

Marioro-Margarita Tsingra  
Dr. med.

## **Die Rolle der elektrophysiologischen Untersuchung bei 643 Patienten mit unklaren Synkopen**

Geboren am 18.01.1971 in Volos-Griechenland  
Staatsexamen am 7.5.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Seidl

643 Patienten mit unklaren Synkopen wurden mittels EPU untersucht. Diese zeigte bei 35% der Patienten Erregungsbildungs-, Erregungsleitungs- und tachykarde Herzrhythmusstörungen als Ursache der Synkopen (in 10% VT, 12% SVT und 13% EBS und ELS). Ein positiver EPU-Befund fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit OHK als bei Patienten ohne OHK (46% vs. 25%,  $p < 0,001$ ).

Durch Einsatz eines logistischen Regressionsmodells wurden folgende unabhängige Prädiktoren für eine pathologische EPU identifiziert: die Anamnese einer Verletzung während der Synkope, eine verlängerte PR-Zeit von  $\geq 0,2s$  und eine eingeschränkte LV-Funktion von  $\leq 40\%$ .

Endpunkte der Studie waren: Mortalitätsrate, Synkopenrezidivrate und Auftreten von VT in der Nachbeobachtungszeit (kumulative 2-Jahresrate).

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensrate nach positiver EPU und entsprechender Therapie verglichen mit Patienten mit negativer EPU (15% vs. 14%,  $p = 0,84$  für Patienten mit OHK, 1% vs. 4%,  $p = 0,31$  für Patienten ohne OHK). Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie hatten signifikant weniger Synkopenrezidive als Patienten mit negativer EPU sowohl bei Patienten mit OHK (71,3% vs. 48,5%,  $p < 0,001$ ) als bei Patienten ohne OHK (91,3% vs. 65,2%,  $p < 0,001$ ). VT's traten in der Mehrzahl im Zusammenhang mit einer OHK auf. Patienten mit OHK und positiver EPU erlitten signifikant häufiger ein VT-Rezidiv als Patienten mit OHK negativer EPU (19% vs. 4%,  $p < 0,001$ ).

Es bestand eine ungünstigere Prognose bezüglich der Synkopenrezidivrate bei Patienten mit OHK und multiplen Synkopen, dagegen eine bessere Prognose bei Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie, vor allem nach der Behandlung mit einem ICD.

Die EPU kann bei einem Drittel der Patienten mit nicht-invasiv unklaren Synkopen eine arrhythmogene Synkopenursache definieren und somit bei Patienten mit OHK und Synkope ein Kollektiv mit besonders hohem Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien identifizieren. Durch die Anwendung eines aggressiveren Stimulationsprotokolls und des ILR könnten weitere Patienten mit arrhythmogenen kardialen Synkopen identifiziert werden.

Aus der Medizinischen Klinik B des Klinikums  
der Stadt Ludwigshafen am Rhein  
Herzzentrum Ludwigshafen  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Senges

**Die Rolle der elektrophysiologischen Untersuchung bei  
643 Patienten mit unklaren Synkopen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der  
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
**Marioro-Margarita Tsingra**  
aus Volos-Griechenland  
2006

Dekan: Prof. Dr. med. C.R. Bartram

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Seidl

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. EINLEITUNG .....	6
1.1. Allgemeines .....	6
1.2 Problemdarstellung der Arbeit .....	6
2. MATERIAL-METHODIK.....	7
2.1 Einteilung .....	7
2.2 Inzidenz, Ursachen und Prognose der Synkopen .....	8
2.3 Diagnostische Methoden bei Synkopen .....	9
2.3.1 Basisdiagnostik: Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG.....	10
2.3.2 Weiterführende Diagnostik.....	12
2.3.2.1 Echokardiographie, Ergometrie .....	12
2.3.2.2 EKG-Monitoring: Langzeit-EKG und Ereignis-Rekorder.....	12
2.3.2.3 Kipptischuntersuchung.....	13
2.3.2.4 Die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) .....	14
2.4 Patientengut, Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	15
2.5 Untersuchungsmethoden .....	16
2.5.1 Langzeit-EKG .....	16
2.5.2 Die elektrophysiologische Untersuchung.....	17
2.5.2.1 Kriterien einer pathologischen EPU.....	18
2.6 Therapie.....	19
2.7 Nachbeobachtung .....	19
2.8 Score-System, Prädiktoren einer positiven EPU, Prognosefaktoren.....	20
2.9 Statistische Auswertung .....	21
3. ERGEBNISSE.....	22
3.1 Charakteristika der 643 konsekutiven Patienten mit Synkope.....	22
3.1.1 Gliederung des Patientengutes in Untergruppen.....	23
3.2 Ergebnisse der EPU bei Patienten mit Synkope unklarer Genese mit und ohne organischer Herzerkrankung.....	25
3.2.1 Prädiktoren einer positiven EPU, Score System .....	27
3.2.2 Therapie.....	29
3.3 Endpunkte während der Nachbeobachtungszeit.....	30
3.3.1 Gesamtmortalität .....	32

3.3.1.1	Gesamtmortalität und plötzlicher Tod in Abhängigkeit vom EPU-Ergebnis ....	35
3.3.1.2	Klinische Unterschiede zwischen Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod .....	36
3.3.1.3	Therapie bei Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod .....	37
3.3.2	Synkopenrezidivhäufigkeit.....	38
3.3.2.1	Prognosefaktoren der Synkopenrezidivrate .....	41
3.3.3	Ventrikuläre Tachykardie im Follow up .....	42
3.3.4	Nachbeobachtung bei Patienten mit induzierter ventrikulärer Tachykardie.....	43
4.	DISKUSSION .....	44
4.1	Studienergebnisse.....	44
4.2	Die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) bei Patienten mit unklaren Synkopen .....	45
4.2.1	EPU-Ergebnisse dieser Studie und Vergleich mit anderen Studienergebnissen...	45
4.2.2	EPU und OHK bei Patienten mit Synkope .....	45
4.2.3	EPU-Ergebnisse .....	46
4.2.3.1	Ventrikuläre Tachykardien.....	46
4.2.3.2	Supraventrikuläre Tachykardien (SVT) .....	48
4.2.4	Score-System, Prädiktoren einer positiven EPU.....	49
4.3	Mortalität.....	52
4.3.1	Gesamtmortalität .....	52
4.3.2	Plötzlicher Tod .....	53
4.4	Synkopenrezidivfreiheit .....	56
4.4.1	Prognosefaktoren für Synkopenrezidive .....	56
4.4.2	Weitere Optionen bei Synkopenrezidiven.....	57
4.5	VT in der Nachbeobachtungsperiode .....	58
4.6.	Schlussfolgerung .....	59
5.	ZUSAMMENFASSUNG .....	60
6.	LITERATURVERZEICHNIS .....	61
7.	LEBENS LAUF .....	77
8.	DANKSAGUNG.....	79

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA: Antiarrhythmika

ACE: Angiotensin-Converting-Enzym

AV: Atrioventrikulär

AMVT: anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie

AVNRT: AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

CCT: Craniale Computertomographie

DCM: Dilatative Kardiomyopathie

EPU: Elektrophysiologische Untersuchung

EBS, ELS: Erregungsbildungs-, Erregungsleitungstörungen

EKG: Elektrokardiogramm

ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

ILR: implantierbarer Loop Rekorder

KHK: koronare Herzkrankheit

KSKEZ: korrigierte Sinusknotenerholungszeit

KF: Kammerflimmern

LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LZ-EKG: Langzeit-EKG

MI: Myokardinfarkt

Min: Minute

MW±SA: Mittelwert ± Standardabweichung

NAVt: nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

NPW: negative prädiktive Werte, PPW: positive prädiktive Werte

OHK: organische Herzkrankheit

Pat.: Patienten

SM: Schrittmacher

SSS: Sick Sinus Syndrom

SVT: supraventrikuläre Tachykardie

VES: ventrikuläre Extrasystolen

VHFli: Vorhofflimmern, VHFfla: Vorhofflattern

VT: ventrikuläre Tachykardie

WP: Wenckebach Punkt

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Allgemeines

Als Synkope bezeichnet man einen anfallsartig auftretenden, spontan reversiblen Zustand von kurzfristigem Bewusstseinsverlust mit Tonusverlust der Muskulatur infolge einer vorübergehenden, globalen zerebralen Minderperfusion (Hoefnagels et al. 1991, Lempert et al. 1994, Rossen et al. 1943). Als Präsynkope wird eine synkopenähnliche Situation, jedoch ohne kompletten Bewusstseinsverlust definiert.

## 1.2 Problemdarstellung der Arbeit

In dieser Studie wurde bei 643 Patienten mit Synkopen unklarer Genese die diagnostische Wertigkeit der EPU bei Patienten mit und ohne organischer Herzkrankheit untersucht.

**Primäres Ziel** war die Analyse folgender Endpunkte in der Nachbeobachtungszeit in Abhängigkeit von den EPU-Ergebnissen:

- Mortalitätsrate
- Synkopenrezidivrate
- Auftreten von ventrikulären Tachykardien

**Weitere Ziele** der Untersuchung waren:

- Die diagnostische Wertigkeit der EPU bei nicht invasiv ungeklärten Synkopen
- Die Definition von Parametern, die eine positive EPU prognostizieren können
- Die Möglichkeit einer Prognoseabschätzung der Synkopenrezidivrate durch entsprechende Parameter



## 2. MATERIAL-METHODIK

### 2.1 Einteilung

Synkopen können eingeteilt werden in:

1. neurokardiogen oder neurogen vermittelte Reflexsynkopen (Weber 2003) (in 55 % der Fälle). Diese Synkopen werden autonom-nerval (durch Vasodilatation oder Bradykardie) vermittelt ausgelöst. Es handelt sich um:

- die vasovagale Synkope, meist durch längeres Stehen in überfüllten Räumen, Übermüdung, Fasten. Im Liegen kommt es meist rasch zu Besserung.
- die Reflexsynkope, situationsbedingt durch Husten, Miktion, Defäkation, Schlucken, psychische Erregung
- den hypersensitiven Karotissinus, durch Drehbewegungen des Kopfes
- die orthostatische Hypotonie, meist idiopathisch (8%)
- die autonome Polyneuropathie, z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus

2. kardiogen oder kardial (in 10%-18% der Fälle):

- Arrhythmogen (14%) infolge von bradykarden oder tachykarden Herzrhythmusstörungen oder als
- Synkopen bei struktureller Herzerkrankung (4%) (mechanisch bedingt) bei unzureichender Auswurfsleistung infolge Entleerungsstörungen (Aortenklappenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) oder infolge Füllungsstörungen des linken Ventrikels (Lungenembolie, chronische pulmonale Hypertonie, Mitralstenose)

3. zerebrovaskulär oder organisch bedingt vaskulär (in <10% der Fälle) wie:

- das Subclavian-Steal-Syndrom
- die Subarachnoidalblutung
- zerebrale Synkopen wie bei Epilepsie

4. medikamentös-metabolisch bedingt (in weniger als 10% der Fälle) durch:

- Medikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Nitrate, Diuretika (insbesondere deren Kombination bei älteren Patienten aufgrund der Hypotonieneigung), des

Weiteren Antiarrhythmika (aufgrund Tachykardien im Sinne einer proarrhythmischen Nebenwirkung oder Bradykardien bei latenter Sinusknotenerkrankung)

- Intoxikationen: Alkohol, Drogen
- Metabolische Störungen: Hypoxie, Hyperventilation, Hypoglykämie

5. Ursache unklar (in 15-20% der Fälle):

Trotz aller diagnostischen Bemühungen bleibt die Genese der Synkope in bis zu 20% der Fälle unklar. Durch eine Verkettung von ungewöhnlichen Umständen kann es zu einer einmaligen Synkope meist vasovagalen bzw. orthostatischen Charakters kommen. Ein Wiederauftreten der Synkope ist in diesem Fall unwahrscheinlich. Insgesamt ist aber bei einem Drittel der Patienten mit einer erneuten Synkope zu rechnen.

### 2.2 Inzidenz, Ursachen und Prognose der Synkopen

Die Synkope stellt ein potentiell gefährliches, häufiges Phänomen dar und verursacht jährlich 1–6% aller Krankenhausaufenthalte und 3% aller Notaufnahmen (Day et al. 1982, Kapoor et al. 1983, Kapoor 1990, Krahn et al. 2003). Trotz aufwendiger nicht-invasiver Diagnostik bleibt die Synkope bei 13-48% der Patienten ungeklärt (Kapoor et al. 1983, Sra et al. 1991).

Die Wahrscheinlichkeit, eine oder mehrere Synkopen im Laufe eines Lebens zu erleiden, liegt bei ca. 3% (Krahn et al. 2003, Soteriades et al. 2002). Entsprechend den in der Framingham Studie durchgeführten Untersuchungen an 2336 Männern und 2873 Frauen im Alter von 30-62 Jahren, erlitten 3% der Männer und 3,5% der Frauen in einem Beobachtungszeitraum von 26 Jahren eine Synkope (Kapoor 1991). Die Häufigkeit pro Jahr bei über 75-jährigen Patienten lag zwischen 6-7%, die 2-Jahres-Synkopenrezidivrate bei über 75-jährigen Patienten bei 30% (Lippsitz et al. 1985). Zwei Drittel aller Patienten mit Verdacht auf eine kardiale Synkope waren über 60 Jahre alt.

Die Prognose der Synkope ist in der Mehrzahl der Fälle gut, so dass ca. 60% der mit Synkope eingewiesenen Patienten mit minimalem Risiko eines erneuten Ereignisses aus dem Krankenhaus entlassen werden (DiMarco 1987). Die vasovagale Synkope ist mit bis zu 40% die häufigste Synkope bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung (Weber 2003) und

kommt häufiger bei jungen Menschen und in Verbindung mit Stress, Angst, Müdigkeit oder Hyperventilation vor (Fenton et al. 2000).

Für eine kleinere, aber doch bedeutsame Patientengruppe stellt die Synkope einen Hinweis auf eine ernste Erkrankung, insbesondere auf eine kardiale Erkrankung dar. Herzrhythmusstörungen sollten daher immer differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, da sie Vorboten des plötzlichen Herztodes darstellen können. Auch wegen der Gefahr der Rezidivhäufigkeit ist die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen sehr wichtig.

Durch eine sorgfältige Anamnese kann das weitere diagnostische Procedere so festgelegt werden, dass auf der einen Seite Patienten mit harmlosen Synkopen keine überflüssige Diagnostik erhalten, auf der anderen Seite jedoch gefährdete Patienten frühzeitig erkannt und entsprechend einer adäquaten Überwachung, Diagnostik und Therapie zugeführt werden.

### 2.3 Diagnostische Methoden bei Synkopen

Die Diagnostik der Synkope wird durch die transiente Natur des Ereignisses sowie durch das Fehlen sicherer diagnostischer Kriterien erschwert. Das diagnostische Vorgehen nach einer Synkope lässt sich in Basisdiagnostik und weiterführende Diagnostik aufteilen.

Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese, körperliche Untersuchung, Ruhe-EKG. Bleibt die Synkopenursache unklar, so wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen (Leitlinien 2005). Je wahrscheinlicher eine prognostisch ungünstige arrhythmogene Synkope, umso intensiver muss die Diagnostik sein. Dabei ist die wichtigste Frage, die nach einer organischen Herzerkrankung. Wenn eine strukturelle Herzerkrankung vorliegt, sollte eine gründliche kardiologische Abklärung erfolgen (Hügler et al. 2004).

Bei der Diagnose der neurokardiogenen Synkope kommt der Anamnese zentrale Bedeutung zu. Sind Hinweise auf typische Auslöser wie langes Stehen, emotionale Ausnahmesituationen vorhanden, dann kann die Kipptischuntersuchung zur Bestätigung des Verdachts erfolgen. Anhand des Ergebnisses der Kipptischuntersuchung erfolgt die Klassifizierung nach den VASIS-Klassen in 3 Typen: (Typ 1: gemischt, Typ 2: kardioinhibitorisch ohne Asystolie, Typ 2: kardioinhibitorisch mit Asystolie und Typ 3: vasodepressiv) und somit die entsprechende

Behandlung, die sich jedoch schwierig gestalten kann (körperliches Training, Vermeiden von Auslösesituationen, ggf. medikamentöser Therapieversuch) (Brignole et al. 2000).

Laboruntersuchungen sind indiziert, wenn ein Verlust des zirkulierenden Volumens die Synkope verursacht, oder wenn synkopenähnliche Beschwerden eine metabolische Ursache nahe legen (Leitlinien 2005).

Eine neurologische Untersuchung ist indiziert, wenn der Patient über neurologische Symptome berichtet (z.B. Einleitung der Synkope mit Aura) (Gosselin 1996). Eine wichtige Differentialdiagnose der Synkope ist die Epilepsie. Prinzipiell kann aber jede Synkope mit Konvulsionen einhergehen (neurokonvulsive Synkope), so dass bei einem Bewusstseinsverlust mit tonisch-klonischen Bewegungen nicht nur nach einem epileptischen Geschehen, sondern auch nach anderen Ursachen gesucht werden muss (Hügler et al. 2004). Es gibt klinische Merkmale zur Differentialdiagnose zwischen einem epileptischen Anfall und einer neurokonvulsiven Synkope, wie Urinabgang, Zungenbiss, postiktaler Dämmerzustand, Muskel- Kopfschmerzen, längere Dauer der Krise (60 Sekunden) bei dem epileptischen Anfall und im Gegensatz dazu Prodromi mit Blässe, Übelkeit bei der neurokonvulsiven Synkope (Hoefnagels et al. 1991, Lempert et al. 1994, Theodore et al. 1994). Ebenfalls kann eine psychiatrische Abklärung bei Verdacht auf psychogene Anfälle erforderlich werden (Tonkin et al. 1999).

Die Karotissinusmassage zur Diagnostik des hypersensitiven Karotissinus ist aufgrund der extrem niedrigen Spezifität umstritten und wird bei Patienten über 40 Jahre empfohlen, wenn die initialen Untersuchungen ohne diagnostisch richtungweisenden Befund blieben.

### **2.3.1 Basisdiagnostik: Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG**

Bei Patienten mit Synkopen und synkopenähnlichen Zuständen ist die exakte Erfassung und Dokumentation von Anamnese und Erstbefund besonders wichtig.

Zur allgemeinen Vorgeschichte ist zu erfragen, ob früher bereits ähnliche Zustände bestanden, ob sich Hinweise auf Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Epilepsie oder Alkoholkrankheit ergeben. Eine komplette Medikamentenanamnese ist obligatorisch. Es muss nach auslösenden Situationen gesucht werden, das heißt, ob die Synkope nach dem Aufstehen, Stehen, in

überfüllten Räumen, bei emotionalem Stress, nach körperlicher Belastung, in bestimmter Körperhaltung oder plötzlich, ohne Vorboten aufgetreten ist.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wird ein vollständiger internistischer und neurologischer Status erhoben. Besonders wichtig ist die Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus sowie des Blutdruckes und des Blutzuckers. Die europäischen Leitlinien sehen vor, Blutdruckmessungen im Liegen und im Stehen durchzuführen. Der Stehtest dokumentiert nicht nur eine orthostatische Hypotonie, sondern kann auch ein POTS (posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom) demaskieren (Bloomfield et al. 1999). Es handelt sich um eine Störung des autonomen Nervensystems. Patienten mit posturalem Tachykardiesyndrom haben im Stehen Symptome, wie bei einer orthostatischen Hypotonie. Die Herzfrequenz steigt entweder um mehr als 30 Schläge pro Minute oder auf eine Frequenz von über 120 Schläge pro Minute an, innerhalb von 10 Minuten im Stehen (Jacob et al. 2000), wobei der Blutdruckabfall gering ist (Grubb et al. 1997).

Das Ruhe-EKG wird mit 12 Ableitungen aufgezeichnet. Ein normales EKG kann als Prädiktor einer guten Prognose sowie einer geringen Wahrscheinlichkeit einer rhythmogenen Synkope gelten (Leitlinien 2005).

Durch die Anamnese und den körperlichen Untersuchungsbefund lässt sich in ca. 20-40% eine Synkopenursache eruieren (Alboni et al. 2001, Bloomfield et al. 1999, Brignole et al. 2001, Calkins et al. 1995, Hoefnagels et al. 1991, Martin et al. 1984, Martin et al. 1997, Sheldon et al. 2001). Die Ergebnisse dieser initialen Untersuchungen (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, orthostatische Blutdruckmessung und EKG) sind diagnostisch ausreichend zur Evaluierung der Synkopenursache bei folgenden Befunden:

- Eine vasovagale Synkope liegt vor, wenn der Synkope Ereignisse wie Angst, starke Schmerzen, emotionale Bedrängung, Eingriff (zum Beispiel Venenpunktion) oder längeres Stehen sowie typische Prodromi vorausgehen.
- Bei der orthostatischen Synkope entstehen die Beschwerden im Zusammenhang mit raschem Aufrichten und Aufstehen oder längerem Stehen. Als orthostatische Hypotension wird ein Abfall des systolischen Blutdrucks um  $>20$  mmHg oder ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf  $<90$  mmHg unabhängig vom Auftreten klinischer Beschwerden bezeichnet.

- Eine Situationssynkope liegt vor, wenn die Synkope während oder unmittelbar nach Miktion, Defäkation, Husten oder Erbrechen auftritt.
- Eine Arrhythmie-induzierte Synkope liegt bei folgenden EKG-Veränderungen vor:
  - Sinusbradykardie  $<40/\text{min}$  oder wiederholte sinuatriale Blockierungen oder Sinuspausen  $>3$  Sekunden
  - AV-Blockierungen (2. Grades Typ Mobitz II, 3. Grades)
  - Alternierender Links- und Rechtsschenkelblock
  - Schnelle paroxysmale supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien
  - Schrittmacherfehlfunktion mit Pausen

Beim Karotissinussyndrom wird die Synkope durch bestimmte Bewegungen des Kopfes oder eine bestimmte Körperhaltung ausgelöst.

### 2.3.2 Weiterführende Diagnostik

#### 2.3.2.1 Echokardiographie, Ergometrie

Bei Patienten mit Verdacht auf Herzerkrankung oder mit Synkope nach körperlicher Anstrengung werden als erste diagnostische Maßnahmen eine Echokardiographie und Belastungstests empfohlen (Leitlinien 2005).

Die Echokardiographie kann wertvolle Hinweise auf eine kardiale Grunderkrankung liefern. Eine direkte Ursache für die Synkope lässt sich aber mit der Echokardiographie sehr selten nachweisen (Panther et al. 1998).

Die Ergometrie dient dem Nachweis einer Koronarkrankheit bzw. zur Diagnostik einer Ischämie als potentielltem Substrat einer Herzrhythmusstörung.

#### 2.3.2.2 EKG-Monitoring: Langzeit-EKG und Ereignis-Rekorder

Die diagnostische Wertigkeit des Langzeit-EKG ist gering. Lediglich bei 2-11% aller Patienten mit Synkope ist das LZ-EKG bei der Diagnostik hilfreich (Clark et al. 1980, DiMarco et Philbrick 1990, Gibson et Heitzman 1984, Seidl et al. 1999). Nach Seipel gelingt der direkte Nachweis der Synkopenursache in 1-2% der Fälle, da Synkopen -wenn überhaupt- meist in großen Abständen rezidivieren (Seipel 2004).

In der Literatur sind sehr unterschiedliche Prozentsätze (21-65%) zu finden, in denen das LZ-EKG für die Klärung der Synkopenursache von Bedeutung ist (Seipel 2004). Das liegt an dem unterschiedlichen Patientengut sowie an den fehlenden exakten Definitionen eines positiven Befundes. LZ-EKG Befunde wurden zum Beispiel von Untersuchern als "die Synkope erklärend" befundet, obwohl während der Registrierung keine Symptome auftraten.

Die Indikation besteht bei (Linzer et al. 1997):

- Patienten mit Symptomen, die auf eine Arrhythmie als Synkopenursache hinweisen (wie Palpitationen, keine Prodromi vor der Synkope) und bei
- Patienten mit Synkope mit bekannter oder vermuteter organischer Herzerkrankung oder mit pathologischem EKG-Befund.

Bei hochgradigem Verdacht auf eine arrhythmogene Synkope, aber fehlender Erfassbarkeit im Langzeit-EKG aufgrund der Seltenheit des Ereignisses ist eine länger anhaltende Rhythmuskontrolle mittels patientenaktivierbarem externem oder implantiertem Ereignis-Rekorder (Loop-Event-Recorder) aufgrund der retrograden Rhythmusabfragemöglichkeit von bis zu mehreren Minuten sinnvoll und stellt eine wertvolle Ergänzung der bisherigen diagnostischen Methoden dar. Er ermöglicht die Erfassung der die Synkope induzierenden Rhythmusstörung, obwohl der Patient den Rekorder erst nach Wiedereinsetzen des Bewusstseins aktiviert hat.

Der Vorteil der implantierbaren Ereignis-Rekorder liegt in der kontinuierlichen, deutlich längeren Aufzeichnungszeit, so dass auch seltenere Ereignisse dokumentiert werden können.

Die Symptom-Rhythmus-Korrelation bei den externen Ereignis-Rekordern beträgt je nach Studie zwischen 20 und 47% (Linzer et al. 1990), bei den implantierbaren Loop-Rekordern zwischen 59 und 88% (Krahn et al. 1999, Krahn et al. 2002, Seidl et al. 2000).

Werden mit Hilfe des Ereignis-Rekorders keine Herzrhythmusstörungen während einer Synkope erfasst, dann ist eine arrhythmogene Synkope unwahrscheinlich und die Prognose der Synkope gut. In diesem Fall ist bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung, relativ seltenen Rezidiven und vegetativen Symptomen eine Kipptischuntersuchung indiziert (Linzer et al. 1997).

### 2.3.2.3 Kipptischuntersuchung

Der diagnostische Wert der Kipptischuntersuchung liegt bei 30-40% (Krahn et al. 1999).

Für die Durchführung der Kipptischuntersuchung werden verschiedene Protokolle eingesetzt wie das Westminster-, das Minneapolis-, oder das Italienische-Protokoll. Je nach angewandtem Protokoll ist der Zeitaufwand beträchtlich.

Der Kipptisch reagiert hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sehr empfindlich auf Änderungen der Testbedingungen. Die Sensitivität schwankt zwischen 67 und 83%, die Spezifität liegt bei 90% (Linzer et al. 1997). Zur Erhöhung der Sensitivität wurde die Isoprenalin-Provokation eingeführt. Der Anteil falsch-positiver Testergebnisse wird dabei mit 11-20% angegeben. Die Spezifität bei der Isoprenalingabe liegt bei 75% (Linzer et al. 1997).

Die Kipptischuntersuchung ist nach den Europäischen Leitlinien indiziert bei:

- Patienten mit einer einzigen Synkope unklarer Genese und Hochrisikoumgebung (z.B. Auftreten von oder mögliches Risiko für körperliche Verletzungen oder berufliche Konsequenzen)
- Patienten ohne organische Herzerkrankung mit rezidivierenden Synkopen oder bei Patienten mit organischer Herzerkrankung mit rezidivierenden Synkopen, bei denen eine kardiale Ursache weitgehend ausgeschlossen wurde
- Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer neural-vermittelten Synkope

Patienten mit neural-vermittelten Synkopen haben insgesamt mit und ohne Therapie eine gute Überlebensprognose (Leitlinien 2005).

### 2.3.2.4 Die elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Nach den europäischen Leitlinien ist eine EPU indiziert, sofern durch die Basisdiagnostik der hochgradige Verdacht auf eine arrhythmogene Synkope besteht, und zwar insbesondere bei dem Verdacht auf eine tachykarde Herzrhythmusstörung.

Die EPU dient zur Prüfung des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems sowie der Frage der Induzierbarkeit supraventrikulärer oder ventrikulärer Tachyarrhythmien. Die Sensitivität und Spezifität sind hochgradig abhängig vom Untersuchungskollektiv. Die EPU hat z.B. eine hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Induktion einer ventrikulären Tachykardie bei Patienten mit chronisch-ischämischer Herzerkrankung (Olshansky et al. 1999).

Als eindeutig pathologisch gelten:



- Induzierbare anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien
- Supraventrikuläre Tachykardien mit präsynkopaler Symptomatik
- Sinusknotenerholungszeit über 3 Sekunden
- Pacing-induzierter Block im His- Purkinje-System
- HV-Intervall von über 100 ms

Der wichtigste pathologische Befund ist die anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardie (AMVT) und scheint die Synkopenursache bei 15-36% der in Studien untersuchten Patienten zu sein (Denes et Ezri 1985, DiMarco 1987, Gulamhusein et al. 1982, Manolis et al. 1990). Die Sensitivität bei bradykarden Herzrhythmusstörungen liegt bei unter 50% und ist somit begrenzt.

Nach den Europäischen Leitlinien ist eine EPU indiziert, sofern durch die Basisdiagnostik der hochgradige Verdacht auf eine arrhythmogene Synkope besteht, also bei Patienten mit Auffälligkeiten im Ruhe-EKG, beim Vorhandensein einer OHK, bei Synkopen, die mit Palpitationen assoziiert sind, und wenn die Familienanamnese auf einen plötzlichen Tod hindeutet.

Bei Patienten mit kardialer Erkrankung und eingeschränkter LV-Funktion, insbesondere nach Infarkt, ist bei fehlender Dokumentation einer Arrhythmie, eine EPU im Hinblick auf eine möglicherweise indizierte ICD-Implantation sinnvoll (Seipel 2004). Bei Patienten mit KHK und eingeschränkter LV-Funktion (EF <30%) besteht die Indikation zur Primärprophylaxe mittels ICD bereits ohne Auftreten von Synkopen.

### 2.4 Patientengut, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Zwischen Januar 1989 und Dezember 1998 wurde bei 670 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Synkope eine invasive Abklärung mittels EPU durchgeführt, nachdem eine Ursache bei der nicht-invasiven Diagnostik nicht eruierbar war. Bei 643 dieser Patienten war eine vollständige Nachbeobachtung möglich. Die Daten von den 643 Patienten, die aufgrund mindestens einer Synkope unklarer Genese untersucht und behandelt worden waren, wurden retrospektiv regelmäßig erfasst und ausgewertet.

Es erfolgte bei allen Patienten eine Nachbeobachtung bezüglich folgender Endpunkte:

- Mortalität, Plötzlicher Herztod

- Synkopenrezidive
- Ventrikuläre Tachyarrhythmien

Als Synkope wurde eine plötzliche, vorübergehende, kurzdauernde Bewusstseinsstörung mit oder ohne Sturz definiert. Die Patienten waren danach sofort wieder bewusstseinsklar. Bei keinem der Patienten waren Reanimationsmaßnahmen erforderlich.

Eingeschlossen waren Patienten:

- die mindestens eine Synkope unklarer Genese erlitten
- bei denen die konventionellen nichtinvasiven Untersuchungen keinen die Synkope hinreichend erklärenden Befund erbrachten und
- bei denen eine EPU zur weiteren Abklärung durchgeführt wurde

Anamnese, klinische und neurologische Untersuchung, Ruhe-EKG, LZ-EKG, Schellong-Test, Karotisdruckmassage und Bestimmung der linksventrikulären Funktion (LV-Funktion) mittels Echokardiographie wurden bei allen Patienten, eine Kipptischuntersuchung bei 67%, eine Koronarangiographie bei 51% der Patienten durchgeführt.

Ausgeschlossen waren Patienten mit:

- dokumentierten Brady- und Tachyarrhythmien (auch Bi- und Trifaszikulärer Block)
- Synkopen neurologischer Ursache
- Synkopen aufgrund einer Aortenstenose

Es erfolgte die Gliederung des Patientengutes in Untergruppen und somit der Vergleich der Endpunkte zwischen:

- Patienten mit und ohne organische Herzkrankheit (Gruppe A und B) und
- Patienten mit positiver und negativer EPU

## 2.5 Untersuchungsmethoden

### 2.5.1 Langzeit-EKG

Das Vorkommen spontaner Arrhythmien wurde durch ein 24-Stunden-Langzeit-EKG erfasst. Ventrikuläre Arrhythmien wurden quantitativ klassifiziert als: <30 ventrikuläre Extrasystolen

pro Stunde, >30 ventrikuläre Extrasystolen pro Stunde, das Vorhandensein oder Fehlen von Couplets oder Salven (3 oder mehr konsekutive QRS- Komplexe).

### 2.5.2 Die elektrophysiologische Untersuchung

Nach dem Aufklärungsgespräch und der Einwilligung des Patienten wurde die EPU durchgeführt. Alle Antiarrhythmika wurden mindestens 4 bis 5 Halbwertszeiten vorher abgesetzt, um eine Beeinträchtigung des Stimulationsergebnisses auszuschließen.

Der Untersuchungsgang bestand aus folgenden Schritten:

1. Einführung der Katheter mit Anschluss der Registrier- und Stimulationseinheit
2. Ableitung der endokardialen Potentiale bei Spontanrhythmus
3. Prüfung der atrialen und ventrikulären Reizschwelle
4. Durchführung der Vorhofstimulation
5. Durchführung der Ventrikelstimulation

Drei vierpolige Elektrokatheter wurden in Seldinger-Technik über die V. femoralis eingeführt und an verschiedenen Stellen des Herzens positioniert (rechter Vorhof, His-Bündel und Spitze des rechten Ventrikels). Diese Ableitungen erfolgen simultan mit Oberflächen-EKG-Elektroden. Erfasst wurden Vorhofpotentiale (A), das His-Signal (H) und das Ventrikelpotential (V).

Folgende elektrophysiologische Parameter wurden bestimmt: AH-Intervall, HV-Zeit, korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) und Wenckebach-Punkt (WP). Eine verlängerte korrigierte Sinusknotenerholungszeit ist ein Hinweis für eine Sinusknotendysfunktion, eine verlängerte AH- und HV-Zeit sowie eine niedrigere Wenckebach-Frequenz sprechen für atrioventrikuläre Erregungsleitungsstörungen.

Unter Vorhofstimulation mit steigender Frequenz verlängert sich die AH-Zeit und somit die Überleitungszeit des AV-Knotens von Schlag zu Schlag. Bei weiterer Frequenzsteigerung kommt es normalerweise zu einer 2:1, 3:1 Blockierung (Wenckebach-Blockierung) der AV-Überleitung. Die Grenzfrequenz, bei der eine Wenckebach-Blockierung im AV-Knoten auftritt ist der Wenckebach-Punkt (WP). AH-Zeit und WP können sowohl absolut als auch relativ zum Ausgangswert unter Frequenzsteigerung individuell sehr unterschiedlich verlängert werden, so dass Normwerte mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Normwerte:

- AH-Intervall: <160 ms
- HV-Zeit: <70ms
- KSKEZ: 550-600ms
- WP: >100/min

Die programmierte rechtsventrikuläre Stimulation erfolgte mit vorzeitigen Einzel- und Doppelstimuli während des Sinusrhythmus und während eines stimulierten Kammergrundrhythmus mit Stimulationszyklen von 600, 500 und 400 ms. Stimulationsort war die Spitze des rechten Ventrikels. Falls keine anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmie ausgelöst werden konnte, wurde mit einem Dreifach-Extrastimulus bei einer Basiszykluslänge von 600 ms stimuliert.

### 2.5.2.1 Kriterien einer pathologischen EPU

Als diagnostische Elektrophysiologiekriterien wurden folgende Parameter vor Studienbeginn festgelegt:

Eine bradykarde Ursache der Synkope wurde angenommen, wenn:

1. Das HV-Intervall  $\geq 70$ ms war.
2. Die korrigierte Sinusknotenerholungszeit  $\geq 600$ ms war.
3. Die Wenckebach-Frequenz  $\leq 100$ /min war.
4. Ein infrahisärer oder AV-Block II° Typ Mobitz bei inkrementaler Vorhofstimulation induziert wurde.

Eine tachykarde Ursache der Synkope wurde angenommen, wenn:

1. eine symptomatische supraventrikuläre Tachykardie (SVT) induziert wurde.  
Induzierte SVT oder induziertes Vorhofflimmern wurden nur dann als wegweisendes Ergebnis angesehen, wenn die Patienten Symptome wie Hypotension, Schwindel, sogar eine Präsynkope oder Synkope dabei zeigten.
2. eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie (AVT) induziert wurde. Eine AVT ist eine Kammertachykardie, die länger als 30sec anhält oder aktiv medikamentös oder elektrisch kardiovertiert wird.

Als Borderline-Arrhythmien wurden folgende Arrhythmien definiert:

- Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie (NAVT): eine Kammertachykardie von mehr als 6 Schlägen, die innerhalb von 30sec spontan terminiert.
- Induziertes Kammerflimmern (KF): Kammerflimmern, das durch Defibrillation terminiert wird.
- Asymptomatische supraventrikuläre Tachykardien.

Diese Borderline-Arrhythmien wurden nicht als Synkopenursache betrachtet.

Ebenfalls wurden Spätpotentiale<sup>3</sup> zur Synkopenabklärung ermittelt:

Mit dem hochauflösenden signalgemittelten EKG („signal averaged ECG“, SAECG) werden ventrikuläre Spätpotentiale ermittelt. Es handelt sich um breite, fraktionierte Signale, die durch eine langsame Leitung, meist in Grenzgewebe zu Myokardnarbe entstehen. Sie sind bei Patienten mit ischämischen VT in bis zu 70-90% nachweisbar.

### 2.6 Therapie

Patienten mit einem positiven EPU-Ergebnis erhielten eine entsprechende Therapie. Bei bradykarden Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen erfolgte die Schrittmacherimplantation, bei induzierten ventrikulären Tachykardien die Therapie mit Antiarrhythmika oder die Implantation eines ICD, bei induzierten supraventrikulären Tachykardien die medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika oder die Katheterablation.

### 2.7 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung erfolgte mindestens einmal in 12 Monaten oder früher bei Auftreten einer erneuten Synkope oder bei Erreichen eines der Endpunkte und wurde durch eine nochmalige Klinikvorstellung, den Hausarzt oder durch telefonischen Kontakt mit dem Patienten eruiert. Es wurde nach folgenden Endpunkten gefragt: Synkopenrezidiv, anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Tod in dieser Zeit. Der Tod war definiert als plötzlich, nicht-plötzlich-kardial oder nicht-kardial anhand der Aktenlage oder durch genaue Befragung des Hausarztes. Der Tod war plötzlich, wenn er im Rahmen des Schlafes oder innerhalb einer Stunde nach Auftreten der Symptome geschah.

Es wurden alle Daten in die Auswertung mit einbezogen, die bis zu dem jeweiligen Ausscheiden des Patienten aus der Studie retrospektiv erfasst werden konnten. Der Beobachtungszeitraum begann mit der Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus und endete mit der jeweils letzten Befunderhebung.

### **2.8 Score-System, Prädiktoren einer positiven EPU, Prognosefaktoren**

Zur Definition von Parametern, die eine positive EPU prognostizieren können, wurden folgende Parameter bei Patienten mit positiver und negativer EPU verglichen:

- Alter
- Geschlecht
- Multiple Synkopen
- Verletzung während der Synkope
- Bestehen einer OHK
- Anamnestisch Myokardinfarkt
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- PR-Intervall  $\geq 200$  ms
- Schenkelblock im EKG
- $\geq 10$  VES/Stunde
- $\geq 1$  NAVT im LZ-EKG ( $\geq 3$  Schläge/min)

Die für eine positive EPU univariat signifikanten Parameter wurden für die multivariate Analyse in einem logistischen Regressionsmodell integriert. Anhand der in der multivariaten Analyse ermittelten Prädiktoren einer positiven EPU wurde ein Score-System entwickelt. Zur Bewertung dieses Score-Systems wurden Spezifität, Sensitivität sowie positive und negative prädiktive Werte festgelegt.

Die oben genannten Parameter wurden ebenfalls in einem logistischen Regressionsmodell analysiert, um Prädiktoren hinsichtlich des Auftretens von Rezidivsynkopen zu ermitteln.

### 2.9 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden der Chi-Quadrat-Test oder der Student-t-Test für den Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen sowie der Wilcoxon-Test durchgeführt. Alle Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben (MW $\pm$  SA). Als signifikant wurden p-Werte  $<0.05$  für alle Tests gewertet. Zur Schätzung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit wurde die Berechnung nach Kaplan und Meier zugrunde gelegt.

Zur Analyse von Prädiktoren des EPU-Ergebnisses bzw. der Prognose wurde ein logistisches Regressionsmodell entwickelt.

Für die Auswertung wurde das Statistikprogramm SAS©, Version 6.12 (Cary, North Carolina) angewandt.

### 3. ERGEBNISSE

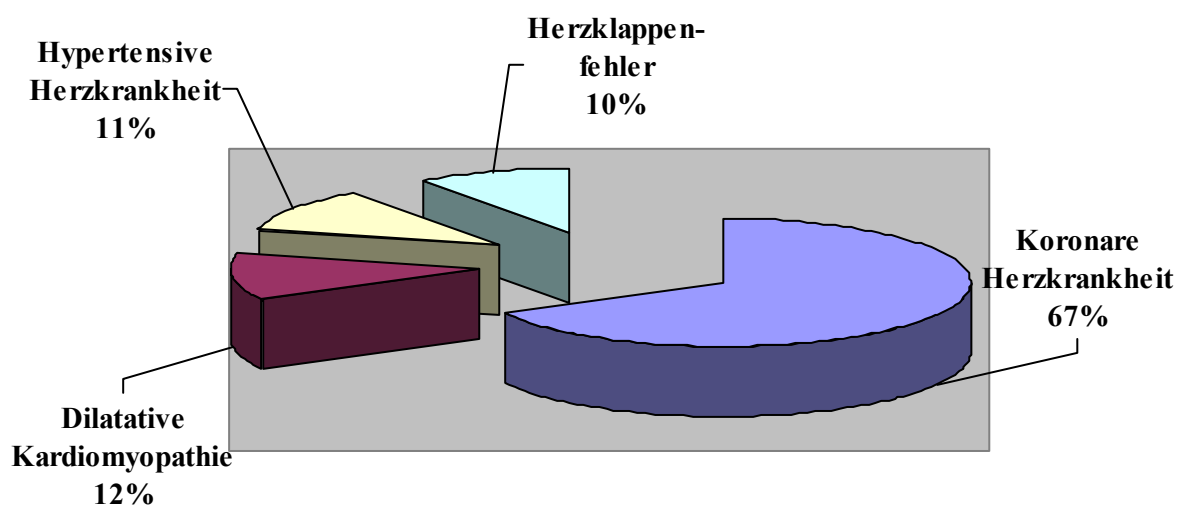
#### 3.1 Charakteristika der 643 konsekutiven Patienten mit Synkope

Die allgemeinen Charakteristika der 643 Patienten mit Synkope sind in der Tabelle 1 aufgelistet:

**Tabelle 1: Demographie der 643 Patienten mit Synkope**

Parameter	Patienten
Alter (Jahre)	58±15
Männliches Geschlecht	62%
Organische Herzkrankheit	290(45%)
LV-EF	56±12%
LV-EF ≤40%	103(38%)

Das Diagramm 1 zeigt die Verteilung der kardialen Erkrankungen bei den 290 Patienten mit OHK. Die koronare Herzerkrankung stellt die häufigste organische Herzkrankung bei Patienten mit Synkope dar.



**Diagramm 1: Verteilung der kardialen Erkrankungen bei Patienten mit OHK**



Mehr als die Hälfte unserer Patienten mit Synkope war männlichen Geschlechtes und etwas weniger als die Hälfte hatte eine OHK. 2/3 der Patienten mit OHK hatten eine KHK.

Tabelle 2 zeigt weitere Parameter der 643 Patienten mit Synkope. 2/3 der Patienten (78%) zeigten im LZ-EKG  $\geq 10$ VES/Stunde. Jeder zweite Patient erlitt mehr als eine Synkope, jeder Vierte zog sich eine Verletzung im Rahmen der Synkope zu, 42% zeigten im LZ-EKG eine NAVT.

**Tabelle 2: Weitere Parameter der 643 Patienten mit Synkope**

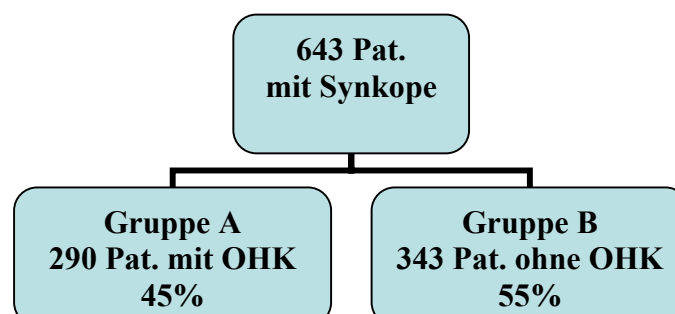
Parameter	Gesamt n=643
Mehrere Synkopen	353 (55%)
Synkope mit Verletzung	173 (27%)
PR $\geq 0,2$ s	28(12%)
NAVT im LZ-EKG	118(42%)
$\geq 10$ VES/Stunde im LZ-EKG	222(78%)
Spätpotentiale	62(13%)
Schenkelblock	93(14%)

#### 3.1.1 Gliederung des Patientengutes in Untergruppen

Das Patientengut wurde in zwei Gruppen (A und B) eingeteilt:

In der **Gruppe A** befanden sich 290 (45%) Patienten mit organischer Herzkrankheit (OHK).

In der **Gruppe B** befanden sich 353 (55%) Patienten ohne organische Herzkrankheit (OHK).



In der Tabelle 3 werden die signifikanten Parameterunterschiede zwischen Patienten mit und ohne OHK dargestellt.

**Tabelle 3: Parameter mit signifikantem Unterschied**

<b>Parameter</b>	<b>Gesamt n=643</b>	<b>Gruppe A mit OHK n=290 (45%)</b>	<b>Gruppe B ohne OHK n=353 (55%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	58+/-15	63+/-10	53+/-16	<0,001
<b>LV-EF</b>	56+/-12%	47+/-13%	64+/-5%	<0,001
<b>Synkope mit Verletzung</b>	173(27%)	114 (39%)	59 (17%)	<0,001
<b>Männliches Geschlecht</b>	395(62%)	206(71%)	189(54%)	0,001

Patienten mit OHK (Gruppe A) waren 10 Jahre älter, häufiger Männer hatten eine niedrigere Ejektionsfraktion und zogen sich häufiger eine Verletzung im Rahmen der Synkope zu als Patienten ohne OHK (Gruppe B).

### 3.2 Ergebnisse der EPU bei Patienten mit Synkope unklarer Genese mit und ohne organischer Herzerkrankung

35% der Patienten hatten eine pathologische EPU.

Ein positiver EPU-Befund fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit OHK als bei Patienten ohne OHK ( $134/290P=46\%$  vs.  $89/353P=25\%$ ,  $p<0,001$ ).

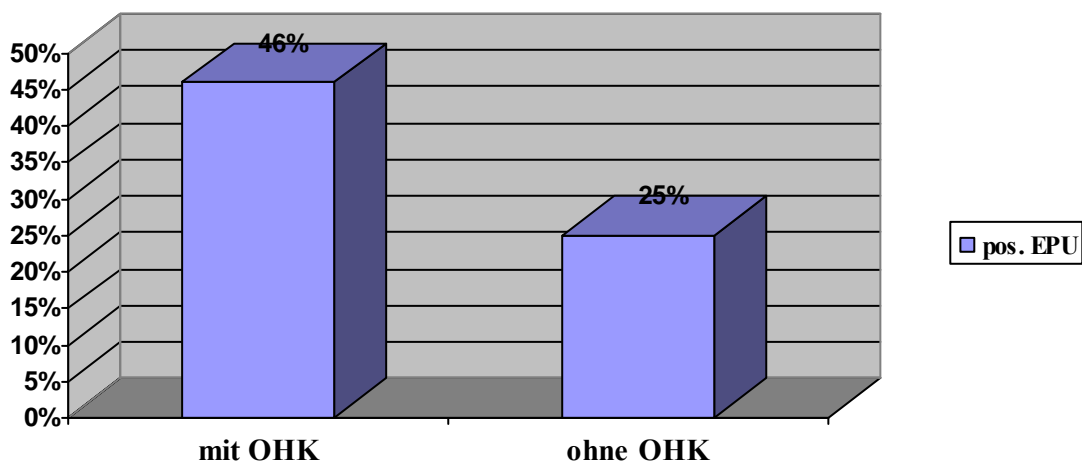


Diagramm 2: Positive EPU bei Patienten mit und ohne OHK

Bei den 643 Patienten wurden folgende pathologische EPU-Ergebnisse gefunden:

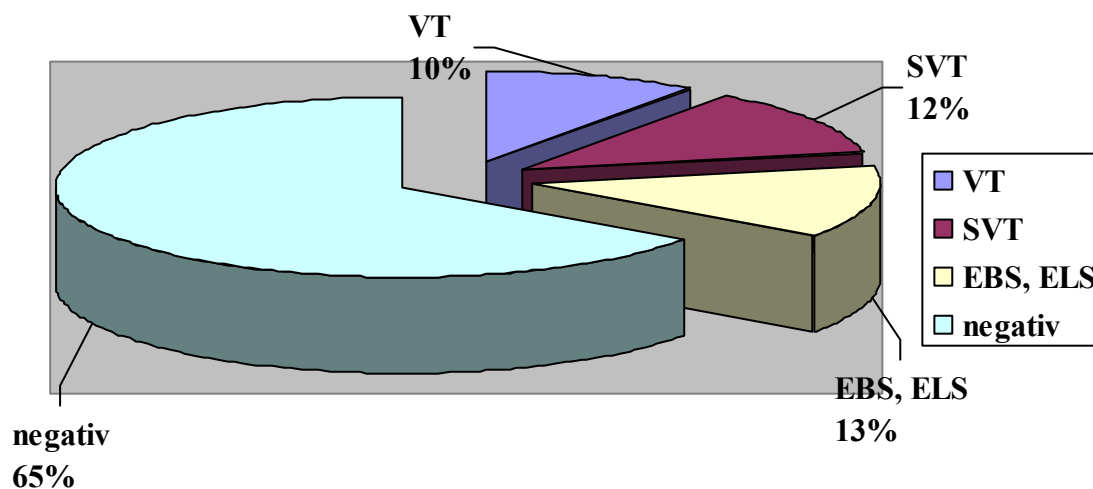


Diagramm 3: EPU-Ergebnisse im Gesamtkollektiv

Die Tabelle 4 zeigt die EPU-Ergebnisse bei den 643 Patienten mit Synkope in der Gruppe A (Patienten mit OHK) und in der Gruppe B (Patienten ohne OHK).

**Tabelle 4: EPU-Ergebnisse bei Patienten mit und ohne OHK**

<b>EPU</b>	<b>Gesamt n=643</b>	<b>Gruppe A Mit OHK n=290 (45%)</b>	<b>Gruppe B Ohne OHK n=353 (55%)</b>	<b>p-value</b>
<b>normal</b>	420 (65%)	156 (54%)	264 (75%)	
<b>Positiv</b>	223 (35%)	134 (46%)	89 (25%)	<0,001
<b>AMVT</b>	67 (10%)	66 (23%)	1 (0.3%)	<0,001
<b>SVT</b>	80 (12%)	25 (9%)	55 (16%)	0,008
<b>VHFli/VHFla</b>	30 (5%)	16 (6%)	14 (4%)	0,353
<b>AVNRT</b>	39 (6%)	6 (2%)	33 (9%)	<0,001
<b>AVRT</b>	18 (3%)	4 (1%)	14 (4%)	0,056
<b>EBS, ELS</b>	84 (13%)	51 (18%)	33 (9%)	0,002
<b>Sinusknoten-Beeinträchtigung</b>	40 (6%)	23 (8%)	17 (5%)	0,104
<b>His-Purkinje- Beeinträchtigung</b>	46(7%)	30(10%)	16(5%)	0,006

Patienten mit OHK (Gruppe A) hatten signifikant häufiger anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien (AMVT). Sie hatten ebenfalls signifikant häufiger Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen (EBS, ELS), nämlich His-Purkinje-Beeinträchtigungen als Patienten ohne OHK (Gruppe B).

Patienten ohne OHK (Gruppe B) hatten dagegen signifikant häufiger AV-Knoten-Reentry Tachykardien (AVNRT) als Patienten mit OHK (Gruppe A).

**3.2.1 Prädiktoren einer positiven EPU, Score System**

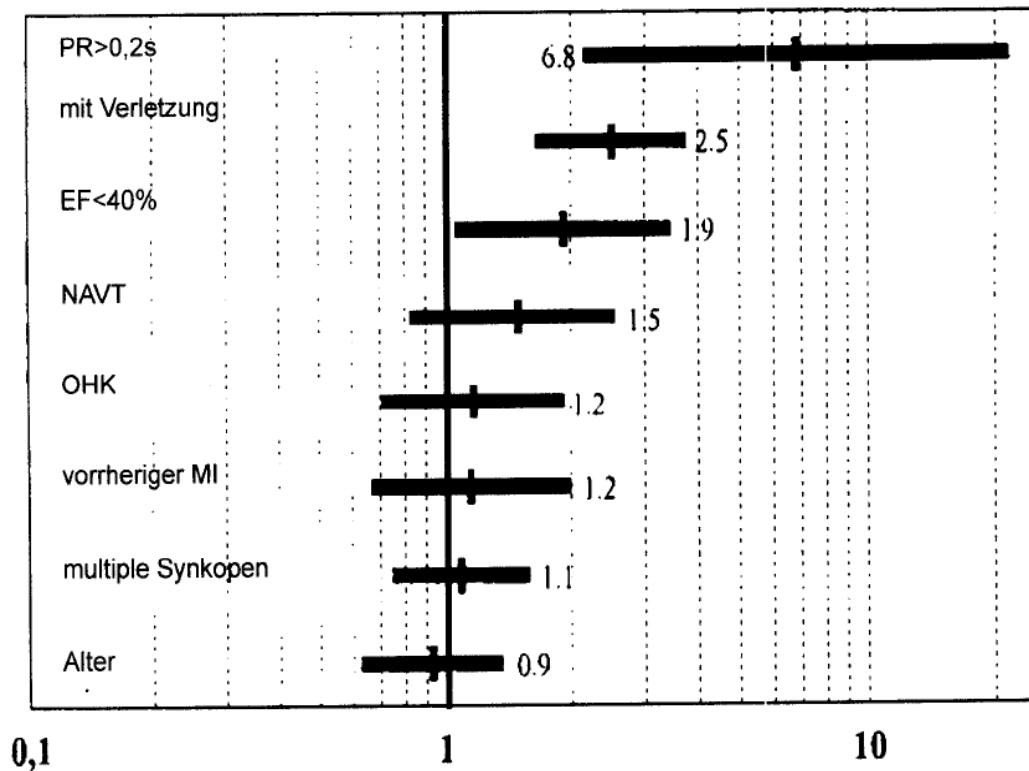
Folgende Parameter wurden zur Klärung der Frage der Vorhersagbarkeit einer positiven EPU in einer univariaten Analyse und in einem logistischen Regressionsmodell untersucht.

**Tabelle 5: Univariante Analyse zur Vorhersagbarkeit eines positiven EPU-Ergebnisses**

	<b>Pos. EPU n=223</b>	<b>Neg EPU n=420</b>	<b>p- Wert</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>CI</b>
<b>Alter &gt;60 Jahre</b>	127 (57%)	191 (45%)	0,006	1,6	1,1-2,2
<b>Männer</b>	142 (64%)	257 (61%)	0,491	1,1	0,8-1,6
<b>Myokardinfarkt</b>	73 (33%)	66 (16%)	<0,001	2,6	1,8-3,8
<b>OHK</b>	134 (60%)	156 (37%)	<0,001	2,5	1,8-3,6
<b>Multiple Synkopen mit Verletzung</b>	129 (58%)	224 (53%)	0,274	1,1	0,9-1,7
<b>LV-EF ≤ 40 %</b>	98 (44%)	75 (18%)	<0,001	3,6	2,5-5,2
<b>PR ≥ 0.2 s</b>	65 (29%)	38 (9%)	<0,001	4,1	2,6-6,4
<b>NAVT</b>	24 (11%)	4 (1%)	<0,001	13,2	4,5-38,6
<b>≥10VES/Stunde</b>	66 (30%)	52 (12%)	<0,001	3,0	2,0-4,5
<b>Spätpotentiale</b>	95 (50%)	127 (28%)	0,001	2,5	1,8-3,6
<b>Schenkelblock</b>	39/135 (29%)	23/156 (15%)	0,003	2,3	1,3-4,2
	41 (18%)	52 (12%)	0,046	1,6	1-2,5

In der univariaten Analyse waren folgende Parameter positive Prädiktoren einer EPU:

Ein Alter >60 Jahre, das Vorhandensein einer organischen Herzkrankheit, ein vorheriger Myokardinfarkt, eine LV-EF ≤ 40%, eine Verletzung im Rahmen der Synkope, ein verlängertes PR-Intervall, das Vorhandensein eines Schenkelblocks im EKG, nicht anhaltende VT von > 10 Schlägen/Stunde und positive Spätpotentiale im LZ-EKG. Geschlecht und multiple Synkopen hatten keinen prädiktiven Wert.



Negative EPU ← → Positive EPU

**Diagramm 4: Logistisches Regressionsmodell: Prädiktoren einer positiven EPU**

Durch den Einsatz des logistischen Regressionsmodells wurden folgende unabhängige Prädiktoren für eine positive EPU identifiziert: eine eingeschränkte LV-Funktion ( $EF \leq 40\%$ ), ein verlängertes PR-Intervall ( $\geq 0,2$  sec) und eine Verletzung während der Synkope.

Diese 3 Parameter wurden in ein Score System mit maximal 3 Punkten integriert:

Für jeden Parameter wurde ein Punkt gegeben. Der maximale Score war 3 Punkte.

- |                                |          |
|--------------------------------|----------|
| • Synkope mit Verletzungsfolge | 1 Punkt  |
| • $EF \leq 40\%$               | 1 Punkt  |
| • PR-Intervall $\geq 200$ ms   | 1 Punkt  |
| • Maximaler Score              | 3 Punkte |

Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte (PPW und NPW) wurden definiert, wenn 1, 2, oder 3 von den 3 Variablen positiv waren.

**Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der positiven und negativen Prognosefaktoren des Score Systems**

Score Punkte	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
1/3	54%	75%	54%	75%
2/3	23%	97%	79%	70%
3/3	7%	100%	100%	67%

#### 3.2.2 Therapie

Die im Anschluss an die EPU eingeleitete Therapie der Patienten der Gruppe A und B ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

ICD erhielten ausschließlich Patienten mit einer organischen Herzerkrankung. Antiarrhythmika, insbesondere b-Blocker erhielten überwiegend ebenfalls Patienten mit einer organischen Herzerkrankung.

**Tabelle 7: Therapie bei Patienten mit positivem EPU-Ergebnis**

	Gruppe A (n=134)	Gruppe B (n=89)
	Mit OHK	Ohne OHK
<b>Defibrillator (ICD)</b>	50 (37%)	0
<b>Schrittmacher (SM)</b>	54 (40%)	35 (39%)
<b>Ablation</b>	11 (8%)	38 (43%)
<b>Antiarrhythmika (Klasse I,III)</b>	30 (22%)	18 (20%)
<b>b-Blocker</b>	62 (46%)	7 (9%)

Tabelle 8: Therapie bei Patienten mit negativem EPU-Ergebnis

	Gruppe A (n=156)	Gruppe B (n=264)
	Mit OHK	Ohne OHK
Defibrillator (ICD)	1 (<1%)	0 (0%)
Schrittmacher (SM)	3 (2%)	2 (1%)
Ablation	0 (0%)	0 (0%)
Antiarrhythmika(Klasse I,III)	8 (5%)	3 (1%)
b-Blocker	78 (50%)	14 (5%)

### 3.3 Endpunkte während der Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungsperiode umfasste im Mittel 31+/-25 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit sind 54 der 643 Patienten (8%) verstorben. Bei den 290 Patienten mit OHK sind 42 (14%) verstorben. Der Tod war bei 16 von diesen Patienten plötzlich.

Bei den 353 Patienten ohne OHK sind 12 (3%) verstorben. Der Tod war bei 2 Patienten plötzlich.

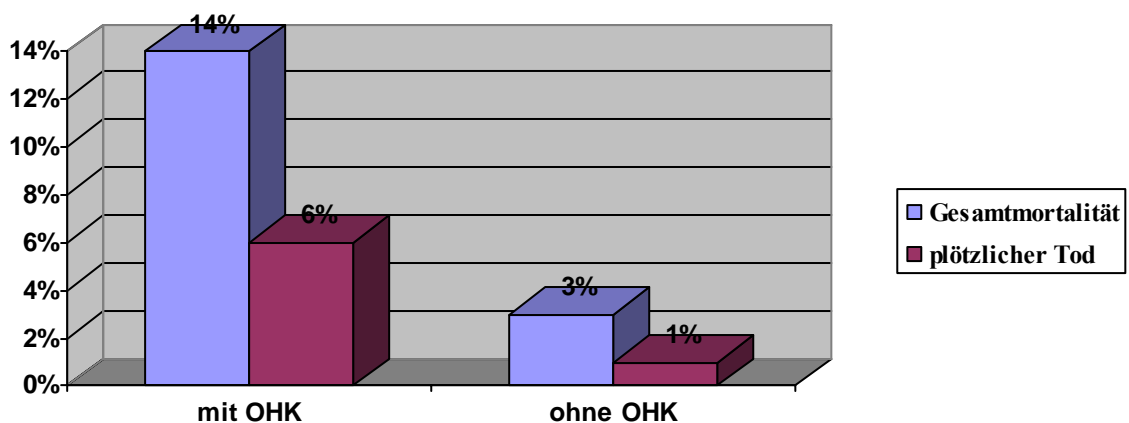


Diagramm 5: Gesamt mortalität und plötzlicher Tod bei Patienten mit und ohne OHK

In der Tabelle 9 werden die Endpunkte bei Patienten mit und ohne OHK registriert. Signifikant höher war die Gesamt mortalität bei Patienten mit OHK ( $p < 0,001$ ). Die



Synkopenrezidivrate war nahezu ähnlich zwischen den beiden Gruppen und Patienten ohne OHK hatten fast nie ventrikuläre Tachykardien (1 von 353 Patienten).

**Tabelle 9: Endpunkte in einer mittleren Beobachtungszeit von 16 Monaten bei Patienten mit OHK (Gruppe A) und 24 Monaten bei Patienten ohne OHK (Gruppe B)**

Endpunkt	Gruppe A Mit OHK n=290	Gruppe B Ohne OHK n=353	p-Wert
Gesamtmortalität	42 (14%)	12 (3%)	<0,001
Plötzlicher Tod	16 (6%)	2 (1%)	<0,001
Synkopenrezidiv	81 (28%)	102 (29%)	0,78
VT	31 (11%)	1 (0,3%)	<0,001

**Tabelle 10: Endpunkte in einer mittleren Beobachtungszeit von 16 Monaten bei Patienten mit OHK (Gruppe A) und 24 Monaten bei Patienten ohne OHK (Gruppe B) in Abhängigkeit vom EPU-Ergebnis**

Endpunkt	Gruppe A Mit OHK n=290			Gruppe B Ohne OHK n=353		
	Pos. EPU n=134	Neg. EPU n=156	p- Wert	Pos. EPU n=89	Neg. EPU n=264	p- Wert
Gesamtmortalität	20(15%)	22(14%)	0,84	1(1%)	11(4%)	0,31
Plötzlicher Tod	5(4%)	11(7%)	0,22	1(1%)	1(0,4%)	0,44
Synkopenrezidiv	20(15%)	61(39%)	<0,001	8(9%)	94(36%)	<0,001
VT	25(19%)	6(4%)	<0,001	0(0%)	1(0,4%)	1,00

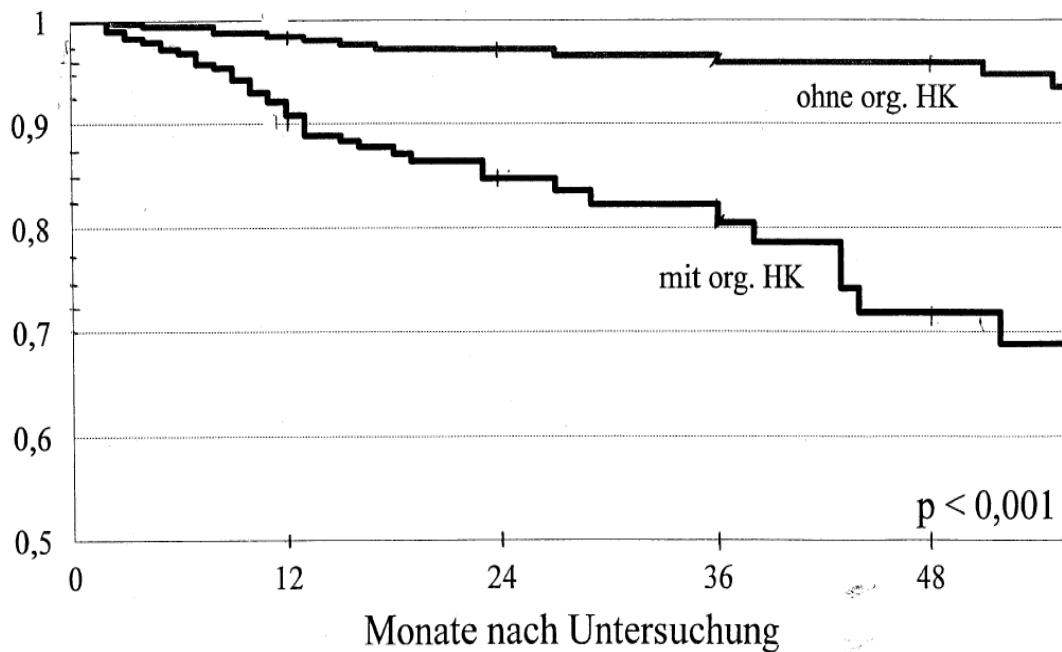
Signifikant höher war die Synkopenrezidivrate bei Patienten mit negativer EPU sowohl für Patienten mit OHK als auch ohne OHK. Ebenfalls signifikant häufiger war das Auftreten von ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit positiver EPU und OHK.

### 3.3.1 Gesamtmortalität

Die Analyse nach Kaplan-Meier zeigt, dass die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer organischen Herzerkrankung niedriger war.

## Mortalität im Zeitverlauf Patienten mit versus ohne org. Herzerkrankung

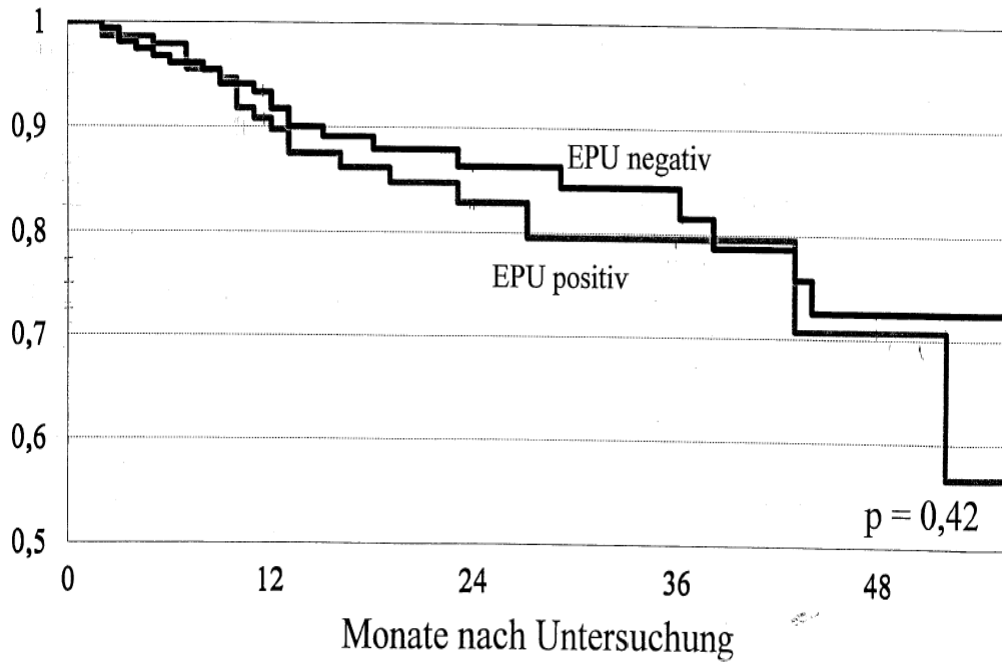
Überlebenswahrscheinlichkeit



Kaplan-Meier-Kurve 1

## Mortalität im Zeitverlauf - Pt mit org. HK EPU positiv versus EPU negativ

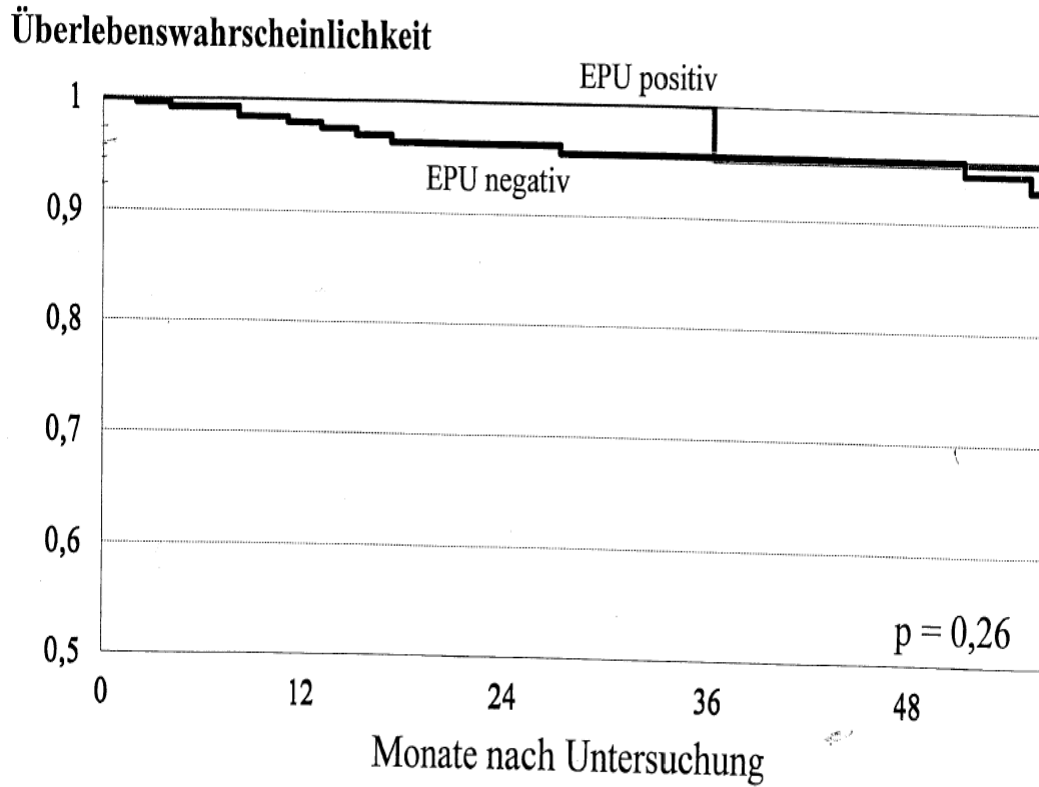
Überlebenswahrscheinlichkeit



### Kaplan-Meier-Kurve 2

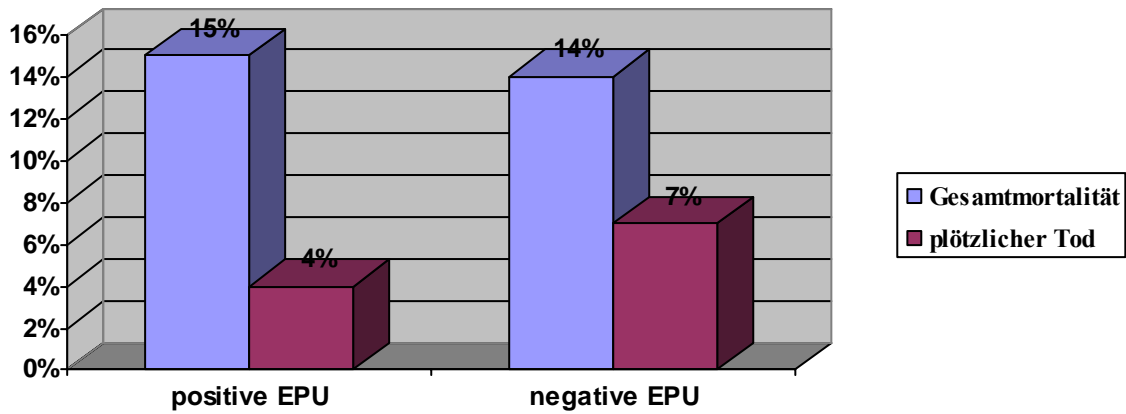
Hinsichtlich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit bestand kein Unterschied bei Patienten mit OHK und positiver EPU versus jenen mit OHK und negativer EPU (Kaplan Meier Kurve 2). Gleiches gilt für Patienten ohne OHK und positiver bzw. negativer EPU (Kaplan Meier Kurve 3).

## Mortalität im Zeitverlauf - Pt ohne org. HK EPU positiv versus EPU negativ



Kaplan-Meier-Kurve 3

### 3.3.1.1 Gesamtmortalität und plötzlicher Tod in Abhängigkeit vom EPU-Ergebnis



**Diagramm 6: Gesamtmortalität und plötzlicher Tod bei Patienten mit OHK in Abhängigkeit vom EPU-Ergebnis (positive EPU 134P, negative EPU 156P)**

Bei Patienten mit positiver EPU verstarb etwa jeder vierte Patient mit OHK plötzlich, wohingegen bei fast gleicher Gesamtmortalität die Hälfte aller Patienten mit OHK und negativer EPU plötzlich verstarb.

### 3.3.1.2 Klinische Unterschiede zwischen Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod

Patienten mit plötzlichem Tod hatten häufiger eine koronare Herzkrankheit als Patienten mit nicht-plötzlichem Tod. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war vergleichbar eingeschränkt bei den Patienten mit plötzlichem und nicht-plötzlichem Tod. Synkopenrezidive hatten vermehrt Patienten, die einen nicht-plötzlichen Tod erlitten.

**Tabelle 11: Charakteristika bei Patienten mit plötzlichem und nicht-plötzlichem Tod**

	<b>Plötzlicher Tod n=18</b>	<b>nicht plötzlicher Tod n=36</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Hypertensive Herzerkrankung</b>	1 (0%)	3 (8%)	0,71
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	13 (72%)	19 (53%)	0,17
<b>Myokardinfarkt</b>	9 (50%)	16 (44%)	0,69
<b>Herzklappenfehler</b>	0 (0%)	0 (0%)	0
<b>Dilatative Kardiomyopathie</b>	2 (11%)	3 (8%)	0,67
<b>LV-Funktion &lt;40%</b>	6 (33%)	12 (33%)	1,0
<b>Synkopenrezidivrate</b>	4 (22%)	12 (33%)	0,39

**3.3.1.3 Therapie bei Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod**

Die Therapie bei den Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

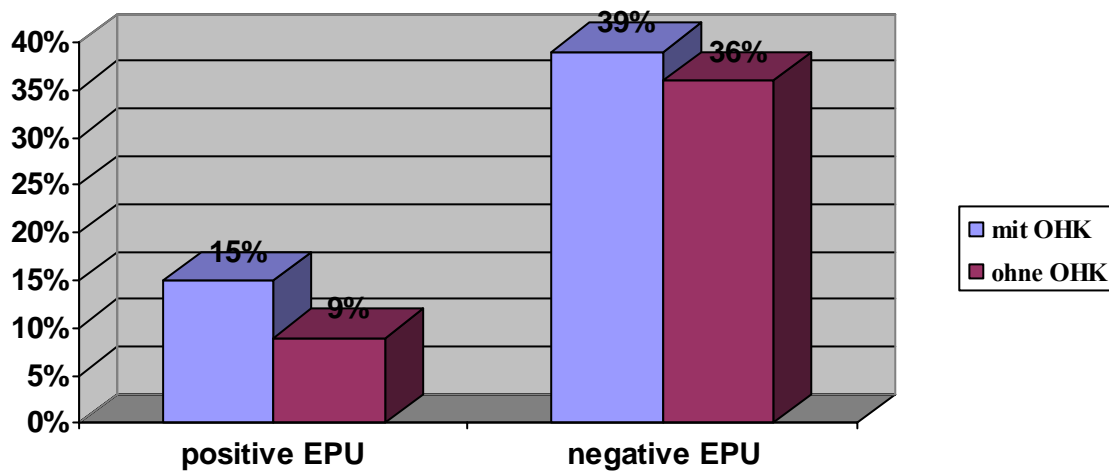
Patienten mit einem Defibrillator (ICD) erlitten weniger häufig einen plötzlichen Tod.

**Tabelle 12: Therapie bei Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod**

<b>Therapie</b>	<b>plötzlicher Tod n=18</b>	<b>%</b>	<b>nicht plötzlicher Tod n=36</b>	<b>%</b>
<b>Metoprolol</b>	3	17	4	11
<b>Amiodaron</b>	2	11	1	3
<b>SM</b>	4	22	8	22
<b>Metoprolol und ICD</b>	0	0	5	14
<b>Amiodaron und SM</b>	1	5,5	2	5,5
<b>Amiodaron und ICD</b>	0	0	1	3
<b>Metoprolol und Ablatio</b>	1	5,5	0	0
<b>keine</b>	7	39	15	42

### 3.3.2 Synkopenrezidivhäufigkeit

Die Synkopenrezidivrate war zwischen Patienten mit und ohne OHK nicht signifikant unterschiedlich (28% für Patienten mit OHK, 29% für Patienten ohne OHK). Sie war aber signifikant höher bei Patienten mit negativer EPU sowohl für Patienten mit OHK als auch für Patienten ohne OHK ( $p < 0,001$ ).



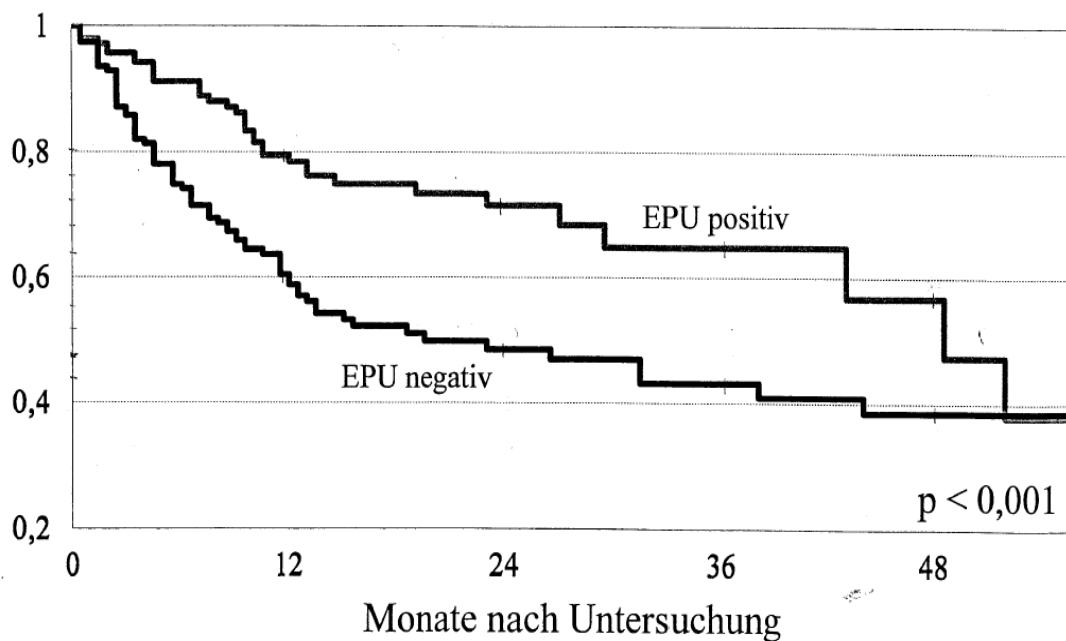
**Diagramm 7: Synkopen in der Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit positivem (223P) und negativem EPU-Ergebnis (420P) bei Patienten mit und ohne OHK**



Das synkopenfreie Überleben bei Patienten mit organischer Herzerkrankung in Abhängigkeit von einer positiven oder negativen EPU ist in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

## Rezidivfreies Überleben - Pt mit org. HK EPU positiv versus EPU negativ

Überlebenswahrscheinlichkeit

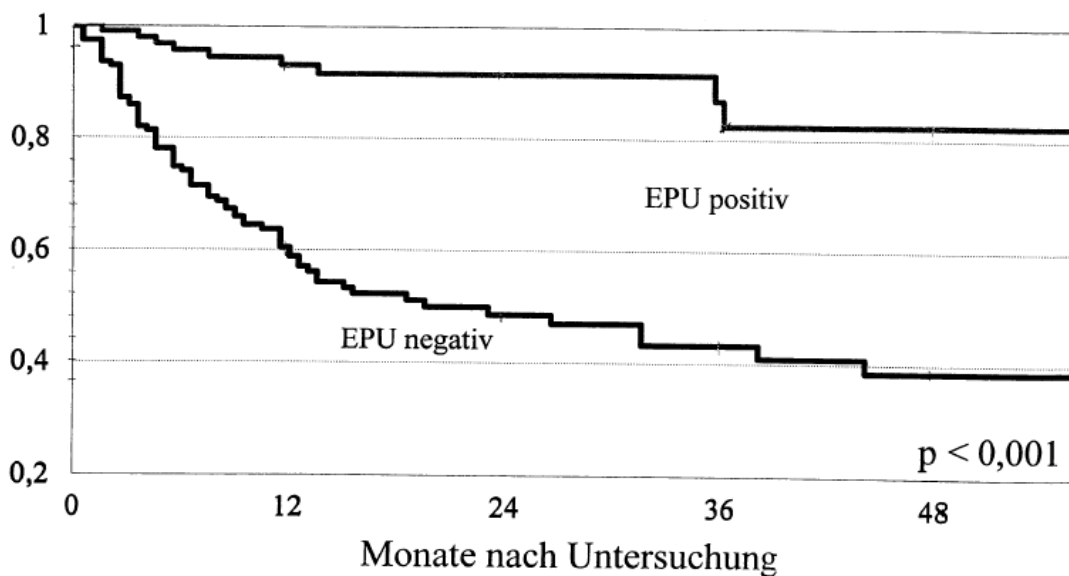


Kaplan-Meier-Kurve 4

Das synkopenfreie Überleben bei Patienten ohne organische Herzerkrankung in Abhängigkeit von einer positiven oder negativen EPU ist in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

## Rezidivfreies Überleben - Pt ohne org. HK EPU positiv versus EPU negativ

Überlebenswahrscheinlichkeit

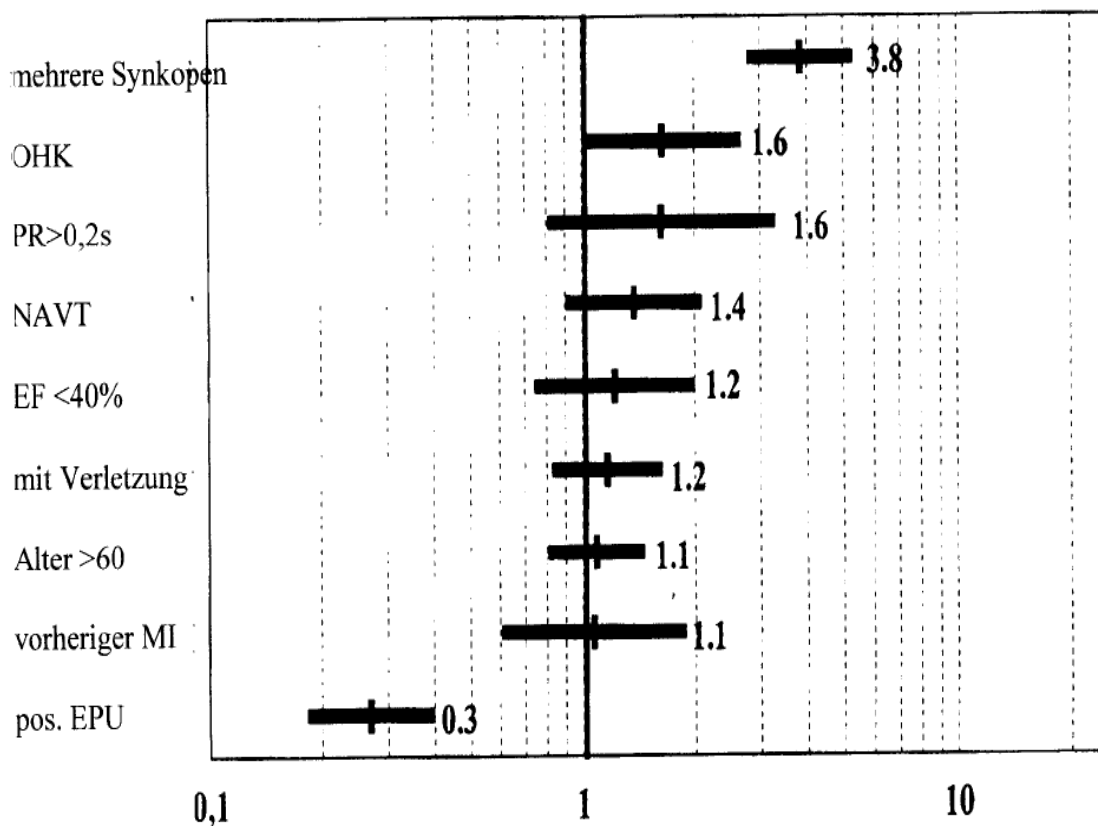


### Kaplan-Meier-Kurve 5

Die kumulative 2-Jahresrate an synkopenfreiem Überleben war signifikant höher bei Patienten mit positiver EPU als bei Patienten mit negativer EPU sowohl bei Patienten mit OHK (71,3% vs. 48,5%,  $p < 0,001$ ) als auch bei Patienten ohne OHK (91,3% vs. 65,2%,  $p < 0,001$ ).

### 3.3.2.1 Prognosefaktoren der Synkopenrezidivrate

Klinische sowie EKG-Parameter und das Ergebnis der EPU wurden in einer multivariaten Analyse in einem logistischen Regressionsmodell untersucht, um Prädiktoren bezüglich der Synkopenrezidivrate zu determinieren.



**Diagramm 8: logistisches Regressionsmodell: Prädiktoren rezidivierender Synkopen**

Ein positives EPU-Ergebnis war ein Prädiktor für das seltenere Auftreten von Synkopen, multiple Synkopen und das Vorhandensein einer OHK dagegen mit einer größeren Synkopenhäufigkeit im Verlauf assoziiert.

### 3.3.3 Ventrikuläre Tachykardie im Follow up

11% (31/290) der Patienten mit OHK, davon 19% (25/134) mit pathologischer und 4% (6/156) mit normaler EPU erlitten eine VT in der Nachbeobachtungsperiode. Patienten mit positiver EPU erlitten signifikant häufiger eine VT als Patienten mit negativer EPU ( $p < 0,001$ ).

Nur 1 Patient ohne OHK ( $1/264 = 0,4\%$ ) erlitt eine VT in der Nachbeobachtungsperiode. Er hatte eine normale EPU.

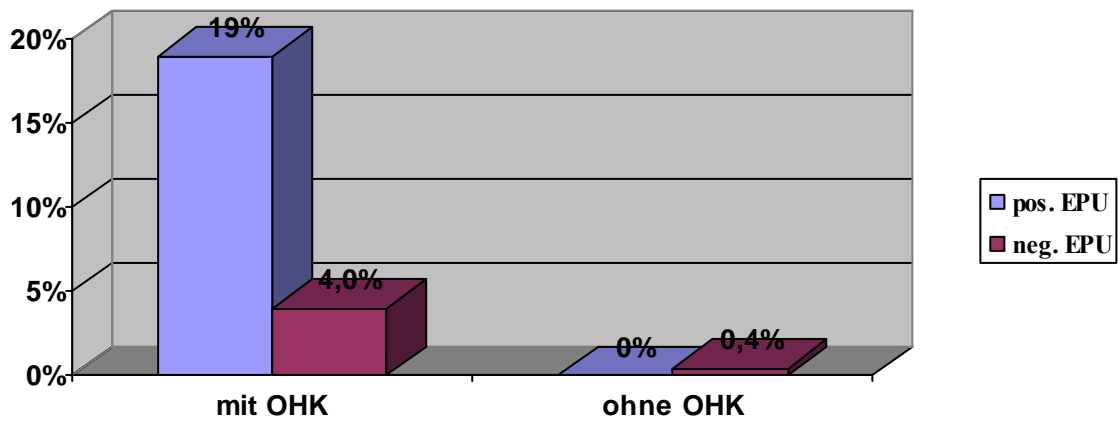


Diagramm 9: Ventrikuläre Tachykardie in der Nachbeobachtungszeit

### 3.3.4 Nachbeobachtung bei Patienten mit induzierter ventrikulärer Tachykardie

In der folgenden Tabelle sind die Endpunkte bei Patienten mit induzierter VT registriert.

**Tabelle 13: Endpunkte während einer mittleren Beobachtungszeit von 16 Monaten bei Patienten mit induzierter VT**

	<b>Gesamt n=67</b>	<b>VT und ICD n=50</b>	<b>VT und AA n=17</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gesamtmortalität</b>	11 (16%)	7 (14%)	4 (24%)	0,45
<b>Plötzlicher Herztod</b>	2 (3%)	0 (0%)	2 (12%)	0,062
<b>Synkopenrezidivrate</b>	11 (16%)	6 (12%)	5 (29%)	0,12
<b>VT</b>	24 (36%)	18 (36%)	6 (35%)	1,0

Bei 67 Patienten unserer Studie wurde eine AMVT induziert. Bis auf einen hatten alle Patienten eine OHK. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag bei  $34 \pm 12\%$ .

50 Patienten ( $50/67=75\%$ ) erhielten einen ICD. Die restlichen 17 Patienten ( $17/67=25\%$ ) bekamen Antiarrhythmika. Sechs dieser Patienten ( $6/17=35\%$ ) hatten ein VT-Rezidiv, so dass sie dann auch mit einem ICD versorgt wurden.

Bei 576 Patienten konnte keine VT induziert werden, von diesen erlitten 7 Patienten (0,01%) eine VT in der Nachbeobachtungszeit. Demzufolge hatten Patienten mit induzierbarer VT deutlich häufiger VT's in der Nachbeobachtungszeit (36% vs. 0,01%,  $p < 0,001$ ).

Patienten mit ICD hatten tendentiell weniger Synkopenrezidive und eine geringere Todesrate als die Patienten mit einer antiarrhythmischen Therapie. Keiner der Patienten mit ICD erlitt einen plötzlichen Tod.

### 4. DISKUSSION

#### 4.1 Studienergebnisse

Das Studiengesamtkollektiv umfasst ein nicht selektioniertes Krankengut von 643 Patienten mit nicht-invasiv unklaren Synkopen, die mittels EPU zur weiteren Abklärung untersucht wurden.

**Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie sind:**

1. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebensrate zwischen Patienten mit positiver und negativer EPU, weder bei Patienten mit und ohne OHK, wobei Patienten mit positiver EPU entsprechend therapiert wurden.

2. Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie hatten eine niedrigere Synkopenrezidivrate als Patienten mit negativer EPU.

3. Bei Patienten mit induzierbarer VT in der EPU traten deutlich häufiger VT's in der Nachbeobachtungsphase auf. Fast alle Patienten hatten eine OHK.

4. Mit Hilfe der elektrophysiologischen Untersuchung konnte bei 35% aller Patienten eine wahrscheinlich arrhythmogene Synkopenursache diagnostiziert werden. Eine positive EPU fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit OHK als bei Patienten ohne OHK (46% vs. 25%).

5. In einer multivariaten Analyse waren die drei einzigen unabhängigen Parameter, die ein positives EPU-Ergebnis vorhersagen können:

- Die Anamnese einer Verletzung während der Synkope
- eine verlängerte PR-Zeit von  $\geq 0,2s$
- eine eingeschränkte LV-Funktion von  $\leq 40\%$

Diese drei Variablen wurden in ein Score System zur Vorhersage einer positiven EPU integriert.

6. In der multivariaten Analyse waren eine positive EPU mit einer günstigen Prognose, jedoch multiple Synkopen/Synkopenrezidive und das Vorhandensein einer OHK mit einer negativen Prognose bezüglich des Auftretens von Rezidiven assoziiert.

### **4.2 Die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) bei Patienten mit unklaren Synkopen**

#### **4.2.1 EPU-Ergebnisse dieser Studie und Vergleich mit anderen Studienergebnissen**

Bei 35% unserer Patienten wurde ein pathologisches EPU-Ergebnis, also eine mögliche arrhythmogene Synkopenursache gefunden.

Neue Synkopenstudien zeigen ein vergleichbares Ergebnis von 44 und 38% (Lu et al. 2003, Garcia-Civera et al. 2003). In älteren Studien schwanken die pathologischen EPU Ergebnisse zwischen 12% und 75% (Akthar et al. 1983, Bachinsky et al. 1992, Denes et Ezri 1985, DiMarco et al. 1981, DiMarco 1987, Doherty et al. 1985, Gulamhusein et al. 1982, Hess et al. 1982, Morady et al. 1984, Olshansky et al. 1985, Teichmann et al. 1985).

Diese differierenden Ergebnisse lassen sich folgendermaßen erklären:

In der Studie von Gulamhusein et al. (mit der niedrigeren Anzahl der positiven EPU, 12%) wurden Patienten ohne OHK eingeschlossen. Es wurde kein aggressives Protokoll angewandt. In den Studien mit der höheren Anzahl der positiven EPU wurden auch nicht-anhaltende VT's sowie Kammerflimmern als pathologische Ergebnisse angesehen. Ein hoher Teil dieser Patienten hatten eine OHK (70% bei Denes, 60% bei DiMarco).

Aufgrund der unterschiedlichen Selektionskriterien des Patientengutes und der unterschiedlichen Interpretation der EPU-Ergebnisse (verschiedene Stimulationsprotokolle und Kriterien einer positiven EPU) ist es schwierig Ergebnisse zwischen den Studien zu vergleichen.

#### **4.2.2 EPU und OHK bei Patienten mit Synkope**

In einer Studienzusammenstellung von Linzer et al. von 625 mittels EPU untersuchten Patienten mit Synkope wurde in knapp 50% der Patienten mit OHK, dagegen nur in 10% der Patienten ohne OHK eine Diagnose gestellt (Linzer et al. 1997).

In der vorliegenden Studie hatte fast jeder zweite Patient mit OHK (46%) und nur jeder vierte Patient ohne OHK (25%) ein positives EPU-Ergebnis ( $p < 0,001$ , Diagramm 2). Das zeigten Benditt et al. und Garcia-Civera et al. (Benditt et al. 2003, Garcia-Civera et al. 2003).

Auch nach Kapoor ist die EPU vorwiegend bei Patienten mit OHK positiv (Kapoor 1991).

Aufgrund der oben genannten Daten kommt „das American College of Physicians“ zu dem Schluss, dass eine EPU, vor allem bei Patienten mit Synkopen mit Vorhandensein einer OHK durchgeführt werden soll (Linzer et al. 1997).

### 4.2.3 EPU-Ergebnisse

Die Induktion von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien ist von dem jeweils verwendeten Stimulationsprotokoll abhängig. Es beinhaltet die Anzahl der Extrastimuli, den Grundrhythmus und den Stimulationsort. In früheren Jahren waren die Protokolle sehr uneinheitlich geführt, so dass ein Vergleich zwischen den einzelnen Studien nur in begrenztem Maße möglich war.

Die häufigsten positiven EPU-Befunde in der vorliegenden Studie ähneln den Ergebnissen der Studienzusammenstellung von Linzer et al. (Linzer et al. 1997). So hatten 23% unserer Patienten mit OHK anhaltende induzierbare VT (AVT), bei Linzer et al. 20%. Auch in den Studien von Teichmann et al. von 1985 und Denes et al. von 1988 wurden AVT bei jeweils 22% und 21% der Patienten induziert. Die Patienten dieser Studien hatten eine OHK in bis zu 70% der Fälle. Die häufigsten EPU-Befunde bei unseren Patienten ohne OHK waren bradykarde Herzrhythmusstörungen mit 9%, bei Linzer et al. von 1997 ähnlich mit 10%. Patienten ohne OHK hatten sehr selten eine induzierte VT (0,3% in unserer Studie, 1% bei Linzer).

Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen (EBS, ELS) wurden bei 15% unserer Patienten mit OHK, dagegen bei 23% der Patienten mit OHK bei Linzer et al. von 1997 gefunden.

#### 4.2.3.1 Ventrikuläre Tachykardien

Da das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien immer das Risiko eines Herz-Kreislauf-Stillstandes beinhaltet, kommt der Anwendung der programmierten Stimulation in diesem Bereich eine große Bedeutung zu. Die Bedeutung induzierter VT hängt vom Bestehen einer OHK (Hoffmann et al. 1998, Tsai et al. 1998), von der Anzahl der für die Induktion notwendigen Extrastimuli und von der Dauer sowie der Morphologie der ausgelösten



Tachykardie ab (Brugada et al. 1984, Morady et al. 1984).

Für die Sensitivität von induzierbaren ventrikulären Tachykardien mittels programmierter Stimulation bei Patienten mit spontanen ventrikulären Tachykardien gibt es in der Literatur verschiedene Angaben. Abhängig von dem Stimulationsprotokoll, dem Patientengut und der Definition der auftretenden Tachyarrhythmien finden sich Prozentzahlen zwischen 70-100%. Livelli et al. fanden eine hohe Spezifität (98%) und eine moderate Sensitivität (65%) (Livelli et al. 1982). Buxton et al. zeigten, dass wenn mehr als 2 Extrastimuli verwendet wurden, eine VT in 72,5% der Patienten mit spontanen anhaltenden VT induziert werden konnte (Buxton et al. 1984).

Hamer et al. zeigten, dass bei Patienten mit Synkopen bei spontanen VT, entsprechende Symptome auftraten, wenn im Katheterlabor VT induziert wurden. Hingegen blieben Patienten, die bei spontanen VT keine Synkopen erlitten, auch bei induzierten VT symptomlos (Gössinger et al. 1990).

Die Induktion von anhaltenden ventrikulären Tachykardien schwankt je nach Selektionskriterien und Aggressivität des Stimulationsprotokolls.

Bei vielen Untersuchern sind induzierte NAVT, Kammerflimmern sowie polymorphe VT eine unspezifische Reaktion auf ein aggressives Stimulationsprotokoll (Brugada et al. 1984, DiCarlo et al. 1985, DiMarco 1987, Doherty 1980, Fujimura et al. 1989, Kapoor 1992, McAnulty 1987, Mahmud et al. 1986, Wellens et al. 1985). In der vorliegenden Studie wurde nur die Induktion einer monomorphen VT mit einer Zykluslänge  $\geq 260$ ms als pathologisches EPU-Ergebnis angesehen, die Induktion einer nicht anhaltenden VT oder von Kammerflimmern nicht. Patienten mit induzierter NAVT oder Kammerflimmern wurden nicht spezifisch behandelt. Keiner dieser Patienten starb am plötzlichen Tod.

Bei Morady et al. war die Prognose bei Patienten mit induzierbaren NAVT ähnlich wie bei Patienten ohne induzierte VT (Morady et al. 1983).

Einige Studien haben ein aggressiveres Stimulationsprotokoll angewandt, unspezifische induzierte Reaktionen als pathologische Ergebnisse angesehen (bei Akthar et al. von 1983 33%, bei Bass et al. von 1988 33%, bei Moazez et al. von 1991 41%, bei Morady et al. von 1983 45%) oder einen höheren Anteil an Patienten mit OHK aufgenommen (bei Akthar et al. von 1983 33%, bei Hess et al. von 1982 34%, bei DiMarco et al. von 1981 36%). In diesen Studien wurde eine VT in 33% (Akthar et al. 1983) bis 45% (Morady et al. 1983) der Patienten mit Synkope unklarer Ätiologie ausgelöst. Die Ergebnisse letzterer Studien sind am ehesten mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. In anderen Studien wurden kleinere

Gruppen von Patienten ohne OHK untersucht und kein aggressives Protokoll durchgeführt. Bei diesen Studien wurde keine VT induziert (Gulamhusein et al. 1982, Link et al. 1997).

### 4.2.3.2 Supraventrikuläre Tachykardien (SVT)

In unserer Studie wurde bei insgesamt 12% der Patienten eine SVT induziert.

Die Induktion einer SVT schwankt in den Synkopenstudien zwischen 4 und 14% und ist damit mit der Rate dieser Studie vergleichbar (Brandenburg et al. 1981, DiMarco et al. 1981, Doherty et al. 1985, Gulamhusein et al. 1982, McAnulty 1987). In einigen Studien wurde keine SVT induziert (Akthar et al. 1983, Hess et al. 1982, Morady et al. 1983).

Bei zwei Untersuchern wurde die Induktion von Vorhofflimmern oder von einer SVT als unspezifische Antwort interpretiert (Akthar et al. 1983, Reiffel et al. 1985).

SVT -auch paroxysmale SVT- und Vorhofflimmern mit schneller Kammerfrequenz können in der Mehrzahl der Patienten mit spontanen SVT, selten bei Patienten ohne spontane Tachykardien durch programmierte elektrische Stimulation ausgelöst werden (DiMarco 1987). Auch bei Denes et al., Doherty et al. und Gössinger et al. hatten Patienten mit dokumentierten, asymptomatischen SVT im LZ-EKG eine induzierte SVT in der EPU mit jeweils 15%, 17% und 19% (Denes et al. 1988, Doherty et al. 1985, Gössinger et al. 1990).

### 4.2.3.3 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen (EBS, ELS)

In unserer Studie wurden bei 13% der Patienten EBS, ELS als mögliche Ursache der Synkopen diagnostiziert, ähnlich wie in den Studien von Bass et al. mit 13%, Doherty et al. mit 11%, Mesquita et al. mit 11% und Sra et al. mit 10% (Bass et al. 1988, Doherty et al. 1985, Mesquita et al. 1998, Sra et al. 1991).

Die klinische Bedeutung der Sinusknotendysfunktion bleibt kontrovers (Fujimura et al. 1989, Narula et al. 1972). Als mögliche Ursache einer Synkope wird eine Sinusknotendysfunktion bei einer Sinusknotenerholungszeit  $>2$  Sekunden oder einer korrigierten Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ)  $> 1$  Sekunde akzeptiert (Dhingra 1983, Gann et al. 1983, Menozzi et al. 1998, Tonkin et Hedde 1984). Patienten mit einer KSKEZ  $\geq 800$ ms weisen unter Umständen acht Mal häufiger eine Synkope auf als Patienten mit einer KSKEZ  $\leq 800$ ms

(Menozzi et al. 1998).

Abnormalitäten der His-Bündel-Erregungsleitung sind zuverlässiger zu identifizieren und zu quantifizieren. Ein HV-Intervall von über 100ms signalisiert ein hohes Risiko zum Entwickeln eines totalen AV-Blocks und stellt daher eine klare Indikation zur Implantation eines permanenten Schrittmachers dar (Fujimura et al. 1989, Scheinman et al. 1982). Ein HV-Intervall zwischen 70-100ms ist mit einem moderat erhöhten Risiko zum Entwickeln einer Bradykardie assoziiert. Hier sollte eine Schrittmacherimplantation erfolgen, wenn keine andere mögliche Synkopenursache gefunden wird (Fujimura et al. 1989).

Bei allen Patienten der vorliegenden Studie mit EBS/ELS in der EPU wurde ein Schrittmacher implantiert.

Unterschiedliche Auswahlkriterien der einzelnen Studien bedingen auch die stark variierenden Angaben über die Häufigkeit einer Sinusknotendysfunktion mit 3,3 und 30% (Denes et al. 1985, Doherty et al. 1985). Für His-Purkinje-Überleitungsstörungen variieren die Angaben zwischen 0 und 32,6% (Doherty et al. 1985, Teichmann et al. 1985).

Bei Brignole et al. hatte die EPU eine eingeschränkte Sensitivität zur Feststellung von AV-Blockierungen (Brignole et al. 2001). In drei neueren Studien von den ISSUE-Investigators (International Study on Syncope of Uncertain Etiology) wurden Loop Rekorder (ILR) bei Patienten mit Synkope implantiert, um den Rhythmus während der Synkope zu dokumentieren, da intermittierende AV-Blockierungen bei negativer EPU nicht ausgeschlossen werden konnten (Krahn et al. 2003).

### 4.2.4 Score-System, Prädiktoren einer positiven EPU

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung handelt es sich um ein aufwendiges, invasives Verfahren, das mit möglichen Komplikationen verbunden ist. Es ist daher hilfreich, diejenigen Patienten mit unklaren Synkopen zu identifizieren, bei denen die EPU zur Diagnosenfindung beitragen kann. So wurde nach einfachen anamnestischen, klinischen und elektrokardiographischen Variablen gesucht, die mit einer positiven EPU korrelieren.

Durch Einsatz eines logistischen Regressionsmodells wurden in der multivariaten Analyse folgende unabhängige Prädiktoren für eine pathologische EPU identifiziert:

- Anamnese einer Verletzung während der Synkope
- verlängertes PR-Intervall von >200ms

- eingeschränkte LV-Funktion von  $\leq 40\%$

Diese drei Variablen wurden in ein Score System zur Vorhersage einer positiven EPU integriert. Bei einem Score von mehr als einem Punkt beträgt die Wahrscheinlichkeit eine arrhythmogene Ursache der Synkope mittels EPU zu identifizieren, 79%. Obwohl das Vorhandensein einer OHK das Risiko einer positiven EPU erhöht, war dieser Parameter, ebenso wie die Parameter: Alter, vorheriger Myokardinfarkt, Schenkelblock, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie ( $>10$  VES/Stunde) und Spätpotentiale im LZ-EKG nur in der univariaten Analyse Prädiktoren einer positiven EPU. Geschlecht und rezidivierende Synkopen hatten keinen prädiktiven Wert.

Die Verletzung während einer Synkope spricht für eine kardiale Synkope, da sie meist durch eine plötzlich aufgetretene Arrhythmie, beispielsweise eine VT, ausgelöst wird, welche sich in der EPU reproduzieren lässt (Menozzi et al. 2002). Aufgrund einer Arrhythmie kommt es zum abrupten Sistieren der Hirndurchblutung mit der Folge einer schlagartigen Bewusstlosigkeit und Tonusverlust der Muskulatur. Bei diesem schlagartigen Ereignis besteht keine Möglichkeit für den Patienten, sich vor einem eventuellen Sturz mit Verletzung zu schützen. Deswegen korreliert in dieser Studie die Anamnese einer Verletzung im Rahmen der Synkope mit einer positiven EPU.

Eine eingeschränkte LV-Funktion findet sich bei einer fortgeschrittenen organischen Herzerkrankung. Diese betrifft zum einen die Pumpkraft des Herzens, zum anderen aber auch die Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsfunktion. Als Konsequenz ergeben sich abnormale elektrophysiologische Eigenschaften des Herzens (erhöhte Vulnerabilität, Narben als Substrate für das Auslösen von ventrikulären Tachykardien, gestörte Leitungszeiten), welche in der EPU nachweisbar sind.

In der EPU messbare Abnormalitäten der His-Bündel-Erregungsleitung können ein erhöhtes Risiko zum Entwickeln eines totalen AV-Blocks signalisieren und können sich im Oberflächen-EKG als verlängertes PR-Intervall manifestieren.

Doherty et al. erkannten das Vorhandensein einer OHK und eines vorherigen Myokardinfarktes als die einzigen positiven Parameter zum Vorhersagen einer positiven EPU (Doherty et al. 1985). Krol et al. untersuchten 29 klinische Variablen bei 104 Patienten mit unklarer Synkope (Krol et al. 1987). Sie fanden, dass eine EF von  $<40\%$  der hilfreichste Prädiktor einer positiven EPU ( $p < 0,00001$ ) war, gefolgt von Schenkelblock, KHK, vorherigem Myokardinfarkt, Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse I, Verletzung während der Synkope und männlichem Geschlecht. Das Auftreten von mehreren Synkopenrezidiven hatte

wie auch in unserer Studie keinen Einfluss auf die Vorhersage einer positiven EPU. Bei der Mehrheit der Patienten mit pathologischen EPU-Ergebnissen handelte es sich um induzierte VT (68% bei Doherty et al. und 40% bei Krol et al.). Dagegen hatten bei Denes et al. 60% der Patienten EBS, ELS als pathologisches EPU-Ergebnis (Denes et al. 1988). Hier wurden die Digitaliseinnahme und das Vorhandensein eines Schenkelblocks als Prädiktoren eines pathologischen EPU-Ergebnisses beobachtet.

Gössinger et al. untersuchten 25 Variablen bei 108 Patienten mit Synkope (Gössinger et al. 1990). Prädiktoren einer positiven EPU waren in der Reihenfolge: asymptomatische SVT ( $\geq 3$  Schläge,  $p < 0,0001$ ), fortgeschrittenes Alter, niedrige HF im LZ-EKG, OHK, Synkopenrezidivrate und männliches Geschlecht.

Das unterschiedliche Patientengut in jeder Studie, unterschiedliche EPU-Protokolle sowie die Tatsache, dass jede der EPU-Abnormalitäten (EBS, ELS, SVT, VT) ihre eigenen, speziellen Prädiktoren hat, erklären, warum sich in den Studien unterschiedliche Prädiktoren für eine positive EPU ergeben.

### 4.3 Mortalität

#### 4.3.1 Gesamtmortalität

Die Prognose von Patienten mit Synkopen unklarer Ätiologie ist mehrfach in den letzten Jahren untersucht worden.

Die Gesamtmortalität in unserer Studie in einer Beobachtungszeit von 20 Monaten lag bei 8% und war signifikant höher bei Patienten mit OHK als bei Patienten ohne OHK (14% vs. 3%).

Der Zusammenhang der Gesamtmortalität mit dem Vorhandensein einer OHK bei Patienten mit Synkope zeigt sich auch in anderen Synkopenstudien. So lag in den Synkopenstudien von Day et al., Linzer et al. und Krahn et al. die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit kardialer Synkope bei ca. 18-33 %, bei Patienten mit nicht kardialer Synkope bei 0-12% und bei 5-10% bei Patienten mit ungeklärter Synkope (Day et al. 1982, Linzer et al. 1997, Krahn et al. 1999). Bei Kapoor et al. hatten Patienten mit kardiovaskulärer Synkope ebenfalls eine signifikant höhere Mortalitätsrate als Patienten mit nicht kardialer ( $p=0,02$ ) und unklarer Synkope ( $p<0,001$ ) (Kapoor et al. 1983).

In der vorhandenen Studie wurden im Bezug auf die Gesamtmortalität keine Unterschiede zwischen Patienten mit positiver und negativer EPU gesehen (9% und 8% entsprechend). Dies trifft sowohl bei Patienten mit OHK (15 vs. 14%) als auch bei Patienten ohne OHK (1% vs. 4%) zu. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit einer negativen EPU in vorherigen Synkopenstudien ein niedrigeres Mortalitätsrisiko. In diesen Studien hatten 50-70% der Patienten eine positive EPU (Denes et Ezri 1985, DiMarco et al. 1981, Doherty et al. 1985, Hess et al. 1982, Olshansky et al. 1985, Teichmann et al. 1985, Sugrue et al. 1987). Hier lag die kardiovaskuläre Mortalität bei 5-41% bei pathologischer EPU und bei 0-14% bei negativer EPU. In diesen Studien hatten über 50% der Patienten eine OHK, in der vorhandenen Studie vergleichbar 45%. In den o.g. Studien waren ventrikuläre Tachykardien bei 35-61% der Patienten als positives EPU-Ergebnis induziert. Als Grund für diesen Unterschied ist anzusehen, dass diese Studien älteren Datums sind, in denen im Gegensatz zu unserer Studie die Möglichkeit einer ICD-Implantation nicht oder nur sehr eingeschränkt bestand.

In unserer Studie erfolgte bei 37% der Patienten mit OHK und positiver EPU die ICD

Implantation. Patienten mit induzierter VT in der EPU, die einen ICD bekamen, zeigten eine geringere Mortalität als Patienten mit induzierter VT, die nur mit Antiarrhythmika behandelt wurden (14% vs. 24%, p-wert: 0,45, Tabelle 13). Das entspricht den Ergebnissen der AVID-Studie (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators). In dieser Studie zeigt sich eine Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit induzierbarer VT mit ICD im Vergleich zu Patienten mit Antiarrhythmika-Therapie (Brodsky et al. 2002).

Die Mortalität wäre wahrscheinlich höher bei Patienten mit induzierter VT, wenn ihre Arrhythmien unbehandelt blieben, in der Mehrheit der Patienten mit VT mit ICD (Andrews et al. 1999). Deswegen wurde die Prognose bei unseren Patienten mit positiver EPU und entsprechender EPU-geführter Therapie, vor allem nach der Behandlung mit einem ICD verbessert.

Zusammenfassend erlitten 1/3 der verstorbenen Patienten einen plötzlichen, 2/3 einen nicht plötzlichen Tod. Obwohl 16 von den 18 (88%) der plötzlich verstorbenen Patienten, (dagegen 69% der nicht plötzlich verstorbenen Patienten) eine organische Herzerkrankung, insbesondere eine KHK hatten, hatte keiner dieser Patienten einen ICD.

33% der Patienten beider Gruppen hatten eine EF von weniger als 40%. Somit hängt die Prognose der Patienten neben der Grunderkrankung, vor allem vom Schweregrad der Herzinsuffizienz ab, also vom Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung. Auch bei Trappe et al. und bei Hohnloser et al. hat sich die LV-Funktion als prognostisch wichtiger Faktor erwiesen (Trappe et al. 1997, Hohnloser et al. 1998). Bei Patienten mit EF<20% stellt die Synkope ein Warnsignal dar, das eine drastisch erhöhte Mortalität markiert (Alboni et al. 2001). So hatten 22% der Patienten mit plötzlichem und 33% der Patienten mit nicht plötzlichem Tod Synkopenrezidive, bevor der Tod (plötzlich oder nicht plötzlich) auftrat. In beiden Gruppen gab es keine Unterschiede bezüglich der Antiarrhythmika- und Schrittmacher-Therapie.

### 4.3.2 Plötzlicher Tod

Der plötzliche Tod ist ein komplexes klinisches Syndrom, welches 1/5 aller Todesfälle in den industrialisierten Ländern darstellt (de Vreede-Swagemakers et al. 1997). In Deutschland versterben jährlich etwa 100.000 Menschen an einem plötzlichen Tod (Trappe et al. 1997), in den USA ca. 200.000 bis 450.000 Menschen an einem plötzlichen Tod (Zheng et al. 2001,

Myerburg et al. 2003).

Die Inzidenz ist 1-2 /1000 Einwohner pro Jahr, was insgesamt 50% der kardiovaskulären Todesfälle ausmacht (Myerburg et al. 2003). Sie ist aufgrund der geringeren Inzidenz der KHK innerhalb Europas eindeutig in den Mittelmeerländern niedriger (Sans et al. 1997). Wellens et al. zeigten, dass Patienten mit kardialer Vorerkrankung eine 10fach höhere Inzidenz an einem plötzlichen Tod haben (Wellens et al. 2003).

Diese Studie zeigt für das kritische Ereignis plötzlicher Tod ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für die Patienten mit OHK. So lag die Rate des plötzlichen Todes während einer Beobachtungszeit von 20 Monaten bei 6% für Patienten mit OHK und bei 1% für Patienten ohne OHK. Beim Vergleich der Charakteristika der Patienten mit plötzlichem und nicht plötzlichem Tod (Tabelle 11) zeigt sich, dass mehr Patienten mit KHK einen plötzlichen Tod erlitten (72% vs. 53%).

Doherty et al. fanden eine ähnliche Rate für den plötzlichen Tod von 6% während einer Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (Doherty et al. 1985). Bei Kapoor et al. erlitten 24% der Patienten mit kardiovaskulärer Synkope in einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten einen plötzlichen Herztod (Kapoor et al. 1983). Insgesamt war die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit kardialer Synkope höher als bei Patienten mit nicht kardialer und unklarer Synkope und signifikant höher bei Patienten mit OHK.

Somit stellt eine kardiale Synkope ein Warnsignal für einen plötzlichen Herztod dar, insbesondere bei Patienten mit einer organischen Herzkrankheit.

Der plötzliche Tod wird in 65 bis 80% der Fälle durch ventrikuläre Tachyarrhythmien, meistens durch Kammerflimmern hervorgerufen. Bradykardien spielen als ursächlicher Faktor eines Herz-Kreislauf-Stillstandes eine eher untergeordnete Rolle und werden bei 5-20% der Patienten beobachtet (Myerburg 2001, Trappe et al. 1992, Welles et al. 2003).

Der Schlüssel zum erfolgreichen Terminieren des Kammerflimmerns ist die Defibrillation innerhalb von 5-6 Minuten (Holmberg et al. 2001, Wellens et al. 2003). Bei Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien sind nicht medikamentöse Behandlungsverfahren, vor allem die Defibrillatortherapie (ICD) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (Trappe et al. 1997). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die jährliche Inzidenz eines plötzlichen Todes bei Defibrillator-Patienten unter 2% liegt (Akthar et al. 1992, Leitch et al. 1991). Bei Trappe et al. lag die Überlebenswahrscheinlichkeit hinsichtlich eines kardialen Todes bei Defibrillator-Patienten mit KHK nach 1 Jahr bei 95%, nach 3 Jahren bei 85% und



nach 6 Jahren bei 72% (Trappe et al. 1997). Die Mortalitätssenkung durch den ICD wird durch die Senkung des arrhythmogen bedingten, also des plötzlichen Herztodes erzielt (AVID-Studie).

In der vorliegenden Studie erlitt kein Patient mit ICD einen plötzlichen Herztod (Tabelle 12). Ein plötzlicher Tod bei gleicher Gesamtmortalität wurde jedoch bei Patienten mit OHK häufiger bei Patienten mit negativer EPU als bei Patienten mit positiver EPU beobachtet (7% vs. 4%, Tabelle 10). Dies ist vor allem auf die ICD-Implantation bei den Patienten mit induzierter VT zurückzuführen. Durch die EPU wurden somit Hochrisikopatienten identifiziert und möglicherweise wäre die Mortalität bei Patienten mit positiver EPU und OHK deutlich höher, wenn kein ICD bei induzierter VT implantiert worden wäre. In den Tabellen 7 und 8 wurde gezeigt, dass 37% der Patienten mit OHK und positiver EPU, dagegen nur 1 von den 156 Patienten mit OHK und negativer EPU einen ICD erhielten.

Zum Zeitpunkt dieser Studie erfolgte die ICD-Implantation nach positivem EPU-Ergebnis. Nach Beginn der Studie fanden jedoch Änderungen an den Empfehlungen zur ICD-Implantation statt, so dass inzwischen nach den Leitlinien für die Implantation von ICD der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung eine mögliche Indikation (2C) für einen ICD bei Patienten mit Synkope und einer  $EF \leq 40\%$  besteht, unabhängig von der Genese und unabhängig von weiteren LZ-EKG-Befunden (Leitlinien 2005).

In der MADIT-II-Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) profitierten Hochrisikopatienten mit KHK und eingeschränkter LV-Funktion ( $EF < 30\%$ ), sogar bei Fehlen einer Synkope als Alarmsignal vom ICD. Sie wiesen eine Mortalitätsreduktion von 31% im Vergleich zu Patienten ohne ICD auf (Moss 2003).

Des Weiteren ist unser VT-Stimulationsprotokoll, das nur eine Stimulationsserie und 3 Extrastimuli in nur einer Zykluslänge beinhaltet, nicht aggressiv, was unter Umständen zu einer niedrigeren Inzidenz von induzierten ventrikulären Tachykardien führen kann. Diese Daten könnten zur Verwendung eines aggressiveren Stimulationsprotokolls (2 Stimulationsserien, 3 Extrastimuli in 3 Zykluslängen) und zur Veranlassung weiterer Abklärung mittels implantierbaren Ereignis-Rekorden (ILR) anregen.

### 4.4 Synkopenrezidivfreiheit

183 der Patienten dieser Studie (28%) erlitten in der Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten Synkopenrezidive. 15% dieser Patienten hatten eine positive EPU (28/183), die restlichen 85% (155/183) der Patienten hatten eine negative EPU. Die Synkopenrezidivrate war ähnlich zwischen Patienten mit und ohne OHK (28% und 29%). Sie war signifikant höher bei Patienten mit negativer EPU als bei Patienten mit positiver EPU sowohl für Patienten mit OHK (mit 39% vs. 15%,  $p < 0,001$ ) als auch für Patienten ohne OHK (mit 36% vs. 9%,  $p < 0,001$ ). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass bei Patienten mit positiver EPU die Ursache der Synkope mit hoher Wahrscheinlichkeit gefunden wurde. Diese konnten somit spezifisch therapiert werden und weitere Synkopen wurden so verhindert.

In der Analyse des synkopenfreien Überlebens nach Kaplan-Meier war die Synkopenrezidivfreiheitsrate mit zunehmender Nachbeobachtungsperiode für die Patienten mit OHK und ohne OHK signifikant höher bei Patienten mit EPU-spezifischer Therapie als bei Patienten mit negativer EPU.

Die meisten Untersucher beobachteten ebenfalls eine niedrigere Synkopenrezidivrate bei Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie als bei Patienten mit negativer EPU (0-32% vs. 8-50%) (DiMarco et al. 1981, Doherty et al. 1985, Gulamhusein et al. 1982, Hess et al. 1982, Kapoor et al. 1987, Manolis et al. 1990, Olshansky et al. 1985, Sugrue et al. 1987, Teichmann et al. 1985).

#### 4.4.1 Prognosefaktoren für Synkopenrezidive

Im logistischen Regressionsmodell dieser Studie war eine positive EPU mit einer günstigen Prognose bezüglich der Synkopenrezidivrate assoziiert, da Patienten mit positiver EPU entsprechend behandelt und somit vor weiteren arrhythmiebedingten Synkopen geschützt waren.

Das Vorhandensein einer OHK sowie multiple Synkopen gingen in der vorliegenden Studie mit einer ungünstigen Prognose bezüglich der Synkopenrezidivrate einher. Das Vorhandensein einer OHK begünstigt das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere von

ventrikulären Tachykardien als mögliche Synkopenursache. Andererseits können Patienten mit Arrhythmiesubstrat versterben, bevor es zu einem Synkopenrezidiv kommen kann. Daher können multiple überlebte Synkopen auf das Fehlen eines solchen Substrates hindeuten. Es würde sich dabei um nicht-kardiale Synkopen handeln, deren Therapie deutlich schwieriger ist, so dass diese Synkopen häufiger rezidivieren können. Bei Alboni et al. war das Vorhandensein einer OHK ebenfalls Prädiktor einer kardialen Synkopenursache (Alboni et al. 2001). Bei Mason et al. war das Vorhandensein einer OHK ein unabhängiger Faktor für die Synkopenrezidivrate (Mason et al. 2003). Krahn et al. fanden, dass Patienten ohne OHK mehr Rezidive hatten, es handelte sich hier nach den Untersuchern am ehesten um neurologische Synkopen (Krahn et al. 2002).

### 4.4.2 Weitere Optionen bei Synkopenrezidiven

Die Synkopenursache ist in ca. 10-18 % kardial.

Synkopen rezidivieren meist in großen Abständen (Task force 2001). Neue Studien konnten bei 22-38% Patienten -mit rezidivierenden Synkopen, welche nicht-invasiv oder invasiv nicht geklärt werden konnten- mit der Hilfe des ILR eine Arrhythmie als Synkopenursache finden (Alboni et al. 2001, Krahn et al. 2002, Krahn et al. 2003: 1. 2. und 3. Teil der ISSUE Studie, Mason et al. 2003, Menozzi et al. 2002, Seidl et al. 1999). Die Synkopenrezidivrate lag bei 17-74%. Bradykardien waren die häufigste Arrhythmieform mit 21-78%.

Krol et al. zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit des negativen Ausfallens einer EPU proportional zu der Anzahl der Synkopenereignisse steigt (Krol et al. 1987). Einige Studien untersuchten Patienten mit Synkopen und negativer EPU (1, 2, 3 Teil der ISSUE Studie, Krahn 2003). Sie konnten eine Synkopenrezidivrate von 17-54% finden, es handelte sich meist um kardiale Synkopen. Die häufigsten Befunde waren auch hier Bradykardien.

Bei Alboni et al. ergab sich eine Diagnose in 52% der Patienten mit Hilfe des ILR und nur in 20% mit Hilfe von Kipptisch, EPU und externem Loop Rekorder ( $p=0.0014$ ) (Alboni et al. 2001). Eine bradykarde Synkopenursache wurde mittels ILR in 40%, mit Kipptisch, EPU und ELR dagegen nur in 3% ( $p=0,005$ ) dokumentiert.

Der ILR stellt eine wichtige Ergänzung der Synkopenabklärung dar, da die EPU aufgrund der o.g. Ergebnisse keine Goldstandarduntersuchung zur Abklärung rezidivierender Synkopen ist.

### 4.5 VT in der Nachbeobachtungsperiode

Patienten mit OHK (KHK, kongestiver Herzinsuffizienz, Herzklappenfehlern, obstruktiver Kardiomyopathie) haben eine höhere Neigung zu Arrhythmien. Entsprechend ist die Induktion von Arrhythmien bei Patienten mit OHK häufiger (Kapoor 1991). Wie in den Synkopenstudien gezeigt werden konnte, tritt die Mehrzahl ventrikulärer Tachykardien im Zusammenhang mit einer OHK auf (Akthar et al. 1983, Bass et al. 1988, DiMarco et al. 1981, Hess et al. 1982, Moazed et al. 1991, Sra et al. 1991).

So wurde in der vorliegenden Studie in der Nachbeobachtungsperiode eine VT bei 11% der Patienten mit OHK, dagegen nur bei 0,3% der Patienten ohne OHK beobachtet (Tabelle 9). Patienten mit OHK und positiver EPU hatten häufiger ein VT-Rezidiv als Patienten mit OHK und negativer EPU (19% vs. 4%,  $p < 0,001$ , Tabelle 10). Diese Beobachtung ist mit Vorsicht zu interpretieren, da Patienten mit positiver EPU zum größten Teil einen ICD erhielten.

Bei Patienten mit ICD besteht eine lückenlose Dokumentationsmöglichkeit, so dass auch asymptotische VT-Rezidive bei der ICD-Abfrage erfasst werden können. Bei Patienten ohne ICD kann eine potentielle VT schwer erfasst werden -und zwar nur im Falle einer im LZ-EKG erfassten VT oder im Falle einer symptomatischen VT.

In vorigen Studien hatten Patienten mit induzierten AMVT, die keine Therapie aufgrund des positiven EPU-Ergebnisses erhielten, ebenfalls eine hohe VT-Rezidivrate (Mason et al. 1978, Buxton et al. 1984). Zu ergänzen ist, dass in dieser Zeit die ICD-Therapie noch nicht etabliert war.

### 4.6. Schlussfolgerung

Eine EPU soll zur Synkopenabklärung vor allem bei Patienten mit OHK durchgeführt werden. Parameter wie die Anamnese einer Verletzung während der Synkope, ein PR-Intervall  $>0,2\text{sec}$  und eine  $\text{EF} < 40\%$  dienen als Prädiktoren einer positiven EPU.

Die EPU-spezifische Therapie, insbesondere die ICD-Implantation verbessert deutlich die Prognose der Patienten mit Synkopen bezüglich des plötzlichen Herztodes und der Synkopenrezidivrate. Die Gesamtmortalität war ebenfalls dank der EPU-spezifischen Therapie ähnlich zwischen Patienten mit und ohne OHK.

Zusammenfassend kann mit Hilfe der EPU bei einem Drittel der Patienten mit nicht-invasiv unklaren Synkopen eine arrhythmogene Synkopenursache gefunden werden. Somit können Hochrisikopatienten für lebensbedrohliche Arrhythmien identifiziert und entsprechend behandelt werden.

Die Anwendung eines aggressiveren Stimulationsprotokolls und des ILR könnte zur Identifizierung von weiteren Hochrisikopatienten mit arrhythmogenen, kardialen Synkopen dienen.

### 5. ZUSAMMENFASSUNG

643 Patienten mit unklaren Synkopen wurden mittels EPU untersucht. Diese zeigte bei 35% der Patienten Erregungsbildungs-, Erregungsleitungs- und tachykarde Herzrhythmusstörungen als Ursache der Synkopen (in 10% VT, 12% SVT und 13% EBS und ELS). Ein positiver EPU-Befund fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit OHK als bei Patienten ohne OHK (46% vs. 25%,  $p < 0,001$ ).

Durch Einsatz eines logistischen Regressionsmodells wurden folgende unabhängige Prädiktoren für eine pathologische EPU identifiziert: die Anamnese einer Verletzung während der Synkope, eine verlängerte PR-Zeit von  $\geq 0,2$ s und eine eingeschränkte LV-Funktion von  $\leq 40\%$ .

Endpunkte der Studie waren: Mortalitätsrate, Synkopenrezidivrate und Auftreten von VT in der Nachbeobachtungszeit (kumulative 2-Jahresrate).

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensrate nach positiver EPU und entsprechender Therapie verglichen mit Patienten mit negativer EPU (15% vs. 14%,  $p = 0,84$  für Patienten mit OHK, 1% vs. 4%,  $p = 0,31$  für Patienten ohne OHK). Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie hatten signifikant weniger Synkopenrezidive als Patienten mit negativer EPU sowohl bei Patienten mit OHK (71,3% vs. 48,5%,  $p < 0,001$ ) als bei Patienten ohne OHK (91,3% vs. 65,2%,  $p < 0,001$ ). VT's traten in der Mehrzahl im Zusammenhang mit einer OHK auf. Patienten mit OHK und positiver EPU erlitten signifikant häufiger ein VT-Rezidiv als Patienten mit OHK negativer EPU (19% vs. 4%,  $p < 0,001$ ).

Es bestand eine ungünstigere Prognose bezüglich der Synkopenrezidivrate bei Patienten mit OHK und multiplen Synkopen, dagegen eine bessere Prognose bei Patienten mit positiver EPU und spezifischer Therapie, vor allem nach der Behandlung mit einem ICD.

Die EPU kann bei einem Drittel der Patienten mit nicht-invasiv unklaren Synkopen eine arrhythmogene Synkopenursache definieren und somit bei Patienten mit OHK und Synkope ein Kollektiv mit besonders hohem Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien identifizieren.

Durch die Anwendung eines aggressiveren Stimulationsprotokolls und des ILR könnten weitere Patienten mit arrhythmogenen kardialen Synkopen identifiziert werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

**Akhtar M, Shenasa M, Denker S, Gilbert J C, Rizwi N (1983)**

Role of Cardiac Electrophysiologic Studies in Patients with Unexplained Recurrent Syncope  
Pace Vol. 6: 192-201  
Am J Cardiol 37: 1921-8

**Alboni P, Brignole M, Menozzi C (2001)**

The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease  
J Am Coll Card 37: 1921-8

**Andrews N, Fogel R, Pelargonio G, Evans J, Prystowsky E (1999)**

Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison with patients known to have sustained ventricular tachycardia.  
J Am Coll Cardiol 34: 2023-2030

**AVID: The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Investigators (1997)**

A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias.  
N Engl J Med 337: 1576-83

**Bachinsky W, Linzer M, Leisa W, Estes M (1992)**

Usefulness of Clinical Characteristics in Predicting the Outcome of Electrophysiologic Studies in Unexplained Syncope.  
Am J Cardiol 69: 1044-1049

**Bass EB, Elson JJ, Fogors RN, Petersen J, Arena VC, Kapoor WN (1988)**

Long-term-prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin.  
Am J Cardiol 62: 1186-1191

**Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP (1996)**

Tilt table testing for assessing syncope. ACC expert consensus document.

J Am Coll Cardiol 28: 263-75

**Benditt DG, Brignole M (2003)**

Syncope: Is a Diagnosis a Diagnosis?

Circulation 41: 791-794

**Bloomfield DM, Sheldon R, Grubb BP, Calkins H, Sutton R (1999)**

Putting it together: A new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders.

Am J Cardiol 84: 33Q-39Q

**Brandenburg RO, Holmes DR, Hartzler GO (1981)**

The electrophysiologic assessment of patients with syncope.

Am J Cardiol 47: 433

**Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Block T PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny R, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W (Task force of Syncope) (2001)**

Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope.

Eur Heart J 22: 1256-1306

**Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A et al. (2000)**

New classification of hemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification.

Analysis of the presyncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerine challenge.

Europace 2: 66-76

**Brodsky M, Mitchell B, Halperin B, Raitt M, Hallstrom A and the AVID Investigators (2002)**

Prognostic value of baselijnne electrophysiology studies in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia: The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial.

Am Heart J 144: 478-84



**Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens HJJ (1984)**

Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required.

Circulation 69: 87-92

**Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Untereker WJ, Waspe LE, Josephson ME (1984)**

Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular arrhythmias.

Circulation 69: 532

**Clark PI, Glasser SO, Spoto E (1980)**

Arrhythmias detected by ambulatory monitoring: lack of correlation with symptoms of dizziness and syncope.

Chest 77: 722-25

**Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L (1982)**

Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness.

Am J Med 73: 15-23

**Denes P, Ezri M (1985)**

The Role of Electrophysiologic Studies in the Management of Patients with Unexplained Syncope.

PACE 8: 424-435

**Denes P, Uretz E, Ezri M, Borbol J (1988)**

Clinical Predictors of Electrophysiologic Findings in Patients with Syncope of Unknown Origin.

Arch Intern Med 48: 1922-1928

**DiCarlo LA, Morady F, Schwartz AB (1985)**

Clinical significance of ventricular fibrillation-flutter induced by ventricular programmed stimulation

Am Heart J 109: 959-63

**DiMarco JP, Garan H, Harhmore JW, Ruskin JN (1981)**

Intracardiac electrophysiologic techniques in recurrent syncope of unknown cause.

Ann Intern Med 95: 542-548

**DiMarco J (1987)**

Electrophysiologic Studies in Patients with unexplained Syncope.

Circulation 75: 140-143

**DiMarco JP, Philbrick JT (1990)**

Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring.

Ann J Med 113: 53-68

**Dhingra R (1983)**

Sinus node dysfunction.

PACE 6: 1062-9

**Doherty JU, Fink ME (1980)**

Boston City Hospital Medical Service annual report: 14

**Doherty J, Rogers-Pembrock D, Grogan W, Falcone R, Buxton A, Marchlinski F, Kienzle M, Almendral J, Josephson M (1985)**

Electrophysiologic Evaluation and Follow-Up Characteristics of Patients with Recurrent Unexplained Syncope and Presyncope.

Am J Cardiol 55: 703-708

**Fenton AM, Hammil SC, Rea RF (2000)**

Vasovagal Syncope.

Ann Intern Med 133: 714-725

**Fujimura O, Yee R, Kline GJ (1989)**

The diagnostic sensitivity of electrophysiological testing in patients with syncope caused by transient bradycardia.

N Engl J Med 321: 1703-7

**Gann D, Tolentino A, Samet P (1979)**

Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia. A long-term follow-up study.

Ann Intern Med 90: 24-9

**Garcia-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S, Sanjuan-Manez R, Perez-Alcala F, Plancia E, Navarro A, Rotella S, LLacer A (2003)**

Selective USE of Diagnostic Tests in Patients With Syncope of Unknown Cause.

J Am Coll Cardiol 41: 787-790

**Gibson TC, Heitzman MR (1984)**

Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope.

Am J Card 53: 1013-17

**Gosselin C, Walker PM (1996)**

Subclavian steal syndrome. Existence clinical features, diagnosis, management.

Seminars in Vasc Surg 9: 93-7

**Gössinger H, Siostrozonek P, Jung M, Gottfried H, Wagner L, Schwarzinger I, Mösslacher H (1990)**

Prediction of Electrophysiological Abnormality in Patients with Otherwise Unexplained Syncope.

J Cardio Electrophysiol 2: 2-8

**Grubb BP, Kosinski D, Boehm K (1997)**

The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during tilt table testing.

PACE 20: 2205-12

**Gulamhusein S, Naccarelli G, Ko P, Prystowsky E, Zipes D, Barnett H, Heger J, Klein G (1982)**

Value and Limitations of Clinical Electrophysiologic Study in Assesment of Patients with Unexplained Syncope.

Am J Med 73: 700-705

**Hess DS, Morady F, Scheinmann MM (1982)**

Electrophysiologic testing in the evaluation of patients with syncope of undetermined origin.

Am J Cardiol 50: 1309-15

**Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J (1991)**

Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope.

J Neurol 238: 39-43

**Hoffmann E, Reithmann C, Neuser H, Nimmermann P, Remp T, Steibeck G (1998)**

Repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardie (Typ Gallavardin): Klinische und elektrophysiologische Charakteristika von 20 Patienten.

Z Kardiologie 87: 353-363

**Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J (2001)**

For the Swedish Cardiac Arrest Registry: Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden.

Eur Heart J 22: 511-9

**Hügler T, Städler C, Cerny A (2004)**

70-jähriger Patient mit konvulsiver Synkope.

Med Klinik 99: 626-29

**Jacob G, Costa F, Shannon JR (2000)**

The neuropathic postural tachycardia syndrome.

N Engl J Med 343: 1008-14

**Kapoor W, Karpf M, Peterson J, Levey G (1983)**

A Prospective Evaluation and Follow-Up of Patients with Syncope.

N Engl J Med 309: 197-207

**Kapoor W, Peterson J, Weand H, Karpf M (1987)**

Diagnostic and Prognostic Implications of Recurrences in Patients with Syncope.

Am J Med 83: 700-708

**Kapoor W (1990)**

Evaluation and outcome of patients with syncope.

Medicine 69: 169-75

**Kapoor Wishwa (1991)**

Diagnostic Evaluation of Syncope.

Am J Med 90: 91-106.

**Kapoor W (1992)**

Evaluation and Management of the Patient with Syncope.

JAMA 268: 2553-2560

**Kapoor W (1997)**

Diagnostic Synkope; Part 2: Unexplained Synkope.

Ann Int Med 127: 76-86

**Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C (1999)**

Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncopes. Reveals Investigators.

Circulation 26: 406-10

**Krahn AD, Klein GJ, Fitzpatrick A, Seidl K, Zaidi A, Skanes A, Yee R (2002)**

The role of empiric pacing in unexplained syncope: Predicting the outcome of patients undergoing prolonged monitoring.

PACE 25: 37-41

**Krahn A, Klein G, Allan C, Skanes MD, Yee R (2003)**

Use of the Implantable Loop Recorder in Evaluation of Patients with Unexplained Syncope.

J Cardiovasc Electrophysiol 14: 70-8

**Krol BR, Morady F, Flaker GCl, DiCarlo LA, Baerman JM, Hewett J, Buittleir M (1987)**

Electrophysiologic Testing in Patients with Unexplained Syncope: Clinical and Noninvasive Predictors of Outcome.

Am Coll Cardiol 10: 358-63

**Leitlinien/ Kommentare/ Positionspapiere (2005)**

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

Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J, Hartung W

Z Kardiol 94: 592-612

**Lempert T, Bauer M, Schmidt D (1994)**

Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia.

Ann Neurol 36: 233-7

**Leitch JW, Gillis AM, Wyse G, Yee R, Klein GJ, Guiradon G, Sheldon RS, Duff HJ, Kieser YM, Mitchell RB (1991)**

Reduction in defibrillation shocks with an implantable device combining anti-tachycardia pacing and shock therapy.

J Am Coll Cardiol 18: 145-51

**Link M, Costeas X, Griffith J, Colburn C, Estes M, Wang P (1997)**

High Incidence of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with Syncope of Unknown Etiology and Inducible Ventricular Arrhythmias.

JACC 29: 370-375

**Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW (1990)**

Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope.

Am J Cardiol 66: 214-19

**Linzer M, Jang EH, Estes M, Wang P, Vorperian V R., Kapoor WN (1997)**

Part 2: Unexplained Syncope.

Ann Intern Med 127: 76-86

**Lipsitz LA, Storch HA, Minaker KL, Rowe JW (1985)**

Intra-individual variability in postural blood pressure in the elderly.

Clin Sci 69: 337-341

**Lively** FD, Bigger JT, Reiffel JA, Gang ES, Patton JN, Noethling PM, Rolnitzky LM, Gliklich JI (1982)

Response to programmed ventricular stimulation: sensitivity, specificity and relation to heart disease.

Am J Cardiol 50: 452-8

**Lu** J, Lu Z, Voss F, Schoels W (2003)

Results of invasive electrophysiologic evaluation in 268 patients with unexplained syncope.

J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 23: 278-9

**Mahmud** R, Denker S, Lehmann MH, Tchou P, Dongas J, Akthar M (1986)

Incidence and clinical significance of ventricular fibrillation induced with single and double ventricular extrastimuli.

Am J Cardiol 58: 75-9

**Manolis** A, Linzer M, Salem D, Estes M (1990)

Syncope: Current Diagnostic Evaluation and Management.

Ann Int Med 112: 850-863

**Martin** GJ, Adams SL, Martin HG et al. (1984)

Prospective evaluation of syncope.

Ann Emerg Med 13: 499-504

**Martin** TP, Hanusa BH, Kapoor WN (1997)

Risk stratification of patients with syncope.

Ann Emerg Med 29: 459-66

**Mason** JW, Anderson KP, Freedman RA (1987)

Techniques and criteria in electrophysiologic study of ventricular tachycardia.

Circulation 75: 25-33

**Mason** P, Wood M, Reese D, Lobban J, Mitchell M, DiMarco J (2003)

Usefulness of Implantable Loop Recorders in Office-Based Practice for Evaluation of Syncope in Patients With and Without Structural Heart Disease.

Am J Cardiol 92: 1127-9

**McAnulty JH (1987)**

Syncope of unknown origin: The role of electrophysiologic studies.

Circulation 75: 144

**Menozi C, Brignole M, Alboni P (1998)**

The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome.

Am J Cardiol 82: 1205-09

**Menozi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G (2002)**

Mechanism of Syncope in Patients with Heart Disease and Negative Electrophysiologic Test.

Circulation 105: 2741-5

**Mesquita A, Caires G, Parreira L, Ferreira J, Adragao P, Morgado F, Bonhorst D, Seabra-Gomes R (1998)**

Role of auxiliary diagnostic tests in the clarification of the etiology of syncope: experience at an arrhythmia center.

Revista Portuguesa De Cardiologia 17: 355-64

**Moazez F, Peter T, Simonson J, Mandel W, Vaughn C (1991)**

Syncope of Unknown Origin: Clinical Noninvasive, and Electrophysiologic Determinants of Arrhythmia Induction and Symptom Recurrence during Long-Term Follow Up.

Am Heart J 121: 81-88

**Morady F, Shen E, Schwartz A, Hess D, Bhandari A, Sung R, Scheinmann M (1983)**

Long-Term Follow-Up of Patients with Recurrent Unexplained Syncope Evaluated by Electrophysiologic Testing.

Am J Cardiol 2: 1053-9

**Morady F, Higgins J, Peters R (1984)**

Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope.

Am J Cardiol 54: 587-91



**Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trail II Investigators (2002)**

Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction.

N Engl J Med 346: 877-83

**Moss AJ (2003)**

MADIT-I and MADIT-II.

J Cardiovasc Electrophysiol 14: 96

**Myerburg RJ (2001)**

Sudden cardiac death: Exploring the limits of our knowledge.

J Cardiovasc Electrophysiol 12: 369-81

**Myerburg R, Velez M, Rosenberg D, Fenster J Castellanos A (2003)**

Automatic External Defibrillators for Prevention of Out-Of-Hospital Sudden Death: Effectiveness of the Automatic External Defibrillator.

J Cardiovasc Electrophysiol 14: 108-121

**Narula OS, Samet P, Javier RP (1972)**

Significance of sinus node recovery time.

Circulation 45: 140-4

**Olshansky B, Mazuz M, Martins J (1985)**

Significance of Inducible Tachycardia in Patients with Syncope of Unknown Origin: Long-Term Follow-Up.

Am Coll Cardiol 5: 216-223

**Olshansky B., Hahn EA., Hartz VL., Prater SP., Mason JW (1999)**

Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study and versus electrophysiologic monitoring (ESVEM) trial.

Am Heart J 137: 878-86

**Panther R, Mahmood S, Gal R (1998)**

Echocardiography in the diagnostic evaluation of syncope.

J Am Soc Echocardiography 11: 294-8

**Reiffel JA, Wang P, Bower R, Bigger JT, Livelli F (1985)**

Eelectrophysiologic testing in patients with recurrent syncope: Are results predicted by prior ambulatory monitoring?

Am Heart J 110: 1146-52

**Rossen R, Kabat H, Anderson JP (1943)**

Acute arrest of cerebral circulation in man.

Arch Neurol Psychiatr 50: 510-28

**Sans S, Kesteloot H, Kromhout D (1997)**

The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.

Eur Heart J 18: 1231-48

**Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ et al. (1982)**

Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing.

Am J Cardiol 50: 1316-22

**Seidl K, Breunung S, Rameken M, Siemon G, Schwacke H, Drögemüller A, Zahn R, Senges J (1999)**

Erste Erfahrungen über den diagnostischen Nutzen eines implantierbaren Langzeit-Ereignisrekorders (Endless-Loop-Rekorder, REVEAL) bei Patienten mit unklaren Synkopen.

Z Kardiologie 89: 43-50

**Seidl K, Rameken M, Breunung S, Senges J, Jung W, Andresen D, van Toor A, Krahn AD, Klein GJ on behalf of the Reveal-Investigators (2000)**

Diagnostic assessment of recurrent unexplained syncope with a new subcutaneously implantable loop recorder.

Europace 2: 256-262

**Seidl K, Drögemüller A, Rameken M, Zahn R, Schneider S, Senges J (2003)**

Usefulness of a non-invasive scoring system in predicting the outcome of electrophysiologic studies in non-invasively unexplained syncope.

Z Kardiol 92: 147-54

**Seidl K, Drögemüller A, Rameken M, Zahn R, Schneider S, Senges J (2003)**

Two year follow-up in 643 patients with non-invasively unexplained syncope and therapy guided by electrophysiologic study.

Z Kardiol 92: 852-61

**Seipel L. (2004)**

Klinische Bedeutung der Langzeit Elektrokardiographie.

Der Internist 9: 1035-41

**Sheldon R, Rose S, Fisher M, Rucker D, Connolly Sj, Titchie D Koshman ML, Frenneaux M (2001)**

Historical criteria for the cause of syncope in patients with structural heart disease.

PACE 24: 354

**Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D (2002)**

Incidence and Prognosis of Syncope.

N Engl J Med 347: 878-885

**Sperzel J, Carlsson J, Erdogan A, Ehrlich W, Schulte B, Pitschner HF, Neuzner J (2000)**

Rezidivierende Synkopen unklarer Genese:

Diagnostik mittels implantierbaren „Loop“-Recorders.

Med Klinik 95: 578-82

**Sra J, Anderson A, Sheikh S, Avitall B, Tchou P, Troup P, Gilbert C, Akhtar M, Jazayeri M (1991)**

Unexplained Synkope Evaluated by Electrophysiologic Studies and Head-up Tilt Testing.

Ann Int Med 114: 1013-1019

**Sugrue DD, Holmes DR, Gersch BJ, Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC (1987)**

Impact of intracardiac electrophysiologic testing on the management of elderly patients with recurrent syncope or near syncope.

J Am Geriatr Soc 35: 1079-83

**Task Force ESC (2001)**

Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope.

Eur Heart J 22: 1256-1306

**Teichman SL, Felder SD, Matos JA, Kim SG, Waspe LE, Fisher JD (1985)**

The value of electrophysiologic studies in syncope of undetermined origin: report of 150 cases.

Am Heart J 110: 469-479

**Theodore W, Porter R, Albert P (1994)**

The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis.

Neurology 44: 1403-7

**Tonkin AM, Heddle WF (1984)**

Electrophysiological testing of sinus node function.

PACE 7: 735-48

**Trappe HJ, Klein H, Lichtlen PR (1992)**

Ursachen des akuten Herz-Kreislauf-Stillstandes.

Der Internist 33: 289-94

**Tsai CF, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Ding YA, Chang MS (1998)**

Idiopathic ventricular fibrillation: Clinical, electrophysiologic characteristics and long-term outcomes.

Int J Cardiol 64: 47-55

**de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WJ, Van Ree JW, Daemen MJAP, Houben LGE, Wellens HJJ (1997)**

Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival.

J Am Coll Cardiol 30: 1500-7

**Weber T (2003)**

Stellenwert der Kipptischuntersuchung in der Synkopenabklärung.

J Kardiol 10: 473-480

**Wellens HJ, Brugada P, Stevenson WG (1985)**

Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the correct stimulation protocol?

Circulation 72: 1-7

**Wellens HJ, Gorgels AP, Munter H (2003)**

Sudden Death in the Community.

J Cardiovasc Electrophysiol 14: 104-7

**Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA (2001)**

Sudden cardiac death in the United States 1989 to 1998.

Circulation 104: 2158-63

**Bücher:**

**Meesmann M (1998)**

Differentialdiagnose Innere Medizin. Synkope, 70-71

In: Classen M, Diehl V, Koch KM, Kochsiek K, Pongratz D, Scriba PC (Hrsg)

Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore

**Siegenthaler W (2000)**

Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Synkopale Zustände, 908-916

18. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York

**Mewis C (2004)**

Kardiologie compact. Der plötzliche Tod, 639

In: Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I (Hrsg)

1. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York

**Hohnloser SH, Credner S, Klingenhöfen T (1998)**

Plötzlicher Herztod: Nicht-invasive Risikostratifikation, 177-186

In: Bach R und Spitzer S (Hrsg)

Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie, Aka, Berlin

**Tonkin AL, Frewin DB (1999)**

Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function, 527-533

In: Mathias CJ., Bannister R, (Hrsg)

Autonomic failure, 4<sup>th</sup> edition. Oxford University Press

**Trappe HJ, Achtelik M und Weismüller P (1997)**

ICD-Therapie 1997: Indikationen–Innovationen.

In: Bach R, Spitzer S (Hrsg)

Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie. Aka, Berlin

**Seipel, Ludger (1987)**

Klinische Elektrophysiologie des Herzens.

Thieme, Stuttgart-New York

**Dissertation:**

Elke Freund (1994)

Prognostische Bedeutung der akuten Therapieüberprüfung bei Patienten mit hochgradigen ventrikulären Tachyarrhythmien.

Med. Dissertation, Universität Heidelberg

## 7. LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Tsingra, Marioro  
Geburtsdatum: 18.01.71  
Geburtsort: Volos, Griechenland  
Familienstand: ledig  
Vater: Vassilios Tsingras  
Mutter: Georgia Tsingra

### SCHULISCHER WERDEGANG

1976-1987 Besuch der griechischen Schule in Volos-Griechenland  
1987-1988 Besuch des griechischen Lyzeum in Mannheim  
30.05.1988 griechisches Apolyterion in Mannheim  
1988-1989 Besuch des Studienkollegs der Universität Heidelberg

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 1989/1990 Beginn des Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
27.03.1992 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
26.08.1993 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
30.03.1995 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1995-1996 Praktisches Jahr in der Universitätsklinik Heidelberg in der III Inneren Medizin, das Wahlfach Pädiatrie und Chirurgie im Ippokration Krankenhaus der Universitätsklinik Athen  
07.05.1996 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
15.10.1998 Approbation

### BERUFLICHER WERDEGANG

01.01.1997-30.04.1997	Ärztin im Praktikum in der Pädiatrie, Universitätskinderklinik Mainz
01.08.1997-30.09.1998	Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Bad Schwalbach
07.06.1999-31.05.2001	Assistenzärztin, Innere Medizin, Stiftungs Krankenhaus Speyer
01.06.2001-30.05.2004	Assistenzärztin, Innere Medizin, Hetzelstift-Krankenhaus in Neustadt an der Weinstrasse
Seit 30.06.2004	Fachärztin für Innere Medizin Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
Seit 01.05.2005	Weiterbildung Kardiologie, I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim



### 8. DANKSAGUNG

Herr **PD Dr. med. Karl-Heinz Seidl** danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Herrn **Dr. med. Thorsten Becker** danke ich besonders für die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die er mir, trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte. Er verhalf mir zum Verständnis vieler Quellen, gab mir wichtige sachliche Hinweise und hat viel zur Vollendung dieser Dissertation beigetragen.

Ebenso danke ich **Schwester Katharina** für Ihre Hilfsbereitschaft zur Beschaffung wichtiger Quellen sowie für Ihre moralische Unterstützung.

Herrn Dr. med. **Andreas Guhr** und Frau **Margit Biegel** danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.