Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm

Prädiktion von vasovagalen Synkopen mittels Pulswellenanalyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anita Ritz

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christian Meyer
Zweitgutachter: Prof. Dr. med Jochen D. Schipke

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Muehlsteff J, Ritz A, Drexel T, Eickholt C, Carvalho P, Couceiro R, Kelm M, Meyer C: **Pulse Arrival Time as surrogate for systolic blood pressure changes during impending neurally mediated syncope**. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012, **2012**: 4283-4286.

Zusammenfassung

Blutdruckregulationsstörungen führen zu Synkopen, die häufig mit Stürzen einhergehen. Ein Warnsystem könnte Patienten helfen, kritische Situationen zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Die Pulsankunftszeit (*Pulse Arrival Time* – PAT} als Parameter der Pulswellenanalyse hat einen prädiktiven Wert bei der Vorhersage von vasovagalen Synkopen. Das Ziel dieser Studie war es, diesen prädiktiven Wert prospektiv an einem größeren Patientenkollektiv zu bestätigen und weiterzuentwickeln, um die Sensitivität zu verbessern sowie die PAT als Surrogat für systolische Blutdruckänderungen vor einer Synkope zu evaluieren.

Während einer Kipptischuntersuchung in 60°-Kippstellung wurde die Herzfrequenz durch ein Elektrokardiogramm und die Pulswelle durch Photoplethysmographie extrahiert. Auf der Grundlage dieser Parameter wurde nach Bereinigung der Rohdaten ein Synkopen-Warn-System untersucht. Das photoplethysmographische-Signal lieferte zwei Größen der Pulsankunftszeit für die weitere Analyse (PAT foot, PAT top). Bei 43 (n = 21 Kipptischpositiv; n = 22 Kipptischnegativ) Patienten mit Verdacht auf eine stattgehabte vasovagale Synkope wurden zwei Algorithmen basierend auf der Pulsankunftszeit alleine (Algorithmus 1) und der Pulsankunftszeit kombiniert mit der Herzfrequenz (Algorithmus 2) getestet. Wenn das kumulative Risiko einen Schwellenwert, der 60 Sekunden nach dem Aufkippen errechnet wurde, überschritt, wurde ein Synkopen-Vorhersage-Alarm ausgelöst. Für die Weiterentwicklung und Verbesserung der Vorhersage wurde ein weiterer Schwellenwert 300 Sekunden nach dem Aufkippen errechnet. Zur Analyse der Relation von PAT und systolischem Blutdruck vor einer Synkope wurde eine Korrelationsanalyse nach SBP = A*PAT+B durchgeführt.

Für die Bestätigung der etablierten Algorithmen zeigte der Algorithmus 1 eine hohe Sensitivität für PAT foot. Durch die Hinzunahme der Herzfrequenz in die Berechnung des Algorithmus 2 konnte eine noch höhere Sensitivität der PAT foot erzielt werden. Die mittlere Vorhersagezeit für eine bevorstehende Synkope betrug 317±329 Sekunden beziehungsweise 171±204 Sekunden. Durch die Anpassung der Referenzwertbestimmung auf 300 Sekunden nach dem Aufkippen konnten alle Patienten, die eine Synkope erlitten, mit beiden Algorithmen vorhergesagt werden. Die mittlere Vorhersagezeit nahm jedoch ab (203±227 Sekunden; 150±200 Sekunden). Die PAT top zeigte sowohl bei der Referenzwertbestimmung bei 60 Sekunden als auch bei 300 Sekunden eine geringere Sensitivität, jedoch eine höhere Spezifität. Weitere Anpassungsvorgänge durch Schwellenwertänderung und Bereinigung der Messung führten zu einer Abnahme der Sensitivität bzw. zu einer Zunahme der Spezifität. Ein signifikanter PAT-Anstieg von mehr als zehn Prozent wurde von einem kritischen Abfall des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit Synkope begleitet. Es konnten starke Korrelationen (R = -0,88) vor einer Synkope zwischen systolischem Blutdruck und PAT nachgewiesen werden, wenn es zum Anstieg der PAT kommt.

Es konnte gezeigt werden, dass Synkopen basierend auf der Pulsankunftszeit auch in einem großen Patientenkollektiv solide vorhergesagt werden können und eine Anpassung bzw. Änderung der bestehenden Algorithmen eine Verbesserung der Prädiktion bewirkt. Obwohl die Pulsankunftszeit im Allgemeinen keinen guten Parameter für den absoluten Blutdruck darstellt, zeigte sich eine komplexe Beziehung zwischen der Pulsankunftszeit und dem systolischem Blutdruck während der Kipptischuntersuchung. Die starke und konsistente negative Korrelation lässt darauf schließen, dass die Pulsankunftszeit nützlich ist, um Blutdruckänderungen bei Patienten mit vasovagaler Synkope aufzuzeichnen. Dies kann neue Möglichkeiten bieten, um Stürze und damit einhergehende Verletzungen bei diesen Patienten zu verhindern und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern.

Liste der Abkürzungen

A	Steigung der linearen Gleichung
ACI	*Acceleration-Index* (Beschleunigungs-Index)
AF	Atemfrequenz
ANS	Autonomes Nervensystem
AVR	Average Value
B	Schnittpunkt der Geraden mit der Y-Achse
BMI	Body Mass Index
CI	*Cardiac Index* (Herzminutenvolumen-Index) (CO normiert auf die BSA – Body Surface Area)
CKD	*Chronic Kidney Disease* (chronische Niereninsuffizienz)
CO	*Cardiac Output* (Herzminutenvolumen)
COPD	*Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DBP	*Diastolic Blood Pressure* (diastolischer Blutdruck)
EDI	Enddiastolischer Volumenindex
EKG	Elektrokardiographie bzw. Elektrokardiogramm
F	Fußpunkt der Pulswelle
FEV_1	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	*Height* (Größe)
HF	Herzfrequenz
HR	Herzrate
HZV	Herzzeitvolumen
HRST	Herzrhythmusstörungen
IC	*Index of Contractilitiy* (Kontraktilitätsindex) (repräsentiert den maximalen Blutfluss während des Auswurfs des linken Ventrikels)
IKG	Impedanzkardiographie
I_{konst}	Strom, der dem Thorax kontinuierlich zugeführt wird
KHK	koronare Herzerkrankung
LVET	*Left Ventricular Ejection Time* (linksventrikuläre Ejektionszeit)
LVWI	*Left Ventricular Work Index* (linksventrikuläre Herzarbeit)
M	Minimum der Pulswelle
MBP	*Mean Blood Pressure* (mittlerer Blutdruck)
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
OH	Orthostatische Hypotension
P	*Peak* (Scheitelpunkt der Pulswelle)

PAT	*Pulse Arrival Time* (Pulsankunftszeit)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEP	*Pre-Ejection Period* (Zeitintervall vom Beginn der elektrischen Ventrikelstimulation bis zur Öffnung der Aortenklappe)
PERF	Perfusionsindex Finger
PLETH	Pulswelle Finger
POTS	Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom
PPG	Photoplethysmographie
PPW	Positiver Prädiktiver Wert
PTT	*Pulse Transit Time* (Pulstransitzeit)
R	R-Zacke im EKG
ROC	*Receiver Operating Characteristics* (Grenzwertoptimierungskurve)
RR-I	Intervall zwischen 2 R-Zacken des QRS-Komplexes
SBP	*Systolic Blood Pressure* (systolischer Blutdruck)
SD	*Standard Deviation* (Standardabweichung)
SI	Schlagindex (Schlagvolumen normiert auf die BSA)
SpO2	Sauerstoffsättigung Finger
SRP	Synkopen-Risiko-Parameter
SV	Schlagvolumen
TFC	*Thoracic Fluid Content* (gesamter thorakaler Flüssigkeitsgehalt)
TFM	Task Force® Monitor
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TPR	*Total Peripheral Resistance* (totaler peripherer Widerstand = Nachlast)
TPRI	*Total Peripheral Resistance-Index* (TPR normiert auf die BSA)
U(t)	Spannungsänderung
VHF	Vorhofflimmern
W	*Weight* (Gewicht)
Z(t)	Thoraxwiderstand

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Einführung in das Thema 1
1.2 Synkopen 2
1.2.1 Definition Synkope 2
1.2.2 Klassifikation und Pathophysiologie der Synkope 2
1.2.3 Vasovagale Synkope 3
1.2.4 Kardiale Synkope 4
1.2.5 Orthostatische Hypotension und orthostatische Intoleranz 5
1.2.6 Epidemiologie 6
1.2.7 Diagnostik 7
1.2.8 Therapie der vasovagalen Synkope 8
1.3 Pulswellenanalyse 10

2 Ziele der Arbeit 12

3 Material und Methoden 12
3.1 Studienpopulation 12
3.2 Untersuchungsablauf 13
3.3 Patientenüberwachung 15
3.3.1 Hämodynamisches Monitoring 15
3.3.2 Monitoring von EKG und Pulswelle zur Synkopenprädiktion 17
3.3.3 Synchronisation der Geräte zur Patientenüberwachung 18
3.4 Signalaufzeichnung 18
3.4.1 Elektrokardiographie 18
3.4.2 Messung des kontinuierlichen Blutdrucks 18
3.4.3 Impedanzkardiographie 19
3.4.4 Photoplethysmographie 20
3.5 Messung der Pulsankunftszeit als Surrogat für Blutdruckänderungen 20
3.6 Parameterextraktion 22
3.7 Validierung des Synkopenprädiktionsalgorithmus 23
3.7.1 Prinzip des Synkopenprädiktionsalgorithmus 23
3.7.2 Validierung und Verbesserung der Synkopenprädiktion 25
3.8 Statistik 25

4. Ergebnisse 27
4.1 Patientencharakteristika 27
4.2 Hämodynamische Anpassungsvorgänge während des Auftretens von Synkopen 30
4.2.1 Induktion von Synkopen 30
4.2.2 Verlauf hämodynamischer Parameter während der Kipptischuntersuchungen 30
4.2.3 Verlauf der PAT während der Kipptischuntersuchungen 34
4.3 Synkopenprädiktion 40
4.3.1 Prospektive Validierung entwickelter Algorithmen 40
4.3.2 Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und PAT 41
4.4 Änderung bestehender Algorithmen zur Prädiktion von Synkopen 43
4.4.1 Referenzwertanpassung 43
4.4.2 Änderung und Anpassung des Schwellenwertes 45
4.4.3 Bereinigung und Glättung 49

5. Diskussion 51
5.1 Verlauf hämodynamischer Parameter während einer Kipptischuntersuchung und bei auftretenden Synkopen 51
5.2 PAT als Surrogat für Blutdruckabfälle 52
5.3 Relation von SBP und PAT vor einer Synkope 53
5.4 Synkopenprädiktion 53
5.4.1 Prospektive Validierung entwickelter Algorithmen 54
5.4.2 Änderung entwickelter Algorithmen 55
5.5 Ausblick und klinische Relevanz für weitere Entwicklungen 58
6. Abbildungsverzeichnis 60
7. Tabellenverzeichnis 63
8. Literaturverzeichnis 64
9. Danksagung 73
10. Anhang 74

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Das Auftreten von Synkopen ist ein häufiges klinisches Problem. Etwa 40 Prozent der Bevölkerung erleiden mindestens einmal in ihrem Leben eine Synkope[1, 2]. Patienten mit rezidivierenden Synkopen leiden dabei unter einer dramatischen Einschränkung der Lebensqualität und unter psychosozialen Beeinträchtigungen[3]. Dies ist zum einen auf Stürze und assoziierte Verletzungen zurückzuführen, zum anderen lebt der Patient in der ständigen Angst, dass eine Synkope auftritt[4, 5]. Dabei ist die häufigste Ursache für eine Synkope, sofern keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, die vasovagale Synkope[6].

Die vasovagale Synkope ist eine Regulationsstörung des vegetativen Nervensystems. Sie kann beispielsweise durch orthostatischen Stress in überfüllten Räumen oder durch emotionalen Stress hervorgerufen werden[7], wobei ein Reflexmechanismus in Gang gesetzt wird. Dabei kommt es hämodynamisch kurz vor dem Beginn von Symptomen wie Schwindel oder Bewusstlosigkeit zu einer Vasodilatation mit oder ohne damit einhergehende Bradykardie[8, 9].

Da bei den betroffenen Patienten ein enormer Leidensdruck herrscht, könnte eine frühzeitige und nicht-invasive Aufzeichnung dieser hämodynamischen Veränderungen und somit eine Vorhersage einer vasovagalen Synkope vor den Komplikationen schützen, die mit rezidivierenden Synkopen einhergehen.

Dass dies grundsätzlich machbar ist und basierend auf Blutdruckänderungen Synkopen vorausgesagt werden können, zeigten bereits Virag und Kollegen[10].

Auch neuere Studien haben sich mit der Synkopenprädiktion befasst[11]. Dabei hat die Analyse von Pulswellen[12, 13] die entscheidende Rolle gespielt, da sich die Eigenschaften der Pulswelle bei Patienten kurz vor dem Eintreten einer vasovagalen Synkope ändern und spezifische Charakteristika aufweisen.

Die sogenannte Pulsankunftszeit (PAT, *„pulse arrival time“*) hat sich dabei als guter Parameter für die Synkopenprädiktion etablieren können. Sie zeigt einen charakteristischen Anstieg vor dem Auftreten erster Symptome einer manifesten Synkope[11, 14]. Die PAT kann aus einem Elektrokardiogramm (EKG) und Photoplethysmogramm (PPG) extrahiert werden und bietet somit einen einfachen und komfortablen Zugang für eine kontinuierliche und nicht-invasive Aufzeichnung hämodynamischer Vorgänge[14, 15], da beide Methoden zum Standard-Monitoring in jeder Klinik gehören.

Das frühzeitige Erkennen einer vasovagalen Synkope könnte daher die Lebensqualität betroffener Patienten steigern. Stürze und assoziierte Verletzungen könnten möglicherweise vermieden werden.

1.2 Synkopen

1.2.1 Definition Synkope

Eine Synkope ist eine vorübergehende Unterbrechung der zerebralen Perfusion und Autoregulation[16]. Sie zeichnet sich durch einen plötzlichen Verlust des Bewusstseins und des Haltetonus aus. Charakteristisch sind die kurze Dauer und die rasche, vollständige Erholung des Patienten.

Die Ursache für die Bewusstlosigkeit, eine vorübergehende globale zerebrale Minderperfusion[17], fasst die Definition der Synkope enger. Somit werden andere Ursachen für eine Bewusstlosigkeit wie z.B. epileptische Anfälle oder Gehirnerschütterungen ausgeschlossen[18]. Die Definition ist auf diese Weise eindeutig. Trotzdem kann es schwierig sein, eine „Bewusstlosigkeit" oder „scheinbare Bewusstlosigkeit", wie z.B. bei einer Transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einer Kataplexie, differentialdiagnostisch zu erfassen. Dies gilt insbesondere dann, wenn Vorerkrankungen des Patienten nicht bekannt sind oder die Bewusstlosigkeit nicht eindeutig als solche charakterisiert werden kann. Jedoch ist eine Synkope keine Erkrankung im engeren Sinne, sondern vielmehr ein Symptom.

1.2.2 Klassifikation und Pathophysiologie der Synkope

Ursache einer verminderten zerebralen Perfusion, die zu einer Synkope führen kann, ist ein nicht ausreichend hoher Blutdruck. Der Grund für den niedrigen Blutdruck ist in einem niedrigen peripheren Widerstand, einem niedrigen kardialen Auswurf oder einer Kombination von beidem zu suchen, sodass eine Klassifizierung der Synkopen in drei großen Gruppen erfolgen kann[7], wie es aus Abbildung 1.1 hervorgeht. Hierzu zählen Reflexsynkopen, kardiogene Synkopen und Synkopen infolge von orthostatischer Hypotension (OH)[18].

Zu den Reflexsynkopen zählen die „vasovagale Synkope", die „situationsbedingte Synkope" sowie die „Karotis-Sinus-Synkope". Der Begriff Reflexsynkope impliziert, dass durch verschiedene Stimuli eine reflexartige Kaskade in Gang gesetzt wird, die zu einer konsekutiven Vasodilatation und/oder Bradykardie führt und aus der eine Synkope des vasodepressorischen, gemischten oder kardioinhibitorischen Typs resultiert[19]. Charakteristische Auslöser der vasovagalen Synkope sind z.B. emotionsbedingte Stimuli wie Angst und Schmerz oder orthostatischer Stress. Auslöser einer situationsbedingten Synkope können Husten, Miktion, Niesen sowie viszerale Schmerzen sein. Diese Art von Synkope kann auch postprandial auftreten. Eine Karotis-Sinus-Synkope ist durch einen hypersensitiven Karotissinus charakterisiert, der bei Stimulation zur Synkope führen kann.

Herzrhythmusstörungen und strukturelle Herzerkrankungen (hierzu lassen sich auch pulmonale Embolien und pulmonale Hypertonie zählen) als Vertreter der Gruppe von kardialen Synkopen können über eine verminderte Auswurfleitung des Herzens zur Synkope führen.

Synkopen infolge einer OH können durch eine funktionelle und strukturelle Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems bedingt sein. Die eingeschränkte Funktion des autonomen Nervensystems führt zu keinem adäquaten sympathisch vermittelten Anstieg des peripheren Widerstandes im Stehen (Kapitel 1.2.5). Dies wiederum führt zum venösen *„Pooling“* und damit zu einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen. Daraus resultiert ein Abfall des kardialen Auswurfs und somit eine Synkope. Zu den Ursachen des Versagens des autonomen Nervensystems zählen verschiedene Erkrankungen, die primär oder sekundär das autonome Nervensystem schädigen können, sowie Medikamente (Kapitel 1.2.5).

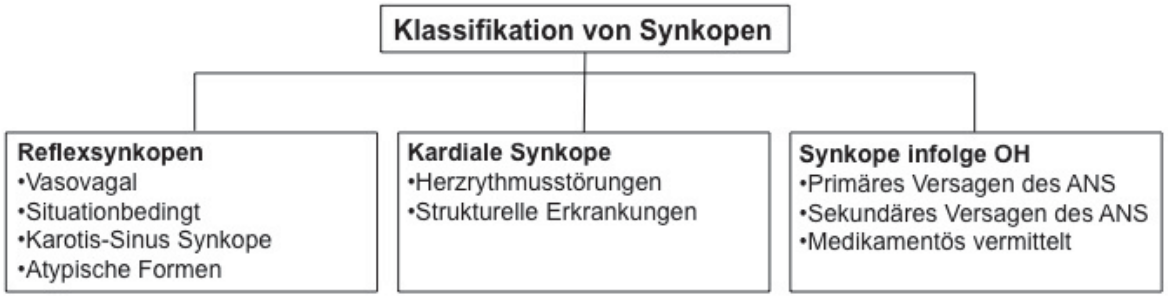

Abb. 1.1: Klassifikation von Synkopen: Synkopen lassen sich entsprechend ihrer Ursache in drei Gruppen einteilen: Reflexsynkopen (durch verschiedene Auslöser nerval vermittelte, reflexartige Aktivierung einer Kaskade mit konsekutiver Synkope), Synkopen kardialer Genese aufgrund einer Herzrhythmusstörung oder strukturellen Herzerkrankung und Synkopen infolge einer orthostatischen Hypotension, bedingt durch eine Störung des autonomen Nervensystems oder durch Medikamente. OH = Orthostatische Hypotension, ANS = Autonomes Nervensystem. [18]

1.2.3 Vasovagale Synkope

Die vasovagale Synkope hat eine Prävalenz von etwa 20 Prozent in der Bevölkerung[20] und entsteht meist im Rahmen einer abnormalen oder überhöhten Antwort des autonomen Nervensystems auf diverse Stimuli. Meistens handelt es sich bei diesen Stimuli um prolongierten orthostatischen Stress in überfüllten Räumen oder emotionalen Stress wie diverse Phobien oder Schmerzen[7]. Die exakten Mechanismen, die der vasovagalen Synkope zugrunde liegen, sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Die wahrscheinlichste Erklärung für deren Auslösung ist der „Bezold-Jarisch-Reflex“, welcher erstmals 1867[21] beschrieben wurde[22, 23]: Durch venöses *Pooling* im Stehen nimmt der venöse Rückfluss zum Herzen ab. Dies führt physiologischerweise zu einer Steigerung

des Sympathikotonus und bewirkt neben der Zunahme der Herzfrequenz auch eine Zunahme der Kontraktilität. Es kommt zur Aktivierung von kardialen Mechanorezeptoren, die besonders im Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels lokalisiert sind. Über C-Fasern, die vagale Afferenzen darstellen, kommt es über den Tractus solitarius zur Weiterleitung in die Medulla oblongata[20, 24]. Im Nucleus solitarius werden die Afferenzen integriert und es folgt eine Entladung von parasympathischen Efferenzen, die zu einer Vasodilatation, einer Bradykardie oder einer Kombination von beidem führt[25, 26]. Wenn aufgrund dieser Veränderungen der Blutdruck eine kritische Schwelle unterschreitet, kommt es schließlich zu einer Bewusstlosigkeit[8]. Neben der Aktivierung kardialer C-Fasern kann auch die Aktivierung anderer Rezeptoren wie etwa kardiopulmonaler Barorezeptoren, kranialer Nervenfasern und gastrointestinaler bzw. urogenitaler Mechanorezeptoren zu einer Stimulation vasodepressorischer Regionen im Hirnstamm führen[7, 18].

Die Bedeutung von neuroendokrinen und anderen humoralen Faktoren bei der Entstehung vasovagaler Synkopen bleibt kontrovers [27, 28]. Ein Anstieg von Epinephrin scheint ein Trigger für die Entstehung einer vasovagalen Synkope bei betroffenen Patienten zu sein[28], während ein Anstieg von Norepinephrin eine Synkope offenbar verhindern kann[28, 29].

Patienten, die eine vasovagale Synkope erleiden, klagen vor dem Bewusstseinsverlust häufig über Symptome wie Übelkeit, Schweißausbruch, Benommenheit, verschwommene Sicht, Kopfschmerzen, Palpitationen und Blässe[18]. Die Symptome werden als sogenannte „Prodromi“ bezeichnet und entstehen normalerweise in der aufrechten Position, können aber unter Umständen fehlen, sodass der Patient plötzlich und ohne „Vorwarnung“ synkopiert. Patienten können außerdem nach einem synkopalen Ereignis über Müdigkeit und Erschöpfung klagen.

1.2.4 Kardiale Synkope

Kardiale Erkrankungen sind ein weiterer Grund für das Auftreten von Synkopen. Hierzu zählen Herzrhythmusstörungen und strukturelle Herzerkrankungen. Insbesondere Herzrhythmusstörungen stellen die häufigste Ursache einer kardial bedingten Synkope dar. Dabei kann die Arrhythmie zu einem Abfall des kardialen Auswurfs führen und somit die zerebrale Perfusion senken. Zu den hämodynamisch relevanten Arrhythmien zählen z.B. das Sick-Sinus-Syndrom, der Atrioventrikuläre Block II. (Typ Mobitz II) und III. Grades, Bradykardien, Tachykardien (supraventrikulär und ventrikulär) sowie medikamentös bedingte Arrhythmien.

Bei einem Sick-Sinus-Syndrom entsteht aufgrund eines Ausfalls oder eines sinuatrialen Blocks eine lange Pause, die aufgrund fehlender Kompensationsmechanismen zu einer Synkope führt.

Ein AV-Block Grad II (Typ Mobitz II) und Grad III ist häufig mit Synkopen assoziiert.
Kommt es zum Ausfall der AV-Überleitung, so muss dies durch einen Ersatzrhythmus mit einer typischen Eigenfrequenz von 25-40 Minuten kompensiert werden. Dieser Kompensationsmechanismus, und somit eine Bradykardie, geht mit einer deutlichen Verzögerung einher und fördert durch eine verlängerte Repolarisation das Entstehen von polymorphen ventrikulären Tachykardien[18].
Viele Medikamente, unter anderem auch Antiarrhythmika, können aufgrund ihrer Wirkung auf den Sinusknoten oder die AV-Weiterleitung zu Tachykardien und Bradykardien führen.
Strukturelle Herzerkrankungen führen meist zu einem eingeschränkten kardialen Auswurf z.B. aufgrund einer fixierten oder dynamischen Obstruktion der ventrikulären Ausflussbahn oder einer eingeschränkten Kontraktilität. So kann der Bedarf nicht gedeckt werden, woraus eine Synkope resultiert. Zu diesen strukturellen Erkrankungen zählen z.B. Klappenerkrankungen, akuter Myokardinfarkt/Ischämie, Hypertrophe Kardiomyopathie, Perikardtamponade und kongenitale Anomalien der Koronararterien[18].

1.2.5 Orthostatische Hypotension und orthostatische Intoleranz

Die „klassische OH“ ist definiert als ein progredienter, abnormaler Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks ≥ 10 mmHg in den ersten drei Minuten nach dem Aufstehen[30]. Weitere Syndrome des Formenkreises OH sind die „initiale OH“ mit einem schnellen (<15 Sekunden) Blutdruckabfall ≥ 40 mmHg systolisch (bzw. ≥ 20 mmHg diastolisch) und einer raschen Normalisierung des Blutdrucks. Bei der „verzögerten OH“ gelten die definierten Blutdruckwerte der klassischen OH, wobei der Blutdruckabfall erst nach drei Minuten auftritt. Die „verzögerte OH plus reflexvermittelter Synkope“ ist durch ein zusätzliches Auftreten einer vasovagalen Reaktion mit reflexvermittelter Synkope charakterisiert[18].
Bei allen Formen spielt das Versagen der autonomen Reflexantwort bei orthostatischem Stress die entscheidende Rolle. Aufgrund der eingeschränkten autonomen Funktion führt orthostatischer Stress zu keiner adäquaten Vasokonstriktion in den unteren Extremitäten. Dies führt zum venösen *Pooling*, konsekutiv zu einem reduzierten kardialen Auswurf und somit zu einer verminderten zerebralen Perfusion, was sich bei den Patienten durch Symptome wie Schwindel, Benommenheit, Schwäche, eingeschränktes Sehen und Hören manifestieren und letztlich zu einer Synkope führen kann.
Die Gründe für die OH lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen. So gibt es Medikamente wie z.B. Vasodilatatoren (Nitrate, Sympatholytika, Alpha-Blocker), Diuretika und trizyklische Antidepressiva, die eine Ursache für eine OH darstellen können. Es lassen sich außerdem nicht-neurogene Ursachen (Hypovolämie, kardiales Pumpversagen, venöses *Pooling*) von sekundären neurogenen Ursachen und primären

neurogenen Ursachen unterscheiden. Zu den sekundären neurogenen Ursachen zählen z.B. periphere Neuropathien wie Diabetes mellitus, Amyloidose, HIV/AIDS, das Guillain-Barré-Syndrom und außerdem Rückenmarkserkrankungen wie z.B. eine Verletzung, Syringomyelie und Tumore. Primäre neurogene Ursachen einer OH sind z.B. der Morbus Parkinson, die Lewy-Körperchen-Demenz und die Multisystem-Atrophie. Lassen sich keine Ursachen finden, so spricht man von einer „idiopathischen OH“[18].

Bedingt durch die im Alter beschleunigte Abnahme physiologischer Funktionen leiden meist ältere Patienten an OH[31].

Die orthostatische Intoleranz ist charakterisiert durch das Auftreten von Symptomen wie Schwindel, Benommenheit, Schwitzen und Schwäche im Stehen und ein Verschwinden der Symptome beim Hinlegen. Obwohl Patienten mit orthostatischer Intoleranz Symptome einer OH entwickeln, leiden sie nicht zwingend unter einer Einschränkung der autonomen Funktion.

Unter den Formenkreis der orthostatischen Intoleranz-Syndrome lässt sich auch das Posturale Tachykardie-Syndrom (POTS) fassen. Hierbei entwickeln die meist jungen weiblichen Patienten ausgeprägte Symptome einer orthostatischen Intoleranz, ohne eine Synkope zu erleiden. Dies wird von einem Anstieg der Herzfrequenz (HF) innerhalb der ersten zehn Minuten nach dem Aufstehen um ≥ 30 Schläge pro Minute oder >120 pro Minute begleitet und geht mit Blutdruckschwankungen einher[32].

Aufgrund der klinischen Manifestation einer OH oder orthostatischen Intoleranz, die den Symptomen einer Reflexsynkope sehr ähneln, lässt sich eine Reflexsynkope differentialdiagnostisch meist schwer abgrenzen, obwohl pathophysiologisch keine Überschneidung der beiden Krankheitsbilder besteht.

1.2.6 Epidemiologie

In der Allgemeinbevölkerung treten Synkopen mit einer allgemeinen kumulativen Inzidenz von etwa 40 Prozent[1] relativ häufig auf und machen etwa 1,5 Prozent der Notfallaufnahmen in deutschen Krankenhäusern aus[33]. Dabei ist die Reflexsynkope vor allem bei jungen Patienten die häufigste Ursache einer Synkope. Eine erste Episode manifestiert sich meist im Alter zwischen 10 und 30 Jahren, wobei etwa 15 Prozent der unter 18-Jährigen Synkopen erleiden[34] und eine charakteristische Altersspitze im 15. Lebensjahr auftritt[35]. Das Auftreten einer ersten Episode über 40 Jahren ist eher ungewöhnlich, da die meisten Patienten bereits als Jugendliche eine Reflexsynkope erlitten haben[1].

Eine zweite Altersspitze für das Auftreten von Synkopen liegt im Altersbereich von über 70 Jahren. Die Inzidenz für Männer im Alter von 60-69 Jahren liegt bei 5.7 Ereignissen pro 1000 Personenjahre (Frauen: 5.4 Ereignisse pro 1000 Personenjahre) und steigt bei beiden Geschlechtern im Alter von 70-79 Jahren auf 11.1[6, 36]. Viele der Patienten,

darunter überwiegend junge Patienten[37], die eine Synkope erleiden, suchen aber nach einem synkopalen Ereignis erst gar keinen Arzt auf[6].

Die Reflexsynkope ist die häufigste Form der auftretenden Synkopen[18]. Kardiovaskuläre Erkrankungen, die zu einer Synkope führen können, sind die zweithäufigste Ursache und vermehrt bei älteren Patienten anzutreffen.

Die Gesamtmortalität bei Patienten mit Reflex-Synkope und Ausschluss struktureller Herzerkrankungen ist nicht größer als in der Gesamtbevölkerung, sodass sie eine gute Prognose haben[1]. Dagegen ist das Risiko für Patienten mit struktureller Herzerkrankung oder elektromechanischen Herzerkrankungen, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, deutlich größer. Hierbei spielt die Schwere der Erkrankung die entscheidende Rolle.

Komplikationen, die bei allen Synkopenpatienten auftreten, sind Stürze und somit Verletzungen wie Knochenbrüche, Gewebeschäden und Hämatome. Neben dem Kontrollverlust führt dies zu einer dramatischen Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten[38, 39], vergleichbar mit chronischen Erkrankungen wie Arthritis oder terminaler Niereninsuffizienz.

1.2.7 Diagnostik

Die initiale Evaluation eines Patienten mit Zustand nach vermuteter Synkope beinhaltet stets eine Basisdiagnostik. Diese setzt sich aus einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einem 12-Kanal-EKG und einer Blutdruckmessung im Liegen und Stehen zusammen[18]. Im Rahmen der ausführlichen Anamnese sollte geklärt werden, ob die Bewusstlosigkeit vollständig war und plötzlich auftrat und ob sich der Patient rasch und vollständig erholt hat. Weiter muss durch die apparative Basisdiagnostik überprüft werden, ob eine organische Herzerkrankung vorliegt und ob anamnestische oder klinische Zeichen vorhanden sind, die bereits für eine bestimmte Diagnose sprechen.

Meistens kann durch eine ausführliche Basisdiagnostik und eine detaillierte Krankengeschichte bereits eine Differenzierung zwischen synkopalen und nicht-synkopalen Ereignissen mit einer echten Bewusstlosigkeit vorgenommen und die Ursache für die Synkope bei 23-50 Prozent der Patienten gefunden werden[40, 41].

Treten jedoch Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik auf und lässt sich keine eindeutige Diagnose stellen, so ist im Verlauf eine weiterführende Diagnostik des Patienten angezeigt, um andere Formen der Bewusstlosigkeit auszuschließen. Hierbei werden dann laborchemische Untersuchungen, eine fachärztlich-neurologische Untersuchung und auch eine psychiatrische Abklärung notwendig.

Mithilfe von Belastungstests, Karotissinusmassage, Echokardiographie, Langzeit-EKG und Event-Rekorder sind strukturelle Herzerkrankungen und kardiale

Rhythmusstörungen auszuschließen. Dies ist vor allem bei älteren Patienten wichtig[42], da diese eine höhere Inzidenz für Synkopen aufweisen[6].

Lässt sich weiterhin keine eindeutige organische Herzerkrankung diagnostizieren, so sollte eine Kipptischuntersuchung durchgeführt werden. Diese gilt als Goldstandard, um die Diagnose „vasovagale Synkope“ letztlich zu sichern[18], insbesondere dann, wenn daraus auch therapeutische Konsequenzen für Patienten mit rezidivierenden Synkopen folgen. Die Kipptischuntersuchung gilt als positiv (und damit diagnostisch), wenn die ursprünglichen Symptome reproduzierbar sind und es zu einem abrupten Abfall des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder von beidem kommt[18].

1.2.8 Therapie der vasovagalen Synkope

Das Ziel der Therapie von Patienten mit Synkopen liegt in der Vermeidung von Verletzungen, der Wiederkehr von Symptomen sowie einer Verlängerung des Überlebens. Je nachdem, welche Diagnose der Synkope zugrunde liegt, ist die Priorität der Therapieziele unterschiedlich. Es ist deshalb besonders wichtig, die genaue Ursache der rezidivierenden Synkopen zu kennen, um dem Patienten die möglichst beste Therapieoption zu bieten.

Sofern eine organische Herzerkrankung wie z.B. eine Arrhythmie oder eine strukturelle Herzerkrankung durch ausführliche Diagnostik bestätigt wurde, können diese durch eine gezielte Therapie behandelt werden.

Eine klassische vasovagale Synkope zeigt in der Regel einen gutartigen Verlauf. Kausale Therapiemöglichkeiten stehen jedoch nur eingeschränkt zur Verfügung. Die Therapie besteht in erster Linie aus einer sehr guten Aufklärung über den benignen Verlauf und einer ausführlichen Schulung des Patienten. Die Prävention einer Wiederkehr der Symptome und damit assoziierter Verletzungen wird unter anderem dadurch erreicht, dass der Patient mögliche Auslöser wie langes aufrechtes Stehen, heiße, überfüllte Umgebungen, Stress, Alkoholkonsum oder enge Kleidung meidet und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen ergreift[18]. Dazu zählen z.B. das Hinlegen in eine waagerechte Position oder aber physikalische Gegenmaßnahmen wie das Überkreuzen der Beine im Stehen oder das Anspannen der Arme (*„counterpressure maneuvers*“)[43]. In der präsynkopalen Phase kann vor allem durch die zuletzt genannten Maßnahmen ein signifikanter Blutdruckanstieg ermöglicht werden, der einer Bewusstlosigkeit entgegenwirkt bzw. diese verzögern kann[44, 45]. Jedoch sind auch diese Gegenmaßnahmen nicht bei allen Formen vasovagaler Synkopen ausreichend wirksam[46]. Sie stellen aber trotzdem eine wichtige Komponente bei der Behandlung von rezidivierenden Ereignissen dar[47].

Eine weitere Methode ist das „Stehtraining“, bei dem der Patient zu Hause über einen längeren Zeitraum immer wieder aufrecht steht und progressiv die Stehdauer verlängert.

Dieses Training kann das Auftreten von Synkopen reduzieren[48, 49]. Erste Effekte dieses Trainings zeigen sich frühestens nach etwa zwei Monaten[50], sodass der Langzeit-Nutzen abhängig von der Compliance des Patienten ist[51, 52]. Besonders junge[53], sehr symptomatische und motivierte Patienten[54] können von dem Training profitieren, da sie lernen, frühe präsynkopale Symptome zu erkennen und physikalische Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Die Schulung solcher Maßnahmen bildet demnach für diese Patienten den Grundstein der Therapie und sollte mit der Aufklärung und Beruhigung über die Harmlosigkeit des Geschehens kombiniert werden[18].

Bei der Behandlung von vasovagalen Synkopen konnten viele Medikamente, die getestet wurden, keine überzeugenden Resultate aufweisen. So wurden unter anderem Antiarrhythmika, Sympathomimetika, Antidepressiva und Mineralkortikoide untersucht[18].

In mehreren Studien zeigte die negativ inotrope Wirkung der häufig eingesetzten Betablocker keine Effektivität in der Therapie vasovagaler Synkopen[55, 56]. Es zeigte sich kein Effektivitätsunterschied in der Vermeidung von Synkopen von Betablockern im Vergleich zu Placebosubstanzen[57, 58]: Die Theorie, dass ein Betablocker die Aktivierung ventrikulärer Mechanorezeptoren hemmt, konnte daher nicht bestätigt werden[59].

Die vielversprechendsten Daten liegen aktuell für Midodrin[60], als Vertreter der Sympathomimetika, vor. Die vasokonstriktorische Wirkung dieses Medikamentes wirkt der ungenügenden Vasokonstriktion bei einer vasovagalen Synkope entgegen. In Studien mit Midodrin konnte das Auftreten von Synkopen signifikant gemindert werden, sofern es eine Stunde vor einer Kipptischuntersuchung appliziert wurde[61, 62]. Bei den Patienten in diesen Studien zeigten sich jedoch neben vasovagalen Synkopen auch andere Ursachen einer orthostatischen Regulationsstörung, was bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden muss. Ein weiteres Problem bei der Anwendung von Midodrin ist, dass es häufig appliziert werden muss, was dazu führen kann, dass die Langzeit-Compliance bei den Patienten sinkt. Letztere wird zusätzlich durch Nebenwirkungen wie innere Unruhe beeinträchtigt. Durch die vasokonstriktorische Wirkung des Midodrins kann außerdem die Funktion des Blasensphinkters beeinträchtigt werden, weshalb eine vorsichtige Applikation vor allem bei älteren männlichen Patienten geboten ist. Diese Hintergründe zeigen, dass der Nutzen einer Langzeit-Anwendung mit Alpha-Agonisten zur Therapie vasovagaler Synkopen limitiert ist [18].

Die Therapie mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (z.B. Paroxetin) sorgte nur zum Teil für einen günstigen Effekt bei vasovagaler Synkope[63], was sich jedoch nicht durch weitere Studien bestätigen ließ[64]. Der Effekt des Antidepressivums liegt vermutlich in der Reduktion von Angstzuständen, die eine Synkope auslösen können.

Das Mineralkortikoid Fludrocortison zeigte keinerlei Wirkung bei der Therapie [65].

Eine weitere Möglichkeit in der Therapie vasovagaler Synkopen ist eine Herzschrittmacherimplantation. Mehrere Studien zeigen, dass ein Schrittmacher bei der

Therapie vasovagaler Synkopen bei ausgewählten Patienten mit häufig wiederkehrenden Synkopen als Therapie der 2. Wahl bedeutsam sein kann, insgesamt jedoch aufgrund potentieller Komplikationen und wegen des teilweise eingeschränkten Therapieerfolgs sehr sorgfältig geprüft werden muss[47, 66, 67].

1.3 Pulswellenanalyse

Die Methode der Pulswellenanalyse basiert auf der Messung eines PPG- und EKG-Signals. Es handelt sich dabei um Parameter, die einfach und sicher aufgezeichnet werden können, auch über einen längeren Zeitraum. So können kontinuierlich Änderungen des Blutvolumens im mikrovaskulären Gefäßbett nicht-invasiv erfasst werden[68]. Es besteht somit die Möglichkeit, die autonome Funktion zu beurteilen. Diese Methode ermöglicht zudem den Ansatz, pro Herzschlag ein Maß für die Blutdruckänderung zu erhalten[69, 70], wobei Einschränkungen der herkömmlichen oszillometrischen Blutdruckmessungen wie z.B. Unbehagen aufgrund des Aufblasens von Blutdruckmanschetten bei den intermittierenden Ablesungen wegfallen.

In der Vorstudie zu dieser Arbeit[11] wurden zwei Algorithmen entwickelt, die auf Änderungen der Herzfrequenz sowie auf Änderungen der PAT als Surrogat für Blutdruckänderungen beruhen. Hierbei konnte die grundsätzliche Machbarkeit der Synkopenprädiktion mittels Pulswellenanalyse nachgewiesen werden. Die generelle Möglichkeit, den Blutdruck als Parameter für die Detektion auftretender Synkopen zu nutzen, konnte bereits durch Virag und Kollegen[10] gezeigt werden. Dabei wurde der Blutdruck, basierend auf der „vaskulären *unloading*-Technik“, kontinuierlich nicht-invasiv aufgezeichnet. Hierbei werden intraarterielle Druckänderungen während der Systole und Diastole durch Gegendruck von außen mittels aufblasbarer Manschetten verhindert, sodass das Volumen in den Gefäßen konstant bleibt und somit ein kontinuierlicher Blutdruck aufgezeichnet werden kann (Kapitel 3.2.4). Diese Technik ist jedoch in großen und komplexen Geräten installiert und geht mit einer hohen Anzahl von Artefakten einher. Eine Übertragbarkeit auf mobile Patienten oder sogar solche im heimischen Umfeld ist nicht möglich.

Um dieses Problem der sperrigen Geräte zu umgehen, stellt also die PAT eine vielversprechende Methode dar, da sie als Surrogat für den Blutdruck auch ohne große und sperrige Blutdruckmessgeräte in der Lage ist, eine kontinuierliche Blutdruckmessung zu ermöglichen[13, 69]. Dabei wurde bereits in Studien gezeigt, dass portable Systeme, die PPG und EKG aufzeichnen, durchaus geeignet sind, die PAT zu extrahieren und Rückschlüsse auf hämodynamische Veränderungen zu ziehen[71]. Hierbei müssen jedoch für die Interpretation des PAT-Monitorings Informationen über Körperhaltung und physische Aktivität vorliegen[71].

Die Ermittlung der PAT beruht auf der Aufzeichnung der zwei Parameter PPG und EKG. Aus diesen Parametern lässt sich die PAT typischerweise als Zeitintervall zwischen der R-Zacke des EKG und einem charakteristischen Punkt der Pulswelle des gleichen kardialen Zyklus bestimmen[72].

Die R-Zacke des EKG repräsentiert als Referenzpunkt den Beginn der ventrikulären Depolarisation. Die Segelklappen und Taschenklappen sind in dieser Phase noch geschlossen. Es kommt zur isovolumetrischen Anspannungsphase. Nach Öffnung der Aortenklappe wird das Blut aus dem linken Ventrikel ausgeworfen. Dabei wird ein Druckpuls generiert, der sich entlang der Arterien ausbreitet und in der Peripherie mithilfe des PPG-Sensors detektiert wird. Die PAT setzt sich demnach aus zwei Größen zusammen: aus der isovolumetrischen Kontraktionszeit der Herzkammern bis zum Öffnen der Taschenklappen (PEP – *Pre-Ejection Period*) und aus der Pulsausbreitungsgeschwindigkeit (PTT – *Pulse Transit Time*), d.h. die Zeit, die der Puls bis in die Peripherie benötigt:

PAT=PTT+PEP

Die elektromechanische Kopplung und die isovolumetrische Anspannungsphase determinieren die PEP. Sie stellt einen spezifischen und sensitiven Parameter für eine nicht-invasive Validierung des kardialen sympathischen Nervensystems dar[73-75]. Emotionen und physische Aktivität[12, 76] sowie Lagewechsel und Einfluss von Medikamenten[15, 77] können die beiden Komponenten der PEP, die einen wesentlichen Anteil der PAT ausmacht, stark beeinflussen.

Die PTT hingegen entspricht derjenigen Zeit, die der Druckpuls zur Ausbreitung entlang des arteriellen Gefäßbaumes von zentral nach peripher benötigt. Sie repräsentiert somit vaskuläre Komponenten wie z.B. Gefäßtonus und Gefäßsteife. Es gilt:

Je steifer das Gefäß ist, desto schneller breitet sich der Druckpuls in die Peripherie aus.

Diese Überlegung konnten Moens-Korteweg und Bramwell Hill in einem Modell vorstellen, welches den Zusammenhang zwischen PTT und der Elastizität der Gefäßwand beschreibt[78]. Weitere theoretische Modelle und empirische Ergebnisse von Hughes und Kollegen[79] konnten zeigen, dass dieser Zusammenhang mit dem arteriellen Blutdruck assoziiert ist. Payne und Kollegen wiesen nach, dass die PEP unabhängig vom Blutdruck variieren kann[15]. Auch Zhang und Kollegen[80] zeigten, dass die PAT als Surrogat für die PTT, die einen generellen Marker des Blutdrucks darstellt, nicht geeignet ist. Die PAT ist damit nicht in der Lage, absolute Blutdruckwerte zu repräsentieren. Rapide Blutdruckänderungen können durch die PAT jedoch detektiert werden[14].

2 Ziele der Arbeit

Basierend auf Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe, in denen Algorithmen zur Synkopenprädiktion mittels Pulswellenanalyse entwickelt und die grundsätzliche Machbarkeit gezeigt werden konnte, ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die zuvor entwickelten Algorithmen prospektiv zu validieren und die zugrunde liegenden physiologischen Zusammenhänge zwischen Pulswelleneigenschaften und dem Blutdruck sowie der Herzfrequenz zu charakterisieren.

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Eingeschlossen in die vorliegende Studie wurden Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Oktober 2010 und Juni 2012 bei Verdacht auf eine stattgehabte vasovagale Synkope zur Durchführung einer Kipptischuntersuchung in der neurozirkulatorischen Funktionsdiagnostik der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellten. Die Diagnose der Synkope und die entsprechende Klassifizierung erfolgten entsprechend den Synkopen-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (Kapitel 3.2.)[18]. Die Kipptischuntersuchung wurde im Falle eines plötzlich einsetzenden, spontan reversiblen Bewusstseins- und Tonusverlusts infolge einer vorübergehenden globalen, zerebralen Minderperfusion als positiv gewertet. Kam es während der gesamten Kipptischuntersuchung zu keinem Bewusstseins- und Tonusverlust, so wurde die Untersuchung als negativ gewertet. Auf diese Weise wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, nämlich Kipptischpositiv und Kipptischnegativ. Neben Geschlecht und Alter der Patienten wurden auch kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie die aktuelle medikamentöse Therapie festgehalten. Die einzelnen Patientencharakteristika können Tabelle 4.1 (Kapitel 4.1) entnommen werden.

Für die Kipptischuntersuchung musste der Patient mindestens 24 Stunden vorher durch einen Arzt über den Ablauf und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt werden. Der Patient musste dann sein schriftliches Einverständnis geben. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis für die Teilnahme an der Studie, welche gemäß den Leitlinien des Europäischen Standards EN ISO 14155 unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki und den Erfordernissen der lokalen Rechtsprechung und des lokalen institutionellen Gutachterkomitees durchgeführt wurde (NCT01262508).

Die Patienten mussten geistig und körperlich in der Lage sein, ihre Einwilligung für die Untersuchung zu geben. Bei minderjährigen Patienten war die Einwilligung der Erziehungsberechtigten erforderlich. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und hatte keine Auswirkungen auf laufende Therapien des Patienten.

Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein und solche, die mental nicht in der Lage waren, ihre Einwilligungserklärung zu geben, wurden nicht in der Studie erfasst.
Weitere Kriterien für den Ausschluss aus der Studie waren Synkopen nicht-vasovagaler Genese (POTS), OH, Vorhofflimmern sowie größere Signalartefakte der während der Untersuchung aufgezeichneten Daten.

3.2 Untersuchungsablauf

Für Patienten mit einem bestehenden Verdacht auf eine vasovagale Synkope ist die Kipptischuntersuchung, mit oder ohne medikamentöse Provokation, eine sinnvolle Untersuchung und der Goldstandard, um die Diagnose „vasovagale Synkope“ zu sichern[81-83]. Hierbei werden durch nicht-invasive Messmethoden hämodynamische Parameter und die Funktion des autonomen Nervensystems während der Untersuchung aufgezeichnet.
Die Kipptischuntersuchung ermöglicht es, eine vasovagale Synkope unter Beobachtung zu reproduzieren. Durch das passive Aufkippen des Patienten fällt die physiologische Muskelpumpe der unteren Extremität weg. Dies führt in Kombination mit dem orthostatischen Stress zu venösem *Pooling* in den Kapazitätsgefäßen und einem Abfall des venösen Rückstroms zum Herzen. Bei gesunden Patienten führt dies zu einer Gegenregulation durch maximale Sympathikusaktivierung[84]. Bei Patienten mit vasovagaler Synkope kommt es zu einer abnormalen Antwort des autonomen Nervensystems mit heterogenen hämodynamischen Mustern[85, 86]. Diese lassen sich altersspezifisch charakterisieren[87].
Entsprechend den ESC-Synkopen-Leitlinien wurden in dieser Studie drei Arten von Synkopen in der Kipptischuntersuchung unterschieden[18]:
(1) gemischter Typ (VASIS I*) mit Bradykardie und Hypotension,
(2) kardioinhibitorischer Typ (VASIS IIa*, IIb*) mit einem Abfall der HR unter 40 bpm für mehr als zehn Sekunden und/oder einer Asystolie mit mehr als drei Sekunden,
(3) vasodepressorischer Typ (VASIS III*), bei dem es nur zur Hypotension kommt und die Herzfrequenz nicht mehr als zehn Prozent von ihrem höchsten Punkt abfällt[19].
Die Kipptischuntersuchungen dieser Studie wurden in einem ruhigen Raum mit konstanter Zimmertemperatur von 21-24 Grad Celsius morgens zwischen acht und zehn Uhr durchgeführt.
Der Raum war mit einer elektronisch gesteuerten Kipptischliege mit Fußbrett ausgestattet[18]. Die Liege konnte innerhalb von zehn Sekunden in die aufrechte Position gefahren werden. Die Patienten wurden gebeten, am Morgen der Untersuchung nüchtern zu bleiben und Medikamente nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Arzt einzunehmen.

Zu Beginn wurden die Patienten gebeten, sich auf die Kipptischliege zu legen. Dann wurden zwei Patientenmonitore angeschlossen und somit die kontinuierliche („*beat-to-beat*“) Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter sowie die Aufzeichnung der Pulswellen ermöglicht. Um Verletzungen aufgrund von Tonusverlust im Rahmen einer Synkope zu vermeiden, wurden die Patienten durch zwei Gurte an der Liege festgeschnallt.

Die Untersuchung begann mit einer fünfzehn Minuten dauernden Ruhephase, in der sich die Patienten entspannen sollten. Dies kennzeichnete die Stabilisierungsphase der Kipptischuntersuchung nach dem „Italienischen Protokoll“[88]. Die Patienten wurden gebeten, während der gesamten Untersuchung nicht zu sprechen. Erst jetzt wurden die Patienten mithilfe des motorisierten Kipptisches aus der waagerechten Position in einen 60°-Winkel aufrecht gekippt. Dies kennzeichnete den Beginn der passiven Stehphase von zwanzig Minuten. Die Patienten wurden gebeten, ihre unteren Extremitäten nicht zu bewegen, um einen maximalen orthostatischen Stress und venöses *Pooling* durch Wegfall der Muskelpumpe zu induzieren.

Nach zwanzig Minuten wurde den Patienten ein Hub *Isoketspray* (400 µg Isosorbiddinitrat) sublingual verabreicht[34, 88, 89]. Dies markierte den Beginn der Provokationsphase, die fünfzehn Minuten dauerte. Bei einer Kipptischuntersuchung wird meist Nitroglycerin als potenter Venodilator[90] verabreicht, um die diagnostische Ausbeute der Prozedur zu erhöhen[91, 92] und eine vasovagale Synkope zu demaskieren[93, 94]. Die Nitrate können eine vasovagale Synkope durch Förderung des venösen *Poolings* in der aufrechten Position somit leichter provozieren.

Die Provokationsphase endete mit dem Zurückkippen der Patienten in die waagerechte Position. Es folgte für weitere fünf Minuten eine Überwachung, ehe die Untersuchung beendet wurde.

Kriterien für die Beendigung der Untersuchung waren die Vollendung des Testprotokolls ohne Auftreten von Symptomen, das Auftreten einer Synkope sowie eine progressive (>5 Minuten) symptomatische OH.

Sofern der systolische Blutdruck nach zwanzig Minuten passiver Stehphase unter 100 mmHg lag, wurde kein *Isoketspray* (400 µg Isosorbiddinitrat) ausgegeben. Die passive Stehphase wurde dann auf 35 Minuten verlängert und die Untersuchung nach dem Zurückkippen der Patienten und weiteren fünf Minuten Überwachung beendet.

Die Patienten wurden gebeten, Symptome zu äußern, sofern welche während der Untersuchung auftraten. Abbildung 3.1 zeigt die schematische Darstellung des Protokolls.

Abb. 3.1: Untersuchungsprotokoll: Nach einer Ruhephase von fünfzehn Minuten wird der Patient in eine aufrechte Lage von 60 Grad gekippt. Nach einer passiven Stehphase von zwanzig Minuten wird Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) verabreicht. Dies markiert die Provokationsphase, die fünfzehn Minuten dauert. Im Anschluss wird der Patient zurückgekippt und weitere fünf Minuten lang überwacht. Abbruchkriterien s. Kapitel 3.2.

3.3 Patientenüberwachung

3.3.1 Hämodynamisches Monitoring

Der Task Force® Monitor (CNSystems, Graz/Österreich), der im Universitätsklinikum für die Synkopendiagnostik genutzt wird, ermöglichte die nicht-invasive Erfassung aller wichtigen hämodynamischen Parameter sowie der Parameter des autonomen Nervensystems unter Verwendung von:

- 2-Kanal-EKG
- Oszillometrischem Blutdruck
- Kontinuierlichem „*beat-to-beat*“-Blutdruck
- Impedanzkardiographie.

Diese Signale wurden digitalisiert an einen PC weitergeleitet, und mithilfe der Software konnten dann die hämodynamischen Parameter (Blutdruck, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, totaler peripherer Widerstand), die Herzratenvariabilität und die Blutdruckvariabilität generiert werden. Für die unabhängige Datenauswertung wurden die TFM®-Signale in ein Matlab ® R2008a (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts/USA)-Format sowie in ein MS Excel®-Format exportiert. Tabelle 3.3 zeigt eine Übersicht über die Signale, die der TFM® aufzeichnet.

Tabelle 3.1: Parameter des Task Force® Monitors

Abkürzung	Hämodynamische Parameter	Einheit
RRI	RR-Intervall	[ms]
HR	Herzrate	[bpm]
sBP	Korrigierter systolischer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
dBP	Korrigierter diastolischer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
mBP	Korrigierter mittlerer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
SV	Schlagvolumen	[ml]
SI	Schlagindex (Schlagvolumen normiert auf die BSA – Body Surface Area)	[ml/m^2]
CO	Herzminutenvolumen (Cardiac Output)	[l/min]
CI	Herzminutenvolumen-Index (*Cardiac Index*) (CO normiert auf die BSA)	[$l/(min+m^2)$]
TPR	Totaler peripherer Gefäßwiderstand = Nachlast	[$dyne*s/cm^5$]
TPRI	Totaler peripherer Gefäßwiderstands-Index (TPR normiert auf die BSA) = Nachlast	[$dyne*s+m^2/cm^5$]
EDI	Enddiastolischer Volumenindex	[ml/m^2]
IC	Kontraktilitäts-Index (*Index of Contractility*) Repräsentiert den maximalen Blutfluss während des Auswurfs des linken Ventrikels = Information über positiv inotropen Zustand des Herzens	[1000/s]
ACI	Beschleunigungs-Index (*Acceleration Index*) Maximale Beschleunigung des Impedanzsignals zwischen dem Öffnen der Aortenklappe und dZ/dt_{max} (abgeleitet aus dem IKG-Signal) = Information über positiv inotropen Zustand des Herzens	[$100/s^2$]
LVWI	Linksventrikuläre Herzarbeit Repräsentiert die Arbeit, die der linke Ventrikel mit jedem Herzschlag leistet, und ist bezogen auf die BSA	[$kg*m/m^2$]
LVET	Linksventrikuläre Ejektionszeit (*Left Ventricular Ejection Time*) Austreibungszeit des linken Ventrikels Zeit zwischen Öffnen und Schließen der Aortenklappe	[ms]
TFC	gesamter thorakaler Flüssigkeitsgehalt	[1/kOhm]

3.3.2 Monitoring von EKG und Pulswelle zur Synkopenprädiktion

Ein weiterer CE-zertifizierter klinischer Patientenmonitor, der Philips IntelliVue MP50® (Philips, Eindhoven, Niederlande), diente zur Aufzeichnung weiterer Signale:

- 3-Kanal-EKG (504 Hz)
- Photoplethysmogramm (Finger) (PPG, 125 Hz)
- Atemsignal (62,5 Hz).

Die PPGs wurden mittels Sensoren am linken Finger abgeleitet (Abbildung 3.2). Der Monitor konnte so die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung an Finger sowie zwei Perfusionsindizes generieren.

Abb. 3.2: Philips IntelliVue MP50® mit Laptop. Beide Komponenten sind auf einem Rollstand montiert. Die PPGs wurden mittels Sensoren am linken Zeigefinger abgeleitet. Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Kloninklije Philips N.V.

Die Signale wurden digitalisiert an einen Laptop-PC weitergeleitet. Dieser diente zur Speicherung der gemessenen Daten und wurde bei der Messung in den Aufnahmemodus versetzt. Für die unabhängige Analyse wurden die MP50®-Daten als Matlab®-Format exportiert.

Tabelle 3.3 zeigt die durch den Philips Monitor MP50® aufgezeichneten Signale.

Tabelle 3.2: Parameter des Philips IntelliVue MP50®-Monitors

Abkürzung	Erklärung	Einheit
HF	Herzfrequenz	[Min $^{-1}$]
AF	Atemfrequenz	[Atemzug pro Minute]
SpO2	Sauerstoffsättigung Finger	[%]
PERF	Perfusionsindex Finger	_
PLETH	Pulswelle Finger	_

3.3.3 Synchronisation der Geräte zur Patientenüberwachung

Die Synchronisation aller Signale und Daten des TFM® und des MP50® beruhte auf den detektierten RR-Sequenzen der zwei EKG-Signale. Der angewandte Algorithmus minimierte den kleinsten quadratischen Fehler dieser detektierten RR-Sequenzen von den zwei verschiedenen EKGs, gemessen mit dem TFM® und dem MP50®. Die erreichte Genauigkeit ist dabei kleiner als eine Millisekunde.

3.4 Signalaufzeichnung

3.4.1 Elektrokardiographie

Für die bipolare Ableitung des EKGs des TFM® wurden zwei Kanäle erfasst: Einthoven I und Einthoven II. Die Ableitung erfolgte mit einer Frequenz von 1000 Hz.
Hierfür wurden vier spezielle Einwegelektroden der Firma CNSystems verwendet, die nach bekannter Anordnung am Oberkörper angebracht wurden.

3.4.2 Messung des kontinuierlichen Blutdrucks

Die Messung des kontinuierlichen Blutdrucks basiert auf der sogenannten „vaskulären *unloading*-Technik“, die es ermöglicht, nicht-invasiv den kontinuierlichen Blutdruck zu bestimmen. Hierbei befinden sich Zeige- und Mittelfinger in einer Fingermanschette mit Pumpfunktion. In der Manschette ist eine Lichtquelle für infrarotes Licht angebracht, mit der das pulsierende Blutvolumen im Finger plethysmographisch erfasst werden kann. Der Druck in der Fingermanschette wird so reguliert, dass der Blutfluss in den Arterien konstant bleibt und das Plethysmogramm keine Schwankungen mehr zeigt. Dies geschieht durch eine Kontrollschleife zwischen plethysmographischem Signal und der Fingermanschette. Während der Systole muss durch Rückkopplung der Druck auf die Arterien erhöht und während der Diastole verringert werden, um den Blutfluss konstant zu halten. So entspricht der Druck von außen, der durch eine Messkammer in der Manschette abgeleitet wird, dem Druck in den Arterien. Dadurch ist der transmurale

Druck null und die Gefäßwand somit entspannt[95]. In einem Vergleich dieser Methode mit der Finapress-Methode und intraarteriellen Blutdruckmessungen während autonomer Funktionstestungen zeigten sich valide und korrelierende Ergebnisse[96].

3.4.3 Impedanzkardiographie

Die Impedanzkardiographie (IKG) ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) (*cardiac output* – CO). Dies erfolgt durch die Messung von Schwankungen des thorakalen Widerstandes während eines Herzzyklus, welche hauptsächlich vom Schlagvolumen (*stroke volume* – SV) des Herzens moduliert werden[97]. Das IKG basiert auf der Ableitung eines dem Thorax kontinuierlich zugeführten Stroms I_{konst} (400 µA, 40 kHz), dessen Spannungsänderung *U(t)* der Änderung des Thoraxwiderstandes *Z(t)* entspricht:

$$Z(t) = \frac{U(t)}{I_{konst}}$$

Hierfür werden vier oberflächliche Elektroden am Körper angebracht. Eine Elektrode wird im Nacken des Patienten und zwei weitere werden am Brustkorb auf Höhe des Xiphoids angebracht. Die vierte Elektrode stellt eine neutrale Elektrode dar und wird am Bauch platziert.

Um das Schlagvolumen bestimmen zu können, müssen verschiedene Komponenten hinzugezogen werden. Es gibt variable Komponenten, die patientenabhängig sind und sich aus Größe *H* (*height*), Gewicht *W* (*weight*), linksventrikulärer Ejektionszeit (*left ventricular ejection time* – LVET) und der Änderung des Thoraxwiderstandes über die Zeit (*dZ/dt*) zusammensetzen. Konstante Komponenten der Funktion sind: C_1, *m* und *n*, die in der Software des TFM integriert sind[98].

Daraus ergibt sich:

$$SV = C_1 \, x \, \frac{W^n \, x \, H^{3-2n}}{Z_0^{m+1}} \; x \, LVET \, x \, (dZ/dt)_{max}$$

Die LVET wird aus dem EKG abgeleitet. Das HZV (*cardiac output* – CO) lässt sich aus SV und HF bestimmen:

$$CO = SV \, x \, HF$$

Die IKG stellt eine gute nicht-invasive Messmethode dar, um das HZV zu bestimmen. Im Vergleich mit standardisierten invasiven Messmethoden wie z.B. der Thermodilution und Bio Z zeigten sich valide und korrelierende Werte[98]. Der eindeutige Vorteil des IKG liegt in der nicht-invasiven und schnell zugänglichen Messmethode mittels Elektroden.

3.4.4 Photoplethysmographie

Durch Pulsoxymetrie, vaskuläre Diagnostik sowie digitale „*beat-to-beat*"-Blutdruck-Messsysteme hat die PPG Eingang in den klinischen Gebrauch gefunden[99]. Dabei strahlt eine Lichtquelle Rot- und Infrarotlicht durch Gewebe und Haut, während eine Fotozelle die Lichtintensität in Transmission oder Reflexion aufzeichnet. Durch die zeitliche Abhängigkeit des Blutvolumens im Gewebe wird die Lichtintensität modelliert und bildet das PPG-Signal[99]. In dieser Studie zeichnete der MP50-Monitor das PPG-Signal des Zeigefingers auf.

3.5 Messung der Pulsankunftszeit als Surrogat für Blutdruckänderungen

In dieser Studie wurden zwei PAT-Größen untersucht, die miteinander verglichen wurden:

die PAT foot, welche die PAT im engeren Sinne darstellt, sowie die PAT top. Diese wurde ausgehend von der R-Zacke des QRS-Komplexes bis zu einem weiteren charakteristischen Punkt im Anstieg der Pulswelle definiert (Abbildung 3.3). Mit dem Programm Matlab® wurden die genannten Parameter „*off-line*" extrahiert und konnten weiter ausgewertet werden.

Abbildung 3.3 zeigt die Pulswellenanalyse und Abbildung 3.4 die Pulswellencharakteristika mit den charakteristischen determinierten Punkten im EKG und im PPG-Signal.

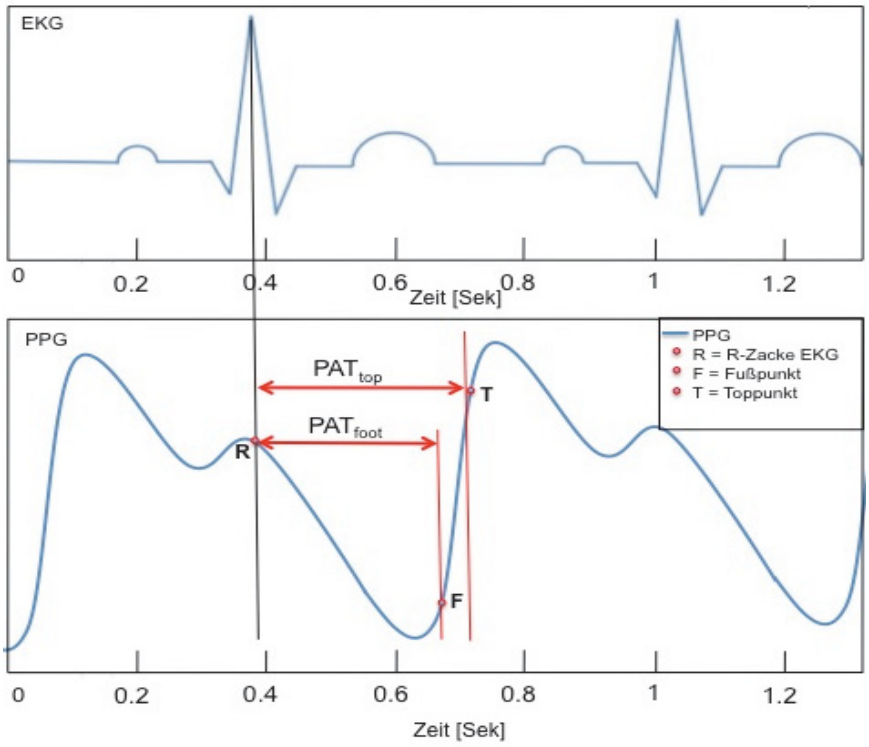

Abb. 3.3: Pulswellenanalyse: Die PAT wird definiert als Zeitintervall zwischen dem Beginn der R-Zacke des EKG bis zum Fußpunkt „F“ der darauffolgenden Pulswelle (PAT foot) bzw. zu dem Ende des Anstiegs der darauffolgenden Pulswelle, dem Toppunkt „T“ (PAT top). Nach[11].

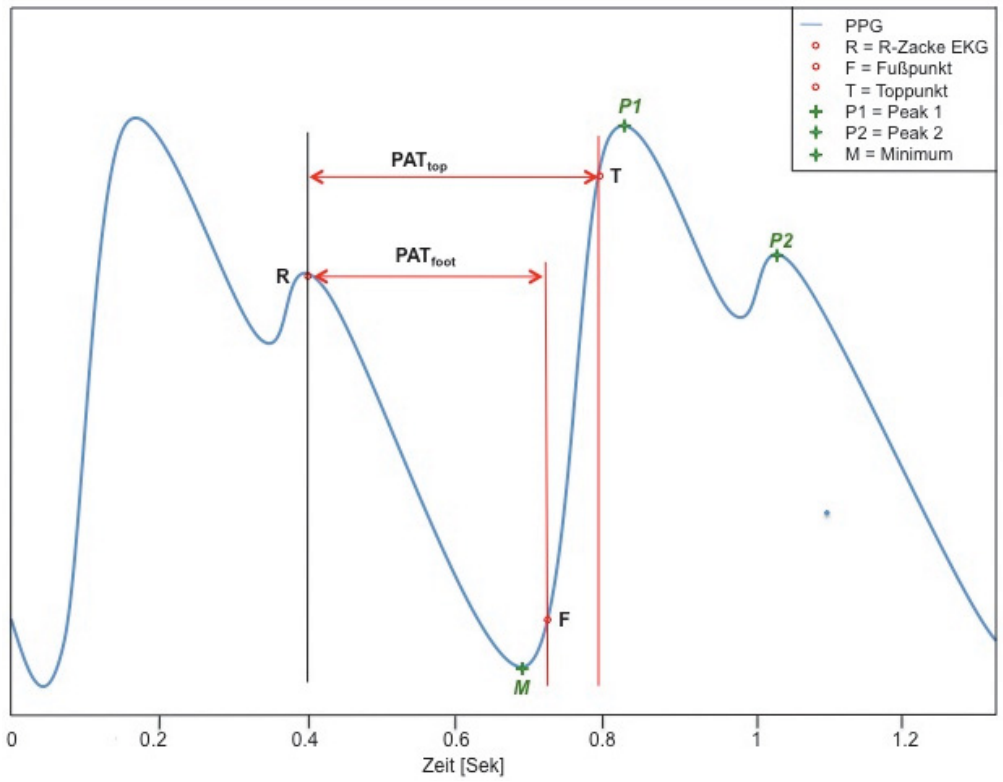

Abb. 3.4: Pulswellencharakteristika: Die Abbildung zeigt charakteristische Punkte der Pulswellen, die extrahiert werden können: (R) R-Peak des EKG-Signals; (M) erstes Minimum der Pulswelle nach R-Peak; (P1) absolutes Maximum der Pulswelle; (F) Fußpunkt des PPG bestimmt durch maximalen Anstieg zwischen M und P1 und der horizontalen Tangente durch M[11].

Für die Evaluation, ob die PAT als einfach zu messendes „*beat-to-beat*"-Surrogat für Blutdruckänderungen vor einer Synkope genutzt werden kann, wurde die Relation von PAT foot bzw. von PAT top zu systolischen Blutdruckänderungen analysiert.
Die Daten wurden vom Beginn des PAT-Anstiegs bis zum Erreichen eines systolischen Blutdruck-Wertes von 80 mmHg analysiert, bevor anschließend ein lineares Modell nach SBP=A*PAT+B angewandt wurde (A= Steigung der linearen Gleichung; B = Schnittpunkt mit y-Achse)[14]. Bei Blutdruckwerten unterhalb von 80 mmHg kann die Aufzeichnung des Blutdrucks basierend auf der „vaskulären *unloading*-Technik" problematisch und ungenau werden, sodass dieser Wert als Grenze definiert wurde.

3.6 Parameterextraktion

Für die Analyse und weitere statistische Auswertung wurden definierte Zeitintervalle gewählt.
Der Zeitpunkt, ab dem der Patient aus der waagerechten in die aufrechte Position gekippt wurde, wurde als Referenzpunkt genutzt. Dieser wurde definiert als t = 0 Sekunden. Auf der Grundlage dieses Referenzpunktes wurden dann folgende Zeitintervalle während der Stehphase der Kipptischuntersuchung eingeführt (nach[11]):
Ruhe entsprach dem 30-Sekunden-Intervall, gemessen in der letzten Minute vor dem Hochkippen. In diesem 30-Sekunden-Intervall wurden die Mittelwerte *(average value, AVR)* aller Parameter bestimmt:

AVR (Parameter (-1 Minute) ... Parameter (-0,5 Minute)).

Frühes Stehen entsprach dem 30-Sekunden-Intervall, gemessen in der 2. Minute nach Hochkippen, in dem die Mittelwerte aller Parameter ermittelt wurden:

AVR (Parameter (1 Minute) ... Parameter (1,5 Minute)).

Spätes Stehen entsprach dem 30-Sekunden-Intervall, gemessen in der letzten Minute vor dem Zurückkippen:

AVR (Parameter (t Liegen – 1 Minute) ... Parameter (t Liegen – 0,5 Minute)).

Zusätzlich wurde ein 30-Sekunden-Intervall in der 2. Minute nach dem Rückkippen bestimmt („*After Tilt*"):

AVR (Parameter (t Liegen +1 Minute) ... Parameter (t Liegen + 1,5 Minute)).

3.7 Validierung des Synkopenprädiktionsalgorithmus

3.7.1 Prinzip des Synkopenprädiktionsalgorithmus

Die generelle Machbarkeit der Synkopenprädiktion konnte bereits von Virag und Kollegen[10] sowie von Meyer und Kollegen[11] vorgestellt werden. Insbesondere die Vorarbeit zu dieser Studie konnte einen erfolgreichen Algorithmus basierend auf der Analyse von Pulswellen und Herzfrequenz etablieren[11]. Dieses System wurde als Grundlage für eine Weiterentwicklung der bestehenden Algorithmen zur Synkopenprädiktion genutzt. Die Annahme, dass sich die Pulswellenmorphologie von kipptischpositiven Patienten und kipptischnegativen Patienten unterscheidet und dass Synkopen durch den charakteristischen Verlauf der PAT vor einer Synkope vorausgesagt werden können, führte zur Entwicklung von zwei Algorithmen. Diese basieren auf der gleichzeitigen Aufzeichnung von EKG zur Extraktion der Herzfrequenz und PPG zur Extraktion der PAT (PAT foot und PAT top).

In der vorliegenden Studie wurden vor der Analyse der Signale zunächst die Rohsignale durch das Programm Matlab® prozessiert. So wurden Ausreißer entdeckt und ausgeschaltet. Eine weitere Bereinigung und somit Glättung der Signale erfolgte durch die Mittelung der Messung im 30-Sekunden-Takt. Dies gehörte zum Entfernen von Artefakten sowie von Effekten, die das Signal und die Daten verzerren könnten. Alle Daten wurden somit nach der Messung „off-line“ bearbeitet.

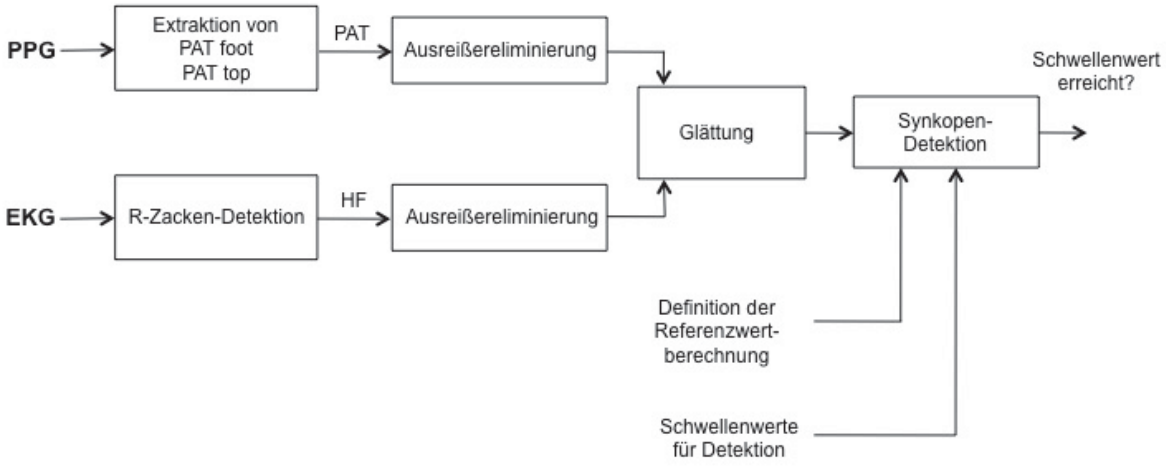

Abb. 3.5: Darstellung des Algorithmus: Die Herzfrequenz und die PAT können durch die simultane Aufzeichnung von EKG und PPG „off-line“ extrahiert werden. Diese Rohsignale werden in einem weiteren Schritt durch das Programm Matlab® von Ausreißern befreit sowie zusätzlich im 30-Sekunden-Takt gemittelt, um weitere Effekte von außen zu minimieren. Die Signale sind nun geglättet. Die Detektion von Synkopen basiert auf der Bestimmung eines individuellen Schwellenwerts sowie eines individuellem Referenzwerts. Wird der Schwellenwert überschritten, kommt es zum Auslösen eines Alarms.

Für die eigentliche Detektion der Synkope ist es notwendig, einen Synkopen-Risiko-Parameter zu definieren. Dieser zeichnet sich durch die Bestimmung eines Referenzwertes sowie eines Schwellenwertes aus und generiert bei Überschreiten einen Alarm.
In dieser Studie wurden zwei Synkopen-Risiko-Parameter (SRP) definiert:
Der erste Algorithmus basiert allein auf der PAT. Die Zunahme der PAT während orthostatischen Stresses spiegelt den Abfall des Blutdrucks vor einer Synkope wider. Der erste SRP wurde demnach als normalisierte PAT definiert:

$$SRP1 = PAT / PAT0$$

Hierbei ist PAT0 ein Referenzwert, der den Mittelwert der PAT, gemessen im 30-Sekunden-Intervall, eine Minute nach dem Hochkippen widerspiegelt (Kapitel 3.6). Sobald dieses Risiko einen definierten Schwellenwert von 1.10 überschreitet, wird der erste Alarm zur Synkopenprädiktion generiert. Dabei stellt 1.10 eine zenprozentige PAT-Änderung während orthostatischen Stresses dar[11].
Der zweite Algorithmus schließt die Änderung der PAT und zusätzlich die Änderung der Herzfrequenz mit ein, um die Sensitivität und die Spezifität für die Prädiktion zu maximieren:

$$SRP2 = \Delta HFn - \Delta PATn.$$

Dabei stellen ΔHFn und ΔPATn die Änderung von Herzfrequenz und PAT in der letzten Minute vor dem Rückkippen dar. Diese Änderungen werden auf die in der zweiten Minute nach dem Hochkippen bestimmten Mittelwerte normiert:

$$\Delta HFn = \frac{HF\,(t) - HF\,(t - 1\ Minute)}{AVR\,(HF\,(1\ Minute)...HF\,(1{,}5\ Minute)}$$

$$\Delta PATn = \frac{PAT\,(t) - PAT\,(t - 1\ Minute)}{AVR\,(PAT\,(1\ Minute)...\ PAT\,(1{,}5\ Minute)} \times \frac{1}{SD\,(PAT\,(t - 1Minute)...PAT\,(t))}$$

ΔPATn ist zusätzlich normiert bezogen auf die Variabilität der PAT während der letzten Minute vor dem Zurückkippen. Die Standardabweichung (SD – *standard deviation*) wurde

hier genutzt, um die Unterschiede in der Variabilität der PAT zwischen den Patienten zu berücksichtigen.
Basierend auf SRP1 und SRP2 gilt für den zweiten Alarm zur Synkopenprädiktion:

SRP1 > 1.15 ODER [SRP1 > 1.08 UND SRP2 > 8]

Für die zwei Größen PAT foot und PAT top existierten jeweils zwei Algorithmen, sodass für einen Patienten vier Vorhersagezeiten errechnet wurden:
PAT foot Algorithmus 1 (PAT foot AL1), PAT foot Algorithmus 2 (PAT foot AL2), PAT top Algorithmus 1 (PAT top AL1) und PAT top Algorithmus 2 (PAT top AL2).

3.7.2 Validierung und Verbesserung der Synkopenprädiktion

Für die prospektive Bestätigung des Algorithmus nach Meyer und Kollegen[11] wurde ein größeres Gesamtkollektiv (n = 56) als in der vorausgehenden Studie betrachtet. Der Referenzwert für die Parameter PAT und Herzfrequenz wurde in der zweiten Minute nach dem Aufkippen für die Synkopenprädiktion bestimmt. Um Parameter zu bestimmen, die zu einer möglichst hohen positiven prädiktiven Genauigkeit führen, wurde der Schwellenwert wie in der vorangegangenen Studie[11] bei 1.1 definiert.
In dieser Studie wurde, anders als in der Vorstudie, das PPG-Signal des Fingers analysiert. Dies ging mit dem Auftreten vieler Artefakte einher. Dieses Problem konnte jedoch durch die Möglichkeit der Vorverarbeitung der Rohsignale im Sinne einer Ausreißerbeseitigung und Glättung verringert werden.
Ein weiterer Unterschied im Hinblick auf die Parameter ergab sich durch die Hinzunahme der weiteren PAT-Größe PAT top.
Im Hinblick auf eine Verbesserung der bestehenden Algorithmen wurde in der vorliegenden Studie neben dem fest definierten Referenzwert bei 60 Sekunden die Referenzwertbestimmung auf 300 Sekunden nach dem Aufkippen verschoben.
Da das PPG des Fingers zu anderen Absolutwerten führt als das PPG des Ohrs und eine Änderung der Algorithmen zur Vorhersage auch mit einer Anpassung der Schwellenwerte einhergeht, war es sinnvoll, neue Schwellenwerte mithilfe von *Receiver Operating characteristics* (ROC)-Kurven zu bestimmen. Auf diese Weise sollten die Spezifität und die Sensitivität verbessert werden.

3.8 Statistik

Alle Variablen sind als Mittelwerte ± 1-fache Standardabweichung, Zähler (n) oder Prozentwerte angegeben. Zum Vergleich der beiden Patientengruppen und der Referenzwertanpassungen wurde der gepaarte t-Test verwendet. Für den Vergleich

innerhalb einer Gruppe wurde der ungepaarte t-Test herangezogen. Als statistisch signifikant galt ein Wert von $p<0.05$.

Receiver operating characteristics-Kurven wurden genutzt, um neue Schwellenwerte für die Weiterentwicklung der Algorithmen zu ermitteln und die Sensitivität und Spezifität zu verbessern. Die Prozessierung der Signale, die Parameterextraktion, die Entwicklung des Synkopenprädiktionsalgorithmus sowie die Korrelations- und Regressionsanalyse wurden mit Matlab R2008a (The Mathworks, Inc.) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Oktober 2010 bis Juni 2012 wurden 56 Patienten erfasst. Von diesen 56 Patienten wurden 13 Personen von der Studie ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren: Synkope nicht-vasovagaler Ursache (Posturales Orthostatisches Tachykardie-Syndrom) (n = 2), orthostatische Hypotension (n = 2), Vorhofflimmern (n = 1), keine vasovagale Synkope (n = 1) sowie Signalartefakte (n = 7). Die übrigen 43 Patienten wurden in der Studie berücksichtigt. Dieses Patientenkollektiv wurde dann in zwei weitere Gruppen unterteilt (Kapitel 3.1.1). Bei Patienten, die eine Synkope erlitten, wurde die Untersuchung als positiv gewertet (n = 21), bei Patienten, die keine Synkope erlitten, als negativ (n = 22) (siehe Abbildung 4.1).

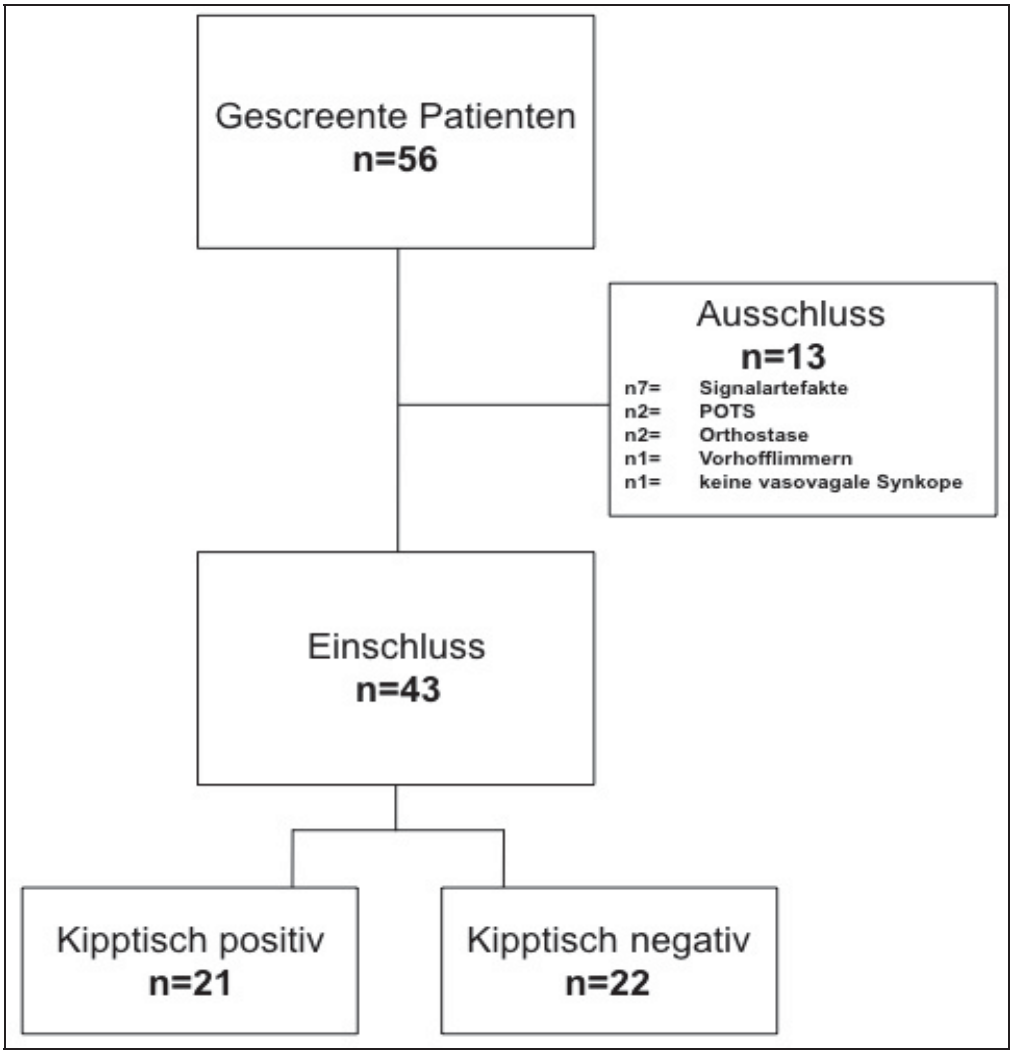

Abb. 4.1: Flussdiagramm zur Darstellung des Patientenkollektivs. n = 43 Patienten wurden eingeschlossen. Davon wurden n = 21 als positiv und n = 22 als negativ gewertet. POTS = Posturales Orthostatisches Tachykardie-Syndrom.

Tabelle 4.1 zeigt die Charakteristika des Patientenkollektivs, welche die aktuelle Medikation sowie kardiale Risikofaktoren umfassen. Das Alter der kipptischpositiven Patienten betrug im Mittel 54.95±19.53 Jahre mit einer Altersspanne von 17-80 Jahren. Im negativen Kollektiv reichte die Altersspanne von 20-86 Jahren bei einem mittleren Alter von 63.14±16.58 Jahren. Signifikante Unterschiede ($p<0.05$) zwischen den zwei Gruppen zeigten sich in Größe ($p=0.0019$) und Gewicht ($p=0.0043$). Das Kollektiv Kipptischpositiv war im Mittel größer und schwerer als das Kollektiv Kipptischnegativ. Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen zeigte sich hinsichtlich der Einnahme von Betablockern ($p=0.0492$). Die Patienten aus dem Kollektiv Kipptischnegativ nahmen im Mittel mehr Betablocker ein als jene aus dem Kollektiv Kipptischpositiv.

Tabelle 4.1: Charakteristika des Patientenkollektivs

	POSITIV n=21 (%)	NEGATIV n=22 (%)	p-Werte
Alter, J	56.57 ± 18.44	63.14 ± 16.58	0.1418
Geschlecht, w	8 (38,1 %)	12 (54,5 %)	0.2356
Größe, [cm]	177.67 ± 6.75	169.64 ± 9.54*	0.0019
Gewicht, [kg]	86.38 ± 14.88	73.59 ± 13.21*	0.0043
BMI, [kg/m2]	27.13 ± 4.6	25.61 ± 4.52	0.3035
Rauchen, n	2 (9,5 %)	4 (18,2 %)	0.3622
Hypertonie, n	10 (47,6 %)	13 (59,1 %)	0.4631
KHK, n	4 (19,0 %)	9 (40,9 %)	0.1034
Adipositas, n	8 (38,1 %)	4 (18,2 %)	0.1554
Z.n. Myokardinfarkt, n	3 (14,3 %)	5 (22,7 %)	0.4871
Z.n. Schlaganfall, n	3 (14,3 %)	1 (4,5 %)	0.2897
pAVK, n	1 (4,8 %)	2 (9,1 %)	0.5857
Niereninsuffizienz, n GFR <89ml/min/1,73 m^2 (ab Stadium 2 CKD)	3 (14,3 %)	1 (4,5 %)	0.5369
Hypothyreose, n	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)	0.6818
Hyperthyreose, n	1 (4,8 %)	1 (4,5 %)	0.9739
Diabetes mellitus, n	3 (14,3 %)	7 (31,8 %)	0.2358
Insulinpflichtig	1 (4,8 %)	0 (0 %)	0.3299
Orale Antidiabetika	2 (9,5 %)	4 (18,2 %)	0.4585
Hypercholesterinämie, n	3 (14,3 %)	2 (9,1 %)	0.6074
Hyperlipoproteinämie, n	7 (33,3 %)	5 (22,7 %)	0.4517
COPD, n FEV1 >80 %; FEV1/FVC ≤ 70 %	1 (4,8 %)	3 (13,6 %)	0.3241
Schlafapnoe, n	4 (19,0 %)	3 (13,6 %)	0.6417
Familiäre Belastung, n KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall	8 (38,1 %)	10 (45,5 %)	0.7290
Kardiale elektronische Rhythmusimplantate, n	1 (4,8 %)	2 (9,1 %)	0.5857
Kongenitale Herzfehler, n	1 (4,8 %)	0 (0 %)	0.3293
Medikation, n			
Beta-Blocker	5 (23,8 %)	12 (54,5 %)*	0.0492
Diuretikum	3 (14,3 %)	8 (38,1 %)	0.1158
ACE-Hemmer	7 (33,3 %)	9 (40,9 %)	0.7067
AT-II-Antagonisten	1 (4,8 %)	4 (18,2 %)	0.1875
Statine	5 (23,8 %)	7 (31,8 %)	0.9087
Clopidogrel	2 (9,5 %)	4 (18,2 %)	0.4611
ASS	7 (33,3 %)	13 (59,1 %)	0.1193
L-Tyroxin	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)	0.8237

± SD (Standard-Abweichung); BMI = Body Mass Index; CKD = Chronische Niereninsuffizienz; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV1 = forcierte Einsekundenkapazität; FVC = forcierte Vitalkapazität; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; KHK = koronare Herzkrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA = transiente ischämische Attacke; Signifikanzen *: $p<0,05$

4.2 Hämodynamische Anpassungsvorgänge während des Auftretens von Synkopen

4.2.1 Induktion von Synkopen

Bei den positiven Kipptischuntersuchungen erlitten fünf der Patienten eine Synkope während der passiven Stehphase. Die übrigen Patienten zeigten eine positive Reaktion während der Provokationsphase mit Isoketspray. Entsprechend den ESC-Leitlinien gab es drei Arten von Synkopen: fünfzehn Patienten mit VASIS Typ 1 (gemischter Typ), fünf Patienten mit VASIS Typ 2 (kardioinhibitorischer Typ: n = 4 VASIS Typ 2A; n = 1 VASIS Typ 2B) und eine Person mit VASIS Typ 3 (vasodepressorischer Typ). Die Zeit bis zur Synkope betrug im Mittel 25.84 ± 6.67 Minuten.

Nachdem die Patienten in die waagerechte Position zurückgeführt wurden, erholten sich alle innerhalb von zehn Minuten und zeigten stabile hämodynamische Werte.

4.2.2 Verlauf hämodynamischer Parameter während der Kipptischuntersuchungen

Der Verlauf der hämodynamischen Parameter während der einzelnen Phasen der Kipptischuntersuchung ist Tabelle 4.2 zu entnehmen. Kipptischpositive Patienten hatten in Ruhe eine signifikant höhere Herzfrequenz (73.6Min^{-1} ± 8.5) als kipptischnegative Patienten (66.1Min^{-1}± 8.9) (p = 0.0060).

Der systolische Blutdruck (SBP) (131.1 mmHg ± 17.2 und 125.1 mmHg ± 25.7) (p = 0.3799), der mittlere Blutdruck (MBP) (98.2 mmHg ± 13.3 und 90.5 mmHg ±18.9) (p = 0.1300), das SV (74.8 ml ± 18.7 und 71.4ml ± 20.8) (p = 0.5783) sowie das HZV (5.5 l/Min. ± 1.5 und 4.8 l/Min. ±1.8) (p = 0.1699) und der totale periphere Widerstand (TPR) (1443.4 dyne*s/cm^5 ± 335.84 und 1537.8 dyne*s/cm^5 ± 363.7) (p = 0.3935) zeigten in Ruhe keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Nach dem Aufkippen nahmen sowohl bei kipptischpositiven als auch bei kipptischnegativen Patienten die Herzfrequenz (77.6 $Min.^{-1}$±8.57 vs. 69.7 $Min.^{-1}$ ±8.95) (p = 0.0056), SBP (136.9 mmHg ± 28.1 und 134.7 mmHg ± 27.9) (p = 0.08026) und MBP (105.6 mmHg ± 25.3 und 100.7 mmHg ± 19.5) (p = 0.4862) sowie TPR (1729.6 dyne*s/cm^5 ± 472.04 und 1779.3 dyne*s/cm^5 ± 454.9) (p = 0.7271) zu; gleichzeitig kam es bei beiden Gruppen zu einer nicht signifikanten Abnahme des SV (63.6 ml ±11.4 und 63.9 ml ± 11.7) (p = 0.9282). Das HZV nahm bei kipptischpositiven Patienten (4.9 l/Min. ±0.9) und bei kipptischnegativen ab (4.4 l/Min. ± 0.97) (p = 0.1102). Es kam im Vergleich zu Ruhe bei kipptischpositiven Patienten zu signifikanten Änderungen des TPR (p =0.0155) und des SV (p =0.0124), während sich bei kipptischnegativen signifikante Änderungen des MBP (p = 0.0420) sowie des TPR (p = 0,0307) zeigten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich erneut durch die höhere Herzfrequenz bei

kipptischpositiven Patienten (p = 0.056). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der frühen Stehphase traten nicht auf.

Die späte Phase des Stehens zeichnete sich bei beiden Gruppen durch eine signifikante Abnahme des SBP (82.1 mmHg ± 28.4 und 112.3 mmHg ± 19.2) (p = 0.0003), des MBP (62.5 mmHg ± 22.5 und 82.9 mmHg ± 14.8) (p = 0.0014) sowie des TPR (1060.5 dyne*s/cm^5 ± 425.5 und 1391.9 dyne*s/cm^5 ± 339.6) (p<0.0077) aus. Hingegen nahm die Herzfrequenz bei Kipptischpositiven in statistisch nicht signifikantem Ausmaß ab (73.8 Min^{-1} ± 21.6) bzw. bei Kipptischnegativen zu (80.2 Min^{-1} ± 13.5) (p = 0.2541). Das SV zeigte weder bei Kipptischpositiven (65,7 ml ± 17,9) noch bei Kipptischnegativen eine signifikante Änderung (60.2 ml ± 8.7) (p = 0.2195). Eine diskrete Änderung zeigte das HZV im Vergleich zum frühen Stehen bei beiden Gruppen (4.7 l/Min. ± 1.3 und 4.8 l/Min. ±0.96) (p=0.6976). Insgesamt konnten demnach signifikante Unterschiede im Vergleich zur frühen Phase bei Kipptischpositiven in SBP (p<0,0001), MBP (p<0.0001) und TPR (p<0.0001) nachgewiesen werden. Im Kollektiv der Kipptischnegativen ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zur frühen Stehphase in Herzfrequenz (p = 0.0023), SBP (p = 0.0018), MBP (p = 0.0007) und TPR (p = 0.0014).

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in SBP (p = 0.0003), MBP (p = 0.0014) und TPR (p = 0.0077).

Tabelle 4.2: Hämodynamik während der Kipptischuntersuchung

Phasen der Kipptischuntersuchung	Negativ ± SD	Positiv ± SD	p-Werte
Ruhe			
Herzfrequenz [Min.$^{-1}$]	66.1 ± 8.9	73.6 ± 8.5*	0.0060
SBP [mmHg]	125.1 ± 25.7	131.1 ± 17.2	0.3799
MBP [mmHg]	90.5 ± 18.9	98.2 ± 13.3	0.1300
SV [ml]	71,4 ± 20.8	74.8 ± 18.7	0.5783
HZV [l/Min]	4.8 ± 1.8	5.5 ± 1.5	0.1699
TPR [dyne*s/cm^5]	1537.8 ± 363.7	1443.4 ± 335.84	0.3935
frühes Stehen			
Herzfrequenz [Min^{-1}]	69.7 ± 8.95	77.6 ± 8.57*	0.0056
SBP [mmHg]	134.7 ± 27.9	136.9 ± 28.1	0.8026
MBP [mmHg]	100.7 ± 19.5†	105.6 ± 25.3	0.4862
SV [ml]	63.9 ± 11.7	63.6 ± 11.4†	0.9282
HZV [l/Min.]	4.4 ± 0.97	4.9 ± 0.9	0.1102
TPR [dyne*s/cm^5]	1779.3 ± 454.9†	1729.6 ± 472.04†	0.7271
spätes Stehen			
Herzfrequenz [Min.$^{-1}$]	80.2 ± 13.5†•	73.8 ± 21.6	0.2541
SBP [mmHg]	112.3 ± 19.2†•	82.1 ± 28.4*†•	0.0003
MBP [mmHg]	82.9 ± 14.8•	62.5 ± 22.5*†•	0.0014
SV [ml]	60.2 ± 8.7	65.7 ± 17.9	0.2195
HZV [l/Min]	4.8 ± 0.96	4.7 ± 1.3†	0.6976
TPR [dyne*s/cm^5]	1391.9 ± 339.6•	1060.5 ± 425.5*†•	0.0077
nach Kippen			
Herzfrequenz [Min.$^{-1}$]	65.1 ± 10.7	61.5 ± 16.1	0.2992
SBP [mmHg]	115.5 ± 19.9	129.7 ± 26.7	0.0588
MBP [mmHg]	78.4 ± 15.2	89.0 ± 1.,9	0.0559
SV [ml]	72.7 ± 16.8	86.6 ± 21.8*	0.0245
HZV [l/Min.]	4.7 ± 1.2	5.1 ± 1.0	0.2125
TPR [dyne*s/cm^5]	1342.6 ± 419.1	1419.9 ± 550.9	0.6117

HZV = Herzzeitvolumen; MBP = mittlerer Blutdruck; SBP = systolischer Blutdruck; SD (Standard Deviation) = Standardabweichung; SV = Schlagvolumen; TPR = totaler peripherer Widerstand; *signifikanter Unterschied zu Kipptischnegativ (P<0,05); †signifikanter Unterschied zu Ruhe (P<0,05); • signifikanter Unterschied zu frühem Stehen (P<0,05).

Abbildung 4.2. zeigt den Verlauf der hämodynamischen Parameter bei einer 45-jährigen Patientin, die eine Synkope erlitten hat. Hierbei handelt es sich um eine Synkope vom VASIS-Typ 1 (gemischt). Der orthostatische Stress durch das passive Aufrichten führt zur Zunahme der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des TPR. Dies ist eine physiologische Reaktion des Körpers, um den Abfall des SV durch venöses *Pooling* zu kompensieren und somit das HZV aufrechtzuerhalten. Das HZV zeigt eine leichte Abnahme. Da es bei dieser Patientin in der passiven Phase der Untersuchung zu keiner Synkope kam, wurde nach zwanzig Minuten Isosorbiddinitrat verabreicht.

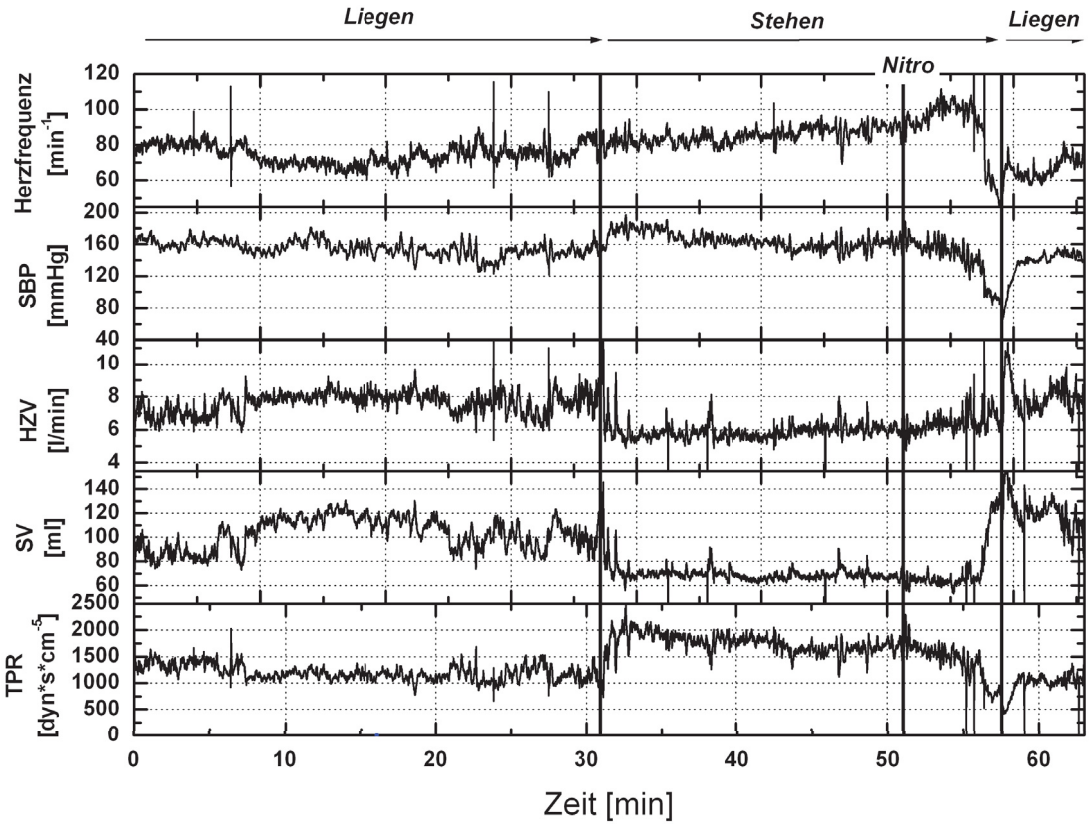

Abb. 4.2: Darstellung der Hämodynamik bei einer 45-jährigen Patientin mit Synkope (VASIS I): Nach dem Aufrichten nehmen Herzfrequenz, Blutdruck und TPR zu, während SV und HZV leicht abnehmen. Bei dieser Patientin kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach zwanzig Minuten die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. Da das Medikament vasodilatierend wirkt, führt es zum venösen *Pooling* und durch Wirkung an den Arteriolen zur Abnahme des TPR und Blutdrucks. Reflektorisch kommt es zur Zunahme der Herzfrequenz, um den Abfall zu kompensieren. Dies lässt sich bei der Patientin beobachten. Im Verlauf der Provokationsphase kommt es schließlich zu einem plötzlich auftretenden und sehr schnellen Abfall von Blutdruck und TPR. Zeitgleich fällt auch die Herzfrequenz abrupt ab. Die Patientin synkopiert aufgrund inadäquater Kompensationsmechanismen bei Stress durch Isosorbiddinitrat. Die Regulation des autonomen Nervensystems des Herzens fällt aus. Nach dem Rückkippen in die waagerechte Position erholt sich die Patientin wieder vollständig. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und der TPR nehmen zu. Durch den Anstieg des venösen Rückflusses steigen HZV und SV. HZV = Herzzeitvolumen; SBP = systolischer Blutdruck; SV = Schlagvolumen; TPR = totaler peripherer Widerstand.

Abbildung 4.3 zeigt den Verlauf eines 20-jährigen Patienten ohne Synkope.

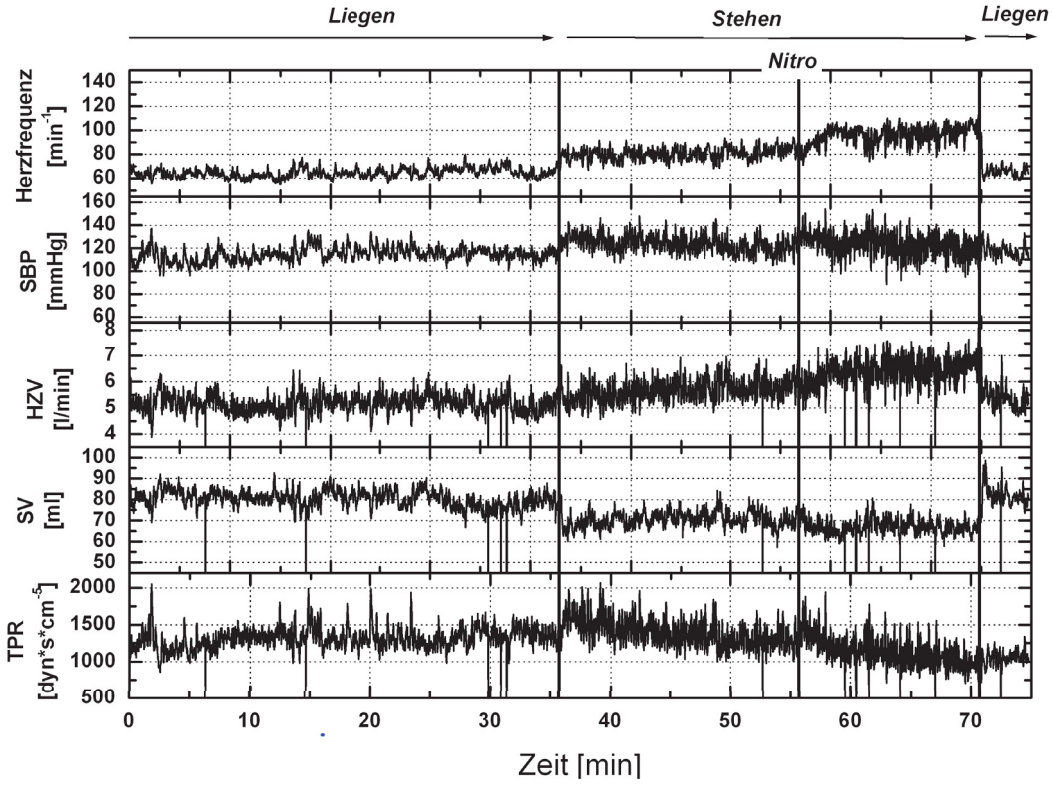

Abb. 4.3: Darstellung der Hämodynamik ohne Synkope bei einem 20-jährigen Patienten: Nach dem Aufkippen nehmen Herzfrequenz, Blutdruck und TPR zu, während das SV abnimmt und das HZV einen leichten Anstieg zeigt. Bei diesem Patienten kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach zwanzig Minuten die Provokationsphase durch Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. In der Provokationsphase nimmt die Herzfrequenz reflektorisch zu und bleibt im Verlauf konstant, unterliegt aber stärkeren Schwankungen. Auch die Parameter SBP, HZV und SV bleiben konstant, zeigen aber Schwankungen. Der TPR nimmt ab. Bei diesem Patienten ist die Regulation des autonomen Nervensystems des Herzens intakt, und es kommt trotz Provokation zu keiner Synkope. HZV = Herzzeitvolumen; SBP = systolischer Blutdruck; SV = Schlagvolumen; TPR = Totaler Peripherer Widerstand.

4.2.3 Verlauf der PAT während der Kipptischuntersuchungen

Das Verhalten der PAT während der gesamten Kipptischuntersuchung ist Tabelle 4.3 zu entnehmen. In Ruhe gab es zwischen den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede in PAT foot (0.260 Sek. ± 0.023 und 0.255 Sek. ± 0.029) (p = 0.5897) und PAT top (0.304 sek ±0.023 und 0.314 sek ± 0.032) (p = 0.2428). Nach dem Aufkippen nahmen bei Kipptischpositiven PAT foot (0.269±0.028 Sek.) (p = 0.1126) und PAT top (0.313±0.027 Sek.) (p = 0.1177) zu. Bei Kipptischnegativen nahm die PAT foot zu (0.260±0.035 Sek.) (p = 0.3342), während die PAT top hingegen eine leichte Abnahme aufwies (0.313±0.037 Sek.) (p = 0.4764). Die Änderung der PAT nach Aufkippen zeigte keinen signifikanten Unterschied zu Ruhe. Auch zwischen den zwei Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen PAT foot (0.269 Sek. ± 0.028 und 0.260

Sek. ±0.035) (p = 0.3150) und PAT top (0.313 Sek. ± 0.027 und 0.313 Sek. ± 0.037) (p = 0.9865).

In der späten Stehphase nahmen PAT foot (0.309 Sek. ±0.043) (p = 0.0005) und PAT top (0.350 Sek. ±0.043) (p = 0.0009) bei Kipptischpositiven signifikant im Vergleich zur frühen Stehphase zu. Bei Kipptischnegativen nahm die PAT foot (0,267 Sek. ±0,036) (p = 0.2572) zu und die PAT top (0.301±0,042 Sek.) (p = 0.1511) leicht ab. Hierbei ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur frühen Stehphase. Ein signifikanter Unterschied ergab sich in der späten Phase zwischen kipptischpositiv und kipptischnegativ für PAT foot (p<0.0011) und PAT top (p<0.0004).

Nach dem Zurückkippen nahm die PAT bei Kipptischpositiven wieder ab (PAT foot: 0,275±0,027 Sek. (p = 0.0020); PAT top: 0.316±0.031 Sek. (p = 0.0027)). Auch die PAT foot bei Kipptischnegativen nahm wieder ab (0.259 Sek. ± 0.03) (p = 0.2237), die PAT top hingegen nahm leicht zu im Vergleich zur späten Stehphase (0.305 Sek. ± 0.034) (p = 0.3518). Es gab bei Kipptischpositiven einen signifikanten Unterschied zur späten Stehphase für PAT foot und PAT top, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen für PAT foot (p = 0.0700) und PAT top (p = 0.2783).

Tabelle 4.3: Verhalten der PAT während der Kipptischuntersuchung

Phasen der Kipptischuntersuchung	Negativ	Positiv	p-Werte
Ruhe			
PAT foot [Sek.]	0,255 ± 0,029	0,260 ± 0,023	0.5897
PAT top [Sek.]	0,314 ± 0,032	0,304 ± 0,023	0.2428
frühes Stehen			
PAT foot [Sek.]	0,260 ± 0,035	0,269 ± 0,028	0.3150
PAT top [Sek.]	0,313 ± 0,037	0,313 ± 0,027	0.9865
spätes Stehen			
PAT foot [Sek.]	0,267 ± 0,036	0,309 ± 0,043*•	0.0011
PAT top [Sek.]	0,301 ± 0,042	0,350 ± 0,043*•	0.0004
nach Kippen			
PAT foot [Sek.]	0,259 ± 0,030	0,275 ± 0,027	0.0700
PAT top [Sek.]	0,305 ± 0,034	0,316 ± 0,031	0.2783

*signifikanter Unterschied zu Kipptischnegativ (P<0,05); † signifikanter Unterschied zu Ruhe (P<0,05); • signifikanter Unterschied zu frühem Stehen (P<0,05).

Abbildung 4.4 zeigt den beispielhaften Verlauf der PAT im Vergleich zu Herzfrequenz und SBP bei einer 45-jährigen Patientin, die eine Synkope erlitt.

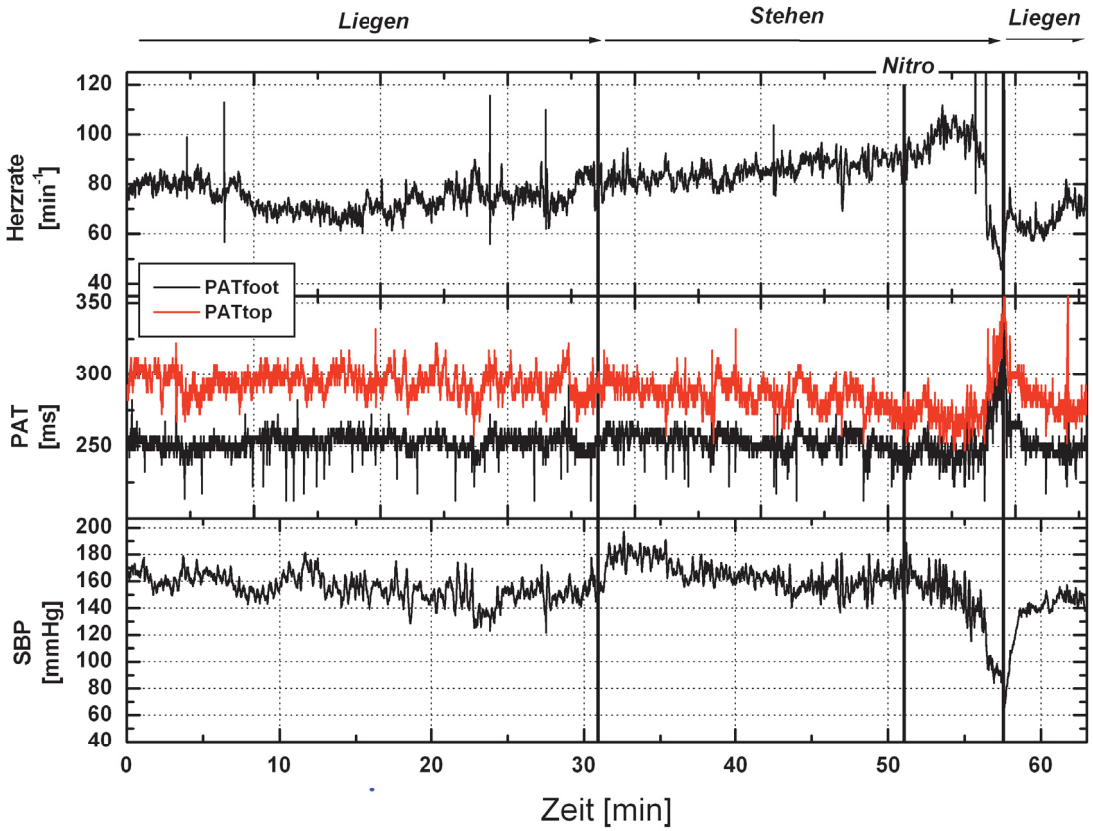

Abb. 4.4: Darstellung des Verlaufs der PAT im Vergleich zu Blutdruck und Herzfrequenz einer 45-jährigen Patientin mit Synkope: Nach dem Aufstellen in die aufrechte Position zeigt sich eine deutliche Zunahme von PAT, Herzfrequenz und SBP. Bei dieser Patientin kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach 20 Minuten die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wird. Dies wird von einer Abnahme der PAT bei reflektorischer Zunahme der Herzfrequenz und Abfall des SBP begleitet. Zum Ende der Stehphase zeigt sich ein rapider Anstieg der PAT, was von einem ebenso rapiden Abfall der Herzfrequenz und SBP begleitet wird. Es kommt zur Synkope. Nach dem Rückkippen in die waagerechte Position erholt sich die Patientin schnell wieder, und PAT, Herzfrequenz und SBP normalisieren sich wieder. PAT = Pulsankunftszeit; SBP = systolischer Blutdruck.

Abbildung 4.5 zeigt den beispielhaften Verlauf der PAT im Vergleich zu Herzfrequenz und SBP bei einem 20-jährigen, der keine Synkope erlitt.

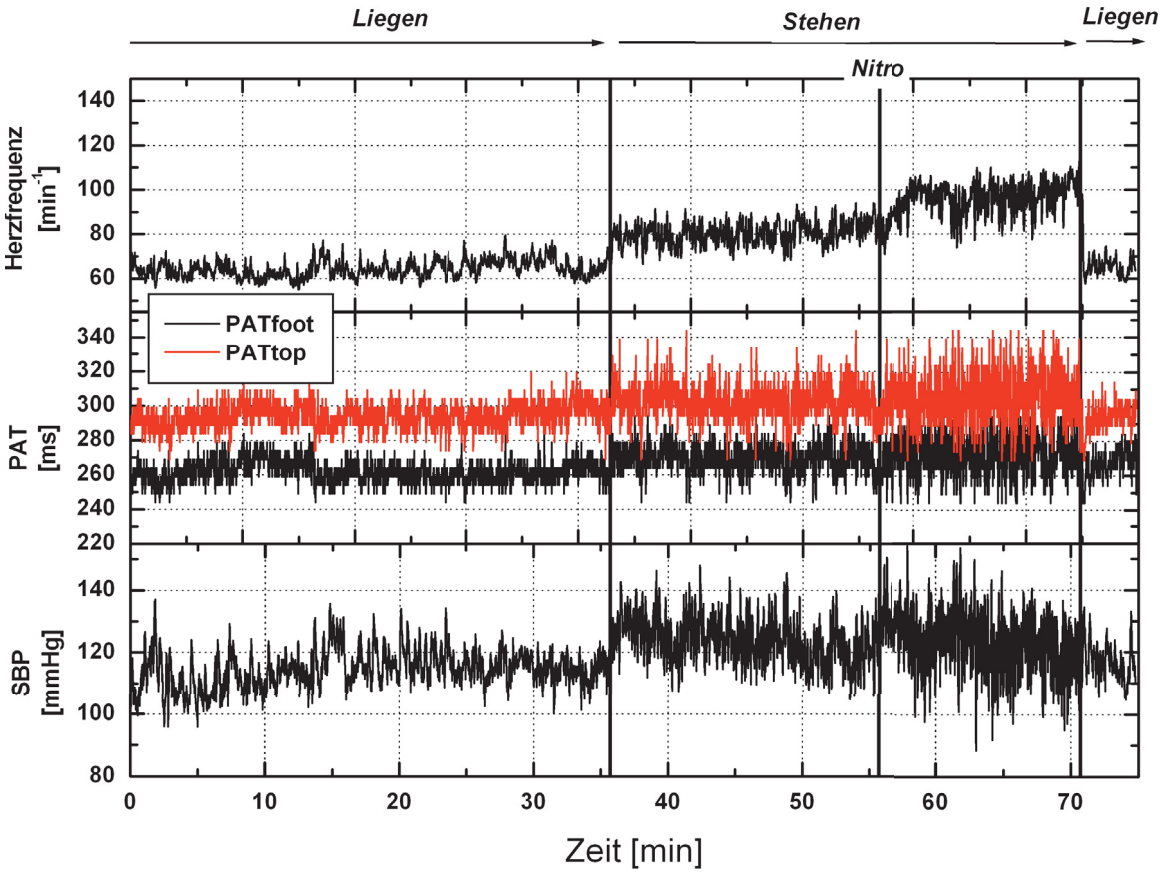

Abb. 4.5: Darstellung des Verlaufs der PAT im Vergleich zu Blutdruck und Herzfrequenz ohne Synkope bei einem 20-jährigem Patienten: Nach dem Aufstellen in die aufrechte Position nehmen PAT, Herzfrequenz und BP zu. Bei diesem Patienten kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. Hierbei zeigt sich eine Zunahme der PAT, die von einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz und einem Abfall des Blutdrucks begleitet wird. In der späten Stehphase zeigen sich keine rapiden Änderungen von PAT, Herzfrequenz oder SBP. Die Werte sind stabil. Nach dem Rückkippen in die waagerechte Position nehmen PAT, Herzfrequenz und SBP wieder Werte wie in der Ruhephase an. PAT = Pulsankunftszeit; SBP = systolischer Blutdruck.

Der Algorithmus in der vorliegenden Studie basiert auf dem charakteristischen Verhalten von PAT und Herzfrequenz während der orthostatischen Belastung der Kipptischuntersuchung.

In Abbildung 4.6 und Abbildung 4.7 sind Herzfrequenz und PAT gegeneinander aufgetragen. Hierbei zeigt sich, dass die Herzfrequenz und die PAT zu Beginn der Stehphase in einem engen Bereich relativ konstant bleiben. Die Zunahme der Herzfrequenz spiegelt die Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) wider. Der Unterschied zwischen Kipptischpositiven und Kipptischnegativen zeigt sich im starken Abfall der Herzfrequenz und der starken Zunahme der PAT bei Kipptischpositiven (Abbildung 4.6). Wenn dabei der errechnete Schwellenwert überschritten wird, kommt es

zur Prädiktion einer Synkope. Bei Kipptischnegativen bleiben Herzfrequenz und PAT stabil und überschreiten den Schwellenwert nicht (Abbildung 4.7).

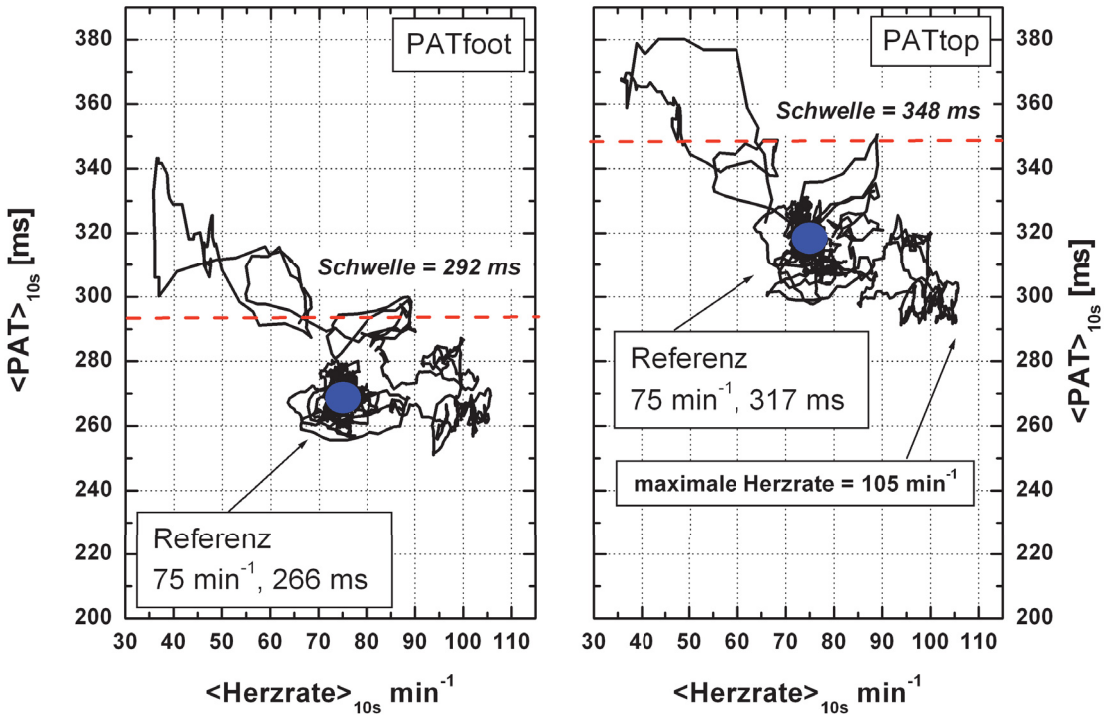

Abb. 4.6: Darstellung des charakteristischen Verlaufs von Herzfrequenz und PAT während der Stehphase der Kipptischuntersuchung bei einem 69-jährigen Patienten mit Synkope: Während der passiven Stehphase sind Herzfrequenz und PAT stabil. Die Zunahme der Herzfrequenz und die leichte Abnahme der PAT spiegeln die Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) und somit die Provokationsphase wider. Schließlich nimmt die Herzfrequenz nach einem Maximum von 105 Min.$^{-1}$ stark ab und die PAT stark zu. Dies charakterisiert das Eintreten der Synkope. Wird der Schwellenwert (rote horizontale Linie) überschritten, so kommt es zur Vorhersage. Der Schwellenwert stellt die Zunahme des Referenzwertes (blauer Punkt) um 10 Prozent dar.

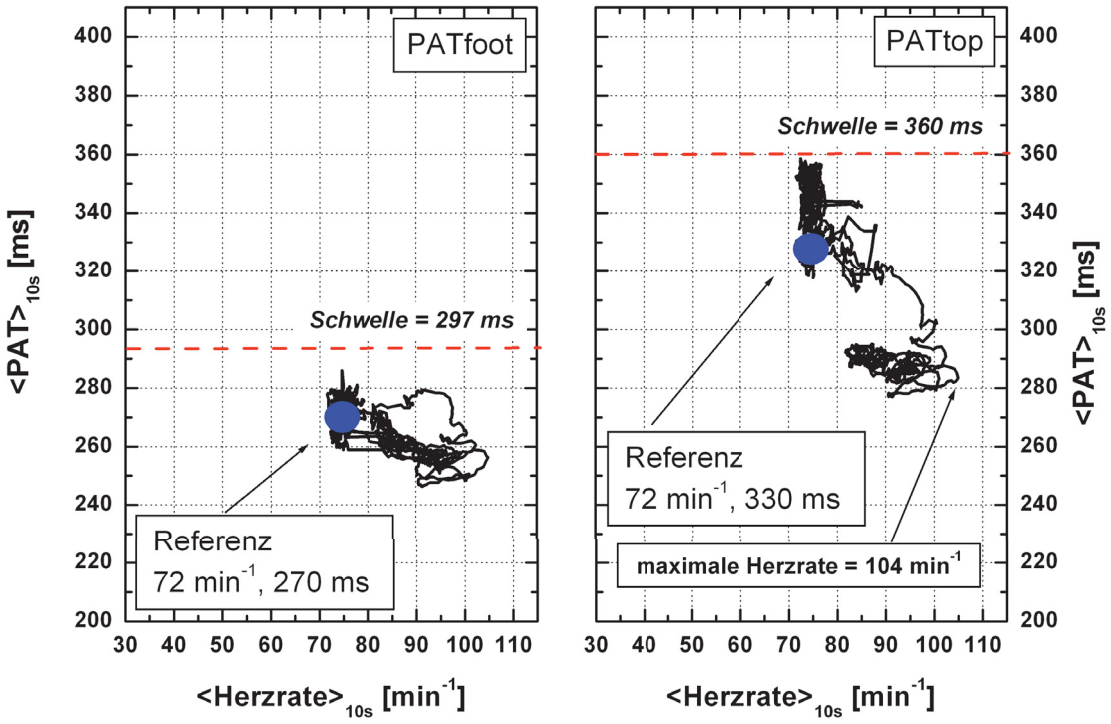

Abb. 4.7: Darstellung des charakteristischen Verlaufs von Herzfrequenz und PAT während der Stehphase der Kipptischuntersuchung bei einer 50-jährigen Patientin ohne Synkope: Während der passiven Stehphase sind Herzfrequenz und PAT stabil. Die Zunahme der Herzfrequenz spiegelt die Gabe von Isosorbiddinitrat und somit die Provokationsphase wider. Im weiteren Verlauf bleiben Herzfrequenz und PAT weiter stabil und zeigen keinen Abfall bzw. keine Zunahme. Der Schwellenwert (rote Linie) wird nicht überschritten, und es kommt zu keiner Vorhersage. Der Referenzwert (blauer Punkt) wird in der zweiten Minute nach dem Aufkippen errechnet.

4.3 Synkopenprädiktion

4.3.1 Prospektive Validierung entwickelter Algorithmen

Bei der Prädiktion von Synkopen zeigte PAT foot eine besonders hohe Sensitivität, wie dies Tabelle 4.4 zu entnehmen ist. Dabei wurde nur eine Person mit vasovagaler Synkope fälschlicherweise nicht detektiert (95,24 %). Die Spezifität hingegen war sehr gering, da elf (50 %) bzw. neun (59,09 %) Patienten ohne Synkope als falsch positiv detektiert wurden.

Die neu hinzugenommene Größe PAT top zeigte eine geringere Sensitivität mit vier (80,95 %) bzw. drei (85,71 %) Patienten, die nicht vorausgesagt wurden. Die Spezifität nahm leicht zu, und zwar mit drei (86,36 %) falsch positiven Vorhersagen beziehungsweise mit neun (59,09 %) falschen Vorhersagen.

Tabelle 4.4: Statistik der Prädiktionszeiten

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit
PAT foot AL1	95,24	59,09	68,97	92,86	74,74
PAT foot AL2	100	50	65,63	100	74,42
PAT top AL1	80,95	86,36	85	82,61	83,72
PAT top AL2	85,71	59,09	66,67	81,25	72,09

NPW = Negativer Prädiktiver Wert; PPW = Positiver Prädiktiver Wert

Die genaue Untersuchung der als falsch positiv detektierten Patienten zeigte verschiedene Charakteristika.

Drei der falschen Vorhersagen sind auf Ausreißer zurückzuführen. Hierbei kam es zum Überschreiten des Schwellenwertes, wodurch ein Alarm ausgelöst wurde. Eine weitere Ursache liegt in der Berechnung des Referenzwertes bei 60 Sekunden. Vier falsch positive Vorhersagen sind auf eine fehlerhafte Referenzwertbestimmung zurückzuführen. Ein weiterer PAT-Anstieg folgte dem Referenz-Intervall. Weitere vier falsch positive Vorhersagen gehen auf einen sehr großen Blutdruckabfall zurück. Zwei Messungen mit Blutdruckabfall wurden von einem Anstieg der PAT begleitet. Die übrigen zwei Messungen zeigten einen Abfall der PAT.

Bei einem kipptischnegativen Patienten zeigte die Hämodynamik den typischen Verlauf einer Synkope mit Auslösen eines Alarms. Es kam jedoch zu keinem Zeitpunkt zu typischen Prodromi oder zu einer Synkope mit Bewusstseinsverlust.

In Bezug auf das Auftreten erster Prodromi zeigten sich auch Unterschiede zwischen den verschiedenen Algorithmen. Dies ist Tabelle 4.9 zu entnehmen.

4.3.2 Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und PAT

Zwischen SBP und den beiden PAT-Größen konnte eine starke negative Korrelation mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von im Mittel etwa -0,88 nachgewiesen werden. Mit einer großen Variationsbreite zwischen den Patienten (-2,5 bis -0,3 mmHg/ms) betrug die Steigung der linearen Gleichung für die PAT foot etwa 1mmHg/ms.

Die Mittelwerte der Parameter A (Steigung der linearen Gleichung), B (Schnittpunkt mit der y-Achse) und des Korrelationskoeffizienten für PAT foot sind Tabelle 4.5 zu entnehmen.

Tabelle 4.5: Lineare Regression zwischen systolischem Blutdruck und PAT foot.

Maß	Mittelwert	Spanne
A [mmHg/ms]	-1,07 ± 0,55	[-0,3 ... -2,5]
B [mmHg]	415 ±159	[202 ... 878]
Regression R	-0,88 ± 0,11	[-0,99 ... -0,6]

SBP = A*PAT+B: A = Steigung der linearen Gleichung; B = Schnittpunkt mit y-Achse.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei PAT top; sie sind Tabelle 4.6 zu entnehmen.

Tabelle 4.6: Lineare Regression zwischen systolischem Blutdruck und PAT top

Maß	Mittelwert	Spanne
A [mmHg/ms]	-1,04 ± 0,46	[-0,28 ... -2,0]
B [mmHg]	440 ± 148	[201 ... 762]
Regression R	-0,88 ± 0,11	[-0,99 ... -0,61]

SBP=A*PAT+B: A = Steigung der linearen Gleichung; B = Schnittpunkt mit y-Achse.

In Abbildung 4.8 ist das Beispiel einer linearen Regressionsanalyse bei einem 72-jährigen Patienten mit manifester Synkope abgebildet. Entsprechend lautet die Regressionsfunktion:

$$SBP = A*PAT+B$$

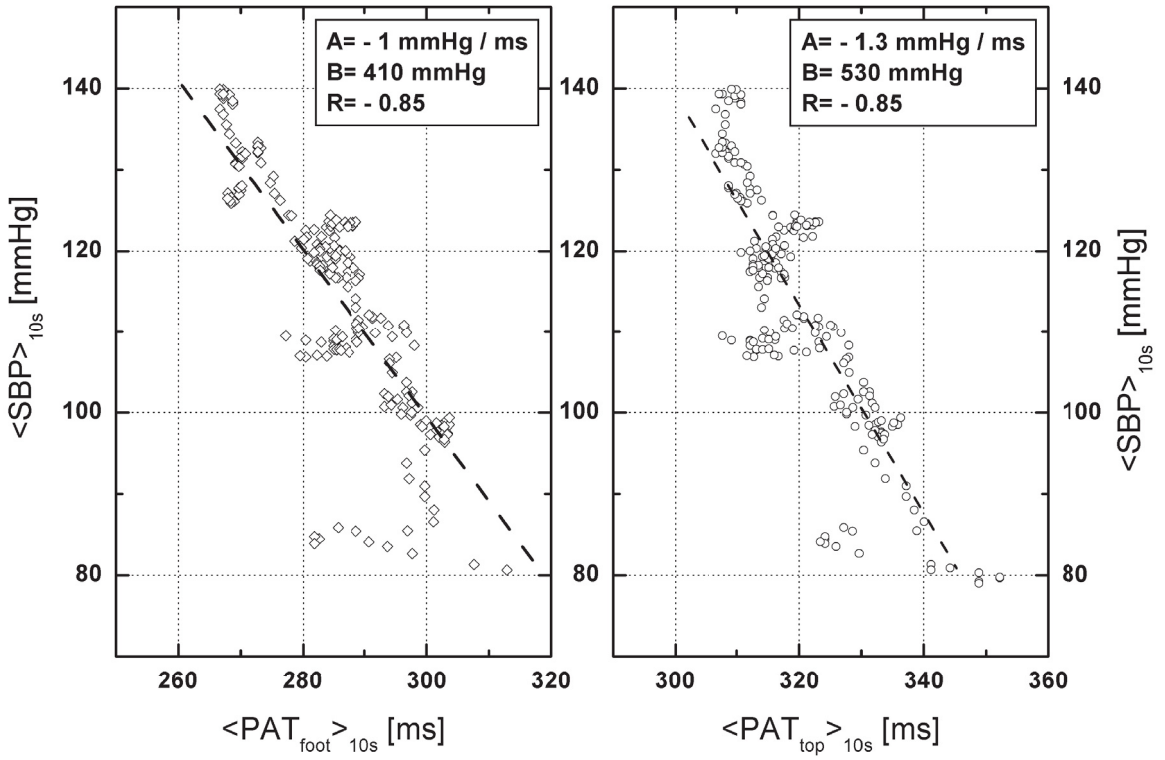

Abb. 4.8: Darstellung der Korrelation SBP gegenüber PAT foot und PAT top eines 72-jährigen Patienten mit manifester Synkope. Dargestellt ist der Verlauf beginnend vom einsetzendem Blutdruckabfall bis zum Erreichen eines systolischen Wertes von 80 mmHg. Die lineare Regression zeigt eine Korrelation von jeweils etwa R = -0.85 für die beiden PAT-Größen. In diesem Beispiel war die Steigung A für PAT foot -1 mmHg/ms bzw. -1.3 mmHg/ms für PAT top. Regressionsfunktion: SBP=A*PAT+B. A= Steigung der linearen Gleichung, B= Schnittpunkt mit y-Achse.

4.4 Änderung bestehender Algorithmen zur Prädiktion von Synkopen

4.4.1 Referenzwertanpassung

Durch die Verschiebung der Referenzwertbestimmung auf 300 Sekunden nach dem Aufkippen zeigte PAT foot eine Sensitivität von 100 Prozent. Die Person, die zuvor nicht als positiv erkannt wurde, konnte nun detektiert werden. Die Spezifität zeigte auch eine Verbesserung. Es wurden nun sieben (68,18 %) bzw. neun (54,55 %) Patienten fälschlicherweise als positiv erkannt. PAT top zeigte keine Änderung der Sensitivität. Die Spezifität hingegen nahm leicht ab, da vier (81,82 %) Personen nicht detektiert und fünf (77,27 %) Personen falsch detektiert wurden.

Tabelle 4.7: Statistik der Prädiktionszeiten bei Verschiebung des Referenzwertes

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit
PAT foot AL1	100	68,18	75	100	74,74
PAT foot AL2	100	54,55	67,74	100	76,74
PAT top AL1	80,95	81,82	80,95	81,82	81,39
PAT top AL2	85,71	77,27	78,26	85	81,39

NPW = Negativer Prädiktiver Wert; PPW = Positiver Prädiktiver Wert.

Die genaue Untersuchung zeigte, dass die Ausreißer weiterhin die Ursache für eine falsche Prädiktion bildeten. Auch der große Blutdruckabfall spielte weiterhin eine Rolle bei der falschen Vorhersage von Synkopen.

Weiterhin als falsch positiv detektiert wurde eine Person des kipptischnegativen Kollektivs, die zu keiner Zeit symptomatisch oder bewusstlos wurde, jedoch einen für Kipptischpositive typischen Verlauf der Hämodynamik aufwies.

In Bezug auf das Auftreten erster Prodromi zeigten sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Algorithmen und dem Algorithmus bei 60 Sekunden Referenzwertbestimmung. Der direkte Vergleich der Referenzwerte zu verschiedenen Zeitpunkten ist in Tabelle 4.8 dargestellt.

Die Verschiebung der Referenzzeit auf 300 Sekunden ergab keinen signifikanten Unterschied der Referenzwerte im Vergleich zur ursprünglichen Referenzzeit bei 60 Sekunden, weder bei Kipptischpositiven (HF: $p = 0.4396$; PAT foot: $p = 0.4163$; PAT top: $p = 0.3991$) noch bei Kipptischnegativen (HF: $p = 0.4862$; PAT foot: 0.4668; PAT top: 0.4773). In Analogie zur Hämodynamik zeigten Kipptischpositive bei allen Referenzzeiten eine höhere Herzfrequenz als Kipptischnegative. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei 60 Sekunden zwischen Kipptischpositiven und Kipptischnegativen ($p = 0.0486$). Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf.

Tabelle 4.8: Änderung der Referenzwerte bei verschiedenen Zeitpunkten

	HF-Referenzwert [Min.$^{-1}$]	PAT foot-Referenzwert [Sek.]	PAT top-Referenzwert [Sek.]
Referenzwert fix bei:			
60 Sekunden			
positiv	75,08±10,39	0,273±0,026	0,314±0,027
negativ	69,04±8,99*	0,273±0,033	0,322±0,038
300 Sekunden			
positiv	74,58±10,86	0,274±0,024	0,316±0,025
negativ	69,15±9,18	0,272±0,029	0,321±0,035

HF = Herzfrequenz; PAT = Pulsankunftszeit; *signifikanter Unterschied zu positiv ($p<0,05$).

Die Änderung der Vorhersagezeit durch Änderung der Referenz ist Tabelle 4.9 zu entnehmen. Im Durchschnitt nahm die Vorhersagezeit mit Referenzwertbestimmung bei 300 Sekunden im Vergleich zur Referenzwertbestimmung bei 60 Sekunden ab.
Die Anzahl der Vorhersagen vor und nach dem Auftreten erster Symptome zeigte eine Änderung im Vergleich zur Referenzwertbestimmung bei 60 Sekunden. Durch die Verschiebung der Referenzzeit kam es zu mehr Vorhersagen erst nach dem Auftreten erster Symptome.

Tabelle 4.9: Vergleich der Vorhersagezeiten bei verschiedenen Referenzwerten

	Prädiktionszeit [Sekunden]	Prädiktion vor Prodromi (Anzahl)	Prädiktion nach Prodromi (Anzahl)
Referenzwert fix bei:			
60 Sekunden			
PAT foot AL1	171 ± 204	9 (42,9 %)	11 (52,4 %)
PAT foot AL2	317 ± 329	15 (71,4 %)	6 (28,6 %)
PAT top AL1	178 ± 208	7 (33,3 %)	10 (47,6 %)
PAT top AL2	327 ± 427	10 (47,1 %)	8 (38,1 %)
300 Sekunden			
PAT foot AL1	150 ± 200	7 (33,3 %)	14 (66,7 %)
PAT foot AL2	203 ± 227	11 (52,4 %)	10 (47,6 %)
PAT top AL1	141 ± 195	5 (23,8 %)	12 (57,1 %)
PAT top AL2	170 ± 212	8 (38,1 %)	10 (47,6 %)

PAT = Pulsankunftszeit.

Mit Ausnahme einiger falsch negativ vorhergesagter Kipptischpatienten konnten die richtig positiven Kipptischpatienten mehr als sechs Sekunden vor dem Auftreten der eigentlichen Synkope vorausgesagt werden, wenn der Referenzwert bei 60 Sekunden nach dem Aufkippen bestimmt wurde.

Die Referenzbestimmung bei 300 Sekunden nach dem Aufkippen zeigte eine Verbesserung der Anzahl richtig detektierter Synkopen. Die Vorhersagezeit nahm jedoch ab. Fast alle Synkopen wurden dabei mehr als zwei Sekunden vor dem Auftreten der eigentlichen Synkope vorausgesagt.

4.4.2 Änderung und Anpassung des Schwellenwertes

Mithilfe der ROC-Kurven, die die Sensitivität und Spezifität für die Änderung der PAT während orthostatischer Belastung bei der Synkopendetektion zeigen, konnten die Schwellenwerte der getesteten Algorithmen angepasst werden.

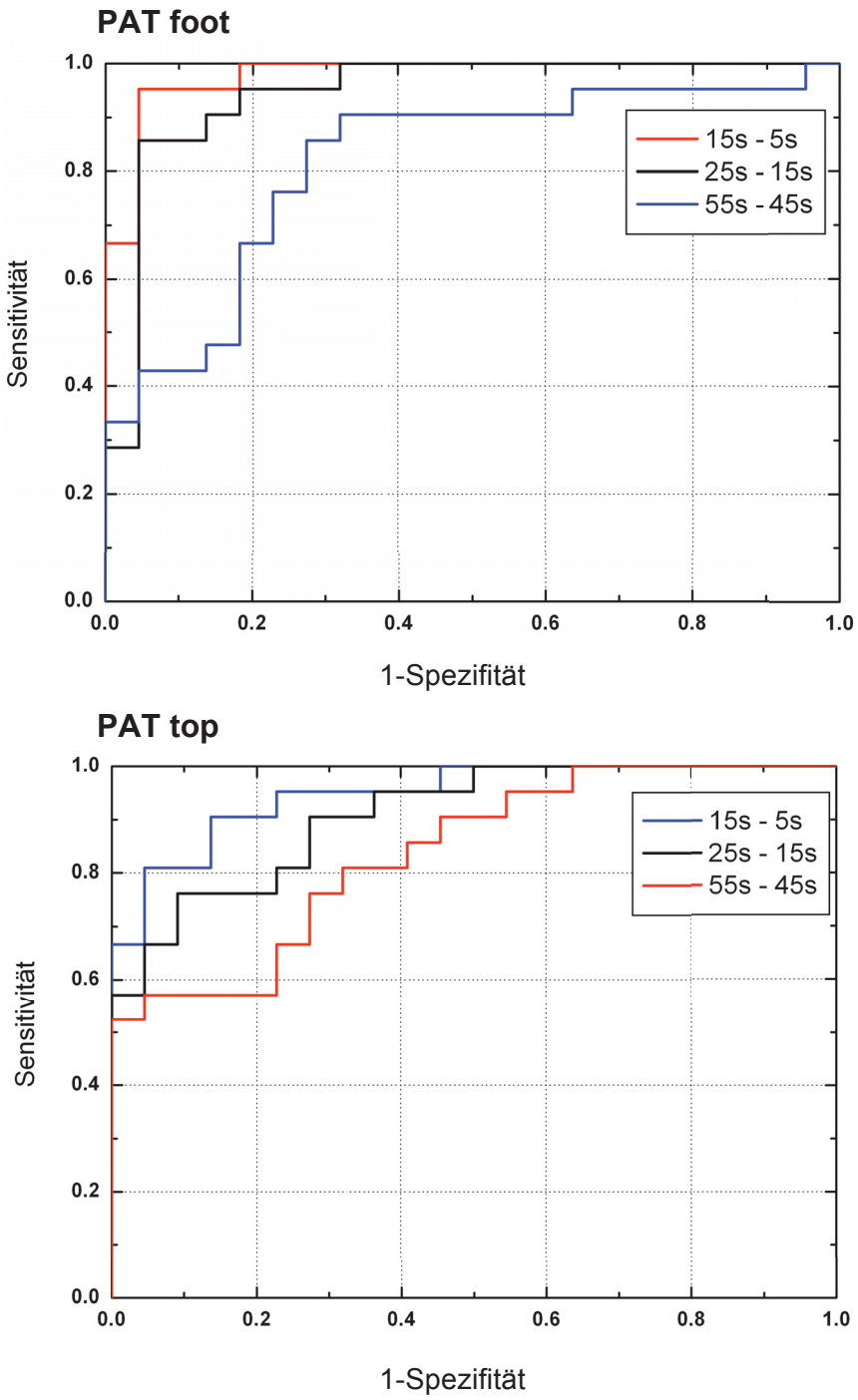

Abb. 4.9: „*Receiver-operating characteristic*"-Kurve (ROC): Darstellung der Sensitivität und Spezifität für die Änderung der PAT (PAT foot; PAT top) zu verschiedenen Zeitpunkten vor der Synkope zur Optimierung der Schwellenwerte der getesteten Algorithmen. Die Sensitivität nimmt zu, je mehr sich der Zeitpunkt der bevorstehenden Synkope nähert (Fläche unter der Kurve PAT foot: blau 0.978; schwarz 0.944; rot 0.816. PAT top: blau 0.948; schwarz 0.909; rot 0.838). Blaue Kurve: 5-15 Sekunden vor Synkope; schwarze Kurve: 15-25 Sekunden vor Synkope; rote Kurve: 55-65 Sekunden vor Synkope.

Der alte Schwellenwert, der bei 1.1 definiert wurde, um eine möglichst hohe prädiktive Genauigkeit zu erzielen, zeigte eine gute Trennung von Kipptischpositiven und Kipptischnegativen sowie eine gute Sensitivität.

Für die Algorithmen mit Referenzwertbestimmung bei 60 Sekunden konnten zwei neue Schwellenwerte bestimmt werden: PAT foot = 1.115 und PAT top = 1.06. Abbildung 4.10 zeigt den Vergleich der verschiedenen Schwellenwerte im Hinblick auf die Detektion von Synkopen. Der Schwellenwert bei 1.1 zeigt eine gute Sensitivität, vor allem der PAT foot. Dies geht jedoch mit einer schwachen Spezifität einher. Die Anpassung des Schwellenwertes führt dazu, dass vor allem die PAT top AL1 von einer Zunahme der Sensitivität profitiert, was jedoch mit einem sehr starken Abfall der Spezifität einhergeht. PAT foot AL 1 hingegen zeigt eine starke Zunahme der Spezifität. Die einzelnen Werte sind Tabelle 4.10 zu entnehmen.

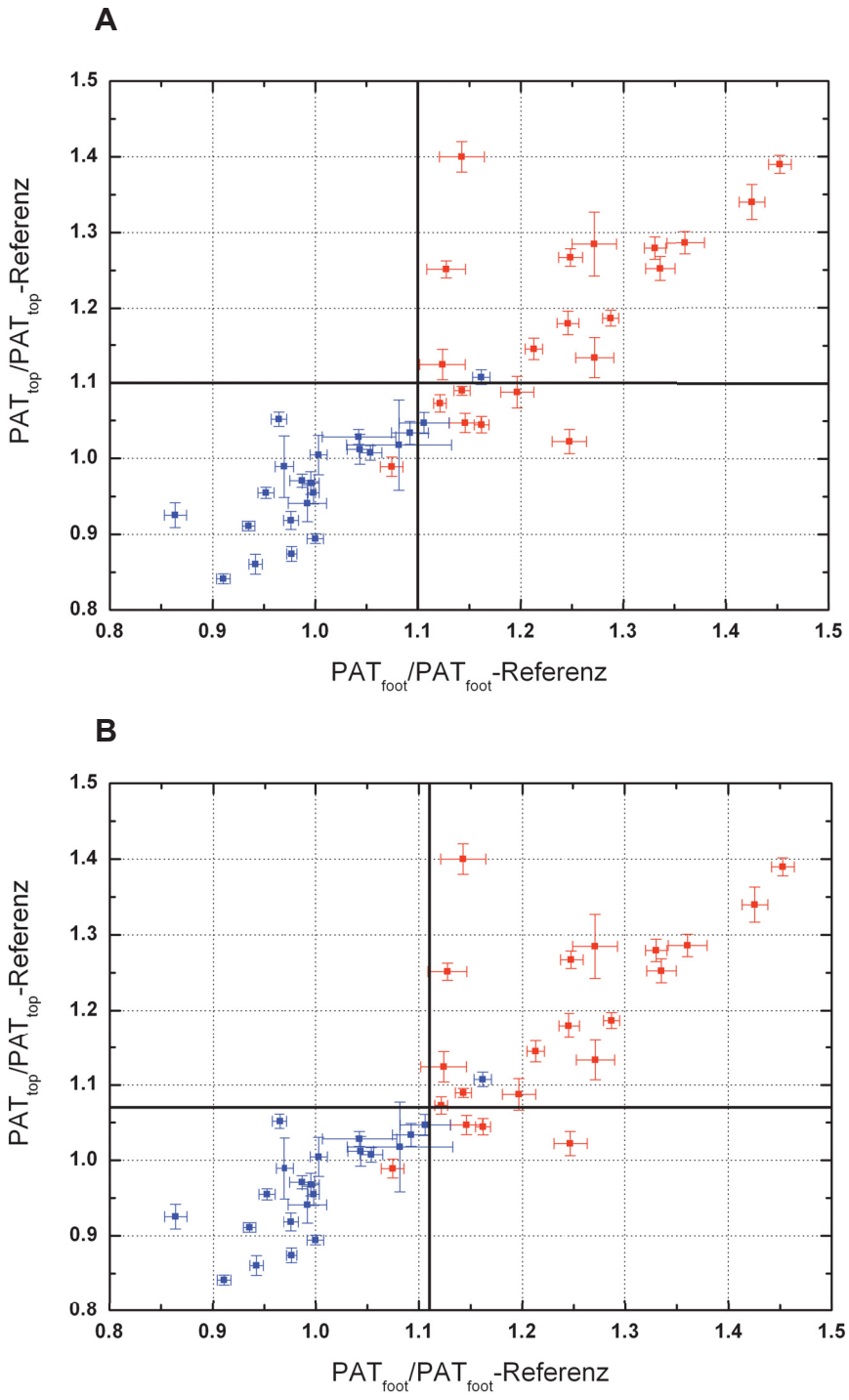

Abb. 4.10: Darstellung der Verteilung von Kipptischpositiven (rot) und Kipptischnegativen (blau) bei unterschiedlichen Schwellenwerten: Die Abbildung zeigt das gemittelte Zeitfenster 15-5 Sekunden vor einer Synkope. Aufgetragen sind PAT top/PAT top ref gegenüber PAT foot/PAT foot ref sowie die verschiedenen Schwellenwerte A: 1.1, B: 1.115 (PAT foot) und 1.06 (PAT top). Das Absenken des Schwellenwertes auf 1.06 führt zur Detektion von mehr Synkopen durch PAT top AL1. Das Erhöhen der Schwelle auf 1.115 führt zur Zunahme der Spezifität der PAT foot AL1.

Tabelle 4.10: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Schwellenwerte bei Referenzwertbestimmung 60 Sekunden

	PAT foot AL1	PAT foot AL2		PAT top AL1	PAT top AL2
Sensitivität					
Schwellenwert:					
1.1	95,24	100	**1.1**	80,95	85,71
1.115	95,24	100	**1.06**	85,71	85,71
Spezifität					
Schwellenwert:					
1.1	59,09	50	**1.1**	86,36	59,09
1.115	72,73	50	**1.06**	31,82	59,09

Auch für die Algorithmen mit Referenzwertbestimmung bei 300 Sekunden konnten mithilfe der ROC-Kurven zwei neue Schwellenwerte errechnet werden. Dabei wurde für PAT foot der Schwellenwert bei 1.08 und für PAT top bei 1.06 als optimal errechnet. Die Werte sind Tabelle 4.11 zu entnehmen.

Tabelle 4.11: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Schwellenwerte bei Referenzwertbestimmung 300 Sekunden

	PAT foot AL1	PAT foot AL2		PAT top AL1	PAT top AL2
Sensitivität					
Schwellenwert:					
1.1	100	100	**1.1**	80,95	85,71
1.08	100	100	**1.06**	90,47	68,18
Spezifität					
Schwellenwert:					
1.1	68,18	54,54	**1.1**	80,95	72,27
1.08	54,54	54,54	**1.06**	68,18	77,27

Auch in diesem Fall zeigte sich keine Verschlechterung der Sensitivität der PAT foot. Diese nahm bei PAT top AL 1 zu, bei PAT top AL 2 hingegen ab. Die Spezifität nahm nur bei PAT top AL2 leicht zu. Jedoch zeigte sich eine Abnahme bei PAT foot AL1 und PAT top AL1.

4.4.3 Bereinigung und Glättung

Die Mittelung der Messungen für die Bereinigung und Glättung erfolgte im 30-Sekunden-Takt. Zunächst wurde der alte Schwellenwert bei 1.1 belassen und die Sensitivität sowie

Spezifität für den Algorithmus bei einer Referenzwertbestimmung von 60 Sekunden bestimmt. Die Ergebnisse sind Tabelle 4.12 zu entnehmen.

Tabelle 4.12: Vergleich von Sensitivität und Spezifität bei Glättung der Daten über 30 Sekunden mit Referenzwertbestimmung 60 Sekunden

	PAT foot AL1	PAT foot AL2	PAT top AL1	PAT top AL2
Sensitivität				
	95,24	100	80,95	85,71
Bereinigung 30 Sek.	90,47	90,47	66,67	76,19
Spezifität				
	59,09	50	86,36	59,09
Bereinigung 30 Sek.	77,27	68,18	90,91	86,26

Es zeigt sich, dass durch die Glättung der Daten die Spezifität stark zunimmt, da Ausreißer beseitigt und falsch positive Patienten als richtig negativ detektiert werden. Gleichzeitig kommt es aber auch zur Abnahme der Sensitivität.

Die erneute Schwellenwertanpassung mittels ROC-Kurven und optimaler Werte bei 1.111 (PAT foot) bzw. 1.06 (PAT top) ließ keine wesentliche Besserung erkennen. Tabelle 4.13 zeigt die Statistik bei Schwellenwertanpassung und Mittelung über 30 Sekunden.

Tabelle 4.13: Statistik bei Mittelung über 30 Sekunden und Schwellenwertanpassung: PAT foot = 1.111, PAT top = 1.06

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit
PAT foot AL1	90.48	81.81	82.60	90	86.05
PAT foot AL2	90.48	68.18	73.08	88.24	79.07
PAT top AL1	80.95	72.73	73.91	80	76.74
PAT top AL2	76.19	86.36	84.21	79.17	81.39

NPW = Negativer Prädiktiver Wert; PPW= Positiver Prädiktiver Wert.

5. Diskussion

In dieser Studie konnten hämodynamische Vorgänge vor einer vasovagalen Synkope charakterisiert werden. Dabei zeigt sich bei kipptischnegativen Patienten ein anderes hämodynamisches Profil als bei kipptischpositiven Patienten. Besonders die PAT lässt bei kipptischpositiven Patienten einen charakteristischen Anstieg vor einer vasovagalen Synkope erkennen. Dies wird von einem Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks begleitet.

Es zeigte sich eine konsistente negative Korrelation zwischen SBP und PAT. Dies lässt den Schluss zu, dass die PAT als Surrogatparameter für Blutdruckänderungen geeignet ist.

Die Algorithmen zur Prädiktion von Synkopen aus der vorangegangenen Studie konnten in der vorliegenden Studie in einem größeren Gesamtkollektiv als valide und sicher bestätigt werden. Durch die Weiterentwicklung der bestehenden Algorithmen mittels Referenzwertverschiebungen und Bereinigung der Rohdaten konnte die Sensitivität gesteigert werden, was jedoch mit einer Verzögerung der Vorhersagezeit einher ging.

5.1 Verlauf hämodynamischer Parameter während einer Kipptischuntersuchung und bei auftretenden Synkopen

Studien zeigen, dass es durch prolongierten orthostatischen Stress aufgrund einer komplexen Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems zu einer vasovagalen Synkope kommt[84, 100]. Trotz der Uneinigkeit über den genauen Mechanismus, welcher der vasovagalen Synkope zugrunde liegt, können hämodynamische Änderungen vor dem Auftreten erster Symptome detektiert werden[86, 101]; zudem lässt sich das mögliche Ergebnis einer Kipptischuntersuchung voraussagen[102-104].

In dieser Studie konnten hämodynamische Änderungen, die mit einer Synkope einhergehen, nachgewiesen werden. Mithilfe der VASIS-Klassifikation konnten drei Typen von Synkopen klassifiziert werden. Dabei wurde das Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz beurteilt:

(1) gemischter Typ (VASIS I*) mit Bradykardie und Hypotension,

(2) kardioinhibitorischer Typ (VASIS IIa*, IIb*) mit einem Abfall der Herzfrequenz unter 40 bpm für mehr als zehn Sekunden und/oder einer Asystolie mit mehr als drei Sekunden,

(3) vasodepressorischer Typ (VASIS III*), bei dem es nur zur Hypotension kommt und die Herzfrequenz nicht mehr als zehn Prozent von ihrem maximalen Peak abfällt[19].

Diese Änderungen waren bei kipptischnegativen Patienten nicht nachweisbar. Eine Ausnahme war jedoch bei einem Patienten zu beobachten, der zu keinem Zeitpunkt Symptome oder eine Bewusstlosigkeit aufwies, aber einen typischen Abfall in Herzfrequenz und Blutdruck zeigte.

Kipptischpositive Patienten wiesen auch einen signifikanten Abfall des TPR bei Auftreten der Synkope auf. Die Gabe von Isosorbiddinitrat bei Beginn der Provokationsphase der Kipptischuntersuchung führte zunächst zu einer Vasodilatation mit diskreter Abnahme des TPR. Es ist anzunehmen, dass durch die Vasodilatation und das venöse *Pooling* das HZV und SV abnehmen. Dies wird durch die Abnahme des venösen Rückflusses zum Herzen begünstigt und führt somit zu einer verminderten linksventrikulären Füllung. Diese relative Hypovolämie führt zu einer verstärkten Kontraktion des leeren Ventrikels mit einer paradoxen exzessiven Stimulation ventrikulärer Mechanorezeptoren, die normalerweise nur auf Dehnung (z.B. bei Hypertonie) reagieren würden. Daraus resultiert ein Versagen des Sympathikotonus mit paradoxer Vasodilatation, Bradykardie, Hypotension und konsekutiver Synkope[21, 23]. Kipptischpositive Patienten weisen also keine hinreichenden Gegenregulationsmechanismen auf, was sich im Abfall von TPR, Herzfrequenz und Blutdruck zeigt.

Weiterentwicklungen im Rahmen dieser Studie[105] mit dem Ziel einer Charakterisierung der Reflexantwort bei vasovagaler Synkope konnten zeigen und bestätigen, dass die Linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET – *Left Ventricular Ejection Time*) vor einer Synkope abnimmt und die PEP vor einer Synkope zunimmt.

Wie erwartet nimmt die PAT kurz vor der Synkope bei Kipptischpositiven signifikant zu. Dies lässt den Schluss zu, dass die PEP zunimmt, da die kardiale Kontraktilität abnimmt und das zentrale Blutvolumen reduziert ist. Dies konnte durch Couceiro und Kollegen[105] bestätigt werden und wird zum Teil auch durch andere Studien unterstützt. Diese belegen, dass die PEP zu einer konstanten negativen Korrelation zwischen Änderungen der PAT und des systolischen Blutdrucks beiträgt, auch wenn die Hämodynamik durch vasoaktive Medikamente wie Glycerol Trinitrat und Norepinephrine[15] oder körperliche Aktivität[77, 106] beeinflusst wird.

Eine weiterführende Studie zeigt, dass sich die Pulswellenmorphologie bei kipptischpositiven und kipptischnegativen Patienten unterscheidet[105]. Durch die Analyse verschiedener nicht-invasiver Messmethoden (EKG, IKG und PPG) konnten Parameter extrahiert werden, die Änderungen in der Chronotropie und Inotropie des Herzens sowie Änderungen im vaskulären Tonus anzeigen können. Die extrahierten Parameter konnten als geeignete Surrogate für Blutdruckänderungen vor einer Synkope bestätigt werden. Somit ist durch eine Implementierung in die bekannten Algorithmen eine Verbesserung der Synkopenprädiktion möglich.

5.2 PAT als Surrogat für Blutdruckabfälle

Aufrechtes Stehen und orthostatischer Stress, so wie es durch Kipptischuntersuchungen hervorgerufen wird, führt physiologischerweise zu hämodynamischen Anpassungs- und Regulationsmechanismen. Venöses *Pooling* resultiert in der Regel, aufgrund des

verminderten venösen Rückflusses zum Herzen, in einem Blutdruckabfall und wird durch eine charakteristische Zunahme der Herzfrequenz kompensiert.
In der vorliegenden Studie ließ sich beobachten, dass im Allgemeinen keine simple Beziehung zwischen der PAT und dem Blutdruck besteht.
Kommt es zu einer charakteristischen Änderung der Herzfrequenz, welche von einer entsprechenden Änderung der PAT begleitet wird, so konnte gezeigt werden, dass dies nicht zwangsläufig auf Blutdruckänderungen zurückzuführen ist.
Dass die PAT kein zuverlässiges Surrogat für den Blutdruck darstellt wurde bereits von mehreren Autoren vorgestellt[15, 80]. Hierbei ist zu beachten, dass sich die PAT aus der PEP und der PTT zusammensetzt (PAT = PEP + PTT). Insbesondere die PEP macht einen signifikanten Anteil der PAT aus. Sie verhält sich, zum Beispiel bedingt durch vasoaktive Medikamente[15] und Lagewechsel[70, 77] unabhängig zum Blutdruck, was bei der Analyse unbedingt in Betracht gezogen werden muss.
Diese Beobachtungen konnten zum Teil auch in dieser Studie nachgewiesen werden. So lässt sich die Annahme, dass die PAT kein zuverlässiges Surrogat für die absoluten Blutdruckwerte ist, bestärken.

5.3 Relation von SBP und PAT vor einer Synkope

In dieser Studie ließen sich kurz vor einer manifesten Synkope charakteristische Verläufe der PAT foot/PAT top und des Blutdrucks nachweisen: Eine Zunahme der PAT foot/PAT top wird von einem kritischen Blutdruckabfall begleitet, welcher letztlich zur Synkope führt. Die Zunahme der PAT in der späten Phase der Kipptischuntersuchung ließ sich nur bei kipptischpositiven nicht jedoch bei kipptischnegativen Patienten beobachten und betrug durchschnittlich etwa zehn Prozent im Vergleich zum frühen Stehen.
Des Weiteren ließ sich eine ausgeprägte negative lineare Korrelation zwischen SBP und PAT nachweisen.
Eine bevorstehende Synkope kann somit erkannt werden, wenn es zu einer entsprechenden Änderung der PAT kommt, was wiederum die Vorhersagekraft des Risikofaktors aus der vorangehenden Studie bestätigt[11].
Dieser charakteristische PAT Verlauf lässt somit annehmen, dass die PEP, die einen Großteil der PAT ausmacht, vor einer manifesten Synkope zunimmt, da das SV und das zentrale venöse Volumen abnehmen. Es kommt scheinbar zu einer definierten Antwort der PEP.

5.4 Synkopenprädiktion

Der Versuch, Herzfrequenz oder Blutdruck alleine zur Prädiktion von Synkopen zu nutzen, hat einen begrenzten prädiktiven Wert. Dies liegt daran, dass die Hämodynamik

von Patienten, die eine vasovagale Synkope erleiden, ein heterogenes Muster aufweist[8, 102, 107]. In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass durch die Kombination der zwei gemessenen Parameter Herzfrequenz und PAT[11] die komplexen Mechanismen, die einer Synkope vorausgehen, besser charakterisiert werden als durch einen einzelnen Parameter. Die Aufzeichnung der Herzfrequenz und der Pulswelle in der Peripherie mittels PPG ermöglicht es auch in einem größeren Kollektiv, Synkopen konsistent vorherzusagen, indem ein Surrogat aus den einfachen Standard-Signalen abgeleitet wurde.

Der Zugang zum kontinuierlichen Blutdruck eröffnete zudem eine Kontrollmöglichkeit der PAT als Surrogat für Blutdruckänderungen.

5.4.1 Prospektive Validierung entwickelter Algorithmen

Der Algorithmus basierend auf Herzfrequenz und PAT konnte mehr als sechs Sekunden bzw. zwei Sekunden vor der eigentlichen Synkope eine Vorhersage während einer Kipptischuntersuchung machen. Mit einer sehr hohen Sensitivität von 100 Prozent konnte die Vorhersagekraft des Algorithmus basierend auf Herzfrequenz und PAT (PAT foot AL2) aus der vorangegangenen Studie[11] bestätigt werden. Auch der allein auf PAT (PAT foot AL1) beruhende Algorithmus zeigte mit 95,24 Prozent eine hohe Sensitivität. Die neu hinzugenommene Größe PAT top zeigte ein ähnliches Verhalten. Die Sensitivität war mit 80,95 Prozent (PAT top AL1) bzw. 85,71 Prozent (PAT top AL2) im Vergleich zu den Werten der PAT foot deutlich geringer. Die Ursache hierfür ist unter anderem, dass die Größe PAT top größer ist als PAT foot (PAT top = PAT foot + [50...70] ms). Das bedeutet, dass die Änderung der PAT top von zehn Prozent bei einem Schwellenwert von 1.1 größer ist und sein muss als die der PAT foot, um einen Alarm auszulösen.

Dies kommt auch als mögliche Erklärung in Frage, warum die Spezifität der PAT top (PAT top AL1 = 86,36 %; PAT top AL2 = 59,06 %) gegenüber der PAT foot (PAT foot AL1 59,06 %; PAT foot AL2 = 50 %) größer war, da Schwankungen bei Kipptischnegativen durch die PAT foot eher als falsch positiv detektiert werden als durch die PAT top.

Spezielle Verläufe der Hämodynamik und Ausreißer führten dazu, dass die Methodik der Algorithmen nicht funktionierte. Dies führte zu falschen positiven Vorhersagen. Die Hämodynamik bei einem kipptischnegativen Patienten zeigte einen typischen Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks, wie er typischerweise bei kipptischpositiven Patienten vorkommt. So kam es zur Detektion, weil die PAT anstieg und der Blutdruck abfiel. Das Kipptischprotokoll[88] wurde jedoch vollendet, und es zeigten sich zu keinem Zeitpunkt Symptome oder eine Bewusstlosigkeit. Eine längere Stehdauer hätte möglicherweise eine Synkope hervorgerufen, da eine Stehphase von mindestens 45 Minuten und Nitroapplikation nach zwanzig Minuten eine adäquate positive Rate zeigen.[108]

Bei zwei Patienten führte das Hochkippen zu einem initialen Blutdruckanstieg und schließlich zu einem starken Abfall. Dies wurde von einem Anstieg der PAT begleitet, sodass die Methodik des Algorithmus durchaus funktioniert hat. Diese Patienten sind jedoch zu keinem Zeitpunkt synkopiert und haben keinerlei Prodromi beklagt. Dies führte zu einem schlechteren Resultat der Spezifität.

Bei einem weiteren Patienten kam es im Rahmen der Untersuchung zu einer Zunahme der PAT. Dies wurde jedoch nicht von einer Abnahme des Blutdrucks begleitet, führte aber dennoch zum Auslösen eines Alarms. Hier hat die Methodik des Algorithmus nicht funktioniert, da es nur zur Zunahme der PAT, nicht aber zu einer Abnahme des Blutdrucks kam und der Verlauf der PAT somit nicht der relativen Blutdruckänderung entsprach.

Auch Ausreißer sowie die Zunahme hämodynamischer Parameter, auch nach Referenzwertbestimmung bei 60 Sekunden, führten zu einer falschen Vorhersage und deshalb zu einer schwachen Spezifität. Daraus resultierte die Annahme, dass eine Änderung der Algorithmen durch Referenzwert- und Schwellenwertanpassung zu einer Verbesserung der Vorhersage führt.

5.4.2 Änderung entwickelter Algorithmen

Zur Änderung der etablierten Algorithmen[11] wurde die Referenzwertberechnung verschoben; auch wurden neue Schwellenwerte bestimmt. Die Rohsignale wurden „*off-line*“ geglättet und von Ausreißern bereinigt. Die Annahme, dass es durch eine Änderung der Algorithmen zu einer verbesserten Vorhersage kommt, konnte durch diese Studie zum Teil bestätigt werden.

Durch die Verschiebung der Referenzwertbestimmung auf 300 Sekunden konnten durch die Größe PAT foot alle Patienten mit Synkope erkannt werden (PAT foot AL1 = 100 %; PAT foot AL2 = 100 %). Zudem nahm nun die Spezifität der PAT foot zu (PAT foot AL1 = 68,18 %; PAT foot AL2 = 54,55 %), da weniger Patienten als falsch positiv detektiert wurden.

Gesunde Patienten und ebenso Patienten, die eine vasovagale Synkope erlitten haben, zeigten in den ersten Minuten nach passivem Kippen in die aufrechte Position ähnliche hämodynamische Anpassungsvorgänge. Durch den Wegfall der Muskelpumpe kommt es zu einer stärkeren orthostatischen Belastung als durch aktives Aufstehen. Der verminderte venöse Rückfluss zum Herzen führt zur Aktivierung von Barorezeptoren mit konsekutiver Herzfrequenzzunahme und Zunahme des alpha- und beta-adrenergen Tonus. Dieser Mechanismus kann interindividuell unterschiedlich lange dauern. In dieser Studie wurde davon ausgegangen, dass diese Anpassungsmechanismen an orthostatischen Stress bei der Referenzwertbestimmung (300 Sekunden) abgeschlossen waren. So wird der Referenzwert nicht zu niedrig berechnet.

Davon profitierte jedoch vor allem die Spezifität der PAT foot (PAT foot AL1 = 68,18 %; PAT foot AL2 = 54,55 %). Die Größe PAT top zeigte keine Änderung der Sensitivität (PAT top AL1 = 80,95 % und PAT top AL2 = 85,71 %), jedoch einen Anstieg (PAT top AL 1 = 86,36 %) bzw. Abfall (PAT top AL2 = 59,09 %) der Spezifität.
Die PAT foot zeigt auch hier eine konsistente und gute Vorhersage, die durch die Verschiebung des Referenzwertes verbessert werden konnte.
Studien haben den Nachweis erbracht, dass hämodynamische Änderungen frühzeitig vor den ersten Symptomen detektiert werden können[101, 109]. Doch eine vermeintliche Verbesserung der Algorithmen durch die Verschiebung des Referenzwertes führt dazu, dass die Vorhersage einer Synkope erst nach dem Auftreten erster Prodromi eintritt. Weiterhin als falsch positiv detektiert wurden ein kipptischnegativer Patient mit dem charakteristischen hämodynamischen Verlauf eines Kipptischpositiven, dann Messungen, die Ausreißer aufwiesen, sowie schließlich kipptischnegative Patienten, bei denen sich der Verlauf von PAT und Blutdruck entgegengesetzt verhielt.
Diese Fälle konnten auch durch die Änderung der Referenzwertbestimmung weiterhin durch den Algorithmus nicht richtig in die Untergruppen eingeordnet werden.

Um eine verbesserte Vorhersage zu ermöglichen, wurde der ursprüngliche Schwellenwert von 1.1 angepasst. Mithilfe von ROC-Kurven konnten zwei neue Schwellenwerte ermittelt werden, die als optimal bei 1.115 (PAT foot) bzw. 1.06 (PAT top) bestimmt wurden.
Die Schwellenwertanhebung der PAT foot auf 1.115 zeigte keinen Einfluss auf die Sensitivität. Diese Algorithmen konnten weiterhin alle Synkopen konsistent vorhersagen. Der Einfluss auf die PAT top war weitaus größer. Das Absenken des Schwellenwertes auf 1.06 führte zur Erhöhung der Sensitivität der PAT top AL1 (85,71 %).
Die Spezifität der PAT foot AL 1 (72,73 %) nahm zu, während die der PAT top AL1 sank (31,82 %). Es zeigt sich, dass die Änderung der Schwellenwerte überwiegend einen Einfluss auf die Algorithmen haben, die alleine auf der PAT (PAT foot AL1; PAT top AL1) beruhen. Die Algorithmen, die auf der Kombination von PAT und Herzfrequenz beruhen, zeigten keine deutliche Änderung und vielmehr eine durchaus konsistente und starke Voraussagekraft. Dies wurde bereits in der Vorstudie[11] nachgewiesen und mit dieser Studie nun bestätigt.

Die Verschiebung der Referenzwertbestimmung auf 300 Sekunden musste auch mit einer Anpassung der Schwellenwerte einhergehen und wurde mittels ROC-Kurven als optimal bei 1.08 (PAT foot) bzw. 1.06 (PAT top) bestimmt.
Das Absenken des Schwellenwertes ging mit einer Zunahme der Sensitivität für PAT top AL1 (90,47 %) einher. Der Schwellenwert der PAT top wurde schneller erreicht. Dies

führte gleichzeitig zur Abnahme der Spezifität von PAT foot AL1 (54,54 %) sowie von PAT top AL1 (68,18 %), weil auch hier der Schwellenwert schneller erreicht wird. Es kam jedoch zu einer Zunahme von PAT top AL2.
Der Einfluss auf den Algorithmus basierend auf PAT alleine war auch hier größer, sodass sich die Sensitivität der PAT top verbessern ließ.

Die Glättung und Bereinigung der Messungen „*off-line*“ sowie die weitere Anpassung der Schwellenwerte führten zu einer Abnahme der Sensitivität und zu einer Zunahme der Spezifität. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass durch die Glättung der Messung Ausreißer beseitigt werden und die Kurven flacher verlaufen. Dies führt dazu, dass die Schwellenwerte später erreicht und Kipptischnegative auf diese Weise als richtig negativ eingeordnet werden. Im Vergleich zu den ursprünglichen Algorithmen, die eine sehr gute Sensitivität aufweisen, führte die Glättung zu einer starken Abnahme und somit zu keiner konsistenten Verbesserung.
Das hierbei entstehende Problem liegt darin, dass Patienten, die eine vasovagale Synkope erleiden, nicht erkannt werden. Für die Weiterentwicklung der Synkopendiagnostik ist dies nachteilig. Das Ziel muss stattdessen lauten, möglichst alle Synkopen zu erkennen und eine Sensitivität von 100 Prozent zu gewährleisten. Nicht detektierte Synkopen können mit einem erhöhten Risiko für Stürze und damit verbundenen Verletzungen einhergehen, die für den Patienten gefährlich sein können.
Im Rahmen von Weiterentwicklungen in der „*off-line*“-Signalverarbeitung konnte jedoch gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz anderer Filteroptionen die Signalqualität und somit das Monitoring des Blutdrucksurrogats PAT bei einer bevorstehenden Synkope verbessern lässt[110].
Die Sensitivität konnte je nach Filtereinsatz erhöht werden: von 62 Prozent ohne Filtereinsatz auf 81 Prozent bzw. 86 Prozent mit Filtereinsatz. Analog zu der vorliegenden Studie ging die Verbesserung der Sensitivität mit einer verzögerten Synkopenvorhersage einher[110].

Die Vorhersagekraft der Algorithmen aus der Vorstudie[11] konnte in einem größeren Kollektiv in dieser Studie bestätigt werden. Studien zeigen, dass das Ergebnis einer Kipptischuntersuchung durch starken Herzfrequenz-Anstieg in der ersten Minute nach dem Aufrichten[107] oder durch Evaluation von systolischen Blutdruckänderungen in den ersten fünfzehn Minuten der Kippphase[102] vorhergesagt und somit die Dauer einer Kipptischuntersuchung verkürzt werden kann. Dies wurde jedoch unter anderem von Movahed et al.[111] und Turk et al.[112] widerlegt.
Auch anhand der Ergebnisse dieser Studie kann vermutet werden, dass ein Verkürzen der Kipptischuntersuchung möglich ist, da vor dem Auftreten erster Symptome eine

Synkope vorausgesagt werden kann. Wegen der niedrigen Spezifität ist ein frühzeitiges Abbrechen der Kipptischuntersuchung jedoch nicht zulässig.

Andere Autoren entwickelten einen komplexen Algorithmus zur Synkopenprädiktion, basierend auf den Trends der RR-Intervalle und des systolischen Blutdrucks zusammen mit den Daten der kontinuierlichen Spektralanalyse von Herzfrequenz und Blutdruckvariabilitäten[10]. Im Durchschnitt wurden die Synkopen mehr als 60 Sekunden im Voraus vorhergesagt, und zwar mit einer Sensitivität von 95 Prozent und einer Spezifität von 93 Prozent. Der Blutdruck, als wichtigster zu messender Parameter, wurde in der Studie mit einem komplexen Messverfahren – beruhend auf der Methode nach Penaz[95] – gemessen. Doch die generellen nicht-invasiven Messmethoden des Blutdrucks sind relativ unhandlich, überdies unbequem und/oder verfügen nicht über die Zeitauflösung, um plötzliche Blutdruckänderungen zu verfolgen.
Außerdem kann der Patient die Manschette nicht selbständig anbringen.

Der Vorteil der vorliegenden Studie war, dass der Surrogatparameter PAT aus den einfachen Standardsignalen PPG und EKG abgeleitet wurde, die leicht zugänglich sind und in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen. Trotz der relativ simplen Parameter, die genutzt wurden, zeigten diese ein gutes Ergebnis.

Eine weitere Interessante Methode zur Synkopenprädiktion, basierend auf dem Verhältnis von Herzfrequenz und Blutdruck, haben Mereu et al.[113] vorgelegt. Dabei konnte die Ableitung des Verhältnisses von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck (dRR/SBP) eine Synkope 44.1±6.6 Sekunden im Voraus detektieren, und zwar mit einer Sensitivität von 86 Prozent und einer Spezifität von 89 Prozent. Ähnliche Ergebnisse ergaben das Verhältnis von Herzfrequenz und Pulsdruck (dRR/PP). Hier wurden einfach zugängliche Parameter genutzt, die eine vielversprechende Methode zur Synkopenprädiktion darstellen. Diese Methode muss jedoch noch während einer laufenden Untersuchung validiert werden.

5.5 Ausblick und klinische Relevanz für weitere Entwicklungen

In dieser Studie wurde geprüft, ob Synkopen basierend auf der PAT in einem großen Kollektiv vorhergesagt werden können. Es wurde also noch keine Evaluierung der Algorithmen während einer laufenden Kipptischuntersuchung durchgeführt. Weitere Untersuchungen müssen dies noch bestätigen. Doch wenn dies möglich ist, könnten diese Algorithmen so „*on-line*“ auf das Risiko für eine Synkope aufmerksam machen.
Dies ist besonders bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen von Interesse, da es bei ihnen häufig zu Stürzen und schwerwiegenden Verletzungen kommen kann, die mit einer

dramatischen Einschränkung ihrer Lebensqualität und Autonomie einhergehen[3]. Eine frühzeitige Synkopenprädiktion bei Risikopatienten könnte dem entgegenwirken und somit zu einer höheren Lebensqualität führen.

Aufgrund der fortschreitenden Verbesserung der tragbaren Sensor-Technologie[71] könnten die Parameter für die Synkopenprädiktion in tragbare Monitorsysteme implementiert werden. Diese könnte ein Risikopatient zu Hause nutzen.

Zum einen könnte dies die Autonomie und das Selbstbewusstsein der Patienten stärken, da sie nicht mehr in der ständigen Angst leben, jeden Moment eine Synkope zu erleiden. Zum anderen könnten die Patienten nun bewusster Gegenmaßnahmen ergreifen, was ihre Autonomie zusätzlich steigern würde. Möglicherweise ließe sich so auch die Compliance für das „Stehtraining“ steigern. Da die Patienten eine Synkope bewusst erkennen, können sie auch bewusst die Wirksamkeit des Stehtrainings verfolgen. Dies wiederum steigert die Compliance und die Autonomie[50, 54].

In Bezug auf die Implementierung der Algorithmen in portable Technologien müssen aber weitere Untersuchungen erfolgen, da im Gegensatz zu einem definierten Kipptischprotokoll das Monitoring eines mobilen, unbeaufsichtigten Patienten zu Hause eine weitaus größere Herausforderung für die Sensor-Technologie und den Synkopenprädiktionsalgorithmus darstellt. Es bleibt jedoch das Problem der niedrigen Spezifität, was durch Glättung der Messung behoben werden kann, jedoch mit einer Verminderung von Vorhersagezeit und Sensitivität einhergeht. An diesen Schwachpunkt konnte bereits in einer Weiterentwicklung dieser Studie[110] durch Einführung weiterführender Filterfunktionen angeknüpft werden. Hier müssen weitere Entwicklungen und Studien ansetzen, um die Option einer generellen Machbarkeit während einer laufenden Untersuchung zu untersuchen.

Die Änderung der Algorithmen leistet einen Beitrag zur Synkopendiagnostik, doch die ursprünglichen Algorithmen[11] sind gut geeignet, um eine konsistente Synkopenprädiktion in einem großen Patientenkollektiv zu ermöglichen.

Die Patienten, die in dieser Studie erfasst wurden, hatten alle zuvor bereits eine Synkope erlitten. Ein nächster Schritt hin zu einer möglichen Änderung der Algorithmen und einer Verbesserung der Spezifität wäre es zu prüfen, ob die Algorithmen in einem gesunden Patientenkollektiv, ohne Zustand nach stattgehabter Synkope, alle Patienten als richtig negativ erkennen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Klassifikation von Synkopen: Synkopen lassen sich entsprechend ihrer Ursache in drei Gruppen einteilen: Reflexsynkopen (durch verschiedene Auslöser nerval vermittelte, reflexartige Aktivierung einer Kaskade mit konsekutiver Synkope), Synkopen kardialer Genese aufgrund einer Herzrhythmusstörung oder strukturellen Herzerkrankung und Synkopen infolge einer orthostatischen Hypotension, bedingt durch eine Störung des autonomen Nervensystems oder durch Medikamente. OH = Orthostatische Hypotension, ANS = Autonomes Nervensystem.[18].....3

Abb. 3.1: Untersuchungsprotokoll: Nach einer Ruhephase von fünfzehn Minuten wird der Patient in eine aufrechte Lage von 60 Grad gekippt. Nach einer passiven Stehphase von zwanzig Minuten wird Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) verabreicht. Dies markiert die Provokationsphase, die fünfzehn Minuten dauert. Im Anschluss wird der Patient zurückgekippt und weitere fünf Minuten lang überwacht. Abbruchkriterien s. Kapitel 3.2. 15

Abb. 3.2: Philips IntelliVue MP50® mit Laptop. Beide Komponenten sind auf einem Rollstand montiert. Ohr- und Fingersensor. Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Koninklije Philips N.V. 17

Abb. 3.3: Pulswellenanalyse: Die PAT wird definiert als Zeitintervall zwischen dem Beginn der R-Zacke des EKG bis zum Fußpunkt „F“ der darauffolgenden Pulswelle (PAT foot) bzw. dem Ende des Anstiegs der darauffolgenden Pulswelle, dem Toppunkt „T“ (PAT top). Nach[10].....21

Abb. 3.4: Pulswellencharakteristika: Die Abbildung zeigt charakteristische Punkte der Pulswellen, die extrahiert werden können: (R) R-Peak des EKG-Signals; (M) erstes Minimum der Pulswelle nach R-Peak; (P1) absolutes Maximum der Pulswelle; (F) Fußpunkt des PPG, bestimmt durch maximalen Anstieg zwischen M und P1 und der horizontalen Tangente durch M[10]. 21

Abb. 3.5: Darstellung des Algorithmus: Die Herzfrequenz und die PAT können durch die simultane Aufzeichnung von EKG und PPG „off-line“ extrahiert werden. Diese Rohsignale werden in einem weiteren Schritt durch das Programm Matlab® von Ausreißern befreit sowie zusätzlich im 30-Sekunden-Takt gemittelt, um weitere Effekte von außen zu minimieren. Die Signale sind nun geglättet. Die Detektion von Synkopen basiert auf der Bestimmung eines individuellen Schwellenwerts sowie eines individuellem Referenzwerts. Wird der Schwellenwert überschritten, kommt es zum Auslösen eines Alarms. 23

Abb. 4.1: Flussdiagramm zur Darstellung des Patientenkollektivs. n = 43 Patienten wurden eingeschlossen. Davon wurden n = 21 als positiv und n = 22 als negativ gewertet. POTS = Posturales Orthostatisches Tachykardie-Syndrom.....27

Abb. 4.2: Darstellung der Hämodynamik bei einer 45-jährigen Patientin mit Synkope (VASIS I): Nach dem Aufrichten nehmen Herzfrequenz, Blutdruck und TPR zu, während SV und HZV leicht abnehmen. Bei dieser Patientin kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach zwanzig Minuten die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. Da das Medikament vasodilatierend wirkt, führt es zum venösen *Pooling* und durch Wirkung an den Arteriolen zur Abnahme des TPR und Blutdrucks. Reflektorisch kommt es zur Zunahme der Herzfrequenz, um den Abfall zu kompensieren. Dies lässt sich bei der Patientin beobachten. Im Verlauf der Provokationsphase kommt es schließlich zu einem plötzlich auftretenden und sehr schnellen Abfall von Blutdruck und TPR. Zeitgleich fällt auch die Herzfrequenz abrupt ab. Die Patientin synkopiert aufgrund inadäquater Kompensationsmechanismen bei Stress durch Isosorbiddinitrat. Die Regulation des autonomen Nervensystems des Herzens fällt aus. Nach dem

Rückkippen in die waagerechte Position erholt sich die Patientin wieder vollständig. Die Herzfrequenz, der Blutdruck und der TPR nehmen zu. Durch den Anstieg des venösen Rückflusses steigen HZV und SV. HZV = Herzzeitvolumen; SBP = systolischer Blutdruck; SV = Schlagvolumen; TPR = totaler peripherer Widerstand. .33

Abb. 4.3: Darstellung der Hämodynamik ohne Synkope bei einem 20-jährigen Patienten: Nach dem Aufkippen nehmen Herzfrequenz, Blutdruck und TPR zu, während das SV abnimmt und das HZV einen leichten Anstieg zeigt. Bei diesem Patienten kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach zwanzig Minuten die Provokationsphase durch Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. In der Provokationsphase nimmt die Herzfrequenz reflektorisch zu und bleibt im Verlauf konstant, unterliegt aber stärkeren Schwankungen. Auch die Parameter SBP, HZV und SV bleiben konstant, zeigen aber Schwankungen. Der TPR nimmt ab. Bei diesem Patienten ist die Regulation des autonomen Nervensystems des Herzens intakt, und es kommt trotz Provokation zu keiner Synkope. HZV = Herzzeitvolumen; SBP = systolischer Blutdruck; SV = Schlagvolumen; TPR = Totaler Peripherer Widerstand. 34

Abb. 4.4: Darstellung des Verlaufs der PAT im Vergleich zu Blutdruck und Herzfrequenz einer 45-jährigen Patientin mit Synkope: Nach dem Aufstellen in die aufrechte Position zeigt sich eine deutliche Zunahme von PAT, Herzfrequenz und SBP. Bei dieser Patientin kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass nach 20 Minuten die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wird. Dies wird von einer Abnahme der PAT bei reflektorischer Zunahme der Herzfrequenz und Abfall des SBP begleitet. Zum Ende der Stehphase zeigt sich ein rapider Anstieg der PAT, was von einem ebenso rapiden Abfall der Herzfrequenz und SBP begleitet wird. Es kommt zur Synkope. Nach dem Rückkippen in die waagerechte Position erholt sich die Patientin schnell wieder, und PAT, Herzfrequenz und SBP normalisieren sich wieder. PAT = Pulsankunftszeit; SBP = systolischer Blutdruck. 36

Abb. 4.5: Darstellung des Verlaufs der PAT im Vergleich zu Blutdruck und Herzfrequenz ohne Synkope bei einem 20-jährigem Patienten: Nach dem Aufstellen in die aufrechte Position nehmen PAT, Herzfrequenz und BP zu. Bei diesem Patienten kam es in der passiven Phase zu keiner Synkope, sodass die Provokationsphase mit der Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) eingeleitet wurde. Hierbei zeigt sich eine Zunahme der PAT, die von einer reflektorischen Zunahme der Herzfrequenz und einem Abfall des Blutdrucks begleitet wird. In der späten Stehphase zeigen sich keine rapiden Änderungen von PAT, Herzfrequenz oder SBP. Die Werte sind stabil. Nach dem Rückkippen in die waagerechte Position nehmen PAT, Herzfrequenz und SBP wieder Werte wie in der Ruhephase an. PAT = Pulsankunftszeit; SBP = systolischer Blutdruck.....37

Abb. 4.6: Darstellung des charakteristischen Verlaufs von Herzfrequenz und PAT während der Stehphase der Kipptischuntersuchung bei einem 69-jährigen Patienten mit Synkope: Während der passiven Stehphase sind Herzfrequenz und PAT stabil. Die Zunahme der Herzfrequenz und die leichte Abnahme der PAT spiegeln die Gabe von Isoketspray (400 µg Isosorbiddinitrat) und somit die Provokationsphase wider. Schließlich nimmt die Herzfrequenz nach einem Maximum von 105 $Min.^{-1}$ stark ab und die PAT stark zu. Dies charakterisiert das Eintreten der Synkope. Wird der Schwellenwert (rote horizontale Linie) überschritten, so kommt es zur Vorhersage. Der Schwellenwert stellt die Zunahme des Referenzwertes (blauer Punkt) um 10 Prozent dar. 38

Abb. 4.7: Darstellung des charakteristischen Verlaufs von Herzfrequenz und PAT während der Stehphase der Kipptischuntersuchung bei einer 50-jährigen Patientin ohne Synkope: Während der passiven Stehphase sind Herzfrequenz und PAT stabil. Die Zunahme der Herzfrequenz spiegelt die Gabe von Isosorbiddinitrat und somit die Provokationsphase wider. Im weiteren Verlauf bleiben Herzfrequenz und PAT weiter stabil und zeigen keinen Abfall bzw. keine Zunahme. Der Schwellenwert (rote Linie)

wird nicht überschritten, und es kommt zu keiner Vorhersage. Der Referenzwert (blauer Punkt) wird in der zweiten Minute nach dem Aufkippen errechnet. 39

Abb. 4.8: Darstellung der Korrelation SBP gegenüber PAT foot und PAT top eines 72-jährigen Patienten mit manifester Synkope. Dargestellt ist der Verlauf beginnend vom einsetzendem Blutdruckabfall bis zum Erreichen eines systolischen Wertes von 80 mmHg. Die lineare Regression zeigt eine Korrelation von jeweils etwa R = -0.85 für die beiden PAT-Größen. In diesem Beispiel war die Steigung A für PAT foot -1 mmHg/ms bzw. -1.3 mmHg/ms für PAT top. Regressionsfunktion: SBP=A*PAT+B. A= Steigung der linearen Gleichung, B= Schnittpunkt mit y-Achse. 42

Abb. 4.9: „*Receiver-operating characteristic*"-Kurve (ROC): Darstellung der Sensitivität und Spezifität für die Änderung der PAT (PAT foot; PAT top) zu verschiedenen Zeitpunkten vor der Synkope zur Optimierung der Schwellenwerte der getesteten Algorithmen. Die Sensitivität nimmt zu, je mehr sich der Zeitpunkt der bevorstehenden Synkope nähert (Fläche unter der Kurve PAT foot: blau 0.978; schwarz 0.944; rot 0.816. PAT top: blau 0.948; schwarz 0.909; rot 0.838). Blaue Kurve: 5-15 Sekunden vor Synkope; schwarze Kurve: 15-25 Sekunden vor Synkope; rote Kurve: 55-65 Sekunden vor Synkope. 46

Abb. 4.10: Darstellung der Verteilung von Kipptischpositiven (rot) und Kipptischnegativen (blau) bei unterschiedlichen Schwellenwerten: Die Abbildung zeigt das gemittelte Zeitfenster 15-5 Sekunden vor einer Synkope. Aufgetragen sind PAT top/PAT top ref gegenüber PAT foot/PAT foot ref sowie die verschiedenen Schwellenwerte A: 1.1, B: 1.115 (PAT foot) und 1.06 (PAT top). Das Absenken des Schwellenwertes auf 1.06 führt zur Detektion von mehr Synkopen durch PAT top AL1. Das Erhöhen der Schwelle auf 1.115 führt zur Zunahme der Spezifität der PAT foot AL1. 48

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Parameter des Task Force® Monitors 16

Tabelle 3.2: Parameter des Philips IntelliVue MP50® Monitors 18

Tabelle 4.1: Charakteristika des Patientenkollektivs.....29

Tabelle 4.2: Hämodynamik während der Kipptischuntersuchung.....32

Tabelle 4.3.: Verhalten der PAT während der Kipptischuntersuchung 35

Tabelle 4.4: Statistik der Prädiktionszeiten 40

Tabelle 4.5: Lineare Regression zwischen systolischem Blutdruck und PAT foot.....41

Tabelle 4.6: Lineare Regression zwischen systolischem Blutdruck und PAT top.....41

Tabelle 4.7: Statistik der Prädiktionszeiten bei Verschiebung des Referenzwertes 43

Tabelle 4.8: Änderung der Referenzwerte bei verschiedenen Zeitpunkten 44

Tabelle 4.9: Vergleich der Vorhersagezeiten bei verschiedenen Referenzwerten 44

Tabelle 4.10: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Schwellenwerte bei Referenzwertbestimmung 60 Sekunden 49

Tabelle 4.11: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Schwellenwerte bei Referenzwertbestimmung 300 Sekunden 49

Tabelle 4.12: Vergleich von Sensitivität und Spezifität bei Glättung der Daten über 30 Sekunden mit Referenzwertbestimmung 60 Sekunden 50

Tabelle 4.13: Statistik bei Mittelung über 30 Sekunden und Schwellenwertanpassung: PAT foot = 1.111, PAT top = 1.06 50

8. Literaturverzeichnis

1. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004;14 (Suppl 1):9-17

2. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: A study of 549 dutch subjects aged 35-60 years. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17:1172-1176

3. Siméon E, Bernard A, Clémenty N, Herault G, El-Hage W, Monpère C, Ivanés F, Angoulvant T, Babuty D. Severe recurrent vasovagal syncope and multidisciplinary rehabilitation: A prospective randomized pilot study. *Int J Cardiol*. 2015;6:658-659

4. Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, Cappelletti C, Cappellini M, Nappini G, Gianni R, Lavacchi A, Santoro GM. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: Main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *European heart journal*. 2008;29:618-624

5. Davies AJ, Kenny RA. Falls presenting to the accident and emergency department: Types of presentation and risk factor profile. *Age Ageing*. 1996;25:362-366

6. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;19:878-885

7. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004;329:336-341

8. Moak JP, Bailey JJ, Makhlouf FT. Simultaneous heart rate and blood pressure variability analysis. Insight into mechanisms underlying neurally mediated cardiac syncope in children. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1466-1474

9. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001;104:1261-1267

10. Virag N, Sutton R, Vetter R, Markowitz T, Erickson M. Prediction of vasovagal syncope from heart rate and blood pressure trend and variability: Experience in 1,155 patients. *Heart Rhythm*. 2007;4:1375-1382

11. Meyer C, Morren G, Muehlsteff J, Heiss C, Lauer T, Schauerte P, Rassaf T, Purerfellner H, Kelm M. Predicting neurally mediated syncope based on pulse arrival time: Algorithm development and preliminary results. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22:1042-1048

12. Newlin DB. Relationships of pulse transmission times to pre-ejection period and blood pressure. *Psychophysiology*. 1981;18:316-321

13. Steptoe A, Smulyan H, Gribbin B. Pulse wave velocity and blood pressure change: Calibration and applications. *Psychophysiology*. 1976;13:488-493

14. Muehlsteff J, Ritz A, Drexel T, Eickholt C, Carvalho P, Couceiro R, Kelm M, Meyer C. Pulse arrival time as surrogate for systolic blood pressure changes during impending neurally mediated syncope. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:4283-4286

15. Payne RA, Symeonides CN, Webb DJ, Maxwell SR. Pulse transit time measured from the ecg: An unreliable marker of beat-to-beat blood pressure. *J Appl Physiol*. 2006;100:136-141

16. Carey BJ, Manktelow BN, Panerai RB, Potter JF. Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope. *Circulation*. 2001;104:898-902

17. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol*. 2003;94:833-848

18. 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, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*. 2009 30:2631-2671

19. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: Beyond the vasis classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal syncope international study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2000;2:66-76

20. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000;343:1856-1862

21. von Bezold A, Hirt L. Über die physiologischen wirkungen des essigsauren veratrins. *Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium Wurzburg* 1867;1:75-156

22. Jarisch A, Richter H. Die afferenten bahnen des veratrineffektes in den herznerven. *Arch Exp Pathol Pharmakol*. 1939;193:355-371

23. Mark AL. The bezold-jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:90-102

24. Thorén P. Role of cardiac vagal c-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1979;86:1-94

25. Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med*. 1993;15:1117-1120

26. Wallin BG, Sundlöf G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst*. 1982;6:287-291

27. Vanderheyden M, Goethals M, Nellens P, Andries E, Brugada P. Different humoral responses during head-up tilt testing among patients with neurocardiogenic syncope. *American heart journal*. 1998;135:67-73

28. Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, Katagiri T. Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test: Role of catecholamines and response to propranolol. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:350-357

29. Schroeder C, Birkenfeld AL, Mayer AF, Tank J, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Norepinephrine transporter inhibition prevents tilt-induced pre-syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:516-522

30. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: A pathophysiological approach. *Circulation*. 2009;119:139-146

31. Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. Prevalence of postural hypotension at baseline in the systolic hypertension in the elderly program (shep) cohort. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:1057-1064

32. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: A neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2205-2212

33. Güldner S, Langada V, Popp S, Heppner HJ, Mang H, Christ M. Patients with syncope in a german emergency department: Description of patients and processes. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:58-65

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

35. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *The American journal of cardiology*. 2003;91:1006-1008

36. Kenny RA. Neurally mediated syncope *Clin Geriatr Med*. 2002;18:191-210

37. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *European heart journal*. 2006;27:1965-1970

38. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1209-1216

39. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1037-1043

40. Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J*. 2002;19:23-27

41. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donateo P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three syncope units. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2002;4:351-355

42. Rafanelli M, Morrione A, Landi A, Ruffolo E, Chisciotti VM, Brunetti MA, Marchionni N, Ungar A. Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: Incidence of complex neurally mediated diagnoses in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2014;9:333-338

43. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2053-2059

44. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: Controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation*. 2002;106:1684-1689

45. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, WielingW, PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: The physical counterpressure manoeuvres trial (pc-trial). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1652-1657

46. Tomaino M, Romeo C, Vitale E, Kus T, Moya A, van Dijk N, Giuli S, D'Ippolito G, Gentili A, Sutton R, on behalf of the International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3)Investigators. Physical counter-pressure manoeuvres in preventing syncopal recurrence in patients older than 40 years with recurrent neurally mediated syncope: A controlled study from the third international study on syncope of uncertain etiology (issue-3). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;[Epub ahead of print]

47. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. 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;125:2566-2571

48. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation*. 1999b;100:1798-1801

49. Reybrouck T, Heidbüchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1441-1446

50. Verheyden B, Ector H, Aubert AE, Reybrouck T. Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *European heart journal*. 2008;29:1523-1530

51. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, Erturk U, Onder R, Akin M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: A prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:592-596

52. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: Effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J*. 2004;45:833-843

53. Jang WJ, Yim HR, Lee SH, Park SJ, Kim JS, On YK. Prognosis after tilt training in patients with recurrent vasovagal syncope. *Int J Cardiol*. 2013;168:4264-4265

54. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2004;6:199-204

55. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *The American journal of cardiology*. 1992;70:339-342

56. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML, POST Investigators. Prevention of syncope

trial (post): A randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006;113:1164-1170

57. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sánchez A, Peña G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: A prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:554-559

58. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: A prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:499-504

59. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *The American journal of cardiology*. 1996;78:536-539

60. Perez-Lugones A SR, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, Tomassoni GF, , Saliba W LF, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A,. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: A randomized control study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2001;12:935-938

61. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: A double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol* 2002;53:342-345

62. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr*. 2006;149:777-780

63. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 1999a;33:1227-1230

64. Takata TS, Wasmund SL, Smith ML, Li JM, Joglar JA, Banks K, Kowal RC, Page RL, Hamdan MH. Serotonin reuptake inhibitor (paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. *Circulation*. 2002;106:1500-1504

65. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:484-488

66. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (synpace). *European heart journal*. 2004;25:1741-1748

67. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007b;9:312-318

68. Smith RP, Argod J, Pépin JL, Lévy PA. Pulse transit time: An appraisal of potential clinical applications. *Thorax*. 1999;54:452-457

69. Muehlsteff J, Aubert XL, Schuett M. Cuffless estimation of systolic blood pressure for short effort bicycle tests: The prominent role of the pre-ejection period. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:5088-5092

70. Chan GS, Middleton PM, Celler BG, Wang L, Lovell NH. Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia. *J Clin Monit Comput*. 2007;21:283-293

71. Rassaf T, Muehlsteff J, Such O, Kelm M, Meyer C. The pulse arrival time approach for non-invasive hemodynamic monitoring in low-acuity settings. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2010;16:MT83-87

72. Thomas JG. A method for continuously indicating blood pressure. *The Journal of physiology*. 1955;129:75-76

73. Ahmed SS, Levinson GE, Schwartz CJ, Ettinger PO. Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. *Circulation*. 1972;46:559-571

74. Berntson GG, Cacioppo JT, Binkley PF, Uchino BN, Quigley KS, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. Iii. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockade. *Psychophysiology*. 1994;31:599-608

75. Cacioppo JT, Berntson GG, Binkley PF, Quigley KS, Uchino BN, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. Ii. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology*. 1994;31:586-598

76. Newlin DB, Levenson RW. Pre-ejection period: Measuring beta-adrenergic influences upon the heart. *Psychophysiology*. 1979;16:546-553

77. Muehlsteff J, Aubert XA, Morren G. Continuous cuff-less blood pressure monitoring based on the pulse arrival time approach: The impact of posture. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:1691-1694

78. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc. Royal Society for Experimental Biology & Medicine*. 1922;93:298-306

79. Hughes DJ, Babbs CF, Geddes LA, Bourland J. Measurements of young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound. *ultrasonic imaging*. 1979;1:356-367

80. Zhang G, Gao M, Xu D, Olivier NB, Mukkamala R. Pulse arrival time is not an adequate surrogate for pulse transit time as a marker of blood pressure. *J Appl Physiol*. 2011;111:1681-1686

81. Kenny R. A, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986;1:1352-1355

82. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996 28:263-275

83. Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusniec J, Mager A, Sclarovsky S, Agmon J. The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. *American heart journal*. 1989;118:923-927

84. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Barbic F, Bianchi A, Mainardi L, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*. 1998;98:1756-1761

85. Shen WK, Low PA, Rea RF, Lohse CM, Hodge DO, Hammill SC. Distinct hemodynamic profiles in patients with vasovagal syncope: A heterogeneous population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1470-1477

86. Julu P. O, Cooper V. L, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *The Journal of physiology*. 2003;549:299-311

87. Kurbaan AS, Bowker TJ, Wijesekera N, Franzén AC, Heaven D, Itty S, Sutton R. Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1004-1007

88. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The italian protocol': A simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2000 2:339-342

89. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, Ungar A, Bonechi F, Maioli M, Ieri A. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *The American journal of cardiology*. 2000;85:1007-1011

90. Mason DT, Braunwald E. The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*. 1965;32:755-766

91. Foglia-Manzillo G, Giada F, Fteita N, Nessi I, Santarone M, Raviele A. Tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in children with unexplained syncope. *European heart journal*. 2007;28:2605-2609

92. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *American heart journal*. 1997;133:504-507

93. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M, Alboni P, Piccolo E. Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *American heart journal*. 1994;127:103-111

94. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *The American journal of cardiology*. 1995;76:267-272

95. Penáz J, Voigt A, Teichmann W. Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement. *Z Gesamte Inn Med*. 1976;31:1030-1033

96. Fortin J, Marte W, Grüllenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner Ch, Wach P, Skrabal F. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med*. 2006b;36:941-957

97. Ovsyshcher I, Furman S. Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: Review of the literatur. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16:1412-1422

98. Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grüllenberger R, Innerhofer J, Passath H, Wagner Ch, 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*. 2006a 36:1185-1203

99. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological measurement*. 2007;28:R1-39

100. Pruvot E, Vesin JM, Schlaepfer J, Fromer M, Kappenberger L. Autonomic imbalance assessed by heart rate variability analysis in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17:2201-2206

101. Meyer C, Rana OR, Saygili E, Ozüyaman B, Latz K, Rassaf T, Kelm M, Schauerte P. Hyperoxic chemoreflex sensitivity is impaired in patients with neurocardiogenic syncope. *Int J Cardiol*. 2010;142:38-43

102. Pitzalis M, Massari F, Guida P, Iacoviello M, Mastropasqua F, Rizzon B, Forleo C, Rizzon P. Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope. *Circulation*. 2002;105:146-148

103. 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;41:1167-1173

104. Bellard E, Fortrat JO, Schang D, Dupuis JM, Victor J, Lefthériotis G. Changes in the transthoracic impedance signal predict the outcome of a 70 degrees head-up tilt test. *Clin Sci* 2003;104:119-126

105. Couceiro R, Carvalho P, Paiva RP, Muehlsteff J, Henriques J, Schulze V, Ritz A, Kelm M, Meyer C. Characterization of surrogate parameters for blood pressure regulation in neurally-mediated syncope. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;2013:5381-5385

106. Wong MY, Pickwell-MacPherson E, Zhang YT, Cheng JC. The effects of pre-ejection period on post-exercise systolic blood pressure estimation using the pulse arrival time technique. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:135-144

107. Mallat Z, Vicaut E, Sangaré A, Verschueren J, Fontaine G, Frank R. Prediction of head-up tilt test result by analysis of early heart rate variations. *Circulation*. 1997;96:581-584

108. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, Maioli M, Mazza F, Michelucci A, Russo L, Salvetti E, Sansoni M, Zipoli A, Fierro A, Ieri A. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *American heart journal*. 1996;135:564-570

109. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Diedrich AM. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation*. 1997;96:2509-2513

110. Muehlsteff J, Correia T, Couceiro R, Carvalho P, Ritz A, Eickholt C, Kelm M, Meyer C. Detection of hemodynamic adaptations during impending syncope: Implementation of a robust algorithm based on pulse arrival time measurements only. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013 2291-2294

111. Movahed MR, Hassapoyannes CA. Prediction of non-occurrence of syncope during a tilt-table test by early heart rate variations. *JSC Med Assoc*. 2001;97:207-210

112. Turk U, Alioglu E, Kirilmaz B, Duygu H, Tuzun N, Tengiz I, Zoghi M, Ercan E. Prediction of head-up tilt test result: Is it possible? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:153-158

113. Mereu R, De Barbieri G, Perrone T, Mugellini A, Di Toro A, Bernardi L. Heart rate/blood pressure ratio as predictor of neuromediated syncope. *Int J Cardiol*. 2013;167:1170-1175

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm danke ich dafür, dass er mir das Thema der vorliegenden Dissertation überlassen und mir damit die Gelegenheit eröffnet hat, das selbständige wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Meyer gilt mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung während der Auswertung der Daten und der Erstellung meiner Dissertationsschrift. Ich danke außerdem für die konstruktive Kritik und die Ermutigungen, die mich während der gesamten Bearbeitungszeit die wichtigsten Ziele der Dissertation nicht aus den Augen verlieren ließen.

Herrn Dr.-Ing. Jens Mühlsteff danke ich für die Einarbeitung in die Thematik und die angenehme Zusammenarbeit während der Erhebung der Daten, die ständige Diskussionsbereitschaft sowie die hervorragende Betreuung während der Auswertung der Daten und der Erstellung meiner Dissertationsschrift.

Dem Team der kardiologischen Funktionsdiagnostik des Uniklinikums Düsseldorf danke ich recht herzlich für die Hilfe bei der Erhebung der Daten.

Herrn Dr. med. Christian Eickholt und Herrn Dr. med. Christoph Brinkmeyer haben meine Arbeit durchgesehen und mir wertvolle Tipps zu deren Verbesserung gegeben – auch hierfür bin ich dankbar.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, da mir durch die Unterstützung meiner Eltern Katharina und Dr. med. Stefan Ritz das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht worden ist. Ich danke ihnen dafür, dass sie mich liebevoll und geduldig in dieser Zeit begleitet haben. Mein Bruder Christopher soll keineswegs unerwähnt bleiben, da er immer an mich geglaubt und mich motiviert hat.

10. Anhang

Überblick Synkopen Prädiktion (Referenzwert bei 60 Sekunden fix)

Synkopen Prädiktion bei Patienten mit positiven und negativen Kipptisch											
Patient	Geschlecht	Alter	VASIS	ΔPATfoot [ms]	ΔPATtop [ms]	orthostatische Toleranz [Min]	Prodromi [Sek vor Synkope]	Prädiktion [Sek] PAT foot AL1	Prädiktion [Sek] PAT foot AL2	Prädiktion [Sek] PAT top AL1	Prädiktion [Sek] PAT top AL2
#7	m	69	2A	-0,0263	-0,0321	32,36	218,1	110	223	71	71
#8	w	66	1	-0,0226	-0,0264	24,67	150,1	52	155	-	16
#9	w	35	1	-0,0256	-0,0289	24,74	98,2	17	17	98	101
#10	m	17	1	-0,0258	-0,0290	37,1	759,9	834	836	761	1290
#12	m	80	1	-0,0269	-0,0328	20	92,2	56	104	-	-
#13	w	75	2A	-0,0260	-0,0298	27	211,4	111	693	101	103
#15	w	45	1	-0,0256	-0,0294	26,79	92	32	35	6	14
#18	w	71	2A	-0,0223	-0,0266	24,62	167	49	54	27	430
#24	w	20	1	-0,0294	-0,0329	24,5	48	93	1260	258	1255
#26	m	77	1	-0,0334	-0,0367	26,17	192	253	638	249	1009
#33	w	55	1	-0,0275	-0,0309	13,6	368	375	511	498	512
#34	m	72	1	-0,0263	-0,0309	24,16	26	32	35	23	27
#36	m	38	1	-0,0271	-0,0306	35,85	50	56	83	51	55
#37	m	50	1	-0,0281	-0,0323	25,17	43	26	401	7	7
#39	m	72	3	-0,0259	-0,0299	25,37	43	208	232	115	140
#40	m	65	1	-0,0304	-0,0337	6,44	195	277	322	236	272
#42	m	49	2B	-0,0281	-0,0321	27,41	53	40	44	36	38
#46	m	60	1	-0,0318	-0,0359	29,82	368	104	104	-	-
#49	m	50	2A	-0,0279	-0,0327	25,18	30	-	9	-	-
#50	w	46	1	-0,0269	-0,0315	29,06	178	175	380	77	127
#56	m	76	1	-0,0284	-0,0350	33,76	495	513	519	412	415
#5	w	50	-	-0,0265	-0,0328	35.42	-	-	1222	1861	1967
#11	w	65	-	-0,0286	-0,0324	30,27	-	-	-	-	-
#14	w	78	-	-0,0234	-0,0282	39,4	-	-	-	-	-
#16	w	76	-	-0,0329	-0,0394	35,17	-	-	-	-	-
#17	w	86	-	-0,0271	-0,0337	35,1	-	1221	1826	-	1401
#20	m	71	-	-0,0288	-0,0344	35,18	-	296	408	29	53

Überblick Synkopen Prädiktion (Referenzwert bei 300 Sekunden fix)

Synkopen Prädiktion bei Patienten mit positiven und negativen Kipptisch											
Patient	Geschlecht	Alter	VASIS	ΔPATfoot [ms]	ΔPATtop [ms]	orthostatische Toleranz [Min]	Prodromi [Sek vor Synkope]	Prädiktion [Sek] PAT foot AL1	Prädiktion [Sek] PAT foot AL2	Prädiktion [Sek] PAT top AL1	Prädiktion [Sek] PAT top AL2
#7	m	69	2A	-0,0266	-0,0318	32,36	218,1	57	110	71	71
#8	w	66	1	-0,0235	-0,0273	24,67	150,1	4	46	-	-
#9	w	35	1	-0,0248	-0,0281	24,74	98,2	18	117	104	108
#10	m	17	1	-0,0264	-0,0302	37,1	759,9	758	834	754	759
#12	m	80	1	-0,0267	-0,0321	20	92,2	59	108	-	2
#13	w	75	2A	-0,0268	-0,0310	27	211,4	100	105	86	96
#15	w	45	1	-0,0256	-0,0289	26,79	92	34	36	14	16
#18	w	71	2A	-0,0231	-0,0276	24,62	167	42	45	22	23
#24	w	20	1	-0,0303	-0,0335	24,5	48	54	82	8	258
#26	m	77	1	-0,0332	-0,0370	26,17	192	478	638	239	487
#33	w	55	1	-0,0298	-0,0337	13,6	368	123	154	124	129
#34	m	72	1	-0,0264	-0,0310	24,16	26	31	34	23	27
#36	m	38	1	-0,0267	-0,0302	35,85	50	79	87	52	56
#37	m	50	1	-0,0280	-0,0330	25,17	43	26	401	7	7
#39	m	72	3	-0,0260	-0,0302	25,37	43	207	230	107	123
#40	m	65	1	-0,0307	-0,0340	6,44	195	277	277	236	272
#42	m	49	2B	-0,0287	-0,0329	27,41	53	39	40	28	35
#46	m	60	1	-0,0304	-0,0345	29,82	368	104	168	-	-
#49	m	50	2A	-0,0274	-0,0317	25,18	30	9	15	-	-
#50	w	46	1	-0,0277	-0,0323	29,06	178	121	135	75	77
#56	m	76	1	-0,0272	-0,0336	33,76	495	527	603	451	512
#5	w	50	-	-0,0274	-0,0355	35,42	-	-	-	-	-
#11	w	65	-	-0,0281	-0,0316	30,27	-	-	-	-	-
#14	w	78	-	-0,0239	-0,0295	39,4	-	-	-	-	-
#16	w	76	-	-0,0308	-0,0366	35,17	-	-	202	-	-
#17	w	86	-	-0,0288	-0,0349	35,1	-	776	776	-	-
#20	m	71	-	-0,0277	-0,0332	35,18	-	458	461	85	90

Fragebogen/Patientenerfassung:

I. Patientendaten

1. Name, Vorname _____
2. Geburtsdatum _____
3. Alter (zum Zeitpunkt der Untersuchung) _____
   - ○ **>75 Jahre**
   - ○ **≥75 Jahre**
   - ○ **65-74 Jahre**
4. Körpergewicht [kg] _____
5. Körpergröße [m] _____
6. Raucher

○ Gegenwärtig ○ Früher ○ Kein Raucher

II. Grunderkrankung Herzinsuffizienz

- ○ *Herzinsuffizienz NYHA I*
- ○ *Herzinsuffizienz NYHA II*
- ○ *Herzinsuffizienz NYHA III*
- ○ *Herzinsuffizienz NYHA IV*

III: Ruhe-EKG

- o *Lagetyp*
- o *Sinusrhythmus*
- o *Schrittmacher*
- o *Schenkelblock (LSB/RSB/BFB)*
- o *AV-Block II°*
- o *AV-Block III°*
- o *Sinuatrialer Block*
- o *Verlängertes QT-Intervall*
- o *Brugada-Syndrom*

IV: Begleitende Krankheit/en

1. Kardiale Erkrankungen

- ○ *Supraventrikuläre Extrasystolen*
- ○ *Vorhoftachykardie*
- ○ *Vorhofflattern*
- ○ *AV-Knoten-Reentry-Tachykardien*
- ○ *ventrikuläre Extrasystolen*
- ○ *ventrikuläre Tachykardien*
- ○ *Sick-Sinus-Syndrom*
- ○ *Paroxysmales Herzrasen*
- ○ *Kongenitaler Herzfehler*
- ○ *Ischämische/obstruktive Kardiomyopathie*

- ○ *Nicht-ischämische Kardiomyopathie*
- ○ *Vitium (außer Mitralinsuffizienz + Aortenstenose)*
- ○ *Klappenersatz*
- ○ *Mitralinsuffizienz*
- ○ *Trikuspidalinsuffizienz*
- ○ *Aortenstenose*
- ○ *Aorteninsuffizienz*
- ○ *weitere*

- ○ *KHK - CCS 0*
- ○ *KHK - CCS I*
- ○ *KHK - CCS II*
- ○ *KHK - CCS III*
- ○ *KHK - CCS IV*

- ○ *KHK - 1-Gefäßerkrankung*
- ○ *KHK - 2-Gefäßerkrankung*
- ○ *KHK - 3-Gefäßerkrankung*
- ○ *ACB - OP*

- ○ *Myxom*
- ○ *Myokardinfarkt*
- ○ *Akute Aortendissektion*
- ○ *Perikardtamponade*
- ○ *Lungenembolie*

2. Vaskuläre Erkrankungen

- ○ *Schlaganfall*
- ○ *TIA*
- ○ *Cerebrovaskuläre Erkrankung*

- ○ *Arterielle Hypertonie*

- ○ *Periphere Gefäßerkrankung*
- ○ → *pAVK I*
- ○ → *pAVK IIa*
- ○ → *pAVK IIb*
- ○ → *pAVK III*
- ○ → *pAVK IV*

3. Stoffwechselkrankheiten

- ○ *Hyperthyreose*
- ○ *Hypothyreose*
- ○ *Diabetes mellitus*
- ○ *Hyperlipoproteinämie*
- ○ *Adipositas*
- ○ *Hyperuricämie*

4. Niereninsuffizienz (chronical kidney disease)

- ○ Ja
- ○ CKD 1
- ○ CKD 2
- ○ CKD 3
- ○ CKD 4
- ○ CKD 5

5. Pulmonale Erkrankungen

○ *COPD* ○ *Schlafapnoe*

6. Risikofaktoren

○ Alkohol
○ Adipositas
○ COPD/Obstruktuktive Lungenerkrankungen/Emphysem
○ Schlafapnoe
○ Familiäre Belastung

V . Medikamentöse Therapie

1. Antiarrythmika

○ *Chinidin (Ia)* ○ *Amiodaron (III)*
○ *Disopyramid (Ia)* ○ *Sotalol (III, β-Blocker)*
○ *Flecainid (Ic)* ○ *Dronedaron (III)*
○ *Propafenon (Ic)*

2. Antikoagulationstherapie

○ *Clopidogrel* ○ *Phenprocoumon*
○ *ASS*

3. Weitere Herzmedikamente

○ *β-Blocker* ○ *ACE-Hemmer*
○ *Diuretikum* ○ *ATII-Rezeptorblocker*
○ *Ca^{2+}-Antagonisten* ○ *α-Blocker*
○ *Digitalis*

4. Sonstige

○ *Statine* ○ *Allopurinol*
○ *Orales Antidiabetikum* ○ _____
○ *Insulin* ○ _____
○ *L-Tyroxin* ○ _____

VI. Synkope:

1. wichtige „Historical Features“:

(A) Fragen zu den Umständen direkt vor der Attacke

○ *Position* (liegend, sitzend, stehend, schlafend)

_____

○ *Aktivität* (Ruhe, Lagewechsel, während/nach: Belastung, Urinieren, Defäkation, Husten, Schlucken), Autofahren, Fahrradfahren

_____

○ *Prädisponierende Faktoren* (überfüllte, warme Plätze, prolongiertes Stehen, postprandial) (Angst, intensiver Schmerz, Nackenbewegungen)

_____

(B) Fragen über Beginn der Attacke:

○ Übelkeit
○ Bauchschmerzen
○ Kältegefühl(e)
○ Schwitzen
○ Nackenschmerzen/Schulterschmerzen
○ Verschwommene Sicht
○ Schwindel
○ Palpitationen

(C) Fragen über die Attacke (Augenzeugen):

○ Art des Fallens (einknicken, nach vorne überfallen etc.):

_____

○ Hautfarbe (blass, cyanotisch, errötend):

_____

○ Bewegungen
○ Dauer der Bewegungen

(D) Fragen zum Ende der Attacke:

○ Übelkeit
○ Erbrechen
○ Schwitzen
○ Frieren
○ Verwirrtheit
○ Muskelschmerzen
○ Hautfarbe
○ Verletzungen
○ Brustschmerz
○ Palpitationen
○ Urinieren, Defäkation, Inkontinenz

2. Tilt-Test (Synkope: ja/nein)

○ Positiv O Negativ

Traumata O ja O nein

Prodromi:
Ab wann (welche Minute)_____

- ○ Schweißausbruch
- ○ Zittern
- ○ Unruhe
- ○ Gähnen
- ○ Seufzen
- ○ Dyspnoe
- ○ Hyperventilation
- ○ Sonstige
- ○ _____

- ○ Pupillendilatation
- ○ Blässe
- ○ Übelkeit
- ○ Schwindel
- ○ Palpitationen
- ○ „schwarz vor Augen“
- ○ Benommenheit
- ○ Epigastrischer Schmerz
- ○ Genauso wie in Alltagssituationen

Dauer der Synkope (in Sekunden): _____
Anzahl Episoden in den letzten 2 Jahren: _____

Synkopenart:
Reflex-Synkope:

- ○ Vasovagal

Orthostatische Synkope:

- ○ Primäre Autonome Dysregulation (Parkinson)
- ○ Sekekundäre Autonome Dysregulation (Diabet. [xxx: bitte ausschreiben] Neuropathie, Amyloidose)
- ○ Medikamenteninduziert
- ○ Volumenmangel

Kardiovaskuläre Synkope:

- ○ Bifaszikulärer Block
  (Links-/Rechtsschenkelblock + Hemiblock)
- ○ QRS > 0,12 Sekunden
- ○ AV-Block 2. Grades: Mobitz I
- ○ AV-Block 2. Grades: Mobitz II
- ○ AV-Block 3. Grades
- ○ Sinuatrialer Block/Sinuspausen
- ○ Verlängertes QT-Intervall
- ○ Burgada-Syndrom
  (Rechtsschenkelblock mit ST-Hebung in V1-V3)
- ○ Negative T-Wellen

- ○ Asystolische Pause
- ○ Bradykardie
- ○ Sinus-Tachykardie
- ○ Atriale Tachykardie

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

(Anita Ritz)