neurologische Erkrankungen haben, die die synkopalen Zustände bei ihnen hervorrufen können.

Außerdem wurde beobachtet, dass Patienten mit Indikation OH bestimmte Medikamente häufiger als Patienten mit Indikationen Synkopen unklarer Genese und Reflexsynkope einnahmen, was auch mit einigen Studien[13,37] übereinstimmt. So hatten Patienten mit Indikation OH häufiger als Patienten mit Indikation Reflexsynkope in ihrer Medikamentenanamnese Glukose-senkende Mittel ($p=,001$), antithrombotische Mittel ($p=,0$), Diuretika ($p=,004$), beta-Blocker ($p=,009$), Statine ($p=,004$), Antiepileptica ($p=,042$), Anti-Parkinson Mittel ($p=,042$) und Antidepressiva ($p=,022$). Häufiger im Vergleich zu Patienten mit Indikation Synkopen unklarer Genese nahmen Patienten mit Indikation OH Medikamente wie antithrombotische Mittel ($p=,001$) und Diuretika ($p=,016$) ein.

Aufgrund meiner Ergebnisse lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass allein die Anamnese oft nicht ausreichend für Diagnosestellung einer Synkope ist. Man konnte feststellen, dass die Prodromi, Komorbiditäten, Medikamente und EKG-Auffälligkeiten bei Patienten mit verschiedenen Synkopenarten und verschiedenen Indikationen oft ähnlich waren. Allerdings ist die Anamneseerhebung bei synkopalen Patienten sehr wichtig und kann oft wegweisend für weitere Diagnostik, Diagnosestellung und Behandlung sein, da es viele Parameter gab, anhand welcher man gewisse Unterschiede zwischen drei Indikationen feststellen konnte.

4.6. Ergebnisse der Kipptischuntersuchung (KTU) und Therapieempfehlungen

Einundsechzig Prozent aller untersuchten Patienten hatten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen je nach Indikation, ein positives KTU-Ergebnis. Darunter waren 66 % Patienten mit der Indikation OH, 62 % Patienten mit der Indikation Reflexsynkope und 54 % Patienten mit Synkopen unklarer Genese.

Vergleicht man meine Studie mit anderen von mir zitierten Studien[55,74,87,101] über KTU ohne medikamentöse Provokation, sieht man, dass es bei mir in 10-30 % häufiger zu einem positiven Befund kam. Das könnte daran liegen, dass man in einer dieser Studien[101] den KTU-Befund nur dann als positiv bewertet hat, wenn eine Synkope aufgetreten ist. Im Vergleich dazu, wurden in meiner Studie auch präsynkopale Zustände mit Veränderung des RR und der HF, entsprechend der Definition von Reflexsynkope, OH oder POTS, als positiver Befund gewertet. Außerdem könnte dieser Unterschied dadurch bedingt sein, dass die Häufigkeit der Indikation Synkopen unklarer Genese für die KTU mit der Zeit zurückgegangen

ist: es konnte in meiner Studie bei dieser Indikation die geringste Rate an positiven Befunden dokumentiert werden (bei 54 % der Patienten).

Ich habe in dieser Studie festgestellt, dass die Rate der positiven KTU-Ergebnisse zwischen 2016 und 2018 gestiegen ist. Auch dies könnte mit dem Rückgang der Häufigkeit von Indikation Synkopen unklarer Genese in den beobachteten Jahren zusammenhängen.

Im Vergleich zu anderen Studien[55,87] unterscheidet sich die Verteilung von Häufigkeiten der gestellten Diagnosen in meiner Studie. Am meisten wurde in meiner Studie mit 32 % die Diagnose OH gestellt, gefolgt von Reflexsynkope (27 %) und POTS (16 %), wogegen man in zwei anderen Studien am meisten die Diagnose Reflexsynkope (20 % und 25 %) gefolgt von Diagnose OH (14 % und 10 %) und Diagnose POTS (10 % und 4,3 %) gestellt hat. Die Verteilung von Diagnose Reflexsynkope nach VASIS-Klassifikation entsprach anderen Studien über Synkopen bei älteren Patienten,[53,74] am häufigsten kamen VASIS 1 (6,8 % vs. 34,5 % und 76 %) und VASIS 3 (18 % vs. 31 % und 10 %) vor (allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen VASIS-Klassifikationen).

Die hohe Rate an positiven OH-Befunden könnte damit erklärt werden, dass orthostatische Hypotonie ein häufiger Befund bei vielen Patienten ist. Risikofaktoren dafür sind Alter, Medikamenteneinnahme und Vorerkrankungen, vor allem Morbus Parkinson, Synukleinopathien, Hypertonie (behandelt oder unbehandelt) und Diabetes Mellitus. Außerdem leiden die älteren Personen oft an idiopathischer OH.[32,34,43,49,54,65,71] In meiner Studie wiesen viele Patienten Risikofaktoren für das Auftreten einer OH auf: 55 % Patienten hatten Komorbiditäten und 51 % Patienten nahmen Medikamente ein.

Die Rate an POTS lag mit 16 % auch eher höher als in anderen Studien[55,87] (16 % vs. 10 % und 4,3 %).

Was ebenfalls auffiel, war die Rate an positiven Befunden bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese: sie lag bei 54 % und war damit deutlich höher als in anderen Studien (35,6 %, 31 %, 16,1 %, 9,3 %),[45,53,64,74] allerdings war sie am geringsten im Vergleich zu anderen Indikationen. Diese Beobachtung weist neuerlich daraufhin, dass die KTU für die Abklärung von Synkopen unklarer Genese wegen der geringen Rate an positiven Befunden nur einen geringen diagnostischen Stellenwert hat.

Die Raten an positiven Befunden bei Indikationen OH und Reflexsynkope waren mit 66 % bzw. 62 % höher als in Berichten der früheren KTU-Studien (43 % bei Indikation OH, 44 % und 13

% bei Indikation Reflexsynkope).[48,55,56,101] Die Rate an Reflexsynkopen bei Patienten mit Indikation Reflexsynkope lag mit 32 % deutlich höher als in der Studie von Jungblut et al. (20 %).[55]

Erklärt werden könnten diese Unterschiede mit unterschiedlichen Auswertungsprotokollen der KTU zwischen meiner Studie und anderen Studien oder Unterschieden in der Indikationsstellung zu KTU wodurch es zu höheren Raten an positiven KTU-Befunden in meiner Studie kam.

Die Rate an Reflexsynkopen bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese lag mit 22 % im Rahmen der anderen Studien (30 % und 16,1 %).[53,74]

Die Rate an OH bei Patienten mit Indikation OH entsprach mit 38 % in meiner Studie den Ergebnissen der Studie von Gurevich et al. (39 %).[48]

Die Beobachtung, dass die Raten von pathologischen TPR und BRS von Patienten mit positivem KTU-Befund höher als von Patienten mit negativem KTU-Befund ($p=,029$ und $p=,017$) waren, stimmt mit einigen von mir zitierten Studien[61,74,86] überein und kann durch die Pathomechanismen der Entstehung von Synkopen[7,38,39,51,102] erklärt werden.

Die Wahl der Therapie, die alle Patienten nach der KTU, abgesehen davon, ob die KTU-Befunde als positiv oder als negativ ausgewertet wurden, erhalten haben, basierte auf der gestellten Diagnose, den aktuellen Beschwerden, Komorbiditäten und laufender medikamentöser Therapie und entsprach den gängigen Therapieempfehlungen[13] je nach Synkopenart.

4.7. Patientenparameter und Kipptischuntersuchung (KTU)-Ergebnisse je nach Zuweiser

Allgemein lässt sich sagen, dass nur wenige Unterschiede zwischen den Patientenparametern und KTU-Ergebnissen in Abhängigkeit vom Zuweiser festgestellt werden konnten. Wie in der Studie von Sandhu KS et al.[87] waren auch in meiner Studie die meisten Patienten (64 %) vom Kardiologen zugewiesen.

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf Alter, Prodromi, EKG-Auffälligkeiten und pathologische TPR- bzw. BRS-Befunde entdeckt. Signifikant haben sich die drei Patientengruppen, je nach Zuweiser, beim Vergleich von Komorbiditäten wie

Arrhythmien (häufiger bei Patienten mit Überweisung vom Kardiologen als bei Patienten mit Überweisung vom Neurologen, $p=,046$) und Medikamenten wie Statine (häufiger bei Patienten mit Zuweisung von einem anderen bzw. unbekannten Arzt im Vergleich zu den Patienten mit Zuweisung von Kardiologen und Neurologen, $p=,011$ und $p=,04$) unterschieden. Außerdem konnte man Unterschiede in KTU-Befunden wie Reflexsynkope (häufiger bei Patienten mit Zuweisung von einem anderen bzw. unbekannten Arzt im Vergleich zu Patienten mit Zuweisung von Neurologen, $p=,016$) und POTS (bei Patienten mit Zuweisung von Neurologen häufiger als bei Patienten mit Zuweisung von Kardiologen, $p=,035$) feststellen.

4.8. Limitationen

Wie die Mehrheit der explorativen retrospektiven Studien, weist die vorliegende Studie eine Reihe von Limitationen und Verzerrungen auf, die ihre Reichweite begrenzen können und bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. Die fehlende Randomisierung stellt einen großen Nachteil dar und macht die Studie besonders anfällig für Bias, wie z.B. Selektionsbias (nur die Personen werden eingeschlossen, die die KTU hatten - das Problem: Stichprobe ist nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit). Außerdem gab es in meiner Studie keine gesunde Kontrollgruppe. Dadurch war es unmöglich zu erfassen, ob sich die betrachteten Parameter bei untersuchten Patienten von den Parametern gesunder Menschen unterscheiden und ob die KTU falsch positive Ergebnisse liefert. Hauptziel dieser Arbeit war es jedoch, die verschiedenen Patientengruppen bzw. die verschiedenen Jahre miteinander zu vergleichen.

Letztlich hängt die Qualität einer retrospektiven Studie stark von Zuverlässigkeit und Ausführlichkeit der Dokumentation, der korrekten Datenaufbewahrung und Datenverfügbarkeit ab (Patientenakte, KTU-Befunde usw.). Angesichts des Fehlens eines goldenen Standards für die KTU und Synkopenabklärung gab es keine „objektive“ Beurteilungsmöglichkeit zwischen den Indikationsgruppen für die KTU und Ergebnissen der KTU, was auch den Vergleich mit anderen Studien erschwert hat.

Eine wesentliche Limitation der Studie in Bezug auf die Therapieempfehlungen lag daran, dass kein Follow-Up erhoben werden konnte. Dadurch fehlte die Beobachtung, wie hilfreich die KTU für den weiteren Verlauf der Beschwerden war und ob die Therapie ihre Wirkung hatte.

Als wichtiger Vorteil dieser Studie ist die Erfassung von Daten von einem relativ großen Patientenkollektiv zu nennen. Die Datensätze wurden an 205 Patienten gewonnen und konnten damit gut in drei Gruppen verglichen werden. Dadurch, dass es keine Ausschlusskriterien in dieser Arbeit gab, konnte man die Daten von Patienten mit verschiedenen Parametern und im verschiedenen Alter betrachten.

Dagegen war es bei der Studienpopulation von 205 Patienten, trotz deutlich erkennbarer Tendenzen, nicht möglich bei einigen untersuchten Parametern signifikante Unterschiede zwischen drei Patientengruppen festzustellen. Die Signifikanz wäre wahrscheinlich bei größerem Patientenkollektiv besser zu sehen.

Verglichen mit anderen Arbeiten,[17,20,21,58,97] die in 2018-2021 publiziert wurden, stellt diese Arbeit keine Metaanalyse der früheren Studien dar, sondern ist eine selbständige Studie mit neu erfassten und analysierten Daten. Außerdem fällt es im Vergleich zu anderen Arbeiten in diesem Themengebiet auf, dass der Vergleich zwischen verschiedenen Indikationen für die KTU bis jetzt selten durchgeführt wurde und eine neue Sicht auf die KTU anbietet.

5. Zusammenfassung

Die Kipptischuntersuchung (KTU) ist ein seit über 50 Jahren verwendeter diagnostischer Test zur Abklärung von Synkopen. Er beruht darauf, die Pathomechanismen, die zur erlebten Synkope geführt haben, unter kontrollierten Bedingungen durch langes Stehen auszulösen.

Obwohl die KTU in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2018 zur Abklärung von Synkopen herabgestuft wurde, bietet der Test auch heutzutage eine hohe diagnostische Wertigkeit und hat Vorteile im Vergleich zu den anderen Tests. Allerdings ist der Nutzen dieser Untersuchung stark von der Indikation abhängig.

Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob es einen Wandel in der Häufigkeit der Indikationen für die KTU im Zeitraum von 2014 bis 2018 gab. Außerdem wurde untersucht, welche Unterschiede es in Anamnese, Befunden und Ergebnissen der KTU zwischen den Patienten je nach Indikation für die KTU und je nach Zuweiser gab. Eine weitere Fragestellung war, welche Ergebnisse die KTU in Abhängigkeit von der Indikation hatte.

Diese Arbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie, bei der die Daten der Patienten einschließlich ihrer KTU-Ergebnisse aus den Arztbriefen, Ambulanzakten und dem Krankenhaus-Informationssystem web.okra gesammelt und ausgewertet wurden.

Das Patientenkollektiv umfasste konsekutive 205 Patienten, davon 105 Männer (51 %) und 100 Frauen (49 %) im Durchschnittsalter von 52 Jahren (15-82 Jahre), die zwischen 2014 und 2018 an der Klinik Landstraße Wien einer KTU unterzogen wurden. Die Indikationen waren: orthostatische Hypotonie (OH) (n=53), Reflexsynkope (n=98) und Synkopen unklarer Genese (n=54).

Es wurde ein Rückgang in der Häufigkeit der Indikation Synkopen unklarer Genese festgestellt (33 % aller Patienten 2014, 41 % 2015, 22 % 2016, 19 % 2017 und 14 % 2018; $p=,039$).

Bei 66 % der Patienten mit Indikation OH kam es zu einem positiven KTU-Befund, von Patienten mit Indikation Reflexsynkope waren es 62 % mit einem positiven KTU-Befund und bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese kam es bei 54 % zu einem positiven KTU-Befund. In 32 % wurde durch die KTU die Diagnose OH gestellt, in 27 % die Diagnose Reflexsynkope und in 16 % die Diagnose posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS).

Patienten mit Synkopen unklarer Genese hatten häufiger im Vergleich zu Patienten mit Indikation OH Palpitationen (11 % vs. 7,5 %; $p=,0024$). Im Vergleich zu Patienten mit Indikation Reflexsynkope hatten Patienten mit Synkopen unklarer Genese häufiger koronare

Herzkrankheit (KHK) (19 % vs. 5,1 %; $p=,011$) und Arrhythmien (24 % vs. 10 %; $p=,032$), nahmen häufiger beta-Blocker (26 % vs. 7,1 %; $p=,002$) ein und zeigten häufiger ST-Strecken-Abnormitäten (11 % vs. 1 %; $p=,008$). Im Vergleich zu Patienten mit Indikation Reflexsynkope hatten Patienten mit Indikation OH häufiger Komorbiditäten wie KHK (17 % vs. 5,1 %; $p=,036$), Hypertonie (45 % vs. 18 %; $p=,01$), Diabetes Mellitus (25 % vs. 3,1 %; $p=,0$) und Synucleinopathien (5,7 % vs. 0; $p=,042$) und nahmen häufiger Medikamente wie Glukose-senkende Mittel (23 % vs. 4,1 % $p=,001$), antithrombotische Mittel (42 % vs. 12 %; $p=,0$), Diuretika (15 % vs. 2 %; $p = ,004$), beta-Blocker (23 % vs. 7,1 %; $p = ,009$), Statine (26 % vs. 8,2 %; $p = ,004$), Antiepileptica (5,7 % vs. 0; $p = ,042$), anti-Parkinson Mittel (5,7 % vs. 0; $p = ,042$) und Antidepressiva (26 % vs. 11 %; $p = ,022$) ein. Patienten mit Indikation Reflexsynkope hatten häufiger als Patienten mit Indikation OH Prodromi wie Hitzegefühl (17 % vs. 1,9 %; $p=,001$) und Übelkeit mit Erbrechen (33 % vs. 7,5 %; $p=,004$).

Die meisten Patienten wurden vom Kardiologen zugewiesen. Patienten mit Zuweisung vom Kardiologen hatten häufiger Arrhythmien als die vom Neurologen (21 % vs. 5,9 %; $p=,046$). Patienten mit Zuweisung eines anderen bzw. unbekannten Arztes nahmen häufiger als Patienten mit Zuweisung des Kardiologen (30 % vs. 11 %; $p=,011$) und Neurologen (30 % vs. 8,8 %; $p=,04$) Statine ein. Die Diagnose Reflexsynkope wurde bei Patienten mit Zuweisung des anderen bzw. unbekannten Arztes häufiger als bei Patienten mit Zuweisung eines Neurologen gestellt (38 % vs. 12 %; $p=,016$). Die Diagnose POTS haben häufiger Patienten mit Zuweisung des Neurologen als die mit Zuweisung des Kardiologen erhalten (29 % vs. 13 %; $p=,035$).

Es gab einen Anstieg in der Häufigkeit positiver KTU-Befunde im Zeitraum von 2016 bis 2018 (54 % 2016, 67 % 2017 und 79 % 2018; $p=,039$).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die KTU für die entsprechenden Indikationen einen diagnostischen Wert hat.

Diese Information sowie die Unterschiede in Patientenparametern je nach Indikation und Zuweiser für die KTU können bei der Betreuung von Patienten mit Synkopen behilflich sein. In Ergänzung zu meinen Beobachtungen sollte in Zukunft der Verlauf der Patienten **nach** der KTU und der sich daraus ergebenden Therapie betrachtet werden, um den Nutzen dieser Untersuchung besser beurteilen zu können. Außerdem sollte man in der Zukunft die Auswirkungen der Änderung der Empfehlungsklasse durch die ESC-Leitlinien 2018 auf die Indikationen, Zuweiser und Ergebnisse der KTU seit dem Jahr 2018 untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aggarwal S, Arora M, Kaur N, Bachhal R. Autonomic Nervous System Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *J Clin Diagn Res.* 2011;5:1533–6.
2. Alboni P. Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncope. *Europace.* 2004;6:55–62.
3. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1921–8.
4. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study. *Eur Heart J.* 2000;21:935–40.
5. Arnold AC, Ng J, Raj SR. Postural tachycardia syndrome – Diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci.* 2018;215:3–11.
6. Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastrolilli F, Palareti A, Barletta G, Solieri L, Guaraldi P, Martinelli P, Cortelli P. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:477–82.
7. Béchir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G. Dysfunctional Baroreflex Regulation of Sympathetic Nerve Activity in Patients With Vasovagal Syncope. *Circulation.* 2003;107:1620–5.
8. Blaho A, Šutovský S, Valkovič P, Šiarnik P, Sýkora M, Turčáni P. Decreased baroreflex sensitivity in Parkinson's disease is associated with orthostatic hypotension. *J Neurol Sci.* 2017;377:207–11.
9. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace.* 2000;2:66–76.
10. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1123–9.
11. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C,

- Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J*. 2006;27:76–82.
12. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahm AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third international study on syncope of uncertain etiology (ISSUE-3): A randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566–71.
 13. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, Van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883–948.
 14. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:43–80.
 15. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:1085–92.
 16. Brignole M, Ungar A, Casagrande I, Gulizia M, Lunati M, Ammirati F, Del Rosso A, Sasdelli M, Santini M, Maggi R, Vitale E, Morrione A, Francese GM, Vecchi MR, Giada F. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace*. 2010;12:109–18.
 17. Buszko K, Kujawski S, Newton JL, Zalewski P. Hemodynamic response to the head-up tilt test in patients with syncope as a predictor of the test outcome: A meta-analysis approach. *Front Physiol*. 2019;10:184.
 18. Carlsson M, Andersson R, Bloch KM, Steding-Ehrenborg K, Mosén H, Stahlberg F, Ekmehag B, Arheden H. Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:51.
 19. Cheshire WP. Syncope. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23:335–58.
 20. Cheshire WP, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res*. 2019;29:215–30.

21. Chrysant SG. The tilt table test is useful for the diagnosis of vasovagal syncope and should not be abolished. *J Clin Hypertens*. 2020;22:686–9.
22. Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Kuusela TA, Convertino VA. Muscle sympathetic nerve activity during intense lower body negative pressure to presyncope in humans. *J Physiol*. 2009;587:4987–99.
23. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, Roche F, Dauphinot V, Deharo JC, Jacon P, Lamaison D, Bathélemy JC, Isaaz K, Laurent G. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: A randomized multicentre prospective study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:146–54.
24. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Rizzon P, Santini M, Proclemer A, Tomasi C, Rossillo A, Taddei F, Scivales A, Migliorini R, De Santo T. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace*. 2003;5:283–91.
25. Dovgalyuk J, Holstege C, Mattu A, Brady WJ. The electrocardiogram in the patient with syncope. *Am J Emerg Med*. 2007;25:688–701.
26. Duncan GW, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. Vasovagal syncope in the older person: Differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing*. 2010;39:465–70.
27. Er F, Erdmann E. Upright tilt-table test. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134:1535–8.
28. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol*. 2016;15:954–66.
29. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:351–6.
30. Farwell D, Sulke N. How do we diagnose syncope? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:9–13.
31. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med*. 2013;273:322–35.
32. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu C, Verwoert GC, Boerwinkle E, Couper D, Rice KM, Rotter JJ, Mattace-Raso F, Uitterlinden A, Hofman A, Almgren P, Sjögren M, Hedblad B, Larson MG, Newton-Cheh C, Wang TJ, Rose KM, Psaty BM, Levy D, Witteman J, Melander O. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium. *Eur Heart J*. 2012;33:2331–41.

33. Fereshtehnejad S-M, Lökk J. Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Parkinsons Dis.* 2014;2014:1–10.
34. Finucane C, O'Connell MDL, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, Cronin H, Kenny RA. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: Findings from the Irish longitudinal study on ageing (TILDA). *Circulation.* 2014;130:1780–9.
35. Flevari P, Leftheriotis D, Komborozos C, Fountoulaki K, Dagres N, Theodorakis G, Kremastinos D. Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing. *Eur Heart J.* 2009;30:2249–53.
36. Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grüllenberger R, Innerhofer J, Passath H, Wagner C, Haitchi G, Flotzinger D, Pacher R, Wach P. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med.* 2006;36:1185–203.
37. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:1294–309.
38. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, Van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21:69–72.
39. Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: Role of cardiac output and total peripheral resistance. *Auton Neurosci.* 2014;184:24–6.
40. Fu Q, Verheyden B, Wieling W, Levine BD. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. *J Physiol.* 2012;590:1839–48.
41. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural Tachycardia Syndrome: Beyond Orthostatic Intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:60.
42. Getchell WS, Larsen GC, Morris CD, McAnulty JH. Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* 1999;14:677–87.
43. Goldstein DS, Li S-T, Kopin IJ. Sympathetic Neurocirculatory Failure in Parkinson Disease: Evidence for an Etiologic Role of α -Synuclein. *Ann Intern Med.* 2001;135:1010.

44. Graham LA, Kenny RA. Clinical characteristics of patients with vasovagal reactions presenting as unexplained syncope. *Europace*. 2001;3:141–6.
45. Graham LA, Kenny RA. Clinical characteristics of unexplained syncope and their relationship to tilt table test outcomes. *Clin Auton Res*. 2002;12:88–93.
46. Gratze G, Fortin J, Holler A, Grasenick K, Pfurtscheller G, Wach P, Schönegger J, Kotanko P, Skrabal F. A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function. *Comput Biol Med*. 1998;28:121–42.
47. Greve Y, Geier F, Popp S, Bertsch T, Singler K, Meier F, Smolarsky A, Mang H, Müller C, Christ M. Prävalenz und prognostische Bedeutung von Beinahe-Synkope und Synkope - Prospektive Erhebung von 395 Fällen in einer Notaufnahme (SPEED-Studie). *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:197–204.
48. Gurevich T, MacHmid H, Klepikov D, Ezra A, Giladi N, Peretz C. Head-up tilt testing for detecting orthostatic hypotension: How long do we need to wait. *Neuroepidemiology*. 2014;43:239–43.
49. Huth Ruwald M, Lock Hansen M, Lamberts M, Malta Hansen C, Vinther Højgaard M, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Hilmar Gislason G. The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. *Europace*. 2012;14:1506–14.
50. Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, Biaggioni I, Ertl A, Black B, Robertson D. The Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;343:1008–14.
51. Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, English S, Bennett SI, Frampton CM, Ikram H. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. *Am J Physiol*. 2002;282:1804–9.
52. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*. 2018;15:921–9.
53. Jelavic M, Babic Z, Hecimovic H, Vesna E. The Role of Tilt-Table Test in Differential Diagnosis of Unexplained Syncope. *Acta Clin Croat*. 2015;54:417–23.
54. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. *Nephrol Ther*. 2017;13:55–67.
55. Jungblut S, Frickmann H, Römer A, Gilfrich HJ. Stellenwert der Kipptischuntersuchung im Vergleich zum Schellong-Test bei orthostaseinduzierten Kreislaufdysregulationen/Synkopen. *Med Klin*. 2006;101:198–202.

56. Kim HA, Lee H, Park KJ, Lim JG. Autonomic dysfunction in patients with orthostatic dizziness: Validation of orthostatic grading scale and comparison of Valsalva maneuver and head-up tilt testing results. *J Neurol Sci.* 2013;325:61–6.
57. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W, Sletten DM, Iodice V, Sandroni P, Fischer PR, Opfer-Gehrking TL, Gehrking JA, Low PA. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:746–52.
58. Kohno R, Adkisson WO, Benditt DG. Tilt table testing for syncope and collapse. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018;29:187–92.
59. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized Assessment of Syncope Trial. *Circulation.* 2001;104:46–51.
60. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician.* 2011;84:527–36.
61. Lee SH, Yang JH, Yim HR, Park J, Park S-J, Park K-M, On YK, Kim JS. Hemodynamic parameters and baroreflex sensitivity during head-up tilt test in patients with neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:1454–61.
62. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? *Circulation.* 1992;85:1064–71.
63. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, Zillner C, Benbrook A, Reim S, Collier D, Hill MA, Raj SR, Okamoto LE, Cunningham MW, Aston CE, Kem DC. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:1–16.
64. Li X, Liu LL, Wan YJ, Peng R. Hemodynamic changes of unexplained syncope patients in head-up tilt test. *Genet Mol Res.* 2015;14:626–33.
65. Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, Suarez GA, Proper CJ, Felten JA, Huck CA, Corfits JL. Prospective Evaluation of Clinical Characteristics of Orthostatic Hypotension. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:617–22.
66. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17:1–10.
67. Mitro P, Simurda M, Evin L, Murin P, Muller E. Reduced baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116:582–6.
68. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, Van Dijk JG, Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP,

- Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bauersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da Costa A, Extramiana F, Ferro J, Gorennek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen KP, Lampert R, Mølgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviele A, Roman P, Scherer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631–71.
69. Nishijima DK, Lin AL, Weiss RE, Yagapen AN, Malveau SE, Adler DH, Bastani A, Baugh CW, Caterino JM, Clark CL, Diercks DB, Hollander JE, Nicks BA, Shah MN, Stiffler KA, Storrow AB, Wilber ST, Sun BC. ECG Predictors of Cardiac Arrhythmias in Older Adults With Syncope. *Ann Emerg Med*. 2018;71:452–61.
 70. Olde Nordkamp LRA, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med*. 2009;27:271–9.
 71. Paul B, Gieroba Z, Mangoni AA. Influence of Comorbidities and Medication Use on Tilt Table Test Outcome in Elderly Patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:540–3.
 72. Peggs KJ, Nguyen H, Enayat D, Keller NR, Al-Hendy A, Raj SR. Gynecologic disorders and menstrual cycle lightheadedness in postural tachycardia syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;118:242–6.
 73. Petersen ME, Williams TR, Gordon C, Chamberlain-Webber R, Sutton R. The normal response to prolonged passive head up tilt testing. *Heart*. 2000;84:509–14.
 74. Pitzalis M, Parati G, Massari F, Guida P, Di Rienzo M, Rizzon B, Castiglioni P, Iacoviello M, Mastropasqua F, Rizzon P. Enhanced reflex response to baroreceptor deactivation in subjects with tilt-induced syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1167–73.
 75. Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P, Taieb J, Galley D, Bru P, Maury P, Mabo P, Boveda S, Cellarier G, Anselme F, Kouakam C, Delarche N, Deharo JC. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:546–52.

76. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2013;28:597–604.
77. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation.* 2013;127:2336–42.
78. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, Robertson D. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation.* 2005;111:1574–82.
79. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:848–60.
80. Rocchi C, Pierantozzi M, Galati S, Chiaravalloti A, Pisani V, Prosperetti C, Lauretti B, Stampanoni Bassi M, Olivola E, Schillaci O, Stefani A. Autonomic Function Tests and MIBG in Parkinson's Disease: Correlation to Disease Duration and Motor Symptoms. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21:727–32.
81. La Rovere MT, Gnemmi M, Vaccarini C. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ital Heart J Suppl.* 2001;2:472–7.
82. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 2008;116:2072–7.
83. Runser LA, Gauer RL, Houser A. Syncope: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;95:303–12.
84. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Numé AK, Vinther M, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen J, Gislason GH. Comparison of incidence, predictors, and the impact of co-morbidity and polypharmacy on the risk of recurrent syncope in patients <85 versus ≥85 years of age. *Am J Cardiol.* 2013;112:1610–5.
85. Ruzieh M, Grubb BP. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome: new insights into pathophysiology and treatment. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2018;29:183–6.
86. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace.* 2004;6:48–54.
87. Sandhu KS, Khan P, Panting J, Nadar S. Tilt-table test: Its role in modern practice. *J Clin Med.* 2013;13:227–32.
88. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, LovisC, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: A population-based study. *Am J Med.* 2001;111:177–84.

89. Schuchert A, Seidl K, Tebbenjohanns J, Hartung W. Kommentar zur ESC- Guideline: Diagnostik und Therapie von Synkopen (2001/2004). *Z Kardiol.* 2004;94:592–612.
90. Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic Intolerance and Tachycardia Associated with Norepinephrine-Transporter Deficiency. *N Engl J Med.* 2000;342:541–9.
91. Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011;310:123–8.
92. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, Raj S, Black B, Harris P, Biaggioni I. Hyperadrenergic Postural Tachycardia Syndrome in Mast Cell Activation Disorders. *Hypertension.* 2005;45:385–90.
93. Singleton A, Gwinn-Hardy K, Sharabi Y, Li S-T, Holmes C, Dendi R, Hardy J, Singleton A, Crawley A, Goldstein DS. Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by alpha-synuclein gene triplication. *Brain.* 2004;127:768–72.
94. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002;347:878–85.
95. Struhal W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, Ransmayr G. The phoenix from the ashes: cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014;42:1041–6.
96. Sulke N, Sugihara C, Hong P, Patel N, Freemantle N. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial. *Europace.* 2016;18:912–8.
97. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, Dijk JG Van, Abe H, Brignole M, Lange F De, Kenny RA, Lim PB, Moya A, Rosen SD, Russo V, Stewart JM, Thijs RD, Benditt DG. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J.* 2021;42:1654–60.
98. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA. Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:308–13.
99. Thomson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex Sensitivity in Patients With Vasovagal Syncope. *Circulation.* 1997;95:395–400.
100. Toscano J. Review of Important ECG Findings in Patients with Syncope. *Am J Clin Med.* 2012;9:92–6.
101. Ungar A, Sgobino P, Russo V, Vitale E, Sutton R, Melissano D, Beiras X, Bottoni N, Ebert HH, Gulizia M, Jorfida M, Moya A, Andresen D, Grovale N, Brignole M. Diagnosis of neurally mediated syncope at initial evaluation and with tilt table testing

- compared with that revealed by prolonged ECG monitoring. An analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Heart*. 2013;99:1825–31.
102. Vaddadi G, Esler MD, Dawood T, Lambert E. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. *Eur Heart J*. 2010;31:2027–33.
 103. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:724–9.
 104. Vetta F, Ronzoni S, Costarella M, Donadio C, Battista L, Renzulli G, Gentile G, Zuccaro SM. Recurrent syncope in elderly patients and tilt test table outcome: the role of comorbidities. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:231–6.
 105. Zadourian A, Doherty TA, Swiatkiewicz I, Taub PR. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Prevalence, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. 2018;78:983–94.
 106. Zanutto T, Mercer TH, van der Linden ML, Traynor JP, Petrie CJ, Doyle A, Chalmers K, Allan N, Price J, Oun H, Shilliday I, Koufaki P. Baroreflex function, haemodynamic responses to an orthostatic challenge, and falls in haemodialysis patients. *PLoS One*. 2018;13:1–16.
 107. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci*. 2010;6:11–8.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die mich auf dem Weg zur Vollendung meiner Promotion unterstützt haben, ganz herzlich danken.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. rer. nat. B. Liss für die Möglichkeit bei ihr meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen sowie für die Betreuung während der Vorbereitung und Erstellung der Promotionsarbeit.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. C. Stöllberger für die interessante Promotions-Thematik, ihre steten Unterstützung und Hilfsbereitschaft, viele förderlichen Ratschläge sowie produktive Gespräche und liebe Worte bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Herrn Dr. Keller danke ich für die detaillierte Erklärung der Kipptischuntersuchung sowie die engmaschige Begleitung bei dem Schreiben des Theorieteils.

Ich bedanke mich bei meinem Verlobten dafür, dass er mich immer mit seinem großen Herzen voller Liebe und Anerkennung unterstützt und alle meine verrückten Ideen und Pläne verwirklicht und mitmacht.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern und meiner Schwester, die mein Studium in Deutschland und die Anfertigung meiner Promotionsarbeit ermöglicht, meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt haben und immer für mich da waren und sind.

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.