Aus der Abteilung Kardiologie
Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. W. Kienast
der Universitäts-Kinder und Jugendklinik Rostock

Pilotstudie zur Wirkung des Betablockers Atenolol zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern mittels einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Claudia Marguerite Höfele, geb. am 22.06.1978 in Basel
aus Münster

Rostock (2014)

Dekan: Prof. Dr. E.C. Reisinger

urn:nbn:de:gbv:28-diss2015-0126-2

Dekan : Prof. Dr. med. E.C. Reisinger

1. Gutachter : Prof. em. Dr. med. Wolfgang Kienast
ehemaliger Direktor der Abteilung für Kardiologie der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock

2. Gutachter : Prof. Dr. med. Dietmar Bänsch
Universitätsmedizin Rostock, Zentrum Innere Medizin I, Sektion Rhythmologie

3. Gutachter : Prof. Dr. med. Werner Siegmund
Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Pharmakologie, Klinische Pharmakologie

Datum der Einreichung: 12.01.2015

Datum der Verteidigung: 13.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**
1.1 Synkopen im Kindes- und Jugendalter . . . 1
1.2 Die neurokardiogene Synkope und ihre Pathophysiologie . . . 3
1.2.1 Diagnostik der neurokardiogenen Synkope . . . 5
1.2.2 Die Kipptischuntersuchung . . . 7
1.3 Therapieansätze . . . 10
1.3.1 Kreislaufstabilisierende Maßnahmen . . . 10
1.3.2 Medikamentöse Therapie . . . 11
1.3.3 Betablocker . . . 12
1.3.4 Atenolol als kardioselektiver Betablocker . . . 12
1.4 Ziel der Arbeit . . . 13

2 Material und Methoden **14**
2.1 Auswahl der Probanden, Ein- und Ausschlusskriterien . . . 14
2.2 Studienablauf . . . 14
2.3 Die Kipptischuntersuchung . . . 16
2.4 Die Spiroergometrie . . . 18
2.5 Das Langzeit- EKG . . . 19
2.6 Die Fragebögen . . . 20
2.7 Die Medikation . . . 21
2.8 Statistik . . . 21

3 Ergebnisse **23**
3.1 Studienverlauf . . . 23
3.2 Klinische Daten . . . 23
3.3 Anamnese . . . 25
3.3.1 Familienanamnese . . . 25
3.3.2 Eigenanamnese . . . 25
3.4 Medikation . . . 25
3.5 Kipptischuntersuchungen . . . 26
3.5.1 Erste Kipptischeingangsuntersuchung . . . 26
3.5.2 Zweite Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen . . . 29
3.6 Spiroergometrieuntersuchungen . . . 33
3.6.1 Erste Spiroergometrieuntersuchung . . . 33
3.6.2 Zweite Spiroergometrieuntersuchung . . . 33
3.7 Kreislaufstabilisierende Maßnahmen . . . 37
3.7.1 Ausgangswerte . . . 37
3.7.2 Umsetzung bis zur zweiten Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen . . . 37
3.7.3 Umsetzung bis zur zweiten Spiroergometrieuntersuchung nach 12 Wochen . . . 38
3.7.4 Umsetzung bis zur Abschlussbefragung nach 2 Jahren . . . 39
3.8 standardisierte Befragungen . . . 40
3.8.1 Beschwerdesymptomatik bei der Eingangsbefragung . . . 40
3.8.2 Beschwerdesymptomatik im Rahmen der zweiten Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen . . . 41

3.8.3 Beschwerdesymptomatik im Rahmen der zweiten Spiroergometrieuntersuchung nach 12 Wochen . . . 45
3.8.4 Beschwerdesymptomatik bei Studienabschluss . . . 50
3.9 Teilnahme und Compliance . . . 51

4 Diskussion 53
4.1 Pathophysiologie bei Kindern und Jugendlichen . . . 54
4.2 Neurokardiogene Kreislaufdysregulation und das posturale Tachykardiesyndrom (POTS) . . . 55
4.3 Beschwerdebild zu Studienbeginn . . . 56
4.4 Die Kipptischuntersuchung als Eingangs- und Kontrolluntersuchung . 57
4.5 Notwendigkeit einer Therapie bei neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen . . . 62
4.6 Nichtmedikamentöse Therapie und kreislaufstabilisierende Maßnahmen 63
4.6.1 Ernährung und Trinkverhalten . . . 64
4.6.2 Orthostasetraining . . . 65
4.6.3 Körperliche Leistungsfähigkeit und Training . . . 66
4.6.4 Ausdauerleistung und Spiroergometrie . . . 67
4.7 Wann ist eine medikamentöse Therapie notwendig? . . . 69
4.8 Therapie der neurokardiogenen Synkope mit Betablockern . . . 69
4.9 Wahl des Betablockers . . . 72
4.10 Einfluß der Therapie auf Synkopen, Präsynkopen und Wohlbefinden . 73
4.11 Verbesserte orthostatische Belastbarkeit durch Atenolol . . . 75
4.12 Beschwerdeentwicklung im Vergleich . . . 75
4.13 Diskussion der Fehlermöglichkeiten . . . 78
4.14 Ausblick . . . 78

5 Fazit 80

6 Thesen 81

Literatur 83

Abbildungsverzeichnis 97

Tabellenverzeichnis 99

Abkürzungsverzeichnis 101

Anhang

Danksagung

Selbstständigkeitserklärung

1 Einleitung

Neurokardiogene Synkopen und Präsynkopen sind im Kindes- und Jugendalter häufige, meist harmlose Beschwerden, die jedoch oft mit einem großen Leidensdruck verbunden sind. Diese nehmen aufgrund ihrer Häufigkeit und mitunter schwieriger differential- diagnostischer Überlegungen einen hohen Stellenwert in der alltäglichen Arbeit eines Pädiaters ein. Hierbei ist es wichtig, die relativ wenigen Patienten, bei denen die Beschwerden Ausdruck oder Folge einer ernsthaften Erkrankung sind, mit dem dafür notwendigen diagnostischen Aufwand aus dem großen Patientenkollektiv herauszufiltern. Zudem muß, mit möglichst geringem Aufwand von Kosten und Technik, den harmloseren Kreislaufbeschwerden eine Ursache und Therapieansätze zugeordnet werden. Bisher existiert noch kein Goldstandard zur Diagnostik und Therapie hypotoner Kreislaufbeschwerden im Kindes- und Jugendalter. Die bislang erhobenen Daten stammen überwiegend aus Studien an Erwachsenen und lassen sich nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen. Ziel der Untersuchungsreihe an der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock war es, zum einen die möglicherweise vorhandenen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern bei diesem Beschwerdebild aufzuzeigen und zum anderen diagnostische und vor allem therapeutische Möglichkeiten darzulegen und in ihrem Nutzen zu hinterfragen. Bei unserer Untersuchungsreihe wurde der kardioselektive Betablocker Atenolol bei Kindern mit neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen als Therapiemöglichkeit in seiner Wirksamkeit überprüft und mit der Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen kombiniert und verglichen. Nach entsprechenden Ergebnissen bei Studien an Erwachsenen stellte sich die Frage, ob bei Kindern und Jugendlichen die zusätzliche Gabe von Atenolol einen Vorteil gegenüber der alleinigen Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen verschafft (Madrid et al., 2001). Da wir davon ausgingen, das zwischen den Synkopenursachen, ihrer Pathophysiologie und damit auch bei der optimalen Therapie Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern existieren und sich die Daten damit nicht ohne weiteres von Erwachsenen auf Kinder übertragen lassen, führten wir diese methodisch vergleichbare Studie bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen durch.

1.1 Synkopen im Kindes- und Jugendalter

Eine „Synkope“ ist definiert als plötzlicher und kurz dauernder Bewusstseinsverlust, der ohne therapeutische Maßnahmen reversibel ist (Kapoor, 2000), mit einer Dauer von ca. 30 - 60 Sekunden bis maximal 5 Minuten (Dalla Pozza, 2014) und der mit einem Verlust des Muskeltonus einhergeht (Gould et al., 2006). Der Begriff präsynkopal bezeichnet Symptome, die vor der Bewusstlosigkeit einer Synkope auf-

treten, synonym hierzu wird der Begriff Prodromi verwendet. Als Präsynkope wird ein Zustand bezeichnet, der dem Prodromalstadium einer Synkope gleicht, dem jedoch keine Bewusstlosigkeit folgt. (Eur Heart J 2009, Guidelines for the diagnosis and management of syncope). Aufgrund der Ätiologie kann man Synkopen in neurologische, kardiale, psychogene, metabolische sowie neural vermittelte Synkopen einteilen (Dalla Pozza, 2014). 20% aller Menschen erleiden im Laufe ihres Lebens und 15-25% aller Kinder und Jugendlicher erleiden vor dem Erreichen des 18. Lebensjahres eine Synkope (Ruckman, 1987; Brignole et al., 2004). Die Gesamtinzidenz der Krankenhausvorstellungen aufgrund von Synkopen liegt bei 72-126/100.000 (Driscoll et al., 1997). Bei Erwachsenen erfolgen 6% der Vorstellungen im Krankenhaus aufgrund von Synkopen. 30% der Synkopenpatienten zählen zur Gruppe der ungeklärten Synkopen ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung. Bei ihnen liegt in 70% der Fälle eine neurokardiogene Genese zugrunde (Kapoor, 1991). Synkopen und Präsynkopen sind auch im Kindes- und Jugendalter ein bekanntes und weit verbreitetes Krankheitsbild (Samoil et al., 1993). Bei ca. 1% aller Notfallpatienten, die in Kinderkliniken eingewiesen wurden, liegen anamnestisch unklare Synkopen vor. Im Kindes- und Jugendalter gibt es zwei Häufigkeitsgipfel für das Auftreten einer Synkope. Zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 4. Lebensjahr erleiden 1-5% der Kinder eine Reflexsynkope („pallid breath holding spells“). Der zweite Häufigkeitsgipfel liegt im Alter von 9 bis 15 Jahren (Wieling et al., 2004). 47% der weiblichen und 31% der männlichen Jugendlichen erleiden um das 15. Lebensjahr eine Ohnmacht (Ganzeboom et al., 2003; Serletis et al., 2006). Auch bei jüngeren Erwachsenen scheinen mehr als die Hälfte der Synkopen vasovagale Synkopen zu sein (Kapoor, 1991). Bei älteren Patienten sind nur 1 – 5% der Synkopen neurokardiogener Genese (Lipsitz et al., 1985). Neurologische Erkrankungen sind die zweithäufigste Synkopenursache im Kindesalter (Dalla Pozza et al., 2007). Im Kindesalter sind 6% der Synkopen kardial bedingt (Johnsrude, 2000), zu den wichtigsten Ursachen zählen hier Herzrhythmusstörungen, kardiale Tumore, Myokarditiden, pulmonale Hypertonie, Kardiomyopathien und angeborene Herzfehler (Dalla Pozza, 2014). Im Kindesalter sind schwerwiegende, kardiovaskuläre Auslöser einer Synkope selten (Batra & Balaji, 2005), aber umso bedrohlicher und müssen daher in jedem Fall als Ursache ausgeschlossen werden. Falls anamnestisch sogenannte „red flags“ vorhanden sind, sollte eine erweiterte Synkopendiagnostik durchgeführt werden. Hierzu zählen insbesondere das Auftreten vor dem zehnten Lebensjahr, eine situative Gefährdung, das Auftreten während körperlicher Belastung, EKG-Veränderungen, plötzlicher Herztod in der Familie und Zustand nach Thorax-OP (Dittrich et al., 2014). Von der Synkopenursache hängen Morbidität und Mortalität ab, bei jungen Patienten ohne kardinale Fehlbildungen oder Herzrhythmusstörungen ist die Prognose von neurokardiogenen Synkopen, auch wenn diese wiederholt auftreten (Colman et al., 2004),

sehr gut (Soteriades et al., 2002). 20 Monate nach Diagnosestellung sind 70% der ansonsten gesunden pädiatrischen Patienten mit neurokardiogenen Synkopen rezidivfrei (Lewis & Dhala, 1999). Dennoch korreliert die Häufigkeit des Auftretens von Synkopen und Präsynkopen, egal welcher Ursache, direkt mit einer Verminderung der Lebensqualität (Malik et al., 1997) und kann zu relevanten Schulfehlzeiten führen (Dittrich et al., 2014). Weil neurokardiogene Synkopen und Präsynkopen unregelmäßig auftreten, wird die Lebensqualität permanent beeinträchtigt (ESC Guidelines 2009). Auch wenn die neurokardiogene Reflexsynkope scheinbar einen der harmlosesten Gründe für eine Synkope darstellt und diese Form von Kreislaufbeschwerden oft nur ein vorübergehendes und komplikationsarmes Beschwerdebild ist, so besteht doch, gerade bei gehäuft auftretenden Rezidiven, oft ein erheblicher Leidensdruck und das Wohlbefinden des Kindes wird, insbesondere solange die Ursache der Synkopen nicht feststeht und eine sichere Therapie fehlt, deutlich beeinträchtigt. Die Leistungsfähigkeit wird eingeschränkt und das familiäre und schulische Umfeld belastet. Daher ist das Beschwerdebild gerade während der sensiblen Adoleszentenphase unbedingt ernst zu nehmen und sollte so rasch wie möglich nachhaltig gelöst werden, um dem Kind bzw. Jugendlichen ein normales und unbelastetes Leben zu ermöglichen.

1.2 Die neurokardiogene Synkope und ihre Pathophysiologie

Neurokardiogene Synkopen werden oft als Krankheit angesehen, sind jedoch Folge eines neurophysiologischen Reflexes der bei den meisten gesunden Menschen bei Verminderung des Blutvolumens um 30% durch venöses Pooling oder durch eine Hämorrhagie ausgelöst werden kann. Die Synkope kann hierbei als Versuch, die Hämostase aufrechtzuerhalten und größere Blutverluste zu verhindern, verstanden werden (Diehl, 2005). Allein der Lagewechsel vom Liegen in den Stand führt dazu, dass das Blutvolumen in den Beinen bei Erwachsenen um etwa 600ml zu-, das zentrale Blutvolumen um etwa 400 ml abnimmt und der Tonus zentraler Kapazitätsgefäße steigt. Bei der allgemeinen Kreislaufregulation werden reflektorische Vorgänge, die innerhalb von Sekunden über sogenannte Barorezeptoren funktionieren, von mittelfristigen Vorgängen, die in Minuten bis Stunden eine Volumenverschiebung in Richtung intravasales Volumen bewirken und das Renin-Angiotensin System aktivieren und von langfristigen Mechanismen, die die renale Blutvolumen- Regulation betreffen, unterschieden (Laser et al., 2011).

Als Reflexsynkope werden verschiedene Umstände bezeichnet, bei denen kardiovaskuläre Reflexe, die normalerweise der Kreislaufkontrolle dienen, vorübergehend unangemessen auf einen Triggerfaktor reagieren und zu einer Vasodilatation mit

oder ohne Bradykardie und damit zum Blutdruckabfall und zur globalen zerebralen Minderperfusion führen (van Dijk & Sheldon, 2008). Zu den Reflexsynkopen zählen das posturale Tachykardie Syndrom (POTS), neurokardiogene Synkopen, das Carotissinus- Syndrom, das Dysautonomie Syndrom, Affektkrämpfe und seltene Formen von Reflexsynkopen wie die Hustensynkope, die Miktions-/ bzw. Defäkationssynkope, die Haarkämmesynkope (Trigeminus) und die Schlucksynkope (Glossopharyngeus). Bei den neurokardiogenen Synkopen wird je nach überwiegendem Pathomechanismus zwischen vasodepressorischer, cardioinhibitorischer und gemischter Reaktion unterschieden. Symptome treten 3 bis 45 Minuten nach Lagewechsel auf. Betroffen sind vor allem junge, ansonsten gesunde, meist weibliche Patienten. (ECS Guidelines, Eur Heart J 2009).
Neurokardiogene Synkopen machen im Kindesalter und im Adoleszentenalter einen Großteil der Reflexsynkopen aus.
Nach Lagewechsel registrieren kardiale Barorezeptoren und Rezeptoren an den Wänden der großen Gefäße die reduzierte Wandspannung und den Blutdruckabfall. Die afferenten Impulse zum Nucleus tractus solitarius in der Medulla oblongata, fortgeleitet über langsame C- Fasern, nehmen daraufhin deutlich zu (Parry & Kenny, 1999). Die darauffolgende Aktivierung des Sympathikus wirkt positiv inotrop und vasokonstriktiv- es kommt zur Katecholaminfreisetzung. Über den Barorezeptor-Reflex kommt es zudem zur Vagusinhibition. Beim Gesunden erhöht sich daher nach Lagewechsel die Herzfrequenz um circa 10 bpm, der diastolische Blutdruck steigt und der systolische Blutdruck fällt leicht ab. Bei betroffenen Patienten ist dieser physiologische Regulationsmechanismus gestört und die Aktivierung des Sympathikus kompensiert nur vorübergehend die orthostatische Belastung (Dalla Pozza et al., 2007). Bei Ihnen kann es zu einem hyperdynamen Status des linkes Ventrikels kommen. Dabei werden bei vermehrter mechanischer Kontraktilität und vermindertem linksventrikulärem enddiastolischem Füllungsvolumen Mechanorezeptoren in Bereich des linken Ventrikels aktiviert. Über vagale Afferenzen wird dem Hirnstamm die Aktivierung vagaler Neurone vermittelt und ein Abfall des peripheren Katecholaminspiegels bewirkt. Diese überschießende Aktivierung des N. Vagus und Hemmung des N. sympathicus führt zu einer paradoxen Reaktion mit Bradykardie bis hin zur Asystolie und zum Blutdruckabfall (Donner et al., 2012; Sra et al., 1994). Diese Verkettung von Ereignissen wird Bezold- Jarisch Reflex genannt. Es kommt zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und damit zu einer Minderdurchblutung im großen Kreislauf. Hierbei ist die meist nur kurzzeitig eingeschränkte Hirndurchblutung für die entsprechenden zentral- nervösen Symptome verantwortlich. Infolge eines inadäquaten systemarteriellen Blutdrucks mit plötzlicher kritischer Verminderung des zerebralen Blutflusses über 6-8 Sekunden kommt es zur Bewusstlosigkeit (Moya et al., 2009). Ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf 60 mmHg und weniger führt ebenfalls zu

einer Synkope (Stephenson, 1991).
Eine Reflexsynkope kann auch die Reaktion eines überempfindlichen, autonomen Nervensystems auf unterschiedliche Auslöser wie Miktion, Defäkation, Verschlucken, Husten oder Niesen sein. Vorgänge, die durch die hervorgerufene Drucksteigerung oder Druckänderung die Kreislaufregulation genauso negativ beeinflussen wie der Lagewechsel. Hierbei kommt es durch eine Hirnnervenreizung zu einer Parasympathikusaktivierung (Laser et al., 2011). Körperliche Belastung, längeres Liegen, Bedingungen die eine periphere Vasodilatation hervorrufen (z. B. Sport, heißes Wasser), emotionaler Streß, Schmerz, Hunger, hohe Luftfeuchtigkeit, schlecht belüftete Räume, üppige Mahlzeiten, vorangegangene Erkrankung, Blutentnahmen und Blutsehen, Erschöpfung und Schwangerschaft erhöhen das Risiko des Auftretens einer neurokardiogenen Synkope (Batra & Balaji, 2005). Eine vergleichbare Wirkung können sensorisch wahrgenommene oder psychisch wirksame Ereignisse wie Freude, Schreck, Anforderungen an die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, Anspannung und Schmerz haben (Diehl & Linden, 1999).
Eine typische Reflexsynkope läuft in drei Phasen ab. Sie beginnt mit einem Prodromalstadium von wenigen Sekunden bis zu einigen Minuten. Hierbei können unter anderem Schwindel und Benommenheit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kopf- oder Brustschmerzen, Hitzewallungen oder auch Kältegefühle, Schwitzen, Seh- oder Hörstörungen, Kopfschmerzen (Driscoll et al., 1997) und Palpitationen auftreten (Klingenheben & Hohnloser, 1995). Nachfolgend kommt es für 5 bis 20 Sekunden, selten für wenige Minuten zum Bewusstseinsverlust. An diese Phase können sich die wenigsten Patienten erinnern. Die Patienten sind in dieser Phase sehr blass und kaltschweißig mit zum Teil geweiteten Pupillen. Krampfäquivalente und Inkontinenz können auftreten. In der sich der Synkope anschließenden Erholungsphase über 5 bis 30 Minuten fühlen sich viele Patienten noch schwach und erschöpft und klagen über Schwindel und Kopfschmerzen, Erbrechen kann auftreten (Johnsrude, 2000).
Die meisten Formen orthostatischer Kreislaufdysregulation sind nicht lebensbedrohlich (Stewart, 2002).

1.2.1 Diagnostik der neurokardiogenen Synkope

Das diagnostische Vorgehen nach einer Synkope oder Präsynkope hat hierbei die Aufgabe, die Risiken und die Rezidivwahrscheinlichkeit der Synkope bzw. Präsynkope abzuschätzen. Der wichtigste Aspekt der Abklärung ist hierbei der Nachweis oder Ausschluss einer kardialen Grunderkrankung. Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung haben eine deutlich schlechtere Prognose (Einjahresmortalität 18-33%) als solche mit nicht kardialer Synkope (0-12%) bzw. einer Synkope unklarer Genese (6%) (Seidl et al., 2005). Hierzu ist eine ausführliche und gezielte

Anamnese, die durch charakteristische Zeichen oft schon auf eine bestimmte Synkopenursache schließen lässt und andere ausschließt, notwendig. Hierbei wird über die allgemein übliche Anamnese hinaus nach typischen Auslösern und Umständen, Symptomen, nach vegetativen Begleiterscheinungen vor und nach der Synkope bzw. Präsynkope, nach Krampfäquivalenten, Bewusstseinszustand vor und nach dem Geschehen, Kopfschmerzen und Nachschlaf gefragt. Auch der Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes und seine tages- und jahreszeitliche Zuordnung, die Dauer der Synkopen- Vorgeschichte und die Anfallshäufigkeit und Dauer, sowie Prophylaxe und Therapieoptionen sollten erfragt werden. Dazu werden auch die Eigen- und Familienanamnese und bisherige diagnostische Schritte aufgenommen (Alboni et al., 2001). Bei der körperlichen Untersuchung des Patienten muss auch auf den Hydratationszustand, Schockzeichen, Herzfrequenz und- rhythmus, kardiopulmonale Belastungsszeichen, pathologische Herz- und Gefäßgeräusche, den Pulsstatus und den Bewusstseins- und Entwicklungsstand geachtet werden. Eine neurologische Untersuchung sollte ebenfalls erfolgen. Die europäischen Leitlinien empfehlen eine Blutdruckmessung sowohl im Liegen als auch im Stehen und eine Ruhe- EKG Aufzeichnung mit 12 Ableitungen. Anhand dieser Diagnostik kann bereits bei 23-50% der Patienten die Synkopenursache festgestellt werden.

Zur erweiterten Diagnostik gehören Kipptischuntersuchung, Langzeit EKG, EKG Monitoring zum Beispiel mit Hilfe eines Event Recorders, elektrophysiologische Abklärung, Echokardiographie, Ergometrie bzw. Spiroergometrie, Liquordiagnostik, EEG und Bildgebung sowie eine erweiterte Labordiagnostik und bei Patienten über 40 Jahren eine Carotis Sinus Massage sowie ggf. eine psychiatrische Begutachtung (Pezawas, 2010). Es gibt auch Empfehlungen bei Kindern mit Synkopen, insbesondere in Verbindung mit Krampfäquivalenten, ein EEG durchzuführen, da sich in 11% der Fälle EEG Veränderungen im Sinne eines Krampfleidens fanden (Ozme et al., 1993).

Drei verschiedene Untersuchungsformen stehen zum Nachweis orthostatischer Kreislaufbeschwerden zur Verfügung: Stehen, wie z.B. beim Schellong Test, die Kipptischuntersuchung und LBNP (lower body negative pressure), ein Unterdruckzylinder für die humanphysiologische Forschung. Stehen, wie beim Schellong Test, stellt die physiologischste Form der orthostatischen Belastung dar, aber individuelle Unterschiede und Bewegungen des Patienten erschweren die Messung und Objektivierung. LBNP wird ausschließlich in Forschungslaboren (z.B. für die Raumfahrt) verwendet. Die Kipptischuntersuchung ist die Standardform der Diagnostik im Kindes- und Jugendalter (Stewart, 2002).

1.2.2 Die Kipptischuntersuchung

Die Kipptischuntersuchung wurde von Kenny et al. 1986 (Kenny et al., 1986) erstmalig zur Untersuchung bei Patienten mit Synkopen unklarer Genese eingesetzt und blieb bis jetzt die Standardmethode zur Darstellung der physiologischen Reaktion auf orthostatische Belastung und damit zur Diagnostik der neurokardiogenen Synkope. Mit Hilfe der Kipptischuntersuchung können unter kontrollierten Bedingungen Störungen der autonomen Kontrolle mit orthostatischer Intoleranz provoziert und differenziert werden. Damit kann die Prädisposition für neurokardiogene Synkopen erkannt werden (Benditt et al., 1996).
Bei Untersuchungen zur Abklärung von Synkopen mit unklarer Genese konnte mit der Kipptischuntersuchung in 40-70% der Fälle eine Diagnose gestellt werden (Fitzpatrick & Sutton, 1989).
Die Untersuchung ist bei kooperativen Kindern ab dem 6. Lebensjahr möglich (Donner et al., 2012). Bei der Kipptischuntersuchung ist die Muskelpumpe, die eine orthostatische Reaktion verhindern könnte, im bewegungslosen Stand fast komplett außer Kraft gesetzt (Stewart, 2002). Der Patient wird zur Kipptischuntersuchung auf einer Untersuchungsliege mit Fußstütze gesichert und nach einer kürzeren Ruhephase mit Hilfe eines Motors passiv in eine aufrechte Position gebracht. Normalerweise beträgt der Kippwinkel 60-70°, da höhere Kippwinkel über 80° zu sehr vielen falsch positiven und kleinere unter 60° zu vielen falsch negativen Kipptischreaktionen führen. Die Lagewechsel sollten sanft und zügig (innerhalb von 10-15 Sekunden) erfolgen. Diese aufrechte Position wird normalerweise je nach Verträglichkeit über 30-60 Minuten beibehalten. Danach wird der Patient wieder für eine kurze, abschließende Ruhephase in Liegeposition gebracht. Während der Untersuchung werden regelmäßige oder noch besser kontinuierliche Blutdruckmessungen durchgeführt und ein EKG abgeleitet. Untersuchungen wurden auch mit gleichzeitiger Messung von peripherem, thorakalem und zentralvenösem Blutfluss durchgeführt. Zur Provokation wurden insbesondere bei Erwachsenen Medikamente wie Isoproterenol genutzt, was jedoch die Spezifität der Untersuchung senkt (Stewart, 2002). Die Kipptischuntersuchung ist geeignet, um Krampfanfälle im Rahmen einer neurokardiogenen Synkope von epileptischen Krampfanfällen zu differenzieren (Zaidi et al., 2000).
Sowohl bei Gesunden als auch bei Synkopenpatienten fanden sich in Studien bei Erwachsenen unmittelbar nach Lagewechsel eine vermehrte kardiale Inotropie und Chronotropie sowie eine gesteigerte Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet und im Bereich der Skelettmuskulatur zur Erhaltung der arteriellen Normotonie (Hainsworth & Al-Shamma, 1988; Wieling et al., 1997).
Bei Erwachsenen werden die Reaktionen auf die Kipptischuntersuchung je nach Pathophysiologie einem vasovagalen Reaktionsmuster (Bewusstlosigkeit bei zunächst

langsam abfallendem Blutdruck, dann jedoch abrupter Hypotension mit oder ohne begleitender Bradykardie), einer Dysautonomie (rascher Abfall des Blutdrucks bei Lagewechsel und nur geringfügiger Änderung der Herzfrequenz) oder einem posturalen Tachykardiesyndrom (Anstieg der Herzfrequenz mit nur geringfügigem Abfall des Blutdrucks) zugeordnet. Hierbei lässt sich die vasovagale Synkope, je nach Abfolge und Verhältnis des Blutdruckabfalls und der Herzfrequenzveränderung, weiter differenzieren in den gemischten Typ, einen cardioinhibitorischen Typ und einen vasodepressorischen Typ. Beim gemischten Typ steigt die Herzfrequenz unmittelbar nach dem Aufrichten des Kipptisches an und der Blutdruck fällt leicht ab. Im weiteren Verlauf bleibt der Blutdruck zunächst stabil und die Herzfrequenz steigt weiter, dann kommt es zum Blutdruckabfall mit leichter Reduktion der Herzfrequenz und zum Kollaps. Beim cardioinhibitorischen Typ besteht während des Kollapses eine erhebliche Bradykardie mit <40 bpm für mehr als 10 Sekunden oder einer Asystolie über mindestens 3 Sekunden. Beim vasodepressorischen Typ, der bei Erwachsenen seltener auftritt, kommt es zunächst nach dem Lagewechsel zu einem Herzfrequenzanstieg und während der Reaktion zu einer Hypotension ohne Herzfrequenzabfall (Sutton & Bloomfield, 1999; Sutton et al., 1992). Beim posturalen Tachykardiesyndrom (POTS) treten bei deutlich erhöhten Herzfrequenzen mit gerade noch ausreichendem Blutdruck im Sinne eines chronisch verminderten peripheren Widerstandes Symptome einer Präsynkope auf (Grubb & Klingenheben, 2000). Die Einteilung in die unterschiedlichen Reaktionsformen bei Erwachsenen entspricht auch der Einteilung bei Kindern (Qingyou et al., 2008).
Bei gesunden Kindern kommt es während der Kipptischuntersuchung zunächst zu einem leichten Abfall des systolischen Blutdrucks, einem leichten Anstieg des diastolischen Blutdrucks und einem leichten Herzfrequenzanstieg. Ein bis zwei Minuten nach Lagewechsel wird im Rahmen der physiologischen Reaktion ein stabiler Zustand erreicht (Qingyou et al., 2008). Auch bei positiver Kipptischreaktion im Verlauf tolerieren die Patienten den Lagewechsel zunächst gut, entwickeln jedoch nach unterschiedlich langer Zeit (5-30 Minuten) orthostatische Symptome oft verbunden mit einem ersten langsamen Blutdruckabfall, bedingt durch eine Abnahme der Vasokonstriktion, die einen Teil der physiologischen neurovaskulären Antwort auf die Orthostase darstellt und den Blutdruck nach Lagewechsel aufrecht erhält. Kurz auf den ersten langsamen Abfall folgt ein rascher Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz. Wenn Blutdruck und Herzfrequenz jäh abfallen, können Asystolien auftreten, die zu einem raschen Bewusstseinsverlust führen und eine periphere neurologische Antwort auslösen, in deren Folge Muskelbewegungen auftreten, die einem tonisch- klonischen Krampfanfall ähneln (Stewart, 2002). Eine anhaltend um mehr als 40% verminderte mittlere zerebrale Blutflussgeschwindigkeit führt bei Kindern auch ohne Hypotension zur Präsynkope bzw. Synope (Rodriguez et al., 1999).

Tabelle 1: Klassifikation der Reflex- Synkopen in Neurokardiogene Synkopen (NCS) und posturales orthostatisches Tachykardie- Syndrom (POTS) mit Reaktion von Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) nach Grubb & Klingenheben (2000)

NCS Typ I- gemischter Typ

initial HF- Anstieg, dann Abfall mit oder ohne Asystolie < 3 Sekunden und RR- Abfall; RR- Abfall vor HF- Abfall

NCS Typ IIa- kardioinhibitorischer Typ

initial HF Anstieg, dann HF- Abfall unter 40 Schläge/min mit oder ohne Asystolie, RR- Abfall vor HF- Abfall

NCS Typ IIb- kardioinhibitorischer Typ

initial HF Anstieg, dann HF- Abfall unter 40 Schläge/min mit oder ohne Asystolie, RR- Abfall nach HF- Abfall

NCS Typ III- vasodepressorischer Typ

kontinuierlicher Herzfrequenzanstieg bei stabilem RR, dann plötzlich deutlicher Blutdruck Abfall bis auf systolisch < 80 mmHg

POTS- Posturales orthostatisches Tachykardie- Syndrom

nach Lagewechsel innerhalb von 10 Minuten HF- Anstieg um mehr als 30 bpm bzw. auf $\geq$ 120 bpm mit Symptomatik, Dekompensation zur NCS möglich

Bei Kindern liegen hinsichtlich der Häufigkeit der Reaktionsformen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Dindar et al. (2003) fanden am häufigsten den gemischten Reaktionstyp und fast ebenso häufig den cardioinhibitorischen Typ vor, während Alehan et al. (1996) und Zhang et al. (2008) den vasodepressorischen Typ bei Kindern am häufigsten diagnostizierten.

Endpunkt der Kipptischuntersuchung ist das Auftreten einer Synkope oder Präsynkope im Zusammenhang mit intolerabler Hypotension und damit der Unfähigkeit die aufrechte Haltung beizubehalten (Benditt et al., 1996). Die Untersuchung sollte bei asymptomatischer Hypotension erst in extremen Fällen (systolischer RR<50mmHg) beendet werden (Benditt et al., 1996).

Die Kipptischuntersuchung lässt auch anhand des Ergebnisses eine Prognose

bezüglich der Symptomschwere zu und kann zur Therapieplanung und Überprüfung des Therapieerfolges herangezogen werden. Die durch die Kipptischuntersuchung ausgelöste Reaktion bei symptomatischen Patienten entspricht genau der Reaktion im Rahmen einer spontanen vasovagalen Synkope (Benditt et al., 1991).
Die Kipptischuntersuchung kann zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie genutzt werden. Bei Patienten mit ungeklärter Synkope und positivem Kipptischergebnis hat eine auf die Kipptischreaktion bezogene Therapie einen positiven Einfluss auf die Symptomatik im Verlauf (Natale et al., 1995). Die Ergebnisse der Kipptischuntersuchung bei der Diagnostik neurokardiogener Synkopen sind bei Adoleszenten reproduzierbar (Cohen et al., 2005). Die Sensitivität der Untersuchung liegt je nach Protokoll bei 30-80%, bei einer Spezifität von 85-95% und einer Reproduzierbarkeit von 65-85% (Benditt et al., 1996). Die Kipptischuntersuchung ist unter den aktuell durchführbaren Kreislauf- Provokationstests die, mit der wahrscheinlich größten Sensitivität zur Diagnostik einer neurokardiogenen Synkope (Laser et al., 2011). Dennoch nimmt die Häufigkeit der Kipptischuntersuchungen ab. Die Untersuchung ist aufwendig und eine gute Anamneseerhebung ist allein oft ausreichend zur Diagnosestellung (Batra & Balaji, 2008).

1.3 Therapieansätze

Eine kausale Therapie neurokardiogener Synkopen ist nicht möglich (Dittrich et al., 2014). Therapiebedarf- und art hängen bei neurokardiogenen Synkopen bzw. Präsynkopen von Beschwerdeform und Schwere und damit vom Leidensdruck und Risiko der Patienten ab. Therapieziel bei neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen ist, Rezidive zu verhindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Grundlegender Baustein der Therapie neurokardiogener Synkopen ist nach Diagnosesicherung die umfassende Aufklärung über die zugrunde liegende Problematik und ihre Harmlosigkeit, sowie Möglichkeiten zur Vermeidung von Synkopen und Präsynkopen. Die anschließende Therapie und Prävention der Synkopen basiert auf zwei Säulen. Zum einen der Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen, zum anderen die, oft nur vorübergehende, Ergänzung der Therapie und Prävention durch Medikamente (Dalla Pozza, 2006).

1.3.1 Kreislaufstabilisierende Maßnahmen

Die erste Säule der Behandlung und Prävention der neurokardiogenen Synkopen ist die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen. Ziel ist hierbei die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Herzzeitvolumens durch eine ausreichende Tagestrinkmenge (bei unter 12- Jährigen 1,5l/Tag, bei über 12- Jährigen 2l/Tag), wobei ein coffeinhaltiges Getränk zum Frühstück als sinnvoll erachtet wird (Schmidt et al.,

2000), ebenso wie regelmäßige Mahlzeiten (z.B. 3 Hauptmahlzeiten und 2 Zwischenmahlzeiten) und kochsalzreiche Kost (El-Sayed & Hainsworth, 1996) und ausreichender Schlaf. Zu Verhinderung einer Synkope durch Orthostase sollen adäquate, reflektorischen Mechanismen trainiert werden. Dies ist möglich durch Stehtraining (Di Girolamo et al., 1999), morgendliches kalt waschen/duschen oder Wechselduschen (Schmidt et al., 2000; Novotny, 1999) sowie die Steigerung der körperlichen Aktivität in Ausdauersportarten 3x wöchentlich steigernd von 15 auf 30 min., langsam beginnend mit einer Zielpulsfrequenz von 170/min- Alter in Jahren (Hainsworth, 1998; Convertino, 1993). Kraftsportarten werden nicht empfohlen. Situationen mit längerem Stehen sollten vermieden werden.

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie wird nur in Ausnahmefällen und zeitlich begrenzt empfohlen (Dittrich et al., 2014). Auch wenn der genaue pathophysiologische Auslösemechanismus bei neurokardiogenen Synkopen nicht vollständig geklärt ist, wird bei der Medikation vor allem versucht den Bezold- Jarisch Reflex zu durchbrechen, der einen Teil der vasodepressorischen Synkope darstellt (Abi-Samra et al., 1988). Der Evidenzgrad für die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie ist gering (Dittrich et al., 2014). Zu den Medikamenten die im Kindesalter eingesetzt wurden, zählen Fludrocortison, Betablocker, Alphaagonisten (wie Midodrin) und Serotoninwiederaufnahmehemmer. Die bisher publizierten Studien weisen für alle angegebenen Substanzen keinen konstanten Wirkeffekt nach (Kaufmann & Freeman, 2004; Moodley, 2013). Fludrocortison bewirkt eine Erhöhung des inravasalen Volumens und kann zur Prävention der orthostatischen Hypotension dienen, eine Effektivität konnte in einer pädiatrischen Studie nicht nachgewiesen werden (Moya et al., 2009). Serotoninwiederaufnahmehemmer wirken über eine zentrale Inhibition des Sympathikus, haben jedoch erhebliche zentrale Nebenwirkungen wie Angstzustände sowie Schlafprobleme und Appetitlosigkeit, so dass eine Anwendung in der Pädiatrie nur in Ausnahmefällen erfolgt (Donner et al., 2012). Midodrin als α1- Agonist führt zu einer Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands und einem verminderten venösen Pooling. Bei Midodrin wurde bezüglich aller Störungen der autonomen Kontrolle mit orthostatischer Intoleranz ein positiver Effekt nachgewiesen (Chen et al., 2011; Kaufmann et al., 2002). Es zeigt als Hauptnebenwirkung eine arterielle Hypertonie (Dittrich et al., 2014). Bei der medikamentösen Therapie neurokardiogener Synkopen scheint zudem ein ausgeprägter Placeboeffekt zu bestehen (Salim & Sessa, 2005; Ross et al., 2008).

1.3.3 Betablocker

Betablockern können Reflexsynkopen verhindern indem sie bei überschießender Sympathikusaktivierung hemmend wirken. Durch Betablocker wird der inadäquate situative Herzfrequenzanstieg, der den Bezold- Jarisch Reflex auslösen kann, verhindert (Klingenheben et al., 1996). Im Rahmen der Synkope kommt es bei verminderter cardialer Füllung und damit verbundener vermehrter Kontraktilität zu einer Zunahme der afferenten Signale der cardialen Barorezeptoren und durch den diffusen Abfall der sympathischen Aktivität als Reflexantwort zur Synkope (Dickinson, 1993). Eine Betarezeptorblockade, insbesondere eine $\beta 1$ Rezeptorblockade, vermindert die kardiale Kontraktilität und erhöht das ventrikuläre Volumen und kann damit eine Synkope verhindern (van Lieshout et al., 1991; Arad et al., 1993).
Zu einer Synkope kann es jedoch auch, unabhängig vom oben genannten Mechanismus kommen, wenn es durch periphere Vasodilatation zu einem Abfall des peripheren Widerstandes kommt (Dietz et al., 1997; Morillo et al., 1997). Epinephrin induziert mit seiner Wirkung auf $\beta 2$- Adrenorezeptoren über eine Relaxation der Skelettmuskelgefäße deren Dilatation und führt damit zur Synkope. Damit besteht auch die Möglichkeit, dass nichtselektive Betaadrenorezeptorblocker durch ihre Wirkung auch auf $\beta 2$- Adrenorezeptoren eine Synkope besser verhindern als $\beta 1$- selektive (Dendi & Goldstein, 2002), wobei eine periphere Vasodilatation der Skelettmuskelgefäße auch durch andere Mechanismen als die Stimulation der $\beta 2$- Adrenorezeptoren ausgelöst werden kann. Damit kann auch eine nichtseletive Betarezeptorblockade nicht alle Synkopen verhinden (Dietz et al., 1997).
Die Behandlung vasovagaler Synkopen bei Kindern mit Betablockern beruht auch auf der Erkenntnis, dass sowohl spontanen als auch Kipptisch- induzierten Synkopen ein erniedrigter Katecholamin- Blutspiegel vorrausgeht (Almquist et al., 1989). Da bei Erwachsenen bisher keine sichere Wirksamkeit bei der Behandlung mit Betablockern nachgewiesen werden konnte, besteht von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie keine Empfehlung zur Therapie von Reflexsynkopen mit Betablockern bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen ließen sich in mehreren Studien Erfolge bei der Behandlung mit Betablockern, insbesondere mit den kardioselektiven Betablockern Metoprolol und Atenolol, erzielen (Alehan et al., 1996; Thilenius et al., 1991; Biffi et al., 2001; Schmidt et al., 2000). Die Evidenzlage ist jedoch bisher noch sehr eingeschränkt, es fehlen Doppelblindstudien mit ausreichender Teilnehmerzahl und hochwertigem, einheitlichen Studiendesign (Massin, 2003).

1.3.4 Atenolol als kardioselektiver Betablocker

Unser Studienpräparat Atenolol ist ein Vertreter der kardioselektiven $\beta 1$- Rezeptorblocker ohne sympathomimetische Restaktivität. Durch die hohe Kar-

dioselektivität und Hydrophilie werden das Auftreten einer Bronchokonstriktion, Schlafstörungen und eine Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen vermieden. Atenolol wird rasch bis zu 60% resorbiert, die Halbwertszeit beträgt 6-8 Stunden mit einem Wirkmaximum nach 2-3 Stunden. Eine einmal tägliche Gabe reicht aus, um einen entsprechenden Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten. Die Elimination erfolgt größtenteils über die Nieren. Atenolol führt zu einer Senkung der Inotropie, Chronotropie und Dromotropie (Karow & Lang-Roth, 2003). Betablocker, Atenolol eingeschlossen, sind aufgrund ihres negativ inotropen Effektes effektiv, indem sie dem Bezold- Jarisch Reflex, der als Hauptauslöser der vasovagalen Synkope gilt, entgegenwirken. Bei Kindern und Jugendlichen wird Atenolol in einer Dosierung von 0,6mg/kgKG einmal am Morgen gegeben (Laser et al., 2011). Als mögliche unerwünschte Nebenwirkungen von Atenolol wurden folgende Symptome beschrieben: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Antriebsminderung, seelische Verstimmungen, Verminderung des Tränenflusses (Kontaktlinsen), Bindehautentzündung, Muskelschwäche, Hautausschlag, Atemnot (Kontraindikation Asthma), Mundtrockenheit, Kältegefühl und Kribbeln an Händen und Füßen.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, die Wirkung von Atenolol in der Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen darzustellen und mit Hilfe einer doppelblinden, randomisierten und placebo- kontrollierten Studie zu objektivieren. Die Ergebnisse sollen Aufschluss darüber geben, ob bei Kindern und Jugendlichen eine Betablockertherapie bei neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen weiter empfehlenswert ist oder ob die alleinige Aufklärung und Therapie mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen auch bei der Therapie hochsymptomatischer Kinder und Jugendlicher ausreicht.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Probanden, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorliegende Studie lag ein positives Votum der Ethikkommision der Ärztekammer des Landes Mecklenburg-Vorpommern vor (Reg.-Nr. II HV 09/2003 vom 23.04.2003). Im Zeitraum vom April 2003 bis zum Dezember 2005 wurde bei Kindern und Jugendlichen mit dem Krankheitsbild neurokardiogener Synkopen und Präsynkopen in der Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock eine erweiterte Diagnostik zur Ursachenabklärung durchgeführt. Von den insgesamt 105 in diesem Zeitraum untersuchten Patienten konnte nur der Teil in die Studie aufgenommen werden, der die Einschlusskriterien erfüllte und bei dem eine Einverständniserklärung vorlag. Insgesamt konnten 29 Patienten (8 Jungen und 21 Mädchen) in die Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei 15,2 ±1,9 Jahren. In die Studie eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit anamnestischer Angabe von rezidivierenden, typischen, präsynkopalen Beschwerden oder bereits aufgetretenen Synkopen ohne erfassbare andere Ursache, und positivem Ausfall des Kipptischtests mit Wiederauftreten der Symptome im Sinne einer Präsynkope bzw. einer Synkope bei der Untersuchung. Ausgeschlossen wurden alle über 18- jährigen Patienten und Patienten mit fehlendem Einverständnis der Eltern bzw. fehlender Teilnahmebereitschaft der Kinder und Jugendlichen. Die jüngsten teilnehmenden Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung 11 Jahre alt. Bei Kindern unter 10 Jahren ist die Durchführung der Spiroergometrie und der Kipptischuntersuchung als Eingangsuntersuchung nach dem vorliegenden Protokoll aufgrund der geringen Körpergröße und der erschwerten Compliance und Ausdauer oft noch nicht möglich. Die Untersuchung erfolgte ausschließlich bei Infektfreiheit und gutem subjektivem Allgemeinbefinden der Patienten. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen und Patienten mit andersartigen Grunderkrankungen vor allem im neurologischen Bereich, Endokrinopathien mit Hypoglykämien, organische Angiokardiopathien und Herzrhythmusstörungen. Kontraindikationen gegenüber einer Betablocker- Therapie, zum Beispiel das Bestehen einer Sinusbradykardie oder Asthma bronchiale, Teilnahme am Leistungssport sowie Drogenabusus sollten ebenfalls nicht vorliegen.

2.2 Studienablauf

Die Studie wurde doppelblind, randomisiert und Placebo- kontrolliert an insgesamt 29 Patienten durchgeführt. Der Studienplan umfasste eine Dauer von 12 Wochen mit insgesamt drei Vorstellungsterminen. Die gesamte Beobachtungszeit be-

trug 2 Jahre. Alle Patienten wurden über die Ambulanz der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik auf die kardiologische Station zu den Untersuchungen aufgenommen. Während des stationären Aufenthaltes durchliefen sie alle denselben Untersuchungsablauf. Nach Aufnahme mit ausführlicher Anamneseerhebung mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) und körperlicher Untersuchung wurde ein 12- Kanal EKG geschrieben und eine Echokardiographie mit Farbduplexechokradiographie durchgeführt. Hierbei wurde eine Kardiopathie ausgeschlossen und der Cardiac Index bestimmt, um die Herzleistung zu beurteilen. Es erfolgte eine venöse Blutentnahme, um unter anderem Infekte, Anämien, Hypoglykämien und Schilddrüsendysfunktionen als Beschwerdeursache auszugrenzen. Eine Spiroergometrie wurde zur Beurteilung des körperlichen Trainingszustandes durchgeführt. Die bei der Auswertung verwendeten Normwerte stammten aus ebenfalls in der Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universität Rostock durchgeführten Untersuchungen, die mit demselben Material und nach denselben Protokollen erhoben wurden (Vinzelberg, 2001). Bei Patienten bei denen der Verdacht auf zerebrale Krampfanfälle bestand, wurde in Zusammenarbeit mit der neuropädiatrischen Abteilung ein epileptisches Geschehen als Synkopen- und Beschwerdeursache ausgeschlossen. Dann erfolgte die erste Kipptischuntersuchung zeitgleich mit der Ableitung eines 24-h- Langzeit EKGs. Bei positivem Ausfall der Kipptischuntersuchung wurden alle Patienten standardisiert aufgeklärt und beraten. Ein Merkblatt zur Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde ihnen ausgehändigt (siehe Anhang). Zusätzlich erhielten sie über die klinikeigene Apotheke eine medikamentöse Therapie. Diese wurde doppelblind, randomisiert und Placebo- kontrolliert verabreicht. Die Patienten erhielten hierbei zunächst für 6 Wochen 0,6mg/kg Körpergewicht Atenolol bzw. ein optisch identisches Placebopräparat in Form von Kapseln, die über die hauseigene Apotheke speziell hergestellt wurden. Nach 6 und 12 Wochen wurden die Patienten zu einem Nachuntersuchungstermin ambulant wieder einbestellt, um den Erfolg der empfohlenen Therapie und die Umsetzung zu überprüfen und hinterfragen und die Veränderungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu dokumentieren. Hierbei wurde anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) zum einen die Beschwerdesymptomatik im Intervall dokumentiert und zum anderen erfragt, inwieweit die empfohlenen Maßnahmen zur Kreislaufkonditionierung und Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Zwischenzeit umgesetzt wurden. Nach 6 Wochen wurde unter Studienmedikation die Kipptischuntersuchung wiederholt, nach 12 Wochen erfolgte erneut eine Spiroergometrie. Wenn nach 6 Wochen weiterhin massive Beschwerden, ohne erkennbare Besserungstendenz bestanden, in Verbindung mit Leidensdruck und einem erneut positiven Kipptischergebnis, wurde gegebenenfalls die Studienmedikation schon zu diesem Zeitpunkt aufgelöst und entsprechend verändert. Bei völliger Beschwerde-

freiheit und unauffälligem Kipptisch wurde bei einzelnen Patienten auf Wunsch der Patienten und ihrer Eltern schon nach 6 Wochen die Medikation ausgeschlichen. Ansonsten erhielten die Patienten über 12 Wochen bis zur Auflösung der Studie das Studienpräparat über die hauseigene Apotheke. Dann wurde die Medikation aufgeschlüsselt und bekannt gegeben. Das Placebopräparat wurde daraufhin weggelassen. Atenolol konnte je nach Beschwerdebild ausgeschlichen werden, oder wurde noch über einen längeren Zeitraum weiter verordnet. Nur in Einzelfällen musste ein ganz anderes Präparat bei fehlendem Therapieerfolg neu verordnet werden. Zwei Jahre nach der Untersuchungsreihe wurde retrospektiv als Abschluss der Studie anhand eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) erneut die bestehende Symptomatik, die Rezidivrate, die Therapieform, -dauer und Notwendigkeit, mögliche Nebenwirkungen und die Fortsetzung der kreislaufstabilisierenden Maßnahmen sowie das Ess- und Bewegungsverhalten zur Abschätzung der Studiengesamterfolgs erfragt.

2.3 Die Kipptischuntersuchung

Die Kipptischuntersuchung wurde nach festem Protokoll ohne medikamentöse Provokation mit einer Standzeit von 70° über 45 min. durchgeführt. Bei allen Patienten wurde die Kipptischuntersuchung bei Infektfreiheit in ausgeruhtem, nicht nüchternem Zustand am frühen Nachmittag ca. 3 Stunden nach der Mittagsmahlzeit durchgeführt. Auf einen ausreichenden zeitlichen Abstand zur letzten Blutentnahme und vorangehenden körperlichen Belastungen wurde geachtet. Die Untersuchung selbst wurde den Patienten und ihren Eltern ausführlich erklärt, eine schriftliche Einwilligung lag vor. Vor Durchführung der Kipptischuntersuchung musste der Echokardiographie- Befund und eine erste 12- Kanal EKG Ableitung vorliegen. Während der Untersuchung trugen die Patienten den Rekorder zur 24- Stunden Langzeit-EKG Messung an einem Schultergürtel bei sich. Der Zeitraum der Kipptischuntersuchung wurde auf dem Protokoll der 24- Stunden Langzeit-EKG für das spätere Auslesen vermerkt. Zur Kipptischuntersuchung selbst wurden sie in einem ruhigen, reizarmen, gelüfteten Raum auf einem mittels Motor beweglichen, gepolsterten Tisch gelagert, der an einem Ende mit einem Fußbrett versehen ist (Proline Kipptisch, Geräte Nr. 079980023, Bernd Waft Wetzlar). Mit Hilfe eines breiten, stabilen Hüftgurtes wurden die Kinder und Jugendlichen an der Liege gesichert. Die Untersuchung erfolgte in ruhiger Atmosphäre unter permanenter ärztlicher Aufsicht, wobei Gespräche und andere äußere Eindrücke auf ein Minimum reduziert wurden, um möglichst wenig Emotionen und Stress auszulösen. Während der Untersuchung wurde das EKG auf dem Monitor eines transportablen Gerätes beobachtet. Zusätzlich konnte das EKG zur Sicherheit über ein zweites EKG- Gerät

abgeleitet, beobachtet und ausgedruckt werden, um zu verhindern, dass während der erwarteten Kipptischreaktion durch Dekonnektion der Kabel keine Ableitung mehr registriert werden kann. Die Langzeit- EKG Ableitung wurde währenddessen kontinuierlich registriert. Die Blutdruckmessung erfolgte oszillometrisch einmal pro min. über ein automatisches Messgerät. Die Messmanschette wurde in Abhängigkeit vom Armumfang des Patienten passend ausgewählt.

Kipptisch-Untersuchungsprotokoll

Name, Vorname: _____ Körpergewicht: _____ kg Datum: _____

Ohne Medikamentengabe, waagerecht

Zeit	-5	-4	-3	-2	-1	0
RR						
HF						

UNIVERSITÄT ROSTOCK
Medizinische Fakultät
Kinder- und Jugendklinik
Abteilung für pädiatrische Kardiologie

Ohne Medikamentengabe, in 70°-Position

Zeit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
RR															
HF															

Zeit	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
RR															
HF															

Zeit	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
RR															
HF															

Ohne Medikamentengabe, waagerecht

Zeit	0	1	2	3	4	5
RR						
HF						

Abbildung 1: Das Kipptisch-Untersuchungsprotokoll

Während der Untersuchung wurden einmal pro min. die Werte für Herzfrequenz und Blutdruck dokumentiert, in den einzelnen Phasen der Untersuchung wurde jeweils ein EKG ausgedruckt. Zunächst wurden die Patienten mindestens 5 min. waagerecht in 0° Grad Position gelagert, bis stabile Werte für Blutdruck und Herzfrequenz erreicht waren. Danach konnte die Liege über die integrierte Tischmechanik in mäßigem Tempo in eine 70° Schräglage gekippt werden, so dass der Patient mit dem Hüftgurt gesichert auf der Fußstütze zu stehen kam, ohne dabei die Muskelpumpe in den Beinen zu aktivieren. Diese Position wurde bei fehlender Reaktion und Symptomatik über insgesamt 45 min. unverändert beibehalten, danach wurde die Liege wieder in die Ausgangsposition zurückbewegt. Die Messungen wurden dort über weitere 5 min. fortgesetzt. Falls es in gekippter Position zu einer entsprechenden Kreislauf- Reaktion mit typischer präsynkopaler Symptomatik bzw. Synkope kam, wurde die Standzeit sofort abgebrochen, die Liege wurde rasch in die Horizontallage

zurückgeführt. Es kam trotz zum Teil erheblicher Reaktionen in allen Fällen zu einer schnellen und spontanen Erholung. Weitere Notfallmaßnahmen mussten nicht eingesetzt werden. Die Untersuchung wurde in diesem Fall als positiv gewertet. Je nach Reaktionsmuster wurden die Ergebnisse dem vasodepressorischen, kardioinhibitorischen und gemischten Reaktionstyp zugeteilt. Von einem vasodepressorischen Reaktionstyp wurde bei einem deutlichen Blutdruckabfall bis auf systolisch <80mmHg ohne wesentlichen Herzfrequenzabfall ausgegangen. Als kardioinhibitorischer Typ wurde ein abrupter Herzfrequenzabfall um >20% ohne stärkeren Blutdruckabfall bezeichnet. Bei einem gleichzeitigen markanten Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck nach einem initialen Herzfrequenzanstieg bei gleichbleibendem Blutdruck gingen wir von einem gemischten Reaktionstyp aus.

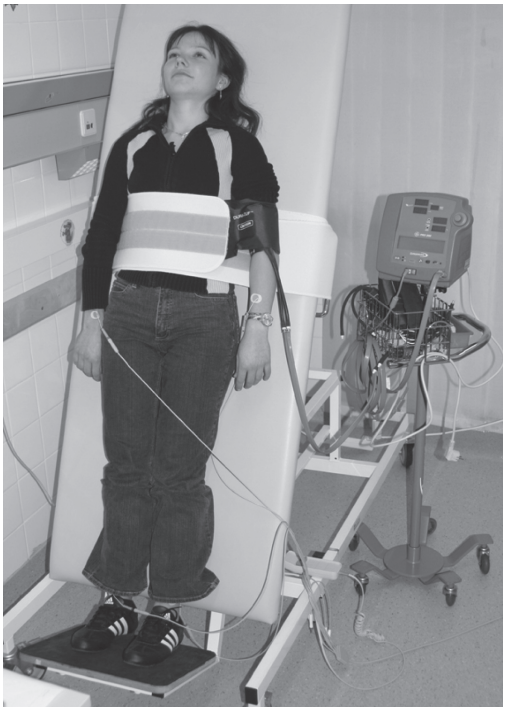

Abbildung 2: Aufbau der Kippuntersuchung während der Provokation in 70° Schräglage

2.4 Die Spiroergometrie

Bei der Erstaufnahme der Patienten und beim 2. Wiedervorstellungstermin nach 12 Wochen wurde eine Spiroergometrie nach standardisiertem Ablauf durchgeführt, um die körperliche Belastbarkeit und den Trainingszustand objektivieren zu können. Die Untersuchung wurde auf einem Fahrradergometer (ergometrics 900, Firma ergoline) zusammen mit der Spirometrieeinheit (Oxygen alpha, Firma Jaeger) durchgeführt,

die auch die zugehörige Software zum Auswerten der Daten am Computer bereitstellte. Vor Beginn der Untersuchung wurden die Kinder gemessen und gewogen, um die Untersuchungsbedingungen und Geräte an die jeweiligen Größen und Gewichtsverhältnisse anzupassen. Bei Kindern mit einer Körpergröße unter 120 cm ist die Untersuchung derzeit noch nicht möglich (Jhamb et al., 1996). Während der gesamten Untersuchung erfolgte automatisch alle zwei min. eine oszillometrische Blutdruckmessung. Außerdem wurde kontinuierlich über einen Monitor (Cardiovit CS, Firma Schiller) ein Oberflächen- EKG abgeleitet, um so unter der Belastung auftretende Veränderungen in Form von Erregungsrückbildungsstörungen und Rhythmusstörungen zu erkennen. Nach Anlegen der Geräte wurden in einem anfänglichen Ruheintervall von zwei Minuten die Ausgangswerte für Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe und Atemvolumen registriert. Die Belastung konnte dann über ein computergesteuertes, körpergewichtsbezogenes Programm stufenweise gesteigert werden. Die maximale Belastung lag hier bei 4 W/kg KG. Auf das anfängliche Ruheintervall folgte zu Eingewöhnung eine zweiminütige Erwärmungsphase mit einer Wattzahl von einem W/kg KG. Anschließend wurde die Belastung kontinuierlich um jeweils 0,25 W/kg KG/min, bei einer Drehzahl von 60-70 Umdrehungen pro min., gesteigert. Die Untersuchung wurde abgebrochen, wenn entweder die maximale Wattzahl von 4 W/kg KG erreicht war oder die Untersuchung bei körperlicher Erschöpfung nicht mehr fortgesetzt werden konnte. Bei Beschwerden in Form von höhergradiger Dyspnoe, Schwindel, Kopfschmerzen oder Präsynkopen, einem Herzfrequenzanstieg auf über 210 pro min., Erregungsrückbildungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen oder bei einem Herzfrequenzabfall oder Blutdruckabfall systolisch um mehr als 20 mmHg, wurde die Untersuchung ebenfalls abgebrochen. Im Anschluss an die Belastungsphase folgte zum Abschluss eine Entspannungsphase, um ein abruptes Ende der Belastung zu vermeiden. Hierbei fuhren die Patienten über weitere zwei min. bei 20 Watt weiter. Auch in dieser Phase wurde sie überwacht und die beginnende Rückkehr der gemessenen Parameter in Richtung Ruhewerte wurde beobachtet. Belastungsprotokoll und Referenzwerte waren an Rostocker Schülern in den Jahren 1996 bis 1998 entwickelt worden (Vinzelberg, 2001). Dokumentiert wurden die maximale Leistung in Watt pro kg Körpergewicht, die maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg KG sowie die ventilatorische anaerobe Schwelle in ml/min/kg KG (Russo et al., 2007). Diese Parameter wurden in Prozent der Altersnorm umgerechnet.

2.5 Das Langzeit- EKG

Im Rahmen der Kipptischuntersuchungen wurde sowohl bei Erstaufnahme als auch beim ersten Wiedervorstellungstermin zur zweiten Kipptischuntersuchung nach 6

Wochen eine 24- Stunden- Langzeit EKG Aufzeichnung abgeleitet. Währenddessen wurde der Tagesablauf der Patienten auf einem vorgefertigten Protokoll genau dokumentiert, um entsprechende Ereignisse den zugehörigen Umständen zuordnen zu können. Die 24- Stunden- Langzeit EKG Ableitung wurde über ein Langzeit- EKG-System der Firma Ela medical durchgeführt, bestehend aus einem Festspeicherrekorder (Ela medical synesis) und einem Speichermedium (FlashMemoryCard) mit dazugehöriger Analysesoftware. Die Software des Systems verfügte auch über ein Modul zur Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Der Rekorder konnte von den Patienten durch die geringe Größe und Gewicht ohne Probleme getragen werden (Leor et al., 1994).

2.6 Die Fragebögen

Zur Komplettierung der Anamneseerhebung, zur Dokumentation im Verlauf und zur retrospektiven Befragung wurden standardisierte Fragebögen (siehe Anhang) verwendet. Diese umfassten familienanamnestische und eigenanamnestische Angaben. Lebensgewohnheiten insbesondere das Schlaf-, Ess-, Trink- und Freizeitverhalten mit einer genauen Auflistung der Sport- und Bewegungsgewohnheiten der Patienten wurden erfragt. Frühere und aktuelle wesentliche Medikamenteneinnahmen, Rauchen und mögliche Vorerkrankungen wurden ebenfalls erfasst. In einem gesonderten Teil des Fragebogens wurden die ausführliche Vorgeschichte der Kreislaufbeschwerden und die aktuelle Symptomatik mit Angaben zur Häufigkeit, Dauer, Auslöser, Begleitsymptomatik, Therapie und Prophylaxe erfragt. Ab der zweiten Wiedervorstellung wurde erfragt, inwieweit die von uns empfohlenen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen umgesetzt werden konnten und ob eine regelmäßige Medikamenteneinnahme erfolgt war, um die Compliance abzuschätzen. Hierzu wurden die Medikamentendosen überprüft und die Restmenge bestimmt. Es wurde auch das subjektive Befinden erfragt, um die Beschwerdehäufigkeit mit dem persönlichen Leidensdruck zu vergleichen. So konnte der Nutzen der Therapie für den Einzelnen abgeschätzt werden. Die letzte Befragung wurde retrospektiv mit einem zeitlichen Abstand von zwei Jahren zur zweiten Wiedervorstellung durchgeführt. Hierbei wurde die Gesamtdauer und Schwere der Symptomatik erfragt. Es wurden die über den Untersuchungszeitraum hinweg durchgeführte Therapie, ihre Art, Dauer und subjektive Erfolgs- bzw. Mißerfolgsrate erfasst. Die Lebensgewohnheiten insbesondere die körperliche Aktivität und die dauerhaft durchgeführten Kreislaufmaßnahmen sowie die Zufriedenheit mit der Betreuung innerhalb der Studie wurden ebenfalls mit aufgenommen.

2.7 Die Medikation

Die Medikation erfolgte nach Randomisierung in doppelblinder Form in Zusammenarbeit mit unserer klinikeigenen Apotheke, die die Randomisierung, Verblindung und Erstellung der Medikamente für uns übernahm. Die Patienten erhielten hierfür Atenolol 0,6mg/kgKg bzw. ein Placebo in 12,5mg Kapseln zur Verfügung gestellt. Unser Studienpräparat Atenolol ist ein Vertreter der kardioselektiven β1-Rezeptorblocker ohne sympathomimetische Restaktivität. Durch die hohe Kardioselektivität und Hydrophilie werden das Auftreten einer Bronchokonstriktion, Schlafstörungen und eine Verstärkung peripherer Durchblutungsstörungen vermieden. Eine einmal tägliche Gabe reicht aus, um einen entsprechenden Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten. Durch die Reduktion der Basissympathikusaktivität und Verbesserung der sympathovagalen Balance soll in unserem Fall die Wahrscheinlichkeit zur Auslösung einer Synkope verhindert werden. Die Auflösung der Studienmedikation erfolgte im Regelfall nach 12 Wochen nach Abschluss der 2. Spiroergometrie. Eine vorherige Auflösung sollte nur im Ausnahmefall erfolgen. Bei anhaltend starken Beschwerden, die ein Eingreifen und gegebenenfalls eine andere Behandlung notwendig machten entsprechend einer „intention to treat“ bzw. bei fehlender Compliance wurde demnach die Studie vorzeitig aufgelöst. Diese Patienten wurden jedoch weiter mitbefragt und untersucht. Das Patientenkollektiv zur Berechnung der Ergebnisse der doppelblinden, Placebokontrollierten, randomisierten Studie wurde entsprechend eingeschränkt.

2.8 Statistik

Sämtliche Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS (statistical package for the social sciences), Version 21 für Windows, durchgeführt. In Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik und Biometrie der Universität Rostock wurden die Daten interpretiert. Für alle Kernvariablen wurde eine beschreibende Statistik angefertigt und für die kategorialen Merkmale die absoluten bzw. relativen Häufigkeiten und für die kontinuierlichen Merkmale die Mittelwerte mit Standardabweichung ermittelt. Zur Untersuchung auf eine mögliche Normalverteilung wurde der Kolmogorov- Smirnov- Test verwendet. Anhand des χ^2-Tests wurde zwischen kategorialen Variablen auf statistisch signifikante Zusammenhänge überprüft. Statistische Signifikanz wurde ab einem p- Wert <0.05 angenommen. Bei einem p-Wert von 0,05 - 0,15 gingen wir von einem Trend aus. Wir nutzten folgende Signifikanzniveaus:

Signifikanzniveau:	Interpretation:
p<0,001	höchst signifikant
p<0,01	hoch signifikant
p<0,05	signifikant
p≥0,05	nicht signifikant
p=0,05-0,15	Trend

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs musste für einige 2 x 2 Kontingenztafeln der Fischer's Exakt Test zur Prüfung auf Signifikanz verwendet werden. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte bei Normalverteilung zwischen zwei bzw. mehreren zu vergleichenden Gruppen durch einen T-Test. Bei nicht normalverteilten, gepaarten Variablen verwendeten wir einen Wilcoxon-Test, bei nicht normalverteilten, ungepaarten Variablen einen Mann-Whitney-U-Test. Um die Korrelation verschiedener Variablen zu überprüfen, wurde bei vorliegender bzw. fehlender Normalverteilung ein Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson bzw. Spearman-Rho berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienverlauf

Während des Untersuchungszeitraums wurde bei 105 Patienten zur Abklärung neurokardiogener Synkopen eine Kipptischuntersuchung durchgeführt. Von diesen Patienten wurden zunächst diejenigen mit positivem Kipptischergebnis ausgewählt. Diese wurden, falls sie die Eingangskriterien erfüllten, nach ihrem sowie dem elterlichen Einverständnis in die Studie aufgenommen. Insgesamt nahmen 29 Jugendliche und Kinder im Alter von 10,9 bis 17,9 Jahren (Mittelwert 15,2 Jahre) an der vorliegenden Untersuchungsreihe teil. Hiervon waren 21 Mädchen und 8 Jungen. Zur Studie gehörte ein stationärer Aufenthalt zu Beginn mit Durchführung aller Eingangsuntersuchungen und einer ersten eingehenden, standardisierten Befragung, eine erste ambulante Wiedervorstellung zur Nachuntersuchung und erneuter standardisierter Befragung nach 6 Wochen und eine zweite nach 12 Wochen in der kardiologischen Ambulanz. Die erste Nachuntersuchung sollte eine Kipptischkontrolluntersuchung verbunden mit einer 24- Stunden Langzeit EKG Ableitung beinhalten, die zweite Nachuntersuchung eine Spiroergometrie- Kontrolluntersuchung. Ende November 2005 fand als Endpunkt der Studie eine erneute standardisierte Befragung der Patienten statt, um den Langzeitverlauf beurteilen zu können. Die sich nach 6 Wochen anschließende Untersuchung fand nach regelmäßiger Einnahme des jeweiligen Studienpräparates statt. Bei den sich nach 6 und 12 Wochen anschließenden Kontrollen war bei allen 29 Patienten eine standardisierte Befragung möglich. Zur Kipptisch- und Spiroergometrieuntersuchung stellten sich jeweils nur noch 25 Patienten vor. Eine Auswertung im Rahmen der Studie war bei 23 Patienten über den gesamten Zeitraum möglich. Zum Zeitpunkt der Abschlussbefragung beteiligten sich noch 19 Patienten an der Studie.

3.2 Klinische Daten

Die meisten Teilnehmenden waren altersentsprechend groß und normalgewichtig (Kromeyer-Hauschild et al., 2001), wobei die Perzentilen für den BMI bei den Mädchen im Mittel höher lagen als bei den Jungen, aber auch mehr variierten (Tabelle 17 - im Anhang). Bei den Mädchen lagen 23,8% über der 90. Perzentile für den BMI und war somit übergewichtig bzw. adipös. 19% lagen mit dem BMI bei der 10. Perzentile und somit an der Grenze zum Untergewicht. Kein Junge lag mit der Perzentile für den BMI oberhalb der 75. oder unterhalb der 25. Perzentile. Bei den Mädchen gaben 23,8% an, im letzten Jahr einen Wachstumsschub mit einem Längenwachstum von mindestens 10 cm/Jahr gehabt zu haben. Bei den Jungen hatten 50% einen Wachstumsschub im letzten Jahr. 19% der Mädchen hat-

ten im letzten halben Jahr vor der Studie deutlich an Gewicht abgenommen. Bei den Jungen äußerte keiner eine Gewichtsab- oder –zunahme. Der Cardiac Index der Patienten lag zwar im Mittel mit 2,93l/min/m²KOF ± 0,79 im Normbereich (Norm >2,5l/min/m²KOF), 32% der Patienten zeigten jedoch einen erniedrigten Cardiac Index. Eine Kontrolle des Cardiac Index erfolgte leider nur bei 9 Patienten so dass ein Vergleich durch die deutlich kleinere Gruppengröße nicht sinnvoll war. Der Wert lag bei Kontrolle bei 3,17 ±1,65. Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der Patientengruppen nach Zuteilung des Studienmedikaments. Es zeigte sich im Vergleich der Atenololgruppe mit der Placebogruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich der Merkmale Alter, Größe, KOF, Gewicht, Cardiac Index, BMI und Perzentilen für den BMI. Allein die Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen zeigte leichte Unterschiede (Trend p= 0,092).

Tabelle 2: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen der Placebo- und der Atenololgruppe

	Placebogruppe n=18	Atenololgruppe n=11	p
Geschlecht (w/m)	15/3	6/5	0,092
Alter (Jahre)	15,14 ± 2	15,22 ± 1,82	n.s.
Größe (m)	1,71 ± 0,10	1,70 ± 0,11	n.s.
KOF (m^2)	1,66 ± 0,16	1,69 ± 0,21	n.s.
Gewicht (kg)	58,37 ± 10,34	61,09 ± 12,67	n.s.
BMI (kg/m^2)	20,04 ± 3,49	21,01 ± 3,42	n.s.
Percentile für den BMI	42,58 ± 30,98	56,55 ± 31,64	n.s.
Cardiac Index (l/min/m²KOF)	2,86 ± 0,75	3,02 ± 0,88	n.s.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Ausnahme bildet das Item „Geschlecht“, hier ist die Verteilung angegeben.

3.3 Anamnese

3.3.1 Familienanamnese

Bei der Eingangsbefragung gaben 14 Patienten (46,7%) an, in ihrer näheren Verwandtschaft leiden weitere Mitglieder an Kreislaufdysregulationsbeschwerden.

3.3.2 Eigenanamnese

Zu Beginn der Untersuchungsreihe wurden alle Patienten nach vorbestehenden Erkrankungen befragt. Genannt wurde Migräne bei 6 Patienten, eine arterielle Hypertonie bei 3 Patienten, Allergien bei 9 Patienten und ein familiärer Hochwuchs bei einem Patienten. Adipös waren 3 Patienten. 11 Patienten gaben an, wiederholt unter Kopfschmerzen zu leiden, 2 Patienten klagten über rezidivierende Bauchschmerzen. Schlafprobleme wurden von 3 Patienten geäußert. Bei einem Patienten war ein Morbus Meulengracht bekannt. Ein Patient litt an einem Morbus Scheuermann, ein Patient an einer angeborenen Nierenerkrankung. Ein Patient war bei Hydrocephalus als Säugling mit einem ventrikuloperitonealen Shunt versorgt worden. Ein angeborener Herzfehler wurde von 2 Patienten angegeben. Hierbei handelte es sich in beiden Fällen um eine minimale Mitralinsuffizienz ohne Mitralklappenprolaps bei sonst regelrechter Morphologie und Funktion. Herzrhythmusstörungen waren bei einem Kind bekannt. Es handelte sich hierbei um eine isolierte ventrikuläre Extrasystolie ohne Auftreten von Couplets oder Salven und ohne Persistent der Rhythmusstörung unter Belastung. Herzschmerzen und Herzstiche beklagten eigenanamnestisch zwei Patienten. Bei Ihnen zeigten sich ansonsten unauffällige kardiale Untersuchungsbefunde. Unter Asthma, Epilepsie oder einer Schilddrüsenfehlfunktion litt kein Patient.

3.4 Medikation

Bis zum Studienbeginn hatten 86,2% der Patienten keine Medikamente zur Kreislaufstabilisierung eingenommen. 13,8% hatten eine Medikation mit Etilefrin erhalten, die spätestens zu Studienbeginn abgesetzt wurde. Den Patienten wurde bei Studienbeginn in randomisierter, doppelblinder Form über die klinikeigene Apotheke ihr Studienmedikament in gewichtsadaptierter Dosierung zugeteilt, das diese bis zur nächsten Wiedervorstellung im Rahmen der zweiten Kipptischuntersuchung täglich einnehmen sollten. Beide Medikamente, Placebo und Atenolol, waren äußerlich und geschmacklich nicht zu unterscheiden. Dabei erhielten insgesamt 11 Patienten Atenolol als Studienmedikament, davon 6 Mädchen und 5 Jungen, und 18 Patienten ein Placebopräparat, davon 15 Mädchen und 3 Jungen. Nach 6 Wochen erfolgte die erste Wiedervorstellung zur Kipptischkontrolluntersuchung. Im Anschluss an die Befragung und Untersuchung wurde im Einzelfall, abhängig vom bisherigen Verlauf und

des Therapieerfolges, das weitere Vorgehen geplant. Leider konnte nicht bei allen Patienten, wie ursprünglich angedacht, die Anfangsstudienmedikation über ganze 12 Wochen doppeltblind gegeben werden. Zwei Patienten hatten vor der Nachuntersuchung das Medikament abgesetzt. Sie mussten aus diesem Grund aus der Wertung der Kipptischuntersuchung im Rahmen der Studie genommen werden. Eine der Patientinnen gab an, an einem Ausschlag im Gesicht gelitten zu haben, die andere war unter der Medikation beschwerdefrei und beendete diese daher eigenständig. Bei 4 Patienten bestanden noch so ausgeprägte Beschwerden, meist verbunden mit einer erneut positiven Kipptischreaktion, dass die Studie bei Ihnen gemäß 'intention to treat' schon aufgelöst werden musste und die Medikation entsprechend angepasst wurde. Alle 4 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt ein Placebopräparat erhalten. Ein Patient erhielt daraufhin bei deutlich erniedrigtem Cardiac Index Thomasin (Etilefrin). 3 Patienten erhielten nach vorzeitiger Auflösung der Studie bei entsprechenden Beschwerden Atenolol. Das heißt, bis zur Spiroergometrie- Kontrolluntersuchung sollten insgesamt 12 Patienten Atenolol einnehmen. Von den 23 Patienten, die bis zum Ende der Untersuchungsreihe nach Protokoll an der Studie teilnahmen, nahmen 14 das Placebopräparat und 9 Atenolol ein. Eine erneute Befragung nach 12 Wochen war bei allen 23 Patienten möglich. Die 23 Patienten, die bis zur 2. Wiedervorstellung im Rahmen der Spiroergometrie nach Studienprotokoll in der Studie verblieben, wurden als Studienabschlusskollektiv ausgewertet. Eine Spiroergometriekontrolle konnte nur bei 20 Patienten durchgeführt werden. Die Daten der Patienten, bei denen eine vorzeitige Studienauflösung notwendig wurde, werteten wir getrennt aus.

3.5 Kipptischuntersuchungen

3.5.1 Erste Kipptischeingangsuntersuchung

Einschlusskriterium in die Studie war ein positives Ergebnis bei der ersten Kipptischuntersuchung im Sinne einer Synkope oder Präsynkope. Je nach Verlauf der Kipptischuntersuchung wurden die Patienten der vasodepressorischen (vd), der kardioinhibitorischen (ki) oder der gemischten (g) Reaktionsform zugeordnet. Die Standzeit bis zur Reaktion betrug im Mittel 21,75 ± 12,76 Minuten. Wobei hier die mittlere Zeit bis zur Reaktion in der Placebogruppe mit 26,17 ± 11,78 Minuten über der mittleren Zeit bis zur Reaktion in der Atenololgruppe mit 16,11 ± 9,18 Minuten lag. Die Standzeiten unterschieden sich signifikant (p= 0,014). Bei 4 Patienten war der Blutdruck im Rahmen der Reaktion so tief abgefallen, dass er im Moment der Reaktion durch unsere automatische Blutdruckmessung nicht erfasst werden konnte. Ansonsten bestanden bei der Eingangskipptischuntersuchung wie in Tabelle 3 ersichtlich weder bei der Verteilung der Reaktionsformen, noch bei der Symptoma-

tik, noch beim Ablauf der Reaktion signifikante Unterschiede zwischen der Atenolol- und der Placebogruppe.

Tabelle 3: Vergleich des Ablaufs der ersten Kipptischuntersuchung zwischen Atenololgruppe und Placebogruppe

	Placebogruppe n=18	Atenololgruppe n=11	p
Reaktionsformen (vd/ki/g)	38,9/ 5,6/ 55,6	36,4/0/63,6	n.s.
Symptomatik (Präsynkope/ Synkope)	72,2/27,8	63,6/36,4	n.s.
RR in Ruhe systolisch (mmHg)	107,25±10,5	104,18±7,43	n.s.
RR in Ruhe diastolisch (mmHg)	55,94±6,15	53,00±5,88	n.s.
HF in Ruhe (bpm)	73,94±7,40	70,36±11,95	n.s.
RR Änderung bei Lagewechsel systolisch (mmHg)	-2,44±7,73	-1,18±8,67	n.s.
RR Änderung bei Lagewechsel diastolisch (mmHg)	4,75±6,75	6,00±5,97	n.s.
HF Änderung bei Lagewechsel (bpm)	20,13±9,63	22,36±12,22	n.s.
Zeitpunkt der Reaktion (min.)	27,44±11,55	16,91±8,84	0,014
Max. RR systolisch (mmHg)	112,65±9,73	110,73±12,08	n.s.
Max. RR diastolisch (mmHg)	68,59±6,37	64,91±9,95	n.s.
Max. HF (bpm)	121,83±17,07	115,09±17,94	n.s.
RR bei der Reaktion systolisch (mmHg)	64,50±13,80	58,11±19,75	n.s.
RR bei der Reaktion diastolisch (mmHg)	39,94±9,53	33,22±13,38	n.s.
HF bei der Reaktion (bpm)	88,11±35,88	87,45±28,78	n.s.
RR Änderung bei der Reaktion systolisch (mmHg)	-43,47±13,40	-45,27±25,37	n.s.
RR Änderung bei der Reaktion diastolisch (mmHg)	-26,29±9,07	-29,55±15,63	n.s.
HF Änderung bei der Reaktion (bpm)	-33,5±31,29	-24,73±24,01	n.s.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Die Reaktionsformen wurden in vasodepressorisch (vd), kardioinhibitorisch (ki) und gemischt (g) unterteilt.

3.5.2 Zweite Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen

Die sich nach 6 Wochen anschließende Untersuchung beinhaltete eine erneute Befragung und körperliche Untersuchung sowie eine Kipptischkontrolluntersuchung. Sie fand nach regelmäßiger Einnahme des jeweiligen Studienpräparates statt. Alle 29 Patienten nahmen an dieser 2. Wiedervorstellung teil. Zur Kipptischkontrolluntersuchung stellten sich allerdings nur 25 Patienten vor. Zwei Patienten hatten eine Woche vor der Nachuntersuchung eigenständig das Medikament abgesetzt und mussten daher aus der Wertung der Kipptischuntersuchung im Rahmen der Studie genommen werden. Von den 23 Patienten, die im Rahmen der Studie ausgewertet werden konnten nahmen 15 das Placebopräparat und nur 8 Atenolol ein. Tabelle 4 veranschaulicht die Unterschiede in Reaktion und Symptomatik zwischen Placebo- und Atenololgruppe im Rahmen der zweiten Kipptischuntersuchung.

Tabelle 4: Vergleich der Reaktion und Symptomatik bei der 2. Kipptischuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe

	Placebo n=15	Atenolol n=8	p
Teilnahme in % (ja/nein)	83,3/16,7	72,7/27,3	n.s.
Reaktion in % (positiv/negativ)	40/60	0/100	0,058
Reaktionsform (keine/vd/ki/g)	60/26,7/0/13,3	100/0/0/0	n.s.
Symptomatik (keine/ leichte/Präsyn/Syn)	53,3/6,7/20/20	87,5/12,5/0/0	n.s.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Bei Teilnahme, Reaktion, Reaktionsform und Symptomatik handelt es sich um die Prozentangabe bezogen auf die jeweilige Gruppe.

Bei dieser zweiten Kipptischuntersuchung zeigten von den 23 untersuchten Patienten 17 eine negative und nur noch 6 eine positive Reaktion, wobei innerhalb der Atenololgruppe alle Patienten eine negative Reaktion zeigten. Bei kleiner Gruppengröße und entsprechend kleiner Zellenhäufigkeit zeigte der Reaktionsunterschied zwischen den Medikamentengruppen statistisch nur eine Tendenz mit p= 0,058 in der 2-seitigen Signifikanz nach Fisher. Signifikante Unterschiede in der Symptomatik im Rahmen der Kipptischuntersuchung zeigten sich nicht.
Untersucht wurde beim 2. Kipptisch auch, falls eine positive Reaktion auftrat, zu welchem Zeitpunkt diese auftrat und inwiefern sich die Standzeiten seit der

Voruntersuchung verändert hatten. Der Vergleich der Standzeiten mit Hilfe des T-Tests für unabhängige normalverteilte Stichproben wird in Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Vergleich der Standzeiten bei der zweiten Kipptischuntersuchung im Studienabschlusskollektiv

	Placebogruppe n=15	Atenololgruppe n=8	p
Standzeit insgesamt (min.)	39,36±10,68	45,00	n.s.
Standzeitverlängerung (min.)	14,27±11,72	26,88±9,52	0,023

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung.

Die Standzeiten lagen bei der zweiten Kipptischuntersuchung in der Atenololgruppe über den Standzeiten der Placebogruppe (Trend p=0,09). Die Standzeitdifferenz zur Eingangskipptischuntersuchung in der Atenololgruppe war signifikant höher (p=0,02).
Abbildung 3 zeigt die Standzeitveränderung aufgeteilt nach Studienmedikation. In beiden Medikamentengruppen hat sich die Standzeit bei der 2. Kipptischuntersuchung verlängert. Der gruppeninterne Unterschied ist im T-Test für abhängige Stichproben bei der Placebogruppe hoch signifikant mit p = 0,006, in der Atenololgruppe höchst signifikant mit p < 0,001.

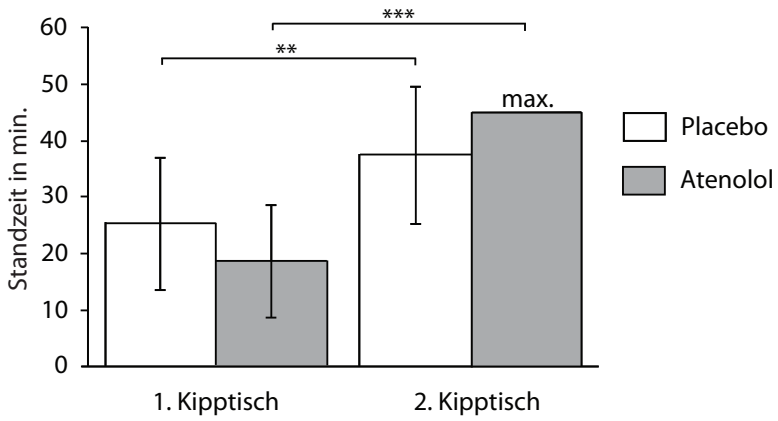

Abbildung 3: Vergleich der Entwicklung der Standzeiten aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 6 Wochen. Es wurden die Standzeiten während der Kipptischuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten

Es lag eine Verlängerung der Zeit bis zur Reaktion und insbesondere eine Verlängerung der Gesamtstandzeit zugunsten der Atenololgruppe vor. Die Zeit bis zur Reaktion lag in der Placebogruppe im Mittel bei 26,17 ± 11,78 Minuten. Die Gesamtstandzeit bis zur Reaktion bzw. bis zum Ende der Untersuchung lag in der Placebogruppe bei 37,47 ± 11,84 Minuten. In der Atenololgruppe traten im Rahmen der maximalen Standzeit von 45 min. keine Beschwerden im Sinne einer Kreislaufdysregulation auf. Somit lag die Gesamtstandzeit in dieser Gruppe bei 45 min. Die Gesamtstandzeiten bei der 2. Kipptischuntersuchung zeigten mit p = 0,090 im T- Test für unabhängige Stichproben einen unterschiedlichen Trend. Bei Berücksichtigung der ursprünglichen Standzeit bei der Eingangskipptischuntersuchung fiel mit p=0,020 ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Atenololgruppe auf. Die Gesamtstandzeit in der Atenololgruppe hatte sich, bei einem mit 16,91 ± 8,84 min. signifikant niedrigerem Ausgangswert gegenüber der Standzeit in der Placebogruppe mit einem deutlich höheren Ausgangswert von 27,44 ± 11,55 min. stärker verlängert. Es zeigte sich mit p = 0,090 im T-Test für unabhängige Stichproben ein unterschiedlicher Trend. Damit hatte sich die mittlere Standzeit in der Placebogruppe um 12,33 ± 14,77 Minuten verlängert, die mittlere Standzeit in der Atenololgruppe um 26,88 ± 9,52 Minuten.
Tabelle 6 zeigt die Standzeiten innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied (p=0,023) bei der Standzeitverlängerung zwischen Placebo- und Atenololgruppe. Die Standzeitverlängerung lag mit 26,88±9,52 Minuten in der Atenololgruppe deutlich über der Standzeitverlängerung in der Placebogruppe.

Tabelle 6: Vergleich der Standzeiten bei der zweiten Kipptischuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe

	Placebo n=15	Atenolol n=8	p
Standzeit insgesamt (min.)	37,47±11,84	45,00	0,090
Standzeitverlängerung (min.)	12,33±14,76	26,88±9,52	0,020

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung.

Tabelle 7 zeigt den Mittelwertvergleich mit Hilfe des T-Test des Kreislauf- und Herzfrequenzverhaltens bei der zweiten Kipptischuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe.

Tabelle 7: Vergleich des Ablaufs der zweiten Kipptischuntersuchung zwischen Atenololgruppe und Placebogruppe

	Placebo n=15	Atenolol n=8	p
RR in Ruhe syst. (mmHg)	105,36±5,21	100,63±6,32	0,072
RR in Ruhe diast. (mmHg)	54,71±4,46	50,88±6,47	n.s.
HF in Ruhe (bpm)	70,36±9,24	64,00±8,49	n.s.
RR Änderung bei Lagewechsel syst. (mmHg)	-0,71±6,09	3,50±5,86	n.s.
RR Änderung bei Lagewechsel diast. (mmHg)	7,43±3,69	7,88±3,40	n.s.
HF Änderung bei Lagewechsel (bpm)	22,14±11,77	11,75±6,09	0,032
Max.RR syst. (mmHg)	121,14±10,23	119±9,56	n.s.
Max. RR diast. (mmHg)	75,50±9,32	72,88±5,99	n.s.
Max. HF (bpm)	110,93±14,67	90,00±9,37	0,002
Min. RR gesamt syst. (mmHg)	82,29±18,12	94,25±7,005	0,091
Min. RR gesamt diast. (mmHg)	50,86±10,16	51,50±3,34	n.s.
Min. HF gesamt (bpm)	82±10,39	71,88±8,98	0,032
Min. RR bei fehlender Reaktion syst. (mmHg)	92,75±10,05	94,25±7,01	n.s.
Min. RR bei fehlender Reaktion diast. (mmHg)	55,25±4,43	51,50±3,34	0,064
Min. HF bei fehlender Reaktion (bpm)	78,75±6,48	71,88±8,98	n.s.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Atenolol- und Placebogruppe. Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung.

3.6 Spiroergometrieuntersuchungen

3.6.1 Erste Spiroergometrieuntersuchung

Zum Studienbeginn nahmen alle Patienten an einer Spiroergometrieuntersuchung zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Trainingszustandes sowie zum Ausschluss belastungsabhängiger Herzrhythmusstörungen teil. Die erzielten Leistungsparameter aller Patienten wurden mit den Normwerten der Abteilung verglichen (Vinzelberg, 2001). Im Mittel wurde eine maximale Leistung von 2,82 ± 0,45 W/kgKG (minimal 2,0 W/kgKG, maximal 3,7 W/kgKG) erreicht. Das entsprach 91,54 ± 15,18% der zu erreichenden Altersnorm. Im Einzelfall lag die erreichte Leistung jedoch deutlich unterhalb der Altersnorm mit nur 54% oder auch deutlich oberhalb der Altersnorm mit 132%. Die maximale Sauerstoffaufnahme ließ sich nur bei 27 Patienten bestimmen und betrug im Mittel 28,87 ± 5,60 ml/min/kgKG, minimal 16,5 ml/min/kgKG, maximal 39,5 ml/min/kgKG. Die anaerobe Schwelle als Zeichen des Trainingszustandes war nur bei 25 Patienten berechenbar, sie lag im Mittel bei 22,82 ± 12,49 (minimal 12,6 ; maximal 74,0).
Um eine Vergleichbarkeit der Leistungsparameter mit der zweiten Spiroergometrieuntersuchung zu ermöglichen, wurden zusätzlich Placebo- und Atenololgruppe innerhalb des Studienabschlusskollektivs verglichen (Tabelle 18 im Anhang). Die Ergebnisse der ersten Spiroergometrie unterschieden sich nicht.

3.6.2 Zweite Spiroergometrieuntersuchung

Die sich nach 12 Wochen anschließende Untersuchung beinhaltete eine erneute Befragung und körperliche Untersuchung sowie eine Spiroergometriekontrolluntersuchung und fand nach regelmäßiger Einnahme des jeweiligen Studienpräparates statt. An dieser zweiten Wiedervorstellung nahmen alle 29 Patienten teil. Eine Spiroergometriekontrolluntersuchung war bei 25 Patienten möglich, deren Auswertung im Rahmen der doppelblinden, randomisierten, Placebo- kontrollierten Studie jedoch nur bei 20 Patienten. Ein Patient war an M. Scheuermann erkrankt und konnte daher nicht an der Spiroergometrie teilnehmen, zwei Patienten lehnten aus Zeitgründen eine Spiroergometriekontrolle ab. Vier Patienten aus der Placebogruppe mussten schon zum Zeitpunkt der zweiten Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen aufgrund der anhaltenden Beschwerden vorzeitig aus der Studie genommen werden. Zwei Patienten aus der Atenololgruppe hatten das Studienmedikament schon vor der zweiten Kipptischuntersuchung eigenständig abgesetzt. Im Mittel wurde eine körperliche Leistung von 2,90 ± 0,54 W/kgKg erreicht (maximal bei 4,20 W/kgKG, minimal 2,03 W/kgKG). Damit lag die erreichte Leistung etwas über den Werten bei der Eingangsuntersuchung. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Tabelle 8).

Auch die maximale Sauerstoffaufnahme hatte in den 12 Wochen leicht zugenommen.

Tabelle 8: Vergleich Spiroergometrieuntersuchungen vor und nach Intervention

	1. Spiroergometrie n=25	2. Spiroergometrie n=25	p
Max. Leistung (W/kgKG)	2,81±0,46	2,9±0,54	n.s.
Altersnorm (%)	91,43±15,37	91,03±20,19	n.s.
Max. Sauerstoffaufnahme (ml/min/kgKG)	28,91±5,82	30±12,83	n.s.
VAT (ml/min/kgKG)	22,98±13,35	22,35±15,89	n.s.
VAT Altersnorm (%)	84,67±27,44	80,59±19,30	n.s.

Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Die erreichte Leistung und VAT bezogen auf die Altersnorm wurde in Prozent angegeben.

Tabelle 9 zeigt den Vergleich zwischen Placebo- und Atenololgruppe. Die maximale Leistung hatte sich in beiden Gruppen verbessert und lag in der Atenololgruppe weiterhin etwas über der Placebogruppe. Der Unterschied war nicht signifikant. Die erreichte Leistung bezogen auf die Altersnorm unterschied sich ebenfalls nicht. Die maximale Sauerstoffaufnahme hatte sich in der Atenololgruppe verbessert. Es bestand bei kleiner Gruppengröße ein unterschiedlicher Trend im U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben. Die VAT in der Atenololgruppe lag im T-Test für unabhängige Stichproben signifikant über der Placebogruppe. Innerhalb der Placebogruppe waren sowohl die maximale Sauerstoffaufnahme als auch die VAT etwas zurückgegangen (Abbildung 4 und 5).
Damit hatte sich der kardiopulmonale Trainingszustand und insbesondere die Ausdauerleistungsfähigkeit innerhalb der Atenololgruppe gegenüber der Placebogruppe verbessert.

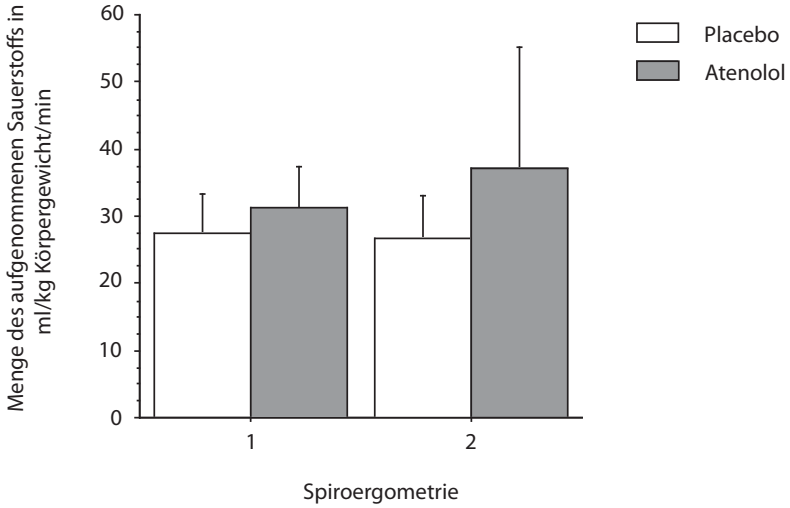

Abbildung 4: Vergleich der Entwicklung der maximalen Sauerstoffaufnahme während der Spiroergometrieuntersuchung aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 12 Wochen. Es wurde die maximale Sauerstoffaufnahme während der Spiroergometrieuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben.

Tabelle 9: Vergleich der zweiten Spiroergometrieuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe innerhalb des Studienabschlusskollektivs

	Placebo n=11	Atenolol n=9	p
Max. Leistung (W/kgKG)	2,87±0,64	3,10±0,46	n.s.
Altersnorm (%)	94,26±19,20	85,55±25,22	n.s.
Max. Sauerstoffaufnahme (ml/min/kgKG)	26,68±6,42	37,17±18,00	0,056
VAT (ml/min/kgKG)	16,64±3,40	22,73±6,31	0,013
VAT Altersnorm (%)	71,32±15,20	92,07±19,04	0,014

Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Die erreichte Leistung und VAT bezogen auf die Altersnorm wurde in Prozent angegeben.

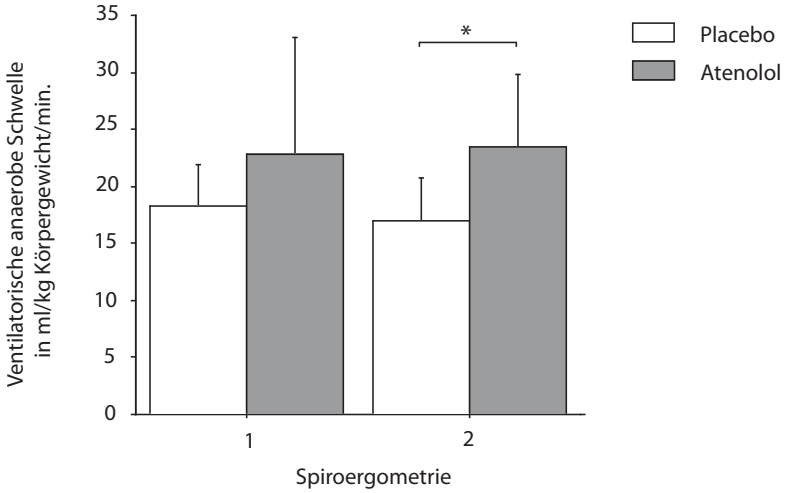

Abbildung 5: Vergleich der Entwicklung der ventilatorisch-anaeroben Schwelle aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 12 Wochen. Es wurde die ventilatorisch-anaerobe Schwelle während der Spiroergometrieuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt der Spiroergometrieuntersuchung (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen).

3.7 Kreislaufstabilisierende Maßnahmen

3.7.1 Ausgangswerte

Bei der Eingangsuntersuchung wurde die bisher erfolgte Umsetzung der empfohlenen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen erfragt. Empfohlen wurden eine Tagestrinkmenge von mindestens 1,5 Liter, regelmäßig Wechselduschen bzw. kalt Waschen, regelmäßige, ausgewogene Mahlzeiten insbesondere regelmäßiges Frühstück, anregende Getränke wie Kaffee, Capuccino oder teeinhaltigen Tee und ausreichend, mindestens zweimal wöchentlich 20 Minuten, körperliche Betätigung im Ausdauerbereich.
Die Patienten gaben an täglich im Mittel 1,59 ± 0,76 Liter zu trinken (0,5-3,5 Liter). Nur 48,3% tranken täglich mind. 1,5l und damit ausreichend. Bis auf eine Ausnahme nahmen alle am Schulsportunterricht teil. 72,4% der Patienten waren mindestens zweimal wöchentlich in ihrer Freizeit körperlich aktiv. Am Vereinsport nahmen 44,8% der Patienten teil, im Mittel 3,15±1,46 Stunden, einzelne bis zu 6 Stunden wöchentlich. 17,2% der Patienten betätigten sich abgesehen von der Schule gar nicht sportlich. Wechselduschen wurde vor Studienbeginn nur von 17,2% Patienten praktiziert. 20,7% der Patienten gaben an, am Morgen kein Frühstück zu sich zu nehmen und auch nichts zu trinken. Anregende Getränke in Form von Schwarztee, Kaffee oder Capuccino nahmen zum Frühstück nur 13,8% zu sich. Auf Nachfrage berichteten 72,4% der Patienten, alle Mahlzeiten würden regelmäßig, wenn möglich gemeinsam, eingenommen und seien ausgewogen in Ihrer Zusammensetzung.
In den Tabellen 19, 20 und 21 (im Anhang) wird die Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen bei der Eingangsuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe verglichen. Es bestanden keine Unterschiede in der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen den Medikamentengruppen.

3.7.2 Umsetzung bis zur zweiten Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen

Bei der Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen wurde die Umsetzung der emfpohlenen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen erfragt und zwischen den Gruppen verglichen. Alle Patienten nahmen an der Befragung teil, im Rahmen der Studie konnten jedoch nur 27 ausgewertet werden, da 2 Patientinnen aus der Atenololgruppe die Medikation vorzeitig beendet hatten. Um eine verbesserte Umsetzung der kreislauftabilisierenden Maßnahmen bemühte sich ein Großteil der Patienten in diesem Zeitraum. Unterschiede zwischen der Atenololgruppe und der Placebogruppe in der Umsetzung der Maßnahmen wurden nicht beobachtet. Inzwischen lag die Tagestrinkmenge im Mittel bei 1,95 ± 0,56l. 86,2 % der Patienten tranken mind. 1,5 l täglich und damit ausreichend. Beim Mittelwertvergleich der Differenzen zwischen der Tagestrinkmenge zu Beginn der Studie und bei der 2. Kipptischuntersuchung be-

standen keine signifikanten Unterschiede. Alle Patienten aßen inzwischen zu Hause regelmäßig und ausgewogen. Anregende Getränke nahmen inzwischen 51,7 % Patienten zu sich, 87 % hiervon auch schon zum Frühstück. Wechselduschen wurde von 82,8 % Patienten praktiziert, hiervon täglich von 13,8 %. Das Wechselduschen nie ausprobiert hatten zu diesem Zeitpunkt lediglich noch 17,2 %. Am Schulsportunterricht nahmen nur 2 Patienten nicht teil. Die Zahl der Patienten, die sich in ihrer Freizeit nicht sportlich betätigten, hatte um 6,9 % abgenommen. 75,9 % aller Patienten betätigten sich in ihrer Freizeit häufiger sportlich. Kaum verändert hatte sich die Teilnahme am Vereinssport. In den Tabellen 22, 23 und 24 (im Anhang) wird die Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen bei der Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen zwischen Placebo- und Atenololgruppe verglichen. Bei der körperlichen Aktivität in der Freizeit zeigte sich mit p= 0,07 eine unterschiedliche Tendenz zwischen Placebo- und Atenololgruppe. Wobei nur ein Patient aus der Atenololgruppe, sein Sportverhalten in der Freizeit verändert hatte. Auch bei der Einnahme anregender Getränke zeigte sich mit p= 0,099 eine unterschiedliche Tendenz zwischen den Gruppen, wobei in beiden Gruppen jeweils 33,3 % ihr Verhalten verbessert hatten. Weitere Unterschiede in der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen bestanden nicht.

3.7.3 Umsetzung bis zur zweiten Spiroergometrieuntersuchung nach 12 Wochen

Bei der sich nach 12 Wochen anschließenden Untersuchung nahmen alle 29 Patienten an Befragung und körperlicher Untersuchung teil. Eine Auswertung der Daten im Rahmen der Studie war nur bei 23 Patienten möglich. Nach Abschluss dieser Untersuchung wurde die Studie und das Studienmedikament eröffnet. Um die Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen bemühte sich weiterhin ein Großteil der Patienten. Wechselduschen wurde noch von 72,4% Patienten praktiziert. 10,3% der Patienten hatten das Wechselduschen nicht weiter fortgesetzt. Alle Patienten aßen zu Hause regelmäßig und ausgewogen. Auch anregende Getränke nahm inzwischen die Hälfte der Patienten zu sich, 80% hiervon schon zum Frühstück.
Am Schulsportunterricht nahmen 3 Patienten nicht teil. Nur noch 69% der Patienten betätigten sich in ihrer Freizeit regelmäßig sportlich. Bei 10,3% hatte die sportliche Aktivität in der Freizeit seit der 2. Kipptischuntersuchung nachgelassen. Die Anzahl der Patienten, die sich in ihrer Freizeit nicht sportlich betätigten, war leicht angestiegen auf 13,8%. Am Vereinssport nahmen 13% weniger teil. Beim Vergleich der Behandlungsgruppen (Tabellen 25, 26, 27 im Anhang) zeigte sich mit p= 0,011 ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer besseren sportlichen Aktivität in der Freizeit bei der Atenololgruppe. Durch das Ausscheiden von 4 Patienten aus der

Placebogruppe und 2 Patienten aus der Atenololgruppe aus dem doppelblinden Studienprotokoll kam es hier zu einem Ungleichgewicht. Innerhalb der ursprünglichen Placebogruppe hatte nur ein Patient seine sportliche Aktivität reduziert. Das sportliche Verhalten innerhalb der Atenololgruppe war seit der 2. Kipptischuntersuchung gleich geblieben. Beim Mittelwertvergleich der Tagestrinkmengen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Beide Gruppen hatten ihre Tagestrinkmenge gleichermaßen verbessert und auch der Anteil der Kinder, die ausreichend tranken, unterschied sich nicht.

3.7.4 Umsetzung bis zur Abschlussbefragung nach 2 Jahren

An der retrospektiven Abschlussbefragung nach zwei Jahren nahmen 19 Patienten teil. Die längerfristige Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde erfragt und zwischen den ursprünglichen Medikamentengruppen verglichen. Die Tagestrinkmenge lag im Mittel bei 2,04 $\pm$ 0,54 Liter pro Tag und damit im empfohlenen Bereich. 22,2% der Patienten tranken weniger als 1,5 Liter am Tag. 21,1% gaben an, nicht regelmäßig und ausgewogen zu essen. 61,1% hatten das Wechselduschen bzw. kalt waschen weiterhin umgesetzt, 38,9% sogar täglich. 10,5% hatten erst nach Beendigung der Studie mit Wechselduschen begonnen. Am Schulsport nahmen noch 78,9% der Patienten teil. In ihrer Freizeit waren nur noch 36,8% regelmäßig mindestens zweimal wöchentlich sportlich aktiv, wobei sich nur ein Patient gar nicht sportlich betätigte. Am Vereinsport nahmen noch 26,3% der befragten Patienten teil, im Mittel 5 $\pm$ 2,65 Stunden pro Woche.
Tabellen 28, 29 und 30 (im Anhang) vergleichen die Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen den Medikamentengruppen bis zum Zeitpunkt der Befragung. In der ursprünglichen Atenololgruppe nutzten inzwischen mehr Patienten Wechselduschen bzw. kalt Waschen zur Kreislaufstabilisierung. Zudem wurde inzwischen signifikant häufiger Wechselduschen bzw. kalt waschen pro Woche umgesetzt als noch zum Zeitpunkt der zweiten Spiroergometrie. Bereits zum Zeitpunkt der zweiten Spiroergometrie wurde diese Maßnahme in der Atenololgruppe häufiger umgesetzt, die Gruppenunterschiede waren jedoch noch nicht signifikant. Die übrigen empfohlenen kreislaufstabilisierenden Maßnahmen wurden in beiden Gruppen gleichermaßen realisiert.

3.8 standardisierte Befragungen

3.8.1 Beschwerdesymptomatik bei der Eingangsbefragung

Bei Aufnahme in die Studie wurde die Dauer der bisher bestehenden Beschwerdesymptomatik mit 1 bis 132 Monaten (im Mittel 26,15 Monate) angegeben. Alle Patienten gaben an, Synkopen bzw. wiederholte Präsynkopen in der Vergangenheit erlitten zu haben (Tabelle 10). 9 Patienten hatten bisher nur unter Präsynkopen gelitten, davon 89% innerhalb der Placebogruppe (Trend p= 0,096). Die übrigen hatten bisher 1 bis maximal 16 im Mittel 3 ± 3,85 Synkopen erlitten. 48,3% gaben an, regelmäßig (mehr als 3 mal pro Woche) starke Beschwerden oder sogar täglich sehr starke Beschwerden (20,7%) zu haben. Weitere Gruppenunterschiede bestanden nicht. Die Beschwerden wurden in ihrer Belastung und Schwere von den einzelnen Patienten unterschiedlich eingeschätzt und empfunden. Täglich präsynkopale Beschwerden ohne Synkopen konnten für den Einen eine Besserung darstellen, während andere Patienten auch selten auftretende, leichte Kreislaufbeschwerden als sehr belastend empfanden. Um die mündlich erfragten Beschwerden und Symptome vergleichbar zu machen, wurde daher von einem Symptomatik- Ausgangswert 1 ausgegangen und die Verbesserung bzw. Verschlechterung im Verlauf in Atenolol- und Placebogruppe verglichen.

Tabelle 10: Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 1. Kipptischuntersuchung

	Placebo n=18	Atenolol n=11	p
Symptomatik	1	1	n.s.
Präsynkopen (ja/nein)	18/0	11/0	n.s.
Präsynkopenhäufigkeit	13,67±14,87	14,91±14,35	n.s.
Synkopen (ja/nein) gesamt	10/8	10/1	0,096
Synkopen (ja/nein) 6 Wo	7/11	8/3	0,128
Synkopenhäufigkeit gesamt	3,00±4,42	2,82±2,71	n.s.
Synkopenhäufigkeit 6 Wo	0,61±1,20	0,82±0,60	n.s.
Beschwerdefrequenz/ Woche	4,00±1,94	3,45+/1,92	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatikwert 1 angegeben. Die Veränderung der Symptomatik gibt die Differenz zwischen Ausgangswert und aktueller Beschwerdestärke wieder. Bei Synkopen und Präsynkopen handelt es sich um Anzahl der betroffenen Patienten. Die Synkopen wurden sowohl für den Zeitraum der vorangegangenen 6 Wochen als auch insgesamt angegeben. Die Präsynkopenhäufigkeit und Synkopenhäufigkeit über die vorangegangenen 6 Wochen wurde im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche. Die Beschwerdefrequenzveränderung die Differenz zur Beschwerdefrequenz bei der Eingangsuntersuchung.

3.8.2 Beschwerdesymptomatik im Rahmen der zweiten Kipptischuntersuchung nach 6 Wochen

Eine Synkope hatte in der Zwischenzeit nur noch ein Patient aus der Atenololgruppe erlitten. Schon bei der Eingangsuntersuchung waren mehr Patienten aus der Atenololgruppe von Synkopen betroffen. Die Präsynkopenhäufigkeit war bei den meisten Patienten deutlich zurückgegangen. Bei einigen waren keine Synkopen mehr aufgetreten dafür jedoch häufiger noch Präsynkopen. Das führte zu einer Zunahme der Präsynkopenfrequenz im Vergleich zur Eingangsuntersuchung bei gleichzeitiger Verbesserung der Symptomatik. Insgesamt hatten in der Atenololgruppe nur noch 55,6% und in der Placebogruppe nur noch 66,7% präsynkopale Beschwerden. Die Veränderung der Präsynkopenhäufigkeit war nach dem Wilcoxon Test in der Atenololgruppe mit p=0,007 hoch signifikant. In der Placebogruppe zeigte sich mit p=0,133 im Wilcoxon Test lediglich ein Trend (Abbildung 6). Der Rückgang der Synkopenhäufigkeit (Abbildung 7) war in der Placebogruppe signifikant (p=0,011)

und in der Atenololgruppe hoch signifikant (p=0,005).

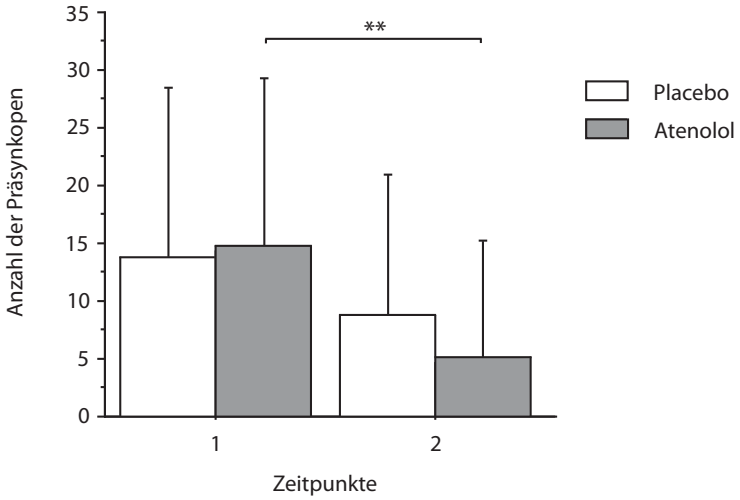

Abbildung 6: Vergleich der Entwicklung der Präsynkopenhäufigkeit im Verlauf von 6 Wochen innerhalb des Gesamtkollektivs. Es wurde die Präsynkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen).

In beiden Gruppen war Rückgang der Beschwerdehäufigkeit im nichtparametrischen Test nach Wilcoxon hoch signifikant (Placebogruppe p=0,001 ; Atenololgruppe p=0,007). Auch die Symptomatik insgesamt hatte sich in beiden Gruppen gleichermaßen verbessert (Atenololgruppe p=0,005 ; Placebogruppe p=0,001 - siehe Tabelle 11).

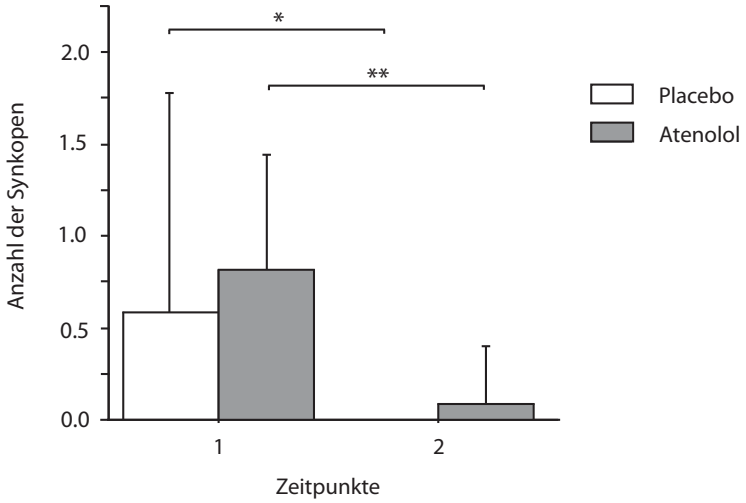

Abbildung 7: Vergleich der Entwicklung der Synkopenhäufigkeit im Verlauf von 6 Wochen innerhalb des Gesamtkollektivs. Es wurde die Synkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen).

Tabelle 11: Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 2. Kipptischuntersuchung

	Placebo n=18	Atenolol n=9	p
Symptomatik	0,50±0,42	0,42±0,37	n.s.
Präsynkopen (ja/nein)	12/6	5/6	n.s.
Präsynkopenhäufigkeit	7,50±12,26	5,09±10,92	n.s.
Präsynkopendifferenz	-6,17±14,99	-9,22±11,34	n.s.
Synkopen (ja/nein)	0/18	1/10	n.s.
Synkopenhäufigkeit	0	0,09±0,3	n.s.
Beschwerdefrequenz/Woche	1,78±1,90	1,55±1,57	n.s.
Beschwerdefrequenzveränderung	-2,22±1,63	-1,91±1,51	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatikwert 1 angegeben. Die Veränderung der Symptomatik gibt die Differenz zwischen Asugangswert und aktueller Beschwerdestärke wieder. Bei Synkopen und Präsynkopen handelt es sich um Anzahl der betroffenen Patienten. Die Präsynkopenhäufigkeit und Synkopenhäufigkeit über die vorangegangenen 6 Wochen wurde im Mittel± Standardabweichung angegeben. Die Präsynkopendifferenz vergleicht die aktuelle Häufigkeit mit den Ausgangswerten. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche. Die Beschwerdefrequenzveränderung die Differenz zur Beschwerdefrequenz bei der Eingangsuntersuchung.

Wir verglichen die Beschwerdeverläufe im Studienabschlusskollektiv, um eine Vergleichbarkeit mit dem Kontrolltermin nach 12 Wochen zu ermöglichen. Die Beschwerdeverläufe beider Gruppen waren miteinander vergleichbar. Auch im Studienabschlusskollektiv hatten sich die Symptomatik in beiden Gruppen verbessert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich der Beschwerdeverläufe im Studienabschlusskollektiv bis zur 2. Kipptischuntersuchung

	Placebo n=14	Atenolol n=9	p
Symptomatik	0,35±0,35	0,52±0,34	n.s.
Präsynkopen (ja/nein)	8/6	5/4	n.s.
Präsynkopenhäufigkeit	4,64±10,97	6,22±11,88	n.s.
Präsynkopendifferenz	-9,64±14,80	-10,00±12,58	n.s.
Synkopen (ja/nein)	0/14	1/8	n.s.
Synkopenhäufigkeit	0	0,11±0,33	n.s.
Beschwerdefrequenz/Woche	1,36±1,87	1,89±1,54	n.s.
Beschwerdefrequenzveränderung	-2,64±1,55	-1,67±1,58	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatikwert 1 angegeben. Bei Synkopen und Präsynkopen handelt es sich um Anzahl der betroffenen Patienten in Prozent. Die Präsynkopenhäufigkeit und Synkopenhäufigkeit über die vorangegangenen 6 Wochen wurde im Mittel± Standardabweichung angegeben. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche.

3.8.3 Beschwerdesymptomatik im Rahmen der zweiten Spiroergometrieuntersuchung nach 12 Wochen

Zu diesem Zeitpunkt konnten noch 23 Patienten im Rahmen des Studienprotokolls ausgewertet werden (Tabelle 13), das entsprach 77,8% der ursprünglichen Patienten der Placebogruppe und 81,8% der ursprünglichen Patienten der Atenololgruppe. Im Zeitraum bis zur Spiroergometriekontrolluntersuchung hatten die Patienten im Mittel noch 0,52±1,41 Präsynkopen erlitten, in der Placebogruppe im Mittel 0,21±0,58, in der Atenololgruppe im Mittel 1±2,12. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte verglichen wir auch die Präsynkopendifferenzen, diese lag in der Placebogruppe bei -14,07±13,39 und in der Atenololgruppe bei -15,22±16,23. Synkopen waren in

beiden Gruppen nicht mehr aufgetreten. In der Placebogruppe waren 14,3% der Patienten von Präsynkopen betroffen, in der Atenololgruppe 22,2%. Der Rückgang der Präsynkopenhäufigkeit seit der Eingangsuntersuchung war im nichtparametrischen Test nach Friedman in beiden Gruppen höchst signifikant (Placeboguppe p<0,001; Atenololgruppe p=0,001). Aus der ursprünglichen Atenololgruppe konnten zwei Patienten nicht mit in die Abschlussauswertung nach 12 Wochen mit aufgenommen werden bei denen sich die Beschwerden jeweils verbessert hatten. Eine Patienten hatte nach einem Ausschlag im Gesicht die Studienmedikation beendet, eine andere hatte, als sie beschwerdefrei war, die Medikation beendet. Aus der Placebogruppe hingegen mussten 4 Patienten wegen Beschwerdepersistenz aus der Studie ausscheiden. Diese Patienten konnten ebenfalls nicht in die Abschlusswertung nach 12 Wochen aufgenommen werden. Dies führte bei der statistischen Auswertung nach 12 Wochen zu einer scheinbaren Verbesserung der Beschwerdesymptomatik in der Placebogruppe. Im Einzelpaarvergleich nach Wilcoxon im Studienabschlusskollektiv war der Rückgang der Präsynkopenhäufigkeit (Abbildung 10 im Anhang) über 12 Wochen in der Placebogruppe hoch signifikant (p= 0,002), in der Atenololgruppe signifikant (p= 0,017). Hierbei war der Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 (zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung) und 2 (zum Zeitpunkt der Kipptischkontrolluntersuchung) in beiden Gruppen signifikant (p= 0,018). Zum Zeitpunkt 2 war in der ursprünglichen Atenololgruppe die Präsynkopenhäufigkeit schon hoch signifikant reduziert.

Synkopen waren nicht mehr aufgetreten. Der Rückgang der Synkopenhäufigkeit war ebenfalls in beiden Gruppen höchst signifikant (Placebo p=0,007, Atenolol p= 0,003). Im Einzelpaarvergleich nach Wilcoxon im Studienabschlusskollektiv beim Vergleich der Synkopenhäufigkeit zwischen Zeitpunkt 1 (zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung) und 3 (zum Zeitpunkt der 2. Spiroergometrieuntersuchung) war der Rückgang über 12 Wochen signifikant (Placebogruppe p= 0,034, Atenololgruppe p= 0,020). In der Atenololgruppe waren bei Erstvorstellung mehr Patienten von Synkopen betroffen. Der Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 2 war in beiden Gruppen am Größten (Placebogruppe p= 0,034, Atenololgruppe p= 0,014). In den darauffolgenden 6 Wochen traten in beiden Gruppen keine Synkopen mehr auf, der Therapieerfolg hielt an (Abbildung 11 im Anhang).

Bis zur Spiroergometriekontrolluntersuchung hatte sich die Symptomatik insgesamt weiter auf 17±28% des Ausgangswertes reduziert, in der Placebogruppe auf 7±13% und in der Atenololgruppe auf 33±38%. Im nichtparametrischen U-Test nach Mann-Whitney fiel ein unterschiedlicher Trend von p=0,096 auf. Die Symptomatik hatte sich nach dem nichtparametrischen Test nach Friedman im Verlauf der Studie in beiden Gruppen signifikant verbessert (p= 0,001). Die Symptomatik hatte sich im Verlauf der Studie in beiden Gruppen nach dem nichtparametrischen Test nach

Friedman deutlich verbessert (p= 0,001). Im Einzelpaarvergleich nach Wilcoxon war der Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 2 am Größten (Atenolol p= 0,011, Placebo p= 0,001). Die Verbesserung über den Gesamtzeitraum war in beiden Gruppen signifikant (Atenolol p= 0,011) bzw. höchst signifikant (Placebo p<0,001 - Abbildung 8).
Die Beschwerdefrequenz war in beiden Gruppen deutlich zurückgegangen auf 0,52±0,85 pro Woche und lag in der Placebogruppe bei 0,21±0,43 pro Woche, in der Atenololgruppe bei 1±1,12 pro Woche. Die Beschwerdefrequenzveränderung war im nichtparametrischen Test nach Friedman in beiden Gruppen gleich und für die jeweilige Gruppe höchst signifikant (Placebo p<0,001, Atenolol p=0,002). Die Beschwerdefrequenz ging im Studienabschlusskollektiv ebenfalls in beiden Gruppen signifikant zurück, im Einzelpaarvergleich nach Wilcoxon insbesondere innerhalb der ersten 6 Wochen (Placebo p= 0,001, Atenolol p= 0,017). Auch über den Gesamtzeitraum war der Rückgang der Beschwerdefrequenz im Einzelpaarvergleich im Studienabschlusskollektiv beim Vergleich von Zeitpunkt 1 und 3 signifikant (Atenolol p= 0,017) bzw. hoch signifikant (Placebo p= 0,001 - Abbildung 9).

Tabelle 13: Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 2. Spiroergometrieuntersuchung im Studienabschlusskollektiv

	Placebo n=14	Atenolol n=9	p
Symptomatik	0,07±0,13	0,33±0,38	n.s.
Präsynkopen (ja/nein)	2/12	2/7	n.s.
Präsynkopenhäufigkeit	0,21±0,58	1±2,12	n.s.
Präsynkopendifferenz	-14,07±13,39	-15,22±16,22	n.s.
Synkopen (ja/nein)	0/14	0/9	n.s.
Synkopenhäufigkeit	0	0	n.s.
Beschwerdefrequenz/Woche	0,21±0,43	1±1,12	n.s.
Beschwerdefrequenzveränderung	-3,79±1,72	-2,56±2,35	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatikwert 1 angegeben. Bei Synkopen und Präsynkopen handelt es sich um Anzahl der betroffenen Patienten in Prozent. Die Präsynkopenhäufigkeit und Synkopenhäufigkeit über die vorangegangenen 6 Wochen wurde im Mittel± Standardabweichung angegeben. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche.

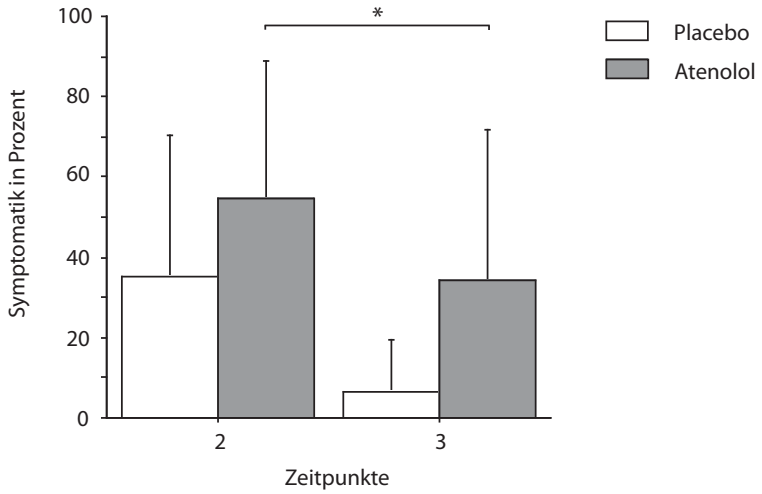

Abbildung 8: Vergleich der Entwicklung der Symptomatik im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Symptomatik im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Der Ausgangssymptomatikwert 1 war für alle Patienten gleich und wurde daher nicht dargestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen).

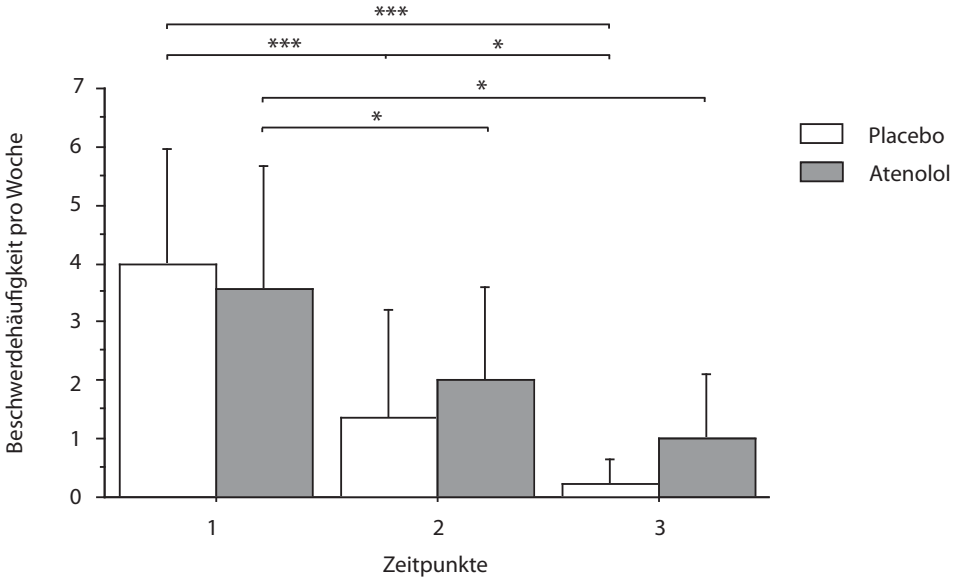

Abbildung 9: Vergleich der Entwicklung der Beschwerdefrequenz im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Beschwerdefrequenz im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen).

3.8.4 Beschwerdesymptomatik bei Studienabschluss

Zwei Jahre nach Ende der Ausgangsstudie wurde eine Abschlussbefragung durchgeführt. Bei den hierbei erhobenen Ergebnissen wurde wieder nach ursprünglicher Gruppenzugehörigkeit verglichen, um so Aussagen über den längerfristigen Therapieerfolg treffen zu können. Nach Ende der medikamentösen Therapie war es bei 36,8% der Patienten erneut zu vermehrten Beschwerden gekommen. Beim Vergleich der Symptomatik und Beschwerdefrequenz pro Woche bis zum Zeitpunkt des Fragebogens mit der Symptomatik und der Beschwerdefrequenz bei der zweiten Spiroergometrie nach 12 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Symptomatik lag jetzt bei 0,17 ±0,21 des Ausgangswertes 1, die Beschwerdefrequenz bei 0,53±0,80 pro Woche.

Tabelle 14: Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur Befragung im Gesamtkollektiv

	Placebo n=10	Atenolol n=9	p
Symptomatik	0,08±0,17	0,27±0,21	0,043
Synkopen	0,1±0,32	0	n.s.
Beschwerdefrequenz/Woche	0,26±0,63	0,81±0,92	0,052
Beschwerdefrequenzveränderung	-3,83±1,75	-2,86±1,88	n.s.
Beschwerden nach Therapieende (ja/nein)	60/40	66,7±33,3	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatikwert 1 angegeben. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche. Die Beschwerdefrequenzveränderung vergleicht die aktuelle Beschwerdefrequenz mit der Ausgangsbeschwerdefrequenz bei der Eingangsuntersuchung. Das Auftreten von Beschwerden nach Absetzen der Medikation wird in Prozent angegeben.

Beim Vergleich beider Gruppen im Gesamtkollektiv (Tabelle 14) schnitt die Placebogruppe bei der Symptomatik mit p=0,043 signifikant besser ab. Im Studienabschlusskollektiv zeigte sich bezüglich der Symptomatik ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit p=0,028, auch hier waren die Werte in der Placebogruppe niedriger (Tabelle 15). Die Beschwerdefrequenz war zum Zeitpunkt des Fragebogens signifikant unterschiedlich mit p=0,052 im Gesamtkollektiv und p=0,038 im Studienabschlusskollektiv. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangswerte wurde auch hier die Beschwerdefrequenzveränderung über die Zeit beurteilt. Hier zeigten sich weder im Gesamtkollektiv noch im Abschlusstudienkollektiv Gruppenunterschiede. Die Anzahl der aufgetretenen Synkopen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

Im Zeitraum bis zum Fragebogen hatte lediglich eine Patientin aus der Placebogruppe eine erneute Synkope erlitten.

Tabelle 15: Vergleich der Beschwerden/ Symptomatik bis zur Befragung im Studienabschlusskollektiv

	Placebo n=8	Atenolol n=8	p
Symptomatik	0,04±0,09	0,28±0,22	0,028
Synkopen	0,13±0,35	0	n.s.
Beschwerdefrequenz/Woche	0,09±1,86	0,84±0,97	0,038
Beschwerdefrequenzveränderung	-3,78±1,96	-2,91±2,01	n.s.

Bei der Symptomatik wurde der Mittelwert ± Standardabweichung anteilig an der Ausgangssymptomatik1 angegeben. Die Beschwerdefrequenz beschreibt die Regelmäßigkeit des Auftretens der Kreislaufbeschwerden pro Woche. Die Beschwerdefrequenzveränderung vergleicht die aktuelle Beschwerdefrequenz mit der Ausgangsbeschwerdefrequenz bei der Eingangsuntersuchung.

3.9 Teilnahme und Compliance

Eine Schwierigkeit der Studie bestand in der inkonstanten Teilnahme vieler Patienten an der Gesamtstudie, bzw. an der Notwendigkeit, die Studie vorzeitig zu eröffnen.

Tabelle 16: Vergleich der Teilnahme an den einzelnen Bestandteilen der Gesamtstudie

	Placebo	Atenolol	p
Teilnahme 1. Termin	100	100	n.s.
Teilnahme 2. Termin	100	100	n.s.
Teilnahme 2. KT	83,3	81,8	n.s.
Studienteilnahme 2.Termin	83,3	81,8	n.s.
Teilnahme 3. Termin	100	100	n.s.
Teilnahme 2. Spiroergometrie	77,8	100	n.s.
Studienteilnahme 3. Termin	77,8	81,8	n.s.
Teilnahme am Fragebogen	55,6	81,8	n.s.

Die Angaben erfolgen in Prozent bezogen auf die ursprüngliche Gruppengröße.

An den einzelnen Bestandteilen der Gesamtstudie nahmen die Patienten in beiden Medikamentengruppen gleichermaßen teil (Tabelle 16). Somit war eine Vergleichbarkeit bis zum Ende der Untersuchungsreihe gewährleistet.

4 Diskussion

Atenolol ist ein β1- selektiver Rezeptorblocker mit vorrangiger Wirkung am Herz und guter klinischer Erfahrung im Einsatz bei Kindern. Durch Betablocker, insbesondere durch kardioselektive, soll der inadäquate, situative Herzfrequenzanstieg, der den Bezold-Jarisch Reflex auslösen und damit zur Synkope bzw. Präsynkope führen kann, verhindert werden (Klingenheben et al., 1996). Bisher wurden zahlreiche Untersuchungen vor allem bei Erwachsenen mit widersprüchlichen Ergebnissen und unterschiedlichem Studiendesign durchgeführt. Bei Kindern ist die Evidenzlage bisher noch deutlich eingeschränkter. Es fehlen Doppelblind-Studien mit ausreichender Teilnehmerzahl und hochwertigem, einheitlichen Studiendesign (Massin, 2003). In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie wurde auf eine fehlende Wirkung von Atenolol in der Prävention neurokardiogener Synkopen bei hochsymptomatischen Erwachsenen hingewiesen (Madrid et al., 2001). In der Annahme, dass junge Patienten möglicherweise anders auf den Einsatz von Betablockern ansprechen als Erwachsene, führten wir eine mit dem Studiendesign von Madrid et al. (2001) vergleichbare Studie an Kindern und Jugendlichen durch. Unseres Wissens existiert keine vergleichbare Untersuchung des Betablockers Atenolol zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen mittels einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie mit anschließender, retrospektiver Langzeitbeobachtung.
In der vorliegenden Studie sollte daher überprüft werden, ob bei Kindern und Jugendlichen eine Synkopenprävention mithilfe des Betablockers Atenolol möglich ist und ob bzw. inwieweit die medikamentöse Therapie in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen der einer alleinigen Therapie mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen überlegen ist.
Wir untersuchten Adoleszente zwischen dem 11. und 18. Lebensjahr, jüngere Kinder und Erwachsene wurden ausgeschlossen. Der Altersgipfel unserer Studienteilnehmer lag in der Pubertät, einer Zeit in der eine umfassende körperliche und seelische Entwicklung stattfindet und in der im Kindes- und Jugendalter am häufigsten neurokardiogene Beschwerden insbesondere bei Mädchen auftreten (Qingyou et al., 2004). Schon im Rahmen der Erstuntersuchung fiel auf, wie unterschiedlich entwickelt selbst gleichaltrige Patienten waren. Unsere Patienten waren in ihrem körperlichen Entwicklungstand deutlich inhomogener, als es bei einer Studie an erwachsenen Patienten mit einer Alterspanne von 7 Jahren zu erwarten ist. Die Vergleichbarkeit der Daten war jedoch gewährleistet. Bei Erwachsenen können, bedingt durch die abgeschlossene Pubertätsentwicklung, viel größere Altersgruppen, die mehrere Jahrzehnte umfassen, gleich behandelt und bewertet werden. Bei ihnen spielen bei der Einordnung und Therapie von Synkopen abgesehen von Gewicht und Geschlecht in

deutlich größerem Maß die Vorerkrankungen eine Rolle. Es nahmen zwar an der Studie mehr Mädchen als Jungen teil, es bestanden jedoch keine signifikante Gruppenunterschiede bei Aufteilung nach Geschlecht, ebensowenig nach Aufteilung entsprechend der Medikamentengruppen. Abgesehen von einem höheren Anteil weiblicher Patienten und einem hohen Anteil an Patienten mit den Beschwerden vorangegangenem Wachstumsschub zeichnete sich bezüglich der anthropometrischen Daten wie Größe, Gewicht, BMI und Cardiac Index bei guter Gruppenvergleichbarkeit kein klares Patientenbild ab. Es muss insbesondere bei einer Untersuchung an jugendlichen Patienten von individuellen Eingangsvorraussetzungen allein aufgrund der körperlichen Unterschiede ausgegangen werden.

4.1 Pathophysiologie bei Kindern und Jugendlichen

Die Annahme, dass eine Studie an Erwachsenen nicht direkt auf Kinder und Jugendliche übertragen werden kann, beinhaltet auch, dass sich die Pathophysiologie von Synkopen und Präsynkopen zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen unterscheidet. Ein anderes Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten konnte im Rahmen einer Kipptischuntersuchung ohne medikamentöse Provokation unabhängig vom angewendeten Protokoll nachgewiesen werden und deutet auf Unterschiede in der Pathophysiologie zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen hin (Qingyou et al., 2008).
Bei Erwachsenen ließ sich unmittelbar vor dem Auftreten spontaner und Kipptisch-induzierter Synkopen eine sympathoadrenerge Dysbalance mit korrelierender Vasodilatation im Bereich der Skelettmuskulatur nachweisen (Goldstein et al., 2003). Vor der Reaktion kam es zu einem sehr deutlichen Anstieg des Plasma-Epinephrinspiegels bei gleichzeitig nur geringfügigem Anstieg des Norepinephrins. Je ausgeprägter die Imbalance war, desto tiefer fiel der periphere Gefäßwiderstand. Bei denjenigen, die während der Kipptischuntersuchung keine Synkope erlitten, ließen sich obengenannte Veränderungen nicht nachweisen. Bei jungen erwachsenen Synkopenpatienten (35 $\pm$ 16 Jahre) fiel während der Kipptischuntersuchung durch Bestimmung der Plasmakatecholamine und des Plasma cAMP auf, dass eine sympathoadrenale Aktivierung der vasovagalen Synkope vorausgeht (Mitro et al., 2005).
Bei Kindern mit neurokardiogenen Synkopen wurde zwar ebenfalls eine etwas veränderte, basale autonome Balance nachgewiesen, die für einen erhöhten Sympathikotonus spricht. Gleichzeitig ist jedoch bei Kindern mit neurokardiogenen Synkopen die Aktivität des vegetativen Nervensystems und der Tagesrhythmus altersentsprechend, was die sehr gute Prognose und nicht erhöhte Mortalität bei diesen Patienten erklärt. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass bei Kindern und Jugendlichen mit neurokardiogenen Synkopen im Gegensatz zu älteren Patienten die Reak-

tionsfähigkeit des vegetativen Nervensystems erhalten bleibt (Zygmunt & Stanczyk, 2004).

Im Rahmen einer Untersuchungsreihe aufgeteilt in Altersgruppen reagierten ältere Patienten mit einer abgeschwächten Sympathikusaktivität auf passive Orthostase. Bei ihnen führt die überschießende, zentrale Vagusaktivität in Verbindung mit der mangelhaften peripheren Sympathikusaktivität zur Synkope. Bei jungen erwachsenen Patienten kam es nach Lagewechsel zu einem deutlich steileren Abfall des venösen Rückflusses und eine überschießende sympathovagale Reaktion führte hier zu entsprechenden Symptomen und einer Synkope (Folino et al., 2010). Bei den Ergebnissen der Eingangskipptischuntersuchungen der vorliegenden Studie fiel auf, dass alle Patienten mit einem raschen Herzfrequenzanstieg auf den Lagewechsel reagierten und die mittlere maximale Herzfrequenz im Stand deutlich über der mittleren Herzfrequenz im Ruhe lag, was für eine ausgeprägte Sympathikusaktivierung spricht. Die maximale Herzfrequenz wurde kurz vor Beginn der Reaktion erreicht. Dieser Ablauf entspricht, wie in der Literatur beschrieben, einer Synkope bzw. Präsynkope aufgrund des Bezold-Jarisch Reflexes (Klingenheben et al., 1996), was einen positiven Einfluß einer Betablockertherapie bei unseren Patienten vermuten ließ. Ältere Patienten hingegen sollten Sympatholytika wie zum Beispiel Betablocker meiden, um die Sympathikusaktivität nicht noch weiter zu senken. Diese Ergebnisse erklären zum Teil die fehlende Wirksamkeit einer Betablockertherapie bei Erwachsenen (Madrid et al., 2001).

Bei Kindern und Jugendlichen ist aufgrund der hämodynamischen Abläufe im Rahmen einer neurokardiogenen Synkope nicht von einer fehlenden Wirksamkeit oder gar negativen Wirkung einer Betablockertherapie auszugehen. Hier liegt eine überschießende Sympathikusaktivierung vor, die durch eine Betablockertherapie verhindert werden kann.

4.2 Neurokardiogene Kreislaufdysregulation und das posturale Tachykardiesyndrom (POTS)

Bei der hyperadrenergen Form des POTS, das in 26 % der Fälle vorliegt, kann eine erhöhte Sympathikusaktivität nachgewiesen werden. Hierbei liegt ein hyperadrenerger Status mit Noradrenalinspiegeln > 600pg/ml im Serum (Haensch & Isenmann, 2011) sowie eine Betarezeptorensupersensitivität vor. Eine Dekompensation des POTS in eine neurokardiogene Synkope ist möglich und neurokardiogene Synkopen und ein POTS können koexistieren (Grubb & Klingenheben, 2000; Kanjwal et al., 2011).

Der steile Herzfrequenzanstieg bei Lagewechsel bei einem Großteil unserer jugendlichen Patienten kann als Zeichen einer erhöhten Sympathikusaktivität gewertet wer-

den und spricht für das Vorliegen einer Mischform aus POTS und neurokardiogener Synkope.
In diesem Fall muss die gewählte Therapieform beide Beschwerdebilder erfassen. Kreislaufstabilisierende Maßnahmen wie bei neurokardiogenen Synkopen werden auch beim POTS empfohlen. Bei POTS Patienten mit hohen Noradrenalinspiegeln, hypersensiblen Betarezeptoren und verminderten Reninspiegeln kann eine niedrigdosierte Betablockertherapie sinnvoll sein (Raj et al., 2009). Midodrin und Metoprolol führten bei Jugendlichen mit POTS zu einer vergleichbaren Beschwerdebesserung, wobei die Betablockergruppe mit ihrer Medikation zufriedener war und ihr mehr therapeutischen Effekt zuschrieb (Lai et al., 2010). Bei Kindern verbesserte sich bei einer Therapie mit Midodrin bzw. dem Betablocker Metoprolol in Kombination mit vermehrter Flüssigkeits- und Salzaufnahme die POTS Symptomatik. Hier war jedoch Midodrin dem Betablocker Metoprolol überlegen (Zhang et al., 2011). Midodrin scheint als Vasokonstriktor in Fällen, bei denen im Rahmen eines POTS eine gestörte arterielle Vasokonstriktion verbunden mit vermehrtem venösen Pooling bei Orthostase in der unteren Extremität vorliegt, dem neuropathischen POTS, eine Verbesserung zu bringen, wohingegen sich niedrigdosierte Betablocker beim hyperadrenergen POTS zur Therapie eignen (Stampfer-Kountchev et al., 2005). Sollte zusätzlich zu neurokardiogenen Synkopen bzw. Präsynkopen eine POTS Symptomatik bestehen, insbesondere beim Vorliegen eines hyperadrenergen POTS (Haensch & Isenmann, 2011), erscheint ein Therapieversuch mit Betablockern sinnvoll. Wenn sich, wie bei einem Großteil der Jugendlichen der vorliegenden Studie, bei Lagewechsel bzw. vor Reaktion im Rahmen der Kipptischuntersuchung ein ausgeprägter Herzfrequenzanstieg nachweisen lässt, kann eine Kombinationherapie aus kreislaufstabilisierenden Maßnahmen und einem Betablocker, wie sie in dieser Studie für neurokardiogene Synkopen und Präsynkopen untersucht wurde und wie sie beim POTS bereits empfohlen wird, sinnvoll sein.

4.3 Beschwerdebild zu Studienbeginn

In die Studie wurden nur Kinder und Jugendliche mit mindestens einer Synkope in der Anamnese oder mit rezidivierenden Präsynkopen bzw. mit beidem eingeschlossen. Zusätzlich musste ein positives Kipptischergebnis vorliegen. Die Dauer der bisherigen Beschwerdesymptomatik variierte stark. Manche Patienten hatten erst seit wenigen Wochen Beschwerden, andere litten bereits seit Jahren an Synkopen und Präsynkopen. Im Durchschnitt lag die Beschwerdedauer bei gut zwei Jahren. Die individuelle Anamnese und Einschätzung des Beschwerdebildes beeinflussen die persönliche Belastung und Therapienotwendigkeit (Rose et al., 2000) und damit auch die Bewertung des Therapieerfolgs. Möglicherweise hat auch die Dauer

der bisherigen Beschwerden Einfluss auf die Prognose und die Therapiemöglichkeit. Bei Patienten, die schon länger an Präsynkopen oder Synkopen leiden, kann der natürliche Verlauf, nach dem 70% der pädiatrischen Patienten mit neurokardiogenen Synkopen nach 20 Monaten rezidivfrei sind (Lewis & Dhala, 1999), und die Tendenz des „Auswachsens“ aus dem Beschwerdebild (Zygmunt & Stanczyk, 2004) die Behandlung erleichtern. Der Einschluss von Patienten nur mit Präsynkopen in der Anamnese beeinflusst das Kipptischergebnis, da bei alleinigen Präsynkopen häufiger negative Kipptischergebnisse zu erwarten sind (Schmidt et al., 2000), und macht die Therapie und die Therapiekontrolle schwieriger (Ross et al., 2008), wobei die Patienten, die „nur“ unter Präsynkopen leiden durch die Beschwerden oft nicht minder belastet sind.

4.4 Die Kipptischuntersuchung als Eingangs- und Kontrolluntersuchung

Die Kipptischuntersuchung macht zwar die Untersuchung neurokardiogener Synkopen möglich, ihre Umsetzung unterliegt jedoch einer großen Variabilität. Bei Erwachsenen gilt die Kipptischuntersuchung zur Therapiekontrolle aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität als nicht ausreichend aussagekräftig (Moya et al., 2009). Die Studienlage ist bezüglich der Durchführung und Wertung von Kipptischuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen deutlich schlechter als bei Erwachsenen.
Wir führten bei Kindern ab dem 10. Lebensjahr eine Kipptischuntersuchung durch, da unsere Kipptischliege für kleinere Kinder aufgrund der geringen Körpergröße nicht geeignet war und die gewählte Untersuchungsform ein hohes Maß an Ausdauer und Kooperation erfordert. Möglich wäre die Untersuchung bei anderen technischen Voraussetzungen und kooperativen Kindern bereits ab dem 6. Lebensjahr (Thilenius et al., 1991; Lerman-Sagie et al., 1991; Grubb et al., 1992b; Ross et al., 1991; Pongiglione et al., 1990). Aufgrund des im Vergleich zu Erwachsenen tiefer liegenden Körperschwerpunktes ist der orthostatische Stress im Rahmen der Kipptischuntersuchung bei Kindern vermutlich geringer als bei Erwachsenen (Benditt et al., 1996). Der orthostatische Streß einer Schellong Testung ist nach übereinstimmender Meinung vieler Autoren bei vielen Kindern als Provokation nicht ausreichend, da beim aktiven Stehen die Muskelpumpe eingesetzt wird (Donner et al., 2012). In die vorliegende Studie wurden nur Kinder und Jugendliche mit positivem Kipptischergebnis eingeschlossen. Es wurde als Nachweis einer neurokardiogenen Genese der Beschwerden und als Hinweis auf die vorliegende Symptomschwere gewertet, wenn bei Ihnen der orthostatische Stress im Rahmen der Kipptischuntersuchung ausgereicht hatte, eine Präsynkope bzw. Synkope zu provozieren.
Kinder und Jugendliche, bei denen eine Kipptischuntersuchung ohne medikamentöse

Provokation zu einer positiven Reaktion führt, zählen eher zum hochsymptomatischen Teil der Patienten mit neurokardiogenen Synkopen. Bezüglich der Dauer und Form der Kipptischuntersuchung bei Kindern existieren keine Standards. Die Spezifität bei Kipptischuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen ist mit 90% sehr gut (Alehan et al., 1996). Die Sensitivität der Kipptischuntersuchung variierte bei Kindern und Jugendlichen stark. Hierbei war die Sensitivität von der Art der Durchführung der Kipptischuntersuchung abhängig. Wir führten die Kipptischuntersuchung in einem Winkel von 70° über 45 min durch. Der Untersuchungsaufbau war mit einer Untersuchung an Erwachsenen mit einer nachgewiesenen Sensitivität von 42%, einer Spezifität von 91% sowie eine Reproduzierbarkeit von 91%, vergleichbar (Hohnloser et al., 1993), woraus sich Möglichkeit ergab, dieses Kipptischprotokoll auch zur Therapiekontrolle zu nutzen.
Eine medikamentöse Provokation erfolgte nicht. Durch eine medikamentöse Provokation im Rahmen der Kipptischuntersuchung zum Beispiel mit Isoproterenol kann zwar die Sensitivität gesteigert werden, die Spezifität sinkt hierbei jedoch deutlich (Forleo et al., 2013). Sowohl die Kipptischeingangs- als auch Kipptischkontrolluntersuchungen waren damit ohne invasive Komponente. Allein der Gebrauch von intravenösen oder intraarteriellen Kathetern kann die orthostatische Toleranz verändern (Stevens, 1966). Andererseits stellt die deutlich längere Standzeit bei Kipptischuntersuchung ohne medikamentöse Provokation eine große physische und psychische Belastung für die Patienten dar (Schmidt et al., 2000) und wurde von den Patienten beklagt. Einige Patienten mit neurokardiogener Kreislaufdysregulation, die sich im Zeitraum der Pilotstudie in unserer stationären Betreuung befanden, lehnten eine Studienteilnahme aufgrund der Kipptischkontrolluntersuchung ab.
Die Teilnahme von Präsynkopenpatienten beeinflusst die Sensitivität der Kipptischuntersuchung (Schmidt et al., 2000). Patienten, die anamnestisch keine Synkopen sondern nur Präsynkopen erlitten haben, zeigen meist ein negatives Kipptischergebnis (Thilenius et al., 1991). Teilnahmevoraussetzung war ein positives Kipptischergebnis, unabhängig davon, ob in der Vergangenheit Synkopen, Synkopen und Präsynkopen oder ausschließlich Präsynkopen aufgetreten waren. Wenn in der Vergangenheit Synkopen oder Synkopen und Präsynkopen aufgetreten waren, konnte das alleinige Auftreten von Präsynkopen als Beschwerdebesserung gewertet werden. Beim Vergleich der Anamnesen zwischen Kipptischeingangsuntersuchung und Kipptischkontrolluntersuchung erklärt der Beschwerdewandel von häufigen Synkopen zu vermehrten Präsynkopen die Symptomabschwächung und damit die veränderten Kipptischergebnisse bei der Kontrolluntersuchung.
Mit dem Wandel kam es vermehrt zu negativen Kipptischergebnissen. Ein negatives Kipptischergebnis korrelierte somit mit einer Beschwerdebesserung, nicht aber mit Beschwerdefreiheit.

Da in diese Untersuchung nur Patienten mit positivem Kipptischergebnis eingeschlossen wurden, konnte davon ausgegangen werden, dass es sich überwiegend um hochsymptomatische Kinder und Jugendliche handelt, bei denen auch die Kipptischuntersuchung zur Provokation ausreichte, auch wenn anamnestisch nur Präsynkopen aufgetreten waren. Ein positives Kipptischergebnis bestätigt die Verdachtsdiagnose einer neurokardiogenen Kreislaufdysregulation. Patient und Familie haben dadurch eine diagnostische Bestätigung, dass dem Beschwerdebild eine paradoxe und extreme, physiologische Reaktion zugrunde liegt (Thilenius et al., 1991). Zudem lässt die Kipptischuntersuchung eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der neurokardiogenen Reaktion zu und ermöglicht auch, ein posturales Tachykardiesyndrom nachzuweisen. In dieser Studie trat die gemischte Reaktion bei der Eingangsuntersuchung am häufigsten auf, gefolgt vom vasodepressorischen Reaktionstyp. Der cardioinhibitorische Typ wurde nur einmal nachgewiesen. Um allerdings die hämodynamischen Abläufe im Rahmen einer Kipptischuntersuchung noch besser klassifizieren zu können, wäre eine beat-to-beat Messung von Herzfrequenz und Blutdruck sinnvoll. Das Verhältnis des Blutdruckabfalls zur Herzfrequenzveränderung lässt sich mit einer oszillometrischen Messung im Minuten Abstand wie hier angewandt nur begrenzt erfassen. Zudem kann ein zu frühes Beendigen der Untersuchung bei Abfall des Blutdrucks das Untersuchungsergebnis verfälschen, da der nachfolgende Herzfrequenzabfall nicht erfasst wird (Sutton & Bloomfield, 1999).
Die Reproduzierbarkeit der Kipptischergebnisse liegt bei Erwachsenen mit initial negativem Kipptischergebnis bei 80-95%. Bei initial positivem Kipptischergebnis liegt die Reproduzierbarkeit jedoch nur bei 65-85%. Eine Untersuchung bei Adoleszenten mit ungeklärter Synkope zur Reproduzierbarkeit von Kipptischuntersuchungen zeigte zumindest eine gute Reproduzierbarkeit der veränderten physiologischen Reaktion und Symptomatik im Rahmen der Kipptischuntersuchung bei unmittelbarer Kontrolle nach einer halbstündigen Erholungsphase (Fish et al., 1992). Bei Erwachsenen mit positivem Kipptischergebnis unter Provokation mit Isoproterenol lies sich die Reaktion in 87% der Fälle auch nach bis zu 6 Wochen reproduzieren. Reaktionszeit und Hämodynamik waren bei beiden Untersuchungen vergleichbar (Sheldon et al., 1992). Bei Kindern und Jugendlichen sind die Daten im Rahmen einer Kipptischkontrolle ohne medikamentöse Provokation mit denen bei Erwachsenen vergleichbar (Alehan et al., 2003). Die Reproduzierbarkeit lag bei initial positivem Kipptischergebnis nach einer Woche bei 74%, bei initial negativem Kipptischergebnis bei 84%.
Es sollte mit Hilfe der Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen die Schwere der aktuellen Symptomatik objektiviert und die weitere Therapie geplant werden. Um die Wertigkeit der Kipptischuntersuchung als Kontrolle einzuschätzen, wurde zudem die erfragte Beschwerdesymptomatik im Intervall mit dem aktuellen Kipptischergebnis verglichen. Ziel war es, mit Hilfe der Kipptischuntersuchung eine Aus-

sage über die noch bestehenden Risiken, eine Synkope oder Präsynkope zu erleiden, treffen zu können. Da bei 15-35% der erwachsenen Patienten mit initial positivem Kipptischergebnis, die Reaktion bei Kontrolle nicht reproduziert werden kann, ist die Aussagekraft über die Wirksamkeit einer Therapie eingeschränkt (Benditt et al., 1996). Das Risiko falsch negativer Kontrolluntersuchungen lag auch hier vor.
Negative Kipptischergebnisse sind jedoch gut reproduzierbar und erlauben auch bei Kindern eine klinische Vorhersage des Synkopenrisikos, da die Rezidivrate nach positivem Kipptischergebnis signifikant höher ist (Salim et al., 1998). Die geringste Rezidivwahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten einer Synkope bestand bei Erwachsenen, wenn sich der Therapieerfolg der oralen Betablockertherapie im Rahmen einer Kipptischkontrolluntersuchung nachweisen ließ (Cox et al., 1995). Auch bei Patienten bei denen durch die Kipptischuntersuchung eine Asystolie im Rahmen der vasovagalen Synkope nachgewiesen werden konnte, ließ sich anhand des Kipptischkontrollergebnisses nach Therapiebeginn eine Vorhersage für das Wiederauftreten von Synkopen treffen (Grubb et al., 1992a).
Bei Kindern und Jugendlichen konnte die Kipptischuntersuchung zur Überprüfung des Therapieerfolges genutzt werden. Bei der Therapie, die erfolgreich eine positive Kipptischreaktion verhinderte, traten keine erneuten Synkopen mehr auf (Grubb et al., 1992b).
Die Belastung durch Präsynkopen und Synkopen ist individuell sehr unterschiedlich und wurde in der Patientenbefragung bei allen Vorstellungsterminen im Rahmen der Studie deutlich. Die persönliche Belastung und die Schwere der Klinik können sicher nicht allein durch das Kipptischergebnis wiedergespiegelt werden (Qingyou et al., 2004).
In der vorliegenden Studie traten bei den Patienten, die nach Protokoll an der Kipptischkontrolluntersuchung teilnahmen bis zur zweiten Kipptischuntersuchung keine Synkopen mehr auf und die Anzahl der Präsynkopen war deutlich zurückgegangen. Die Veränderung der Präsynkopenhäufigkeit war signifikant. Dementsprechend veränderten sich auch die Ergebnisse der Kipptischuntersuchung. Die Standzeit hatte sich insgesamt deutlich verlängert, der Unterschied zur Eingangsuntersuchung war hoch signifikant. Bezogen auf den Alltag, lässt dieses Ergebnis den Rückschluss zu, dass die Synkopenwahrscheinlichkeit bei allen Patienten signifikant gesenkt werden konnte. Die Zeit bis zum Auftreten von Kreislaufbeschwerden hatte sich deutlich nach hinten verlagert. Die verlängerte Standzeit und die veränderte Hämodynamik bei der Kipptischkontrolle kann auch auf den Therapieerfolg zurückgeführt werden. Bei einer Kipptischkontrolluntersuchung nach einer Woche ohne Therapie waren die Standzeiten und die Hämodynamik in einer Studie bei Kindern hingegen unverändert (Alehan et al., 2003). Die Ergebnisse bei einer Kipptischkontrolle nach einem vergleichbaren Zeitraum bei Erwachsenen ohne Therapie unterschieden sich

ebenfalls nicht von den Ergebnissen der Eingangsuntersuchung (Sheldon et al., 1992). Beschwerdehäufigkeit, Schwere der Symptomatik im Vergleich zur Eingangsuntersuchung und Präsynkopenanzahl waren bei denjenigen Patienten mit positivem Kipptischkontrollergebnis im Mittel höher als bei den Patienten mit negativem Kipptischergebnis. Bei kleiner Gruppengröße war der Unterschied nicht signifikant. Die Ergebnisse der Kipptischkontrolluntersuchung spiegelten hier die Klinik wieder.
Die Ergebnisse der Kipptischuntersuchung entsprachen der Beschwerdeentwicklung der Kinder- und Jugendlichen, konnten den Therapieerfolg objektivieren und zusammen mit der Befragung die weitere Therapieplanung ermöglichen.
Zudem konnte die Kipptischkontrolluntersuchung, so unangenehm sie vielen in Erinnerung geblieben war, denjenigen mit negativem Kipptischkontrollergebnis bei gleichzeitig verbesserter Klinik mehr Sicherheit vermitteln. Viele Studienteilnehmer und auch ihre Eltern schilderten trotz Symptombesserung weiter bestehende Sorgen vor dem Wiederauftreten einer Synkope oder Präsynkope. Sie konnten mit Hilfe der Untersuchung den Therapieerfolg erleben und sich durch die nachweislich verlängerte Standzeit und verbesserte orthostatische Belastbarkeit vor Synkopen besser geschützt fühlen.
Dennoch stellt die lange Dauer der Kipptischuntersuchung verbunden mit der Angst, während der Untersuchung erneut eine Präsynkope oder Synkope zu erleben, für die Kinder und Jugendlichen eine erhebliche Belastung dar. Insofern erscheint es sinnvoll, die Kipptischuntersuchung nur zur Diagnosesicherung zu nutzen, auch wenn die Kipptischuntersuchung als Therapiekontrolle im Rahmen der vorliegenden Studie notwendig erschien. Die Kipptischkontrolluntersuchung schreckte bereits viele Patienten im Vorfeld von der Teilnahme an der Studie ab und erklärt teilweise den Anteil der Patienten, die nicht bis zum Ablauf der Untersuchungsreihe nach Protokoll in der Studie verblieben.
Selbst von Erwachsenen wird die Kipptischuntersuchung als so unangenehm empfunden, dass, ebenso wie bei uns, einige im Rahmen einer Studie bereits eine Kontrolle ablehnten und damit aus dem Studienprotokoll ausschieden (Mahanonda et al., 1995).
In den ersten fünf Minuten nach Lagewechsel lassen sich bei Kindern und Jugendlichen anhand der Herzfrequenzanalyse schon erste Vorzeichen der Synkopenentstehung nachweisen und eine Voraussage bezüglich des Kipptischergebnisses machen. Die Sensibilität lag ab der Pubertät bei bis zu 86% und die Spezifität bei bis zu 90% (Maier et al., 2008). Die Erfassung und Auswertung dieser Informationen im Rahmen der Kipptischuntersuchung könnte eine Verkürzung der Kipptischdauer ermöglichen und wäre für die Patienten eine große Entlastung. Die alleinige Aufteilung in Reaktionsmuster am Ende der ersten Kipptischuntersuchung lies bei kleiner Studiengröße leider keinen Rückschluss auf den späteren Therapieerfolg oder den Ausgang

der Kipptischkontrolluntersuchung zu.

4.5 Notwendigkeit einer Therapie bei neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen

Therapieziel bei neurokardiogenen Synkopen oder Präsynkopen ist die Verhinderung von Rezidiven. Die Therapie wird der Anamnese und den Charakteristika der Synkope angepasst. Entscheidend ist, ob es bei den bisherigen Ereignissen Prodromi gab, die dem Patienten eine drohende Synkope oder Präsynkope ankündigen und für die Prävention genutzt werden können. Wichtig ist auch, wie häufig die Beschwerden bisher auftraten und inwiefern sie mit Verletzungen abliefen (Diener et al., 2008). Untersuchungen bei Erwachsenen fanden eine Verletzungsrate von 35% im Rahmen von Synkopen. Hierbei handelte es sich in 17% um schwere Verletzungen (Kapoor, 1990). Die Verletzungsrate und Schwere ist bei jugendlichen geringer als bei erwachsenen Patienten, aber Begleitverletzungen wie Prellungen, Zerrungen, Platzwunden und Zahnschäden treten auch bei Jugendlichen und Kindern im Rahmen von Synkopen und Präsynkopen auf. Auch wenn die Prognose bei jungen Patienten ohne kardiale Fehlbildung oder Herzrhythmusstörung sehr gut ist (Soteriades et al., 2002), korreliert die Häufigkeit des Auftretens von Synkopen und Präsynkopen direkt mit einer Verminderung der Lebensqualität (Malik et al., 1997).
Hierbei ist die Lebensqualität insbesondere bei den Patienten vermindert, die erst seit Kurzem betroffen sind sowie bei denen, die sowohl unter Synkopen als auch unter Präsynkopen leiden (van Dijk et al., 2006b). Die psychosoziale Beeinträchtigung ist bei rezidivierenden Synkopen größer als die physische Beeinträchtigung und gleicht der Beeinträchtigung chronischer Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis und chronischem Rückenschmerz (Linzer et al., 1991). Für den Therapiebedarf entscheidend ist die reduzierte Lebensqualität bei Jugendlichen in einer Entwicklungsphase, in der die Selbstsicherheit und das Selbstbewußtsein fragil sind und ein körperliches Defizit umso beunruhigender wirken und zu einer Störung des Körperbildes führen kann. Gerade weil Synkopen und Präsynkopen unregelmäßig auftreten, beeinträchtigt die Bedrohung die Lebensqualität ununterbrochen (Moya et al., 2009).
Neurokardiogene Synkopen treten zwar selten beim Führen eines Fahrzeugs auf, sind jedoch der häufigste Grund für Synkopen beim Autofahren und bergen damit ein hohes persönliches und öffentliches Risiko (Sorajja et al., 2009). Bei hochsymptomatischen Patienten bleibt immer eine Unsicherheit über die Effektivität eingeleiteter Therapiemaßnahmen. Die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie machen die Eignung zum Führen eines Kraftfahrzeuges abhängig von der Symptomschwere und Kontrolle durch eine Therapie und unterscheiden zwischen

privaten und Berufsfahrern, Zeitvorgaben liegen nicht vor (Scheidt et al., 2011). Dies bedeutet für die jugendlichen Patienten eine deutliche Einschränkung bei der Berufswahl und erhöht den schon vorhandenen Leidensdruck sowie die Erwartung der Eltern an eine rasche und effektive Therapie. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie ist durch die hohe Belastung trotz harmloser Genese notwendig. Eine Aufklärung der Patienten über die günstige Prognose neurokardiogener Synkopen und die physiologische Genese des auslösenden, vasovagalen Reflexes (Diehl, 2005) hilft oft im Umgang mit den Beschwerden und beugt Ängsten vor. Auch kann bei einem Großteil der jugendlichen Patienten mit neurokardiogenen Synkopen von einer spontanen Symptomremission ausgegangen werden. 24 Monate nach Diagnosestellung ist das Wiederauftreten von Symptomen unwahrscheinlich (Biffi et al., 2001) und die meisten Patienten waren am Ende unseres Beobachtungszeitraumes beschwerdefrei. Während des Untersuchungszeitraumes von zwei Jahren war es insgesamt besser und schneller möglich, Einfluss auf das Auftreten von Synkopen als auf das Auftreten von Präsynkopen zu nehmen. Präsynkopen traten auch nach dem Verschwinden von Synkopen oft noch über einen längeren Zeitraum auf und das Erreichen vollständiger Beschwerdefreiheit verzögerte sich. Es ist daher umso wichtiger, den jugendlichen Patienten die Bedeutung der Beschwerdeveränderung zu erklären und die Verbesserung beim alleinigen Auftreten von Präsynkopen zu vermitteln.
Wichtigster Bestandteil der nichtmedikamentösen Therapie ist die umfassende Aufklärung der Patienten und in unserem Fall ihrer Familien und des Umfelds (Schule, Sportverein etc.). Hierzu gehört, wie hier erfolgt, die verständliche und altersgerechte Darstellung der Hämodynamik und Aufklärung über die Harmlosigkeit der Beschwerdebildes und die günstige Prognose genauso, wie die Erarbeitung von Strategien zur Risikovermeidung und Beschwerdeverminderung.
Bei der Auswahl der Therapie muss die individuelle Form und Schwere der orthostatischen Intoleranz mit ihrer Pathophysiologie und mit ihrer jeweiligen Klinik berücksichtigt werden. Die anschließende Therapie und Prävention der Synkopen basierte auf zwei Säulen - zum einen auf der Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen und zum anderen auf der Ergänzung der Therapie und Prävention durch Atenolol bzw. ein Placebo.

4.6 Nichtmedikamentöse Therapie und kreislaufstabilisierende Maßnahmen

Bereits bei der Eingangsuntersuchung wurde erfragt, inwieweit die Patienten bisher die im Rahmen der Studie empfohlenen kreislaufstabilisierendem Maßnahmen umgesetzt hatten. Hierbei waren die Medikamentengruppen miteinander vergleichbar. In einzelnen Bereichen wie Teilnahme am Schulsport und regelmäßigen Mahlzeiten

entsprach das Verhalten der Patienten in beiden Gruppen bereits weitgehend unseren Empfehlungen. In beiden Bereichen ist das Kind bzw. der Jugendliche nicht allein für die Umsetzung der Empfehlung verantwortlich. Schulsport war für alle Patienten verpflichtend, nur eine Patientin war bereits in Ausbildung. Die Einnahme gemeinsamer Mahlzeiten hängt wesentlich vom familiären Tagesablauf ab bzw. wurde als Schulspeisung eingenommen. Eine ausreichende Tagestrinkmenge nahm bei der Eingangsuntersuchung nur knapp die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen ein. Wechselduschen wurde bisher kaum praktiziert. Beide Empfehlungen erfordern von den Kindern Eigeninitiative und Disziplin über einen längeren Zeitraum. Anregende Getränke wurden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung noch kaum eingenommen, möglicherweise aus Gewohnheit oder auch Scheu vor Coffein und Teein. Die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen im Sport- und Bewegungsbereich war bei den meisten Patienten noch ausbaufähig. Hier benötigen die Kinder- und Jugendlichen bei der Umsetzung oft Unterstützung durch die Familien. Da die bisherige Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen von Patient zu Patient verschieden war, konnte von einer weiteren Umsetzung unserer Empfehlungen zur Kreislaufstabilisation eine unterschiedliche Symptomverbesserung erwartet werden. Es musste mit jedem Patienten entsprechend der Anamnese und Möglichkeiten ein individueller Therapieplan erarbeitet werden.

4.6.1 Ernährung und Trinkverhalten

Zu Studienbeginn trank die Hälfte der Patienten nicht ausreichend. Anregende Getränke nahmen nur Wenige zu sich. Eine orale Flüssigkeitstherapie mit Hilfe eines Trinkplanes kann eine wirksame Behandlung vasodepressorischer Synkopen darstellen, wobei die Wirksamkeit eines i.v. Flüssigkeitsbolus während der Kipptischuntersuchung einen hohen positiven und einen niedrigen negativen Vorhersagewert hat (Younoszai et al., 1998). Da die kreislaufstabilisierenden Maßnahmen auch in der vorliegenden Studie einen positiven Therapieeffekt in der Prävention und Therapie hatten, wäre es sinnvoll, vor der weiteren Therapieplanung bei positivem Kipptischergebnis im Sinne eines vasodepressorischen Typs eine Kontrolle nach i.v. Flüssigkeitsbolus mit isotoner Lösung anzuschließen. Bei Erfolg könnte bei dieser Gruppe die Therapie allein mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen ausreichend sein. Bei Misserfolg müssten andere Therapieoptionen mit einbezogen werden.
Rasches Trinken einer größeren Wassermenge (480ml innerhalb von 5 Minuten) kann bei Patienten einen raschen Blutdruckanstieg auslösen und eine orthostatische Reaktion sowie postprandiale Hypotension verhindern. Wasser trinken reduziert die orthostatische Tachykardie und kann als ergänzende Therapie bei orthostatischer Intoleranz verwendet werden (Shannon et al., 2002). Überlegenswert wäre es, Patien-

ten zusätzlich zu einer höheren Tagestrinkmenge und der Einnahme eines Getränkes zum Frühstück auch die rasche Einnahme einer größeren Flüssigkeitsmenge vor orthostatischer Belastung bzw. bei Beschwerdebeginn zu empfehlen. Sportdrinks, die zusätzliche Elektrolyte enthalten, scheinen gerade bei körperlicher Belastung vorteilhaft zu sein (Batra & Balaji, 2005). Patienten profitieren dabei wie auch Gesunde von einer verbesserten Hydratation. Zudem kann so zum einen verhindert werden, dass es zu einem kritischen Abfall des venösen Rückflusses bei Lagewechsel kommt, und zum anderen die Wahrscheinlichkeit einer Synkope reduziert werden (Schroeder et al., 2002). Eine vermehrte Salzaufnahme erhöht bei zuvor verminderter Salzaufnahme das Plasmavolumen und verbessert so die orthostatische Toleranz und vermindert die Beschwerdesymptomatik. Bei Patienten mit vorbestehend hoher Salzaufnahme oder vorliegenden Kontraindikationen wie Hypertonie wird eine vermehrte Salzaufnahme nicht empfohlen (El-Sayed & Hainsworth, 1996).
Eine vermehrte Salzaufnahme wurde von uns nicht empfohlen. Eine genaue Ernährungsanamnese und ggf. Diätberatung der Kinder und Eltern ist sinnvoll.
Die Möglichkeit, als Familie gemeinsam, regelmäßige Mahlzeiten einzunehmen, ist in vielen Familien durch die Berufstätigkeit der Eltern und lange Schulzeiten bzw. eine Ganztagsbetreuung der Kinder schwer umsetzbar. Der Einfluss der Eltern auf das Ess- und Trinkverhalten der Kinder ist vor allem während der Werktage deutlich eingeschränkt. Kreislaufbeschwerden treten häufig morgens nach dem Aufstehen auf (Zoghi et al., 2008; Kula et al., 2004) und sind oft mit Übelkeit verbunden, so dass vielen die Einnahme eines Frühstücks schwer fällt. Das erklärt auch, warum ein Teil der Patienten kein Frühstück zu sich nahm oder unregelmäßig aß. Die Empfehlungen, regelmäßig zu essen und insbesondere zu frühstücken, wurden jedoch sehr gut und rasch umgesetzt. Schon nach 6 Wochen aßen alle Patienten regelmäßig und nahmen auch schon zum Frühstück etwas zu sich. Auch die Trinkmenge war dann bei fast allen ausreichend. Langfristig wurden die Empfehlungen jedoch nicht von allen umgesetzt. Die Kinder- und Jugendlichen waren inzwischen älter geworden, ihre Wochenpläne meist voller Termine und die Einsicht, weiterhin ausreichend zu trinken und zu essen bei gleichzeitiger Beschwerdebesserung, mitunter gering.

4.6.2 Orthostasetraining

Bei Erwachsenen ist regelmäßiges Stehtraining, das von einer Dauer von 5 Minuten auf 30 Minuten verlängert wird, hilfreich (Ector et al., 1998; Di Girolamo et al., 1999; Abe et al., 2002). Bei Adoleszenten mit neurokardiogenen Synkopen ohne Therapieerfolg oder bei mangelnder Verträglichkeit einer medikamentösen Therapie kann orthostatisches Training von zweimal täglich 40 Minuten Dauer zu einer deutlichen Symptomverbesserung führen (Di Girolamo et al., 1999). Theoretisch wäre es daher

sinnvoll, auch jüngeren Kindern ein orthostatisches Training zu empfehlen. Aus unserer Erfahrung werden jedoch zeitaufwendige kreislaufstabilisierende Maßnahmen wie Wechselduschen und vermehrter Freizeitsport insbesondere längerfristig schlecht umgesetzt. Bei jüngeren Kindern spielen hier die Motivation und der Einfluss der Eltern sicherlich eine große Rolle. Ob es möglich ist, orthostatisches Training, das gerade zu Beginn mit erneuten Kreislaufbeschwerden verbunden sein kann, zwanglos in den Alltag der Kinder zu integrieren, bleibt fraglich.
Auch bei erwachsenen Patienten ist die Effektivität eines orthostatischen Trainings von der Compliance abhängig und nur bei einzelnen, hochmotivierten Patienten sinnvoll (Foglia-Manzillo et al., 2004), die Wirksamkeit insgesamt scheint fraglich (On et al., 2007; Duygu et al., 2008).
Erwachsenen wird auch das Tragen von Kompressionsstrümpfen bei rezidivierenden Synkopen empfohlen (Diener et al., 2008). Bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase wäre eine regelmäßige, individuelle Anpassung der Strümpfe notwendig. Gerade jüngere Kinder bräuchten beim Ankleiden Hilfe und der Tragekomfort der Strümpfe, vor allem im Sommer, ist eingeschränkt. Die Übertragung der Therapie auf Kinder und Jugendliche scheint nur bedingt alltagstauglich zu sein.
Das Kreuzen der Beine mit angespannter Muskulatur beim Auftreten erster Beschwerden kann bei Erwachsenen mit positivem Kipptischergebnis das Auftreten einer vasovagalen Synkope verschieben oder sogar verhindern (Krediet et al., 2002). Das Durchführen isometrischer Übungen der Arme und Beine bei Auftreten erster Prodromi kann bei erwachsenen Patienten durch Anhebung des Blutdrucks helfen, eine bevorstehende Synkope zu vermeiden (Brignole et al., 2002; Krediet et al., 2002; van Dijk et al., 2006a).
Diese Maßnahmen könnten auch von pädiatrischen Patienten gut umgesetzt und zur Prophylaxe empfohlen werden. Diesbezügliche Studien bei pädiatrischen Patienten fehlen bisher.

4.6.3 Körperliche Leistungsfähigkeit und Training

Da das Bewegungsverhalten und der körperliche Trainingszustand bei Aufnahme in die Studie bei allen Patienten ebenso wie das Beschwerdebild sehr unterschiedlich waren, verglichen wir jeweils Verhaltensänderung und Beschwerdeänderung im Verlauf. Empfohlen wurde eine regelmäßige körperliche Betätigung im Ausdauerbereich für mindestens zweimal wöchentlich 20 Minuten, jedoch kein Kraft- oder Leistungssport. Untersuchungen bei erwachsenen Patienten zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Die Aussage, dass „trainierte Männer rennen aber nicht stehen können“ (Greenleaf et al., 1981), kommt dadurch zustande, dass sehr intensives körperliches Training bei Erwachsenen zu einer verminderten orthostatischen Toleranz führen

kann. Insbesondere beim Hochleistungstraining (Smith & Raven, 1986) können Ausdauersportler, bedingt durch den Sport, körperliche Veränderungen, wie eine Ventrikelhypertrophie und ein vermehrtes Blutvolumen, bei gleichzeitig verminderter Reaktionsfähigkeit der Barorezeptoren, eine inadäquate Blutdruckregulation und eine verminderte orthostatische Toleranz, entwickeln (Raven & Pawelczyk, 1993). Durch gemäßigtes Ausdauertraining kommt es bei einem Großteil der Patienten mit orthostatischer Intoleranz jedoch zu einer deutlichen Symptomverbesserung (Winker et al., 2005).
Bei den untrainierten Kindern und Jugendlichen dieser Studie konnte durch regelmäßige sportliche Betätigung eine Beschwerdebesserung und verbesserte orthostatische Toleranz erreicht werden.
Die Steigerung der körperlichen Aktivität mit Hilfe von Ausdauersportarten gilt bei Kindern und Jugendlichen als kreislaufstabilisierend und kann die Beschwerdehäufigkeit und Symptomatik verbessern (Mandigout et al., 2002a; Gardenghi et al., 2007). Unsere Studienergebnisse konnten das bestätigen. Bis zur Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen bewegte sich ein Großteil der Patienten häufiger. Leider wurde die vermehrte körperliche Aktivität, vermutlich durch den damit verbundenen Zeitaufwand, von vielen nicht über einen längeren Zeitraum umgesetzt. Bereits bei der zweiten Wiedervorstellung hatte die sportliche Aktivität wieder nachgelassen und zum Zeitpunkt der Abschlussbefragung war nur noch ein Drittel regelmäßig sportlich aktiv. Das heißt, unsere Empfehlungen haben bei einem Großteil der Patienten nur vorübergehend zu einer Änderung des sportlichen Verhaltens geführt. Auch bei anderen Untersuchungen zum Sportverhalten von Kindern und Jugendlichen war die gewohnte und alltägliche körperliche Aktivität langfristig stabil (Raudsepp, 1998), was bedeutet, dass sie sich auch im Kindesalter nur begrenzt beeinflussen lässt. Die Teilnahme am Vereinssport ließ sich durch unsere Empfehlung, sich regelmäßig sportlich zu betätigen, nicht beeinflussen. Die Umsetzung der gesteigerten sportlichen Aktivität geschah privat und hing auf Dauer stark von der persönlichen Motivation, der zur Verfügung stehenden Zeit und vom elterlichen Engagement ab.

4.6.4 Ausdauerleistung und Spiroergometrie

Bei Längsschnittstudien, bei denen durch Ausdauertraining in gewöhnlichem Umfang eine Verbesserung der aeroben Kapazität um 20% erreicht werden konnte, ohne die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max) von 50ml/kgKG/min zu überschreiten, verbesserte sich die Toleranz gegenüber LBNP (lower body negative Pressure) und damit die orthostatische Toleranz um 28% (Convertino, 1993). Hier bestehen Unterschiede zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. VO_2max steigt mit der körperlichen Entwicklung im Verlauf der Kindheit und Jugend an und lässt sich

durch Training steigern (Mandigout et al., 2002b). Allerdings ist dies auch durch eine längere Trainingsdauer nicht in dem Maß möglich, wie beim Erwachsenen (Kemper & van de Kop, 1995). Für eine Verbesserung der Kondition und Verbesserung der kardialen Funktion ist zudem ein intensiveres Training als beim Erwachsenen notwendig (Rowland, 1992).
Bei intensivem Krafttraining wurde zwar ein erhöhtes Blutvolumen, aber nicht in jedem Fall eine vermehrte orthostatische Toleranz gefunden (McCarthy et al., 1997). Ein moderates, progressives Trainingsregime mit täglichen Kraft- und Ausdauerübungen hingegen führt nach einer Trainingsphase auch bei Untrainierten zu einem größeren Plasmavolumen, einer verbesserten kardiorespiratorischen Fitness und zu einer verbesserten orthostatischen Toleranz. Auch bei einer Untersuchung bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen fanden sich oben genannte Veränderungen, bei ihnen verbesserte sich die Symptomatik durch das Trainingsregime (Hainsworth, 1998). Bei Kindern und Jugendlichen kann Ausdauertraining das aerobe Potential, Herzmorphologie und Funktion sowie die Herzfrequenzvariabilität positiv beeinflussen und damit auch ohne direkten Einfluss auf das autonome Nervensystem die orthostatische Toleranz verbessern (Mandigout et al., 2002a).
Bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und dem individuellen Trainingszustand bestanden bei der Eingangsuntersuchung große individuelle Unterschiede, auch wenn die maximale Leistung im Mittel im Bereich der Altersnorm lag. Kreislaufbeschwerden verbunden mit reduzierter Widerstandsfähigkeit gegenüber plötzlichem Lagewechsel im Rahmen der Kipptischuntersuchung kann bei Trainierten und Untrainierten gleichermaßen auftreten (Klein et al., 1968). Bei Patienten mit erniedrigter Leistung ist die Empfehlung, sich regelmäßig mindestens dreimal wöchentlich im Ausdauerbereich zu belasten, sinnvoll. Die Toleranz gegenüber plötzlichem Lagewechsel verringert sich durch konditionssenkende Maßnahmen wie zum Beispiel Bettruhe oder Bewegungsmangel. Hierbei spielt das verminderte Plasmavolumen, Veränderungen der Gewebespannung, des Venentonus und des peripheren Widerstandes eine Rolle (Klein et al., 1968). Bei Patienten, die sich bereits bei der Eingangsuntersuchung regelmäßig mindestens dreimal wöchentlich körperlich in ihrer Freizeit betätigten und zusätzlich regelmäßig am Vereinssport teilnahmen und dennoch unter Kreislaufbeschwerden litten, kann von der Empfehlung, sich regelmäßig körperlich im Ausdauerbereich zu belasten kaum eine weitere Symptomverbesserung erwartet werden. Bei der Kontrollspiroergometrie fiel auf, dass sich der kardiopulmonale Trainingszustand und die Ausdauerleistung der Atenololgruppe gegenüber der Placebogruppe verbessert hatten. Da die Patienten gleichzeitig in ihrer Freizeit sportlich aktiver waren, kann der Unterschied nicht direkt der Medikamentenwirkung zugeordnet werden. Die schnellere Verbesserung der Symptomatik könnte jedoch dazu beigetragen haben, dass die Patienten in ihrer Freizeit aktiver werden und sich

häufiger körperlich belasten. Sobald sie sich besser fühlen, haben die Patienten auch weniger das Bedürfnis, sich zu schonen.

4.7 Wann ist eine medikamentöse Therapie notwendig?

Die Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche, medikamentöse Therapie muss individuell getroffen und dem Krankheitsverlauf angepasst werden. Das individuelle Ausmaß der Beschwerden im Rahmen einer Kreislaufdysregulation lässt sich nur zum Teil objektivieren. Jeder Patient und, im Fall von Kindern und Jugendlichen, jede Familie hat abhängig von der Anamnese einen persönlichen Leidensdruck. Der als positiv empfundene Therapieerfolg des einen Patienten kann für einen anderen noch unbefriedigend sein. Empfohlen wird, die Therapie nach den Ergebnissen der Kipptischuntersuchung auszurichten. Bei anamnestisch rezidivierenden Synkopen ist eine Behandlung indiziert (Schmidt et al., 2000). Zusätzlich zum Kipptischergebnis spielt auch die Anamnese und Klinik bei der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie eine Rolle. Bei einzelnen Synkopen im typischen Umfeld, wie beim langen Stehen in der Kirche oder Ähnlichem kann lediglich eine Aufklärung der Patienten und Familien über die Genese der Beschwerden und entsprechenden Präventionsmaßnahmen erfolgen. Wenn jedoch vermehrte Episoden insbesondere in Verbindung mit körperlicher Anstrengung oder Traumata im Rahmen der Synkope auftreten, wird zusätzlich zur Aufklärung eine medikamentöse Therapie verordnet (Thilenius et al., 1991).
In unserer Studie konnte bei Patienten ohne ausreichende Beschwerdebesserung und mit rezidivierend positiven Kipptischergebnissen unter der Therapie mit Placebo und kreislaufstabilisierenden Maßnahmen durch eine zusätzliche, medikamentöse Therapie eine deutliche Besserung oder sogar Beschwerdefreiheit erzielt werden. Die vorliegenden Studienergebnisse bestätigen dieses Vorgehen. Aufgrund der deutlichen Beschwerdebesserung allein durch kreislaufstabilisierende Maßnahmen, kann bei den meisten Patienten zunächst ein nichtmedikamentöser Therapieversuch erfolgen. Bei fehlender Besserung ist ein Therapieversuch mit Atenolol sinnvoll. Bei hochsymptomatischen Patienten, fehlenden Prodromi und ausgeprägten Reaktionen im Rahmen der Kipptischuntersuchung sollte direkt mit einer medikamentösen Therapie zum Beispiel mit Atenolol begonnen werden.

4.8 Therapie der neurokardiogenen Synkope mit Betablockern

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Datenlage zur Therapie neurokardiogener Synkopen mit Betablockern sehr eingeschränkt, obwohl das Beschwerdebild in diesem

Alter weit verbreitet ist und sichere Therapieoptionen dringend gefragt sind. Bei Erwachsenen konnte bisher keine sichere Wirksamkeit bei der Behandlung mit Betablockern nachgewiesen werden, daher besteht derzeit durch die europäische Gesellschaft für Kardiologie keine Empfehlung zur Therapie von Reflexsynkopen mit Betablockern.
Die Studienziele und Erfolgsmerkmale der zu diesem Thema durchgeführten Studien unterscheiden sich. Wurde in der vorliegenden Studie die klinische Verbesserung und die Veränderung im Rahmen der Kipptischuntersuchung erfaßt, so bestimmte bei anderen Studien allein die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Synkope den Therapieerfolg ungeachtet des Beschwerdeintervalls und der Beschwerdefrequenz vor Beginn der Therapie. Nach diesem Erfolgskriterium wurde in einer Follow-Up Studie über 12 Monate bei Erwachsenen kein signifikanter Effekt bei der Prävention neurokardiogener Synkopen durch die Behandlung mit Betablockern nach positivem Kipptischergebnis nachgewiesen (Sheldon et al., 1996). In einer neueren, prospektiven, randomisierten Studie von Flevari et al. (2002) waren Propranolol (lipophil), Nadolol (hydrophil) und Placebo bei der Therapie neurokardiogener Synkopen nach positivem Kipptischergebnis gleich wirksam. Alle drei Präparate konnten über den Zeitraum von 3 Monaten die Synkopen und Präsynkopenhäufigkeit signifikant reduzieren und das Wohlbefinden der Patienten verbessern. Die intravenöse Gabe eines Betablockers kann einer Studie von Cox et al. (1995) zufolge neurokardiogene Synkopen während einer Kipptischuntersuchung verhindern. Zudem erlaube das Ansprechen auf die intravenöse Betablockergabe eine Vorhersage zur Wirksamkeit einer oralen Betablockertherapie, eine orale Betablockertherapie verhindere ein Synkopenrezidiv in den meisten Fällen und die Rezidivwahrscheinlichkeit sei am geringsten, wenn sich der Therapieerfolg der oralen Betablockertherapie im Rahmen einer Kipptischkontrolluntersuchung nachweisen läßt. In zwei unkontrollierten, randomisierten Studien bei Erwachsenen hatte die Behandlung mit Metoprolol einen positiver Langzeiteffekt bei der Synkopenprävention (Biffi et al., 1997; Jhamb et al., 1996). Natale et al. (1996) hatten in einer multivariaten Analyse wie zuvor schon Leor et al. (1994) einen Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit, Isoproterenol einzusetzen, um somit eine Kipptischreaktion hervorzurufen, und dem positiven Ansprechen auf Betablocker nachgewiesen.
Klingenheben et al. (1996) konnten bei Patienten mit neurokardiogenen Synkopen dann die größten Erfolge mit einer Betablockertherapie erzielen, wenn es während der Kipptischuntersuchung zu einem Anstieg der Plasmaepinephrin Konzentration und einer Sinustachykardie noch vor Symptombeginn gekommen war. Die Sympathikus Aktivierung spielt bei der Entstehung einer Synkope eine große Rolle. Die Diagnostik dieser Veränderungen lässt nach Klingenheben et al. (1996) frühe Rückschlüsse auf das Ansprechen auf eine Betablockertherapie zu. Ein gutes Anspre-

chen auf eine Betablockertherapie konnte bei den Patienten nachgewiesen werden, die vor der Kipptischreaktion durch eine tachykarde Herzfrequenz auffielen.
Da die fehlende Wirksamkeit der Betablockertherapie bei erwachsenen Patienten auf eine verminderte Sympathikusaktivität zurückgeführt wird (Folino et al., 2010; Madrid et al., 2001), wäre eine Betablockertherapie bei jüngeren Patienten, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, und bei Erwachsenen mit erhöhter sympathoadrenaler Aktivierung und damit erhöhtem Sympathikotonus und entsprechend erhöhtem Plasmaepinephrinspiegel und Sinustachykardie im Vorfeld der Synkope während der Kipptischuntersuchung erfolgversprechend zu diskutieren.
Während der Kipptischreaktion fand sich eine Altersabhängigkeit mit ausgeprägterem Abfall der Parasympathikusaktivität bei jüngeren Patienten. Je größer der Abfall der Parasympathikusaktivität war, desto wahrscheinlicher war ein gutes Ansprechen auf eine Betablockertherapie mit Atenolol (Sheldon et al., 2012). Es gibt weitere Hinweise auf eine Alterabhängigkeit des Erfolgs einer Betablockertherapie. In zwei nichtrandomisierten Studien fand sich ein besseres Ansprechen auf Betablocker bei älteren Patienten ab dem 42. Lebensjahr (Natale et al., 1996; Leor et al., 1994), wobei es sich bei beiden Studien um retrospective Studien an erwachsenen Patienten handelte. Das Ergebnis könnte auf möglicherweise falsch positive Ergebnisse bei der Kipptischuntersuchung bei jüngeren Patienten oder eine erhöhte Therapieresistenz zurückgeführt werden (Natale et al., 1996). Das Patientenkollektiv war in dieser Studie jedoch deutlich älter und eine Aussage über junge Patienten (< 27 Jahre) insbesondere über Kinder und Adoleszente dadurch nicht möglich. Eine positive Kipptischuntersuchung oder ein positives Ansprechen auf eine i.v. Betablockergabe im Rahmen der Kipptischuntersuchung war in dieser Studie kein Eingangskriterium. Bei einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei Erwachsenen bestand zunächst kein Hinweis auf eine Altersabhängigkeit (Sheldon et al., 2006). In einer aktuelleren Kohortenstudie der gleichen Autoren an 153 Patienten aufgeteilt nach Alter, wurde durch eine Betablockertherapie ein Erfolg in der Therapie vasovagaler Synkopen bei Patienten nach dem 42. Lebensjahr erzielt (Sheldon et al., 2012). Sie führten den Misserfolg der Betablockertherapie in vorangegangenen Studien auf eine fehlende Vorselektion der Patienten zurück.
Die vorliegenden Studienergebnisse sprechen für eine positive Betablockerwirkung bei Kindern und Jugendlichen. Eine weitere Unterteilung in Altersgruppen erschien bei kleiner Gesamtgruppengröße und geringer Altersspanne nicht sinnvoll.
In einer doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie zur oralen Anwendung von Atenolol in der Therapie ungeklärter Synkopen mit positivem Kipptischergebnis von Mahanonda et al. (1995) zeigte sich bei Erwachsenen eine Wirksamkeit zumindest für den Zeitraum von einem Monat. Die Patienten in der Atenololgruppe fühlten sich deutlich besser und reagierten seltener positiv in der

Kipptischuntersuchung unter Provokation mit Isoproterenol.
Die bisherigen Studienergebnisse bei pädiatrischen Patienten zur Wirkung von Betablockern bei der Therapie neurokardiogener Synkopen waren positiv. Scott et al. (1995) fanden bei pädiatrischen Patienten einen gleichwertigen, guten Therapieerfolg bei der Therapie mit Fludrocortison und Atenolol. Durch eine i.v. Betablockergabe während der Kipptischuntersuchung oder das Vorhandensein einer Tachykardie vor der Kipptischreaktion konnte jedoch keine Vorraussage über den Therapieerfolg mit Atenolol erzielt werden (Scott et al., 1995). Auch in einer Untersuchung von O'Marcaigh et al. (1994) ließ sich ein sicherer und guter Therapieerfolg durch Metoprolol bei pädiatrischen Patienten erzielen. Einschlusskriterium war eine positive Eingangskipptischuntersuchung und ein negatives Testergebnis unter i.v. Metoprolol Gabe. Das Ansprechen auf i.v. Metoprolol ermöglichte auch hier keine genaue Aussage über den Therapieerfolg mit Metoprolol.
In einer Studie von Alehan et al. (1996) wurden Kinder und Jugendliche nach einem positiven Kipptischergebnis mit 25 mg Atenolol pro Tag behandelt. Damit konnten Synkopenrezidive über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18±6 Monaten verhindert werden. Thilenius et al. (1991) konnten mit einer Betablockertherapie mit Atenolol bzw Metoprolol bei Kindern mit rezidivierenden Synkopen und positivem Kipptischergebnis Beschwerdefreiheit erreichen. Biffi et al. (2001) erzielten bei einer Verlaufskontrolle von 29 pädiatrischen Patienten über 34 Monate, bei der 14 hochsymptomatische Patienten nach Kipptischergebnis eine Betablockertherapie erhielten, durch die Betablockertherapie sehr gute Erfolge in der Prävention neurokardiogenes Synkopen und Präsynkopen. In diese Studie wurden nur so genannte hochsymptomatische Patienten in die Gruppe mit medikamentöser Therapie eingeschlossen. Eine weitere Studie mit Placebokontrolle und doppelter Verblindung, wie in der vorliegenden Studie erfolgt, war zur Objektivierung der Ergebnisse unseres Erachtens notwendig.
Insgesamt sind die bisherigen Ergebnisse einer Betablockertherapie bei Kindern und Jugendlichen vielversprechend. Eine mit der vorliegenden Studie vergleichbare Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen fehlte bisher.

4.9 Wahl des Betablockers

In einer Metaanalyse zu Studien bei Erwachsenen mit vergleichbarer Klinik zeigte sich eine Überlegenheit nichtselektiver über β1- selektive Betarezeptorblocker in der Therapie der durch Lagewechsel induzierten Synkopen (Dendi & Goldstein, 2002). Man geht davon aus, dass sich Synkopen nicht nur über den Bezold-Jarisch Reflex, sondern auch über eine unter anderem durch β2- Rezeptoren vermittelte, periphere Vasodilatation und einen damit verminderten, peripheren Widerstand entwickeln

können (Dietz et al., 1997; Morillo et al., 1997). Dies ist eine Reaktion, die durch den passiven Lagewechsel bei der Kipptischuntersuchung provoziert wird und den nichtselektive Betablocker beeinflussen könnten.
Eine erweiterte Studie bei Kindern und Jugendlichen, die einen Vergleich zwischen nichtselektiven und β1- selektiven Betarezeptorblockern einschließt, wäre insofern sinnvoll. Auch wenn bei Kindern und Jugendlichen die periphere Vasodilatation eine geringere Rolle spielt, könnten bei manchen Kindern nichtselektive den β1- selektiven Betarezeptorblockern in der Therapie überlegen sein. Ein Vergleich zwischen der Wirkung des lipophilen Betablockers Propanolol und des hydrophilen Betablockers Nadolol erbrachte keine Erweiterung der therapeutischen Wirksamkeit durch die zentrale Wirkung der lipophilen Substanzen (Flevari et al., 2002). Die periphere Wirkung von Nadolol und Propanolol ist klinisch relevanter als die zentrale Wirkung bei Propanolol. Bei Atenolol handelt es sich ebenfalls um einen hydrophilen Betablocker ohne zentralnervöse Wirkung. Nach einer Umstellung auf einen lipophilen Betablocker wären demnach vergleichbare Studienergebnisse zu erwarten.
Ähnlich lassen sich auch die Daten von Wittwer et al. (2011) interpretieren, die bei einer Untersuchung an gesunden Erwachsenen einen Zusammenhang zwischen β1- und β2- Adrenorezeptorpolymorphismen und der kardiovaskulären Antwort auf Orthostase fanden. Hier fiel eine Verbindung zwischen Arg16/Gly Polymorphismen im ADRB2 Gen und der orthostatischen Hämodynamik auf. In der Annahme, dass bei Kranken dieser genetische Polymorphismus noch häufiger zu finden wäre als bei Gesunden, könnte eine Therapie mit nichtselektiven Betablockern sinnvoll sein.
Negative Berichte bezüglich der Therapie mit Atenolol liegen nur von einer älteren Untersuchung bei erwachsenen Patienten vor. Hier kam es bei einer Untergruppe der Patienten mit vasovagalen Synkopen teilweise zu einer Symtpomverschlechterung unter der Therapie (Fitzpatrick et al., 1991).

4.10 Einfluß der Therapie auf Synkopen, Präsynkopen und Wohlbefinden

Bei allen Patienten bestand bei Aufnahme in die Studie ein erheblicher Leidensdruck. Auch wenn neurokardiogene Synkopen und Präsynkopen keine lebensbedrohlichen Ereignisse sind, so stellen sie doch eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar und mindern die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien (Malik et al., 1997). Ziel der Therapie ist es daher, rasch und effektiv Synkopen und auch Präsynkopen zu verhindern, und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Bei jeder Therapieform ist die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie für die Umsetzung und den Erfolg der Therapie mit entscheidend. Sheldon et al. (2009) konnten in einer randomisierten Studie mit 208 erwachsenen Patienten mit

rezidivierenden Synkopen und positivem Kipptischergebnis keine Verbesserung der Lebensqualität durch die Therapie mit Metoprolol erreichen.
Flevari et al. (2002) verglichen in einer Studie die Zufriedenheit der Patienten unter Therapie mit Propranolol, Nadolol bzw. Placebo. Bei allen Patienten besserte sich im Verlauf der Studie das Wohlbefinden. Einige waren jedoch mit der Propranolol Therapie aufgrund zentraler Nebenwirkungen, wie Erschöpfung, nicht zufrieden. Relativ wenige Patienten gaben unter der Placebotherapie an, das Gefühl zu haben, kein wirkliches Medikament einzunehmen.
Bei der vorliegenden Studie war die Studiencompliance in beiden Gruppen bis zur ersten Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen gleich. Im Verlauf nahm die Teilnahme nach Studienprotokoll in der Placebogruppe jedoch ab. Die Compliance in der Atenololgruppe war im Studienverlauf insgesamt besser. Die Unterschiede waren bei kleiner Gruppengröße nicht signifikant. Alle Patienten aus der Atenololgruppe, die auch an der ersten Kontrolluntersuchung teilgenommen hatten, nahmen bis zum Fragebogen an der Studie teil. Die Teilnahme stellt ebenfalls einen Indikator für die Zufriedenheit der Patienten und ihrer Eltern mit der Therapie und für ihren Erfolg dar.
Bei der ersten Kontrolluntersuchung musste aufgrund gleichbleibender Beschwerden mit rezidivierenden Synkopen bzw. Präsynkopen, positivem zweitem Kipptischergebnis und Unzufriedenheit mit der bisherigen Therapie bei drei Patienten schon nach 6 Wochen die Studie aufgelöst werden. Diese Patienten hatten Placebo erhalten und erhielten daraufhin Atenolol. Unter Therapie mit Atenolol kam es bei allen zu einer deutlichen Beschwerdebesserung bzw. zur Beschwerdefreiheit und Zufriedenheit mit der Therapie. Diese Patienten wurden nach Auflösung des Studienprotokolls aus der Wertung genommen. Eine Patientin aus der Placebogruppe hatte bei deutlicher Beschwerdebesserung und negativem Kipptischkontrollergebnis die Medikation abgesetzt und die Studie vorzeitig beendet. Bei ihr traten nach Absetzen des Placebos erneut Beschwerden auf. Aus der Atenololgruppe musste bei zwei Patienten die Studie vorzeitig aufgelöst werden. Eine Patientin klagte über einen Ausschlag im Gesicht und nahm daraufhin das Medikament nicht mehr ein, eine andere Patientin setzte bei deutlicher Beschwerdebesserung und negativem Kipptischkontrollergebnis Atenolol selbständig ab. Unsere Ergebnisse entsprechen demnach den Ergebnissen von Flevari et al. (2002). Mögliche Nebenwirkungen, in diesem Fall ein unspezifischer Ausschlag im Gesicht, wurden nur nach Atenololeinnahme beobachtet. Mangelnde Medikamentenwirkung wurde jedoch nur in der Placebogruppe beklagt. Der Anteil an der Gesamtgruppe war recht hoch (22,2%). Bei den Betroffenen konnte daraufhin mit Atenolol eine Besserung erzielt werden. Bei anhaltend hohem Leidensdruck muss die Therapieform demnach noch einmal individuell überdacht werden. Hier sind kreislaufstabilisierende Maßnahmen auch in Kombination mit einem anzuneh-

menden Placeboeffekt nicht ausreichend. Eine zeitweilige medikamentöse Therapie, wie hier mit Atenolol, kann hilfreich sein und zum Therapieerfolg führen.

4.11 Verbesserte orthostatische Belastbarkeit durch Atenolol

Beim Vergleich der orthostatischen Belastbarkeit im Rahmen der Kipptischuntersuchung fiel ein Gruppenunterschied zwischen Atenolol- und Placebogruppe auf. Atenolol konnte schon in den ersten 6 Wochen in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen bei schwersymptomatischen Patienten das erneute Auftreten von Synkopen verhindern und die beschwerdefreie Standzeit, wie in der Kipptischuntersuchung nachgewiesen, signifikant verlängern. Dies kann als Hinweis auf eine verbesserte orthostatische Belastbarkeit gewertet werden. Beschwerden traten erst nach verlängerter und damit bei stärkerer orthostatischer Belastung auf und können so auch im Alltag im besten Fall verhindert werden. Es bestand ein unterschiedlicher Trend zwischen Placebo- und Atenololgruppe. In der Atenololgruppe erreichten alle Patienten die maximale Standzeit von 45 Minuten. Da sich die Standzeit bei der Kipptischeingangsuntersuchung signifikant unterschied, verglichen wir auch die Standzeitverlängerung in den Medikamentengruppen. Bei der Eingangsuntersuchung trat die Reaktion in der Atenololgruppe signifikant früher auf als in der Placebogruppe. Bei der Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen hatte sich das Verhältnis umgekehrt. Die Standzeitverlängerung lag in der Atenololgruppe signifikant über der Standzeitverlängerung in der Placebogruppe. Damit konnte durch die Gabe von Atenolol das Auftreten einer Synkope effektiv und deutlich besser als in der Placebogruppe verhindert werden. Der einzige Patient der im Intervall von 6 Wochen noch eine Synkope erlitten hatte, nahm leider nicht an der zweiten Kipptischuntersuchung teil. Der Behandlungserfolg ließ sich in der Atenololgruppe mit Hilfe der Kipptischkontrolluntersuchung schon nach 6 Wochen objektivieren.

4.12 Beschwerdeentwicklung im Vergleich

Biffi et al. (2001) konnten bei einem Großteil der jugendlichen Patienten mit neurokardiogenen Synkopen und milderer Symptomatik eine spontane Symptomremission innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung nachweisen. Diese Gruppe wurde nur umfassend zur Vermeidung von Triggerfaktoren und Synkopen aufgeklärt. Eine Gruppe hochsymptomatischer Patienten erhielt eine Therapie mit Betablockern, wobei der Therapieerfolg mit Hilfe von Kipptischuntersuchungen überprüft wurde. Die Betablockertherapie war in dieser Gruppe sehr effektiv. Auch bei hochsymptomatischen Patienten lies sich eine stetige Beschwerdebesserung nach spätestens 2

Jahren nachweisen, so dass ein Auslassversuch nach 24-30 Monaten, wie auch von Grubb & Samoil (1998) empfohlen, sinnvoll erscheint.
Interessanterweise konnte in der Untersuchung von Biffi et al. (2001) in der Betablockergruppe, deren Patienten anamnestisch deutlich mehr Synkopen erlitten hatten, ebenfalls ein deutlich steilerer Abfall der Präsynkopenfrequenz beobachtet werden, obwohl gerade bei ihnen doch eher ein Anstieg der Präsynkopefrequenz durch vermiedene Synkopen zu erwarten gewesen wäre. Dies wird von den Autoren als Hinweis darauf gewertet, dass durch die Therapie der vasovagale Reflex verhindert werden kann. Der Effekt erklärt sich weder durch eine verbesserte Fähigkeit, Synkopen zu vermeiden, noch durch einen Placeboeffekt und bestätigt auch die Kipptischuntersuchung als Therapiekontrolle.
Diesen Ergebnissen schließt sich die vorliegende Studie an. Bei der Beschwerdeentwicklung insgesamt bestanden im Verlauf der Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei beiden Gruppen hatte sich die Symptomatik im Verlauf der 12 Wochen gleichermaßen verbessert. Atenolol scheint jedoch einen früheren Einfluss auf die Entstehung von Synkopen und Präsynkopen zu haben. Wir konnten wie Biffi et al. (2001) in der Atenololgruppe eine hoch signifikante Reduktion der Präsynkopenhäufigkeit bereits bis zur Kipptischkontrolluntersuchung nach 6 Wochen nachweisen, während die Verbesserung in der Placebogruppe nicht signifikant war. Gleichzeitig war die Synkopenhäufigkeit in beiden Gruppen deutlich zurückgegangen. Der Unterschied war in der Placebogruppe signifikant, in der Atenololgruppe hoch signifikant. Während in bei der Eingangsuntersuchung alle Patienten an Präsynkopen litten, wobei die Häufigkeit in der Atenololgruppe etwas über der in der Placebogruppe lag, litten in der Atenololgruppe deutlich mehr Patienten auch an Synkopen. Das heißt, in der Atenololgruppe war der Anteil der Patienten, bei dem schon in den ersten Wochen ein Therapieerfolg erzielt werden konnte, höher. Das spricht für einen positiven Einfluss der Medikation auf das vasovagale Reflexverhalten. Bei kleiner Gruppengröße waren die Gruppenunterschiede jedoch nicht signifikant. Auch beim Vergleich des Studienabschlusskollektivs, bestehend aus den Patienten, die bis zum Studienende nach Protokoll in der Untersuchung verbleiben konnten, waren die Gruppenunterschiede im Rahmen der ersten Kipptischuntersuchung nicht signifikant. Ein scheinbarer Vorteil der Placebogruppe im Verlauf kommt dadurch zustande, dass zuvor die noch hochsymptomatischen Patienten mit positivem Kipptischkontrollergebnis aus der Wertung genommen wurden, da ein weiteres Fortführen unter Studienbedingungen bei ihnen nicht tragbar war. Während gleichzeitig aus der Atenololgruppe zwei Patienten ausschieden, bei denen sich das Beschwerdebild schon deutlich gebessert hatte.
Im Langzeitverlauf ließ sich in beiden Gruppen ein vergleichbarer Therapieerfolg erzielen. Zum Zeitpunkt der Studienauflösung nach 12 Wochen waren in beiden Grup-

pen die Beschwerden deutlich zurückgegangen. Synkopen waren in beiden Gruppen nicht mehr aufgetreten. In den ersten 6 Wochen hatte Atenolol in Verbindung mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen zu einem im Vergleich zur Placebogruppe stärkeren Beschwerderückgang geführt. Die Beschwerden nahmen innerhalb der Placebogruppe erst im weiteren Verlauf (6. bis 12. Woche) vergleichbar ab.
Nach Absetzen der Medikation traten in der Placebogruppe im Vergleich zur Atenololgruppe vermehrt Beschwerden auf. Die geringere Teilnahme der Patienten aus der Placebogruppe macht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Zeitpunkt des Fragebogens jedoch schwierig und erklärt möglicherweise die geringfügigen Gruppenunterschiede. Der Placeboeffekt selbst wurde bei Kindern bisher nicht untersucht. Studien bei Erwachsenen lassen die Vermutung zu, dass eine Placebotherapie trotz des möglichen Noceboeffekts initial die beste und sicherste ist (Stewart, 2006). Auch bei der hier vorgestellten Studie ist ein Placeboeffekt in beiden Gruppen anzunehmen. Ob die hier nachgewiesenen Vorteile der Atenololtherapie eine initiale medikamentöse Therapie bei schwer symptomatischen Kindern rechtfertigt, bleibt zu diskutieren.
Ein Behandlungserfolg war bei neurokardiogenen Synkopen leichter und schneller zu erreichen als beim alleinigen Vorliegen einer präsynkopalen Symptomatik. Auch Ross et al. (2008) berichten nach einer retrospektiven Untersuchung an 418 erwachsenen Patienten mit Hilfe von Fragebögen, dass zwar 35% der Patienten nach 5 Jahren beschwerdefrei waren, unabhängig von der Eingangssymptomatik und Therapie, bei Patienten mit Schwindelsymptomatik jedoch signifikant seltener eine Symptombesserung erzielt werden konnte.
Leichtere Kreislaufbeschwerden bis hin zu Präsynkopen bestanden bei den schwersymptomatischen Patienten unserer Studie auch bei der Kombinationstherapie in der Anfangsphase weiter. Sie bleiben schwerer zu beheben und verlangen viel Ausdauer in der Behandlung. Der Einfluß von Atenolol auf die Präsynkopenhäufigkeit war etwas besser. Der Erfolg der Therapie stellt sich erst nach einigen Wochen ein. Der Behandlungserfolg trat in der Atenololgruppe auch bezüglich der Präsynkopen schneller ein.
Es ist anzunehmen, dass ein „Herauswachsen“ aus dem Beschwerdebild (Zygmunt & Stanczyk, 2004) in beiden Gruppen den Therapieerfolg begünstigte. Bei der Befragung zwei Jahre nach Studienende waren viele Patienten beschwerdefrei. Die Ergebnisse entsprechen vorangegangenen Studien, die eine gute Prognose, geringe Mortalität und eine erhaltene Reaktionsfähigkeit des vegetativen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen beschreiben (Soteriades et al., 2002; Biffi et al., 2001). Hierbei spielt gerade bei Kindern, abgesehen von jeglicher Therapie, nicht nur die Zeit eine Rolle, sondern auch die körperliche Entwicklung in diesem Zeitraum.

4.13 Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Die Gesamtinzidenz der Krankenhausvorstellungen aufgrund von Synkopen ist sehr hoch (Driscoll et al., 1997). Gleichzeitig muss davon ausgegangen werden, dass sich bei weitem nicht alle Patienten nach einer Synkope im Krankenhaus vorstellen. Bei einer Untersuchung bei Erwachsenen gaben 44% der Teilnehmer an, nach einer Bewusstlosigkeit keinen medizinischen Rat eingeholt zu haben (Soteriades et al., 2002). Der Anteil liegt bei Kindern und Jugendlichen vermutlich nicht ganz so hoch, doch auch hier stellen sich nicht alle ärztlich vor und oft werden nur die mit größerem Leidensdruck in der Klinik vorgestellt und davon wiederum nur ein Teil stationär zur Abklärung aufgenommen. Man muss demnach von einer Auswahl hochsymptomatischer und belasteter Patienten ausgehen, die von den niedergelassenen Kinderärzten eingewiesen werden oder mit akuter Symptomatik oder Verletzung im Rahmen der Symptomatik direkt in der Klinik vorstellig wurden. Die Aussagekraft für alle Betroffenen muss durch diese Vorselektion kritisch betrachtet werden. Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Untersuchung an einem ausgewählten Studienkollektiv, bestehend aus den Patienten, die sich zur Abklärung von rezidivierenden Synkopen bzw. Präsynkopen stationär in der Kinder- und Jugendklinik befanden und eine positive Kipptischreaktion zeigten, durchgeführt wurde und die Ergebnisse somit auch nur auf eine ausgewählte Patientengruppe übertragen werden können.

4.14 Ausblick

Da bei Kindern die derzeitige Studienlage zur Behandlung neurokardiogener Synkopen, wie bereits erwähnt, schlecht ist und weiterführende Studien mit höherwertigem, einheitlichem Design fehlen, bestand die Notwendigkeit der Durchführung der vorliegenden Studie. Bei Erwachsenen wurden zwar zahlreiche Studien durchgeführt, das Studiendesign ist jedoch insgesamt nicht einheitlich und die Ergebnisse sind dadurch nur bedingt vergleichbar. Auch für Erwachsene werden große, multizentrische Studien mit hochwertigem Design gefordert (Sra, 2001). Hierbei soll nicht nur, wie bei Madrid et al. (2001) das Wiederauftreten einer Synkope eine Aussage über den Therapieerfolg liefern, sondern auch die Belastung durch Synkopen und Präsynkopen sowie die Lebensqualität mit erfasst werden. In die Studie von Madrid et al. (2001) wurden auch Patienten mit negativem Kipptischergebnis eingeschlossen, von denen nur ein geringer Anteil auf i.v. Atenolol während der Kipptischuntersuchung ansprach. Wenn die Anwendung von i.v. Betablockern eine Synkope während der Kipptischuntersuchung verhindern kann, lässt sich bereits ein gutes Ansprechen auf eine orale Betablockertherapie nachweisen (Cox et al., 1995; Natale et al., 1996). Das Vorgehen kann das Ergebnis beeinflusst haben und die

im Gegensatz zu Mahanonda et al. (1995) negativen Wertungen einer Therapie mit Atenolol erklären.
Zusätzlich zum Altersunterschied des Studienkollektives erklären diese Unterschiede im Studiendesign von Madrid et al. (2001) die Abweichungen von den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Durch die vorliegende Studie konnte, den Ergebnissen von Mahanonda et al. (1995) entsprechend, für hochsymptomatische Kinder und Jugendliche mit positivem Kipptischergebnis ein Vorteil durch die frühe Therapie mit Atenolol begleitend zu kreislaufstabilisierenden Maßnahmen nachgewiesen werden.

5 Fazit

Ziel der Arbeit war es, zu überprüfen, ob bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen eine Prävention neurokardiogener Synkopen mithilfe des Betablockers Atenolol möglich ist und ob die medikamentöse Therapie in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen der alleinigen Therapie mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen überlegen ist. Die aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der bisher publizierten Studien für eine Vielzahl medikamentöser Therapieansätze keinen konstanten Wirkeffekt nachwiesen, so dass in dieser Leitlinie keine positiven Therapieempfehlungen gegeben werden konnten. Der Einsatz von Betablockern (negative Behandlungsempfehlung der Evidenzklasse A in der ESC-Leitlinie) wird in den Leitlinien bei Reflexsynkopen und orthostatischen Synkopen nicht empfohlen. Die Studien, aufgrund derer keine Behandlungsempfehlung mehr gegeben wird, wurden jedoch an erwachsenen Patienten durchgeführt (Madrid 2001, Sheldon 2012).
„Kinder und Jugendliche sind keine kleinen Erwachsenen“ - diese Tatsache schränkt die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Untersuchungen an Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ein. Atenolol konnte in der vorliegenden Studie in der Anfangsphase der zweigleisigen Therapie in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen bei schwersymptomatischen Kindern und Jugendlichen das erneute Auftreten von Synkopen verhindern und die beschwerdefreie Standzeit, wie in der Kipptischuntersuchung nachgewiesen, signifikant verlängern. Leichtere Kreislaufbeschwerden bis hin zu Präsynkopen bestanden während des Studienzeitraums auch bei der Kombinationstherapie mit Atenolol und kreislaufstabilisierenden Maßnahmen zum Teil weiter. Die Reduktion der Präsynkopen und Synkopen war bei den Studienteilnehmern der Atenololgruppe schon innerhalb der ersten 6 Wochen hoch signifikant. Im gesamten Studienzeitraum führte Atenolol zu einer signifikanten Reduktion der Synkopen und Präsynkopen. Jedoch erbrachte es bei leichterer Ausgangssymptomatik in Verbindung mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen keinen Vorteil gegenüber der alleinigen supportiven Therapie. Bei hochsymptomatischen Patienten mit positivem Kipptischergebnis erscheint in der Anfangsphase der Behandlung ein Therapieversuch mit Atenolol in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen über mindestens 3 Monate sinnvoll.

6 Thesen

1. Neurokardiogene Synkopen und Präsynkopen sind im Kindes- und Jugendalter häufige, meist harmlose Beschwerden, die jedoch oft mit einem großen Leidensdruck verbunden sind. Sie nehmen aufgrund ihrer Häufigkeit und der mitunter schwierigen differential-diagnostischen Überlegungen einen hohen Stellenwert in der alltäglichen Arbeit des Pädiaters ein.

2. Nach widersprüchlichen Ergebnissen bei Studien an erwachsenen Patienten (Madrid et al., 2001) stellte sich die Frage, ob bei Kindern und Jugendlichen die zusätzliche Gabe von Atenolol bei der Therapie neurokardiogener Synkopen und Präsynkopen einen Vorteil gegenüber der alleinigen Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen verschafft.

3. Bei unserer Untersuchungsreihe wurde mit Hilfe einer doppelblinden, randomisierten und placebo-kontrollierten Studie der kardioselektive Betablocker Atenolol bei Kindern mit neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen als Therapiemöglichkeit in seiner Wirksamkeit überprüft und mit der Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen kombiniert und verglichen.

4. In die Studie eingeschlossen wurden 29 Kinder und Jugendliche mit neurokardiogenen Synkopen und Präsynkopen und positivem Kipptischtest. Der Studienplan umfasste eine Dauer von 12 Wochen mit insgesamt 3 Vorstellungsterminen sowie eine Gesamtbeobachtungszeit von 2 Jahren. 6 Wochen nach Studienbeginn erfolgte eine Kipptischkontrolluntersuchung, nach 12 Wochen eine Spiroergometriekontrolluntersuchung. Zusätzlich wurde bei allen Vorstellungen und zum Abschluss nach 2 Jahren ein Fragebogen erhoben.

5. Die Kipptischuntersuchung war zur Therapiekontrolle geeignet und spiegelte das Beschwerdebild wieder.

6. Atenolol konnte schon in den ersten 6 Wochen in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen bei schwersymptomatischen Patienten das erneute Auftreten von Synkopen verhindern und die beschwerdefreie Standzeit, wie in der Kipptischuntersuchung nachgewiesen, signifikant verlängern, was auf eine verbesserte orthostatische Belastbarkeit durch die Gabe von Atenolol hinweist.

7. Leichtere Kreislaufbeschwerden bis hin zu Präsynkopen bestanden bei einem Teil der schwersymptomatischen Patienten auch unter der Kombinationstherapie mit Atenolol und kreislaufstabilisierenden Maßnahmen in der Anfangsphase weiterhin.

8. Die Reduktion der Präsynkopen und Synkopen war bei den Studienteilnehmern der Atenololgruppe schon innerhalb der ersten 6 Wochen hoch signifikant. Im gesamten Studienzeitraum führte Atenolol zu einer signifikanten Reduktion der Synkopen und Präsynkopen.

9. Die Compliance und Studienzufriedenheit war in der Atenololgruppe größer.

10. Unspezifische Nebenwirkungen wurden nur in der Atenololgruppe beschrieben.

11. Ein vorzeitiger Studienabbruch aufgrund persistierender Beschwerden war nur in der Placebogruppe notwendig.

12. Innerhalb der Placebogruppe reduzierte sich die Synkopenhäufigkeit sowohl innerhalb der ersten 6 Wochen als auch über den gesamten Zeitraum signifikant. Die Präsynkopenhäufigkeit veränderte sich in dieser Gruppe in den ersten 6 Wochen nicht signifikant. Bei den verbleibenden Studienteilnehmern der Placebogruppe (siehe Punkt 11) war die Präsynkopenhäufigkeit zwischen der 6. und 12. Studienwoche signifikant rückläufig.

13. Die Steigerung der körperlichen Aktivität mit Hilfe von Ausdauersportarten wirkte bei Kindern und Jugendlichen kreislaufstabilisierend und konnte die Beschwerdehäufigkeit und Symptomatik verbessern.

14. Kreislaufstabilisierende Maßnahmen stellten einen wichtigen Teil der Therapie neurokardiogener Synkopen bei allen Patienten dar. Der Erfolg der Therapie setzte erst nach einigen Wochen ein. Zeitaufwendige kreislaufstabilisierende Maßnahmen wurden nicht dauerhaft umgesetzt.

15. Bei leichterer Ausgangssymptomatik erbrachte Atenolol in Verbindung mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen keinen Vorteil gegenüber der alleinigen supportiven Therapie.

16. Bei hochsymptomatischen Kindern und Jugendlichen erscheint in der Anfangsphase der Behandlung ein Therapieversuch mit Atenolol in Kombination mit kreislaufstabilisierenden Maßnahmen über mindestens 3 Monate sinnvoll.

Literatur

Abe, H., Kondo, S., Kohshi, K., & Nakashima, Y. (2002). Usefulness of orthostatic self-training for the prevention of neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, *25*, 1454–1458.

Abi-Samra, F., Maloney, J. D., Fouad-Tarazi, F. M., & Castle, L. W. (1988). The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. *Pacing Clin Electrophysiol*, *11*, 1202–1214.

Alboni, P., Brignole, M., Menozzi, C., Raviele, A., Del Rosso, A., Dinelli, M., Solano, A., & Bottoni, N. (2001). Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol*, *37*, 1921–1928.

Alehan, D., Celiker, A., & Ozme, S. (1996). Head-up tilt test: a highly sensitive, specific test for children with unexplained syncope. *Pediatr Cardiol*, *17*, 86–90.

Alehan, D., Uner, A., Ayabakan, C., Ozer, S., & Ozme, S. (2003). Reproducibility of the head-up tilt test results in children with vasovagal syncope. *Int J Cardiol*, *88*, 19–25.

Almquist, A., Goldenberg, I. F., Milstein, S., Chen, M. Y., Chen, X. C., Hansen, R., Gornick, C. C., & Benditt, D. G. (1989). Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med*, *320*, 346–351.

Arad, M., Solomon, A., Roth, A., Atsmon, J., & Rabinowitz, B. (1993). Postexercise syncope: evidence for increased activity of the sympathetic nervous system. *Cardiology*, *83*, 121–123.

Batra, A. S., & Balaji, S. (2005). Management of syncope in pediatric patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, *7*, 391–398.

Batra, A. S., & Balaji, S. (2008). Usefulness of tilt testing in children with syncope: a survey of pediatric electrophysiologists. *Indian Pacing Electrophysiol J*, *8*, 242–246.

Benditt, D. G., Ferguson, D. W., Grubb, B. P., Kapoor, W. N., Kugler, J., Lerman, B. B., Maloney, J. D., Raviele, A., Ross, B., Sutton, R., Wolk, M. J., & Wood, D. L. (1996). Tilt table testing for assessing syncope. american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol*, *28*, 263–275.

Benditt, D. G., Remole, S., Bailin, S., Dunnigan, A., Asso, A., & Milstein, S. (1991). Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *Pacing Clin Electrophysiol*, *14*, 1528–1537.

Biffi, M., Boriani, G., Bronzetti, G., Frabetti, L., Picchio, F. M., & Branzi, A. (2001). Neurocardiogenic syncope in selected pediatric patients–natural history during long-term follow-up and effect of prophylactic pharmacological therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*, *15*, 161–167.

Biffi, M., Boriani, G., Sabbatani, P., Bronzetti, G., Frabetti, L., Zannoli, R., Branzi, A., & Magnani, B. (1997). Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart*, *77*, 268–272.

Brignole, M., Alboni, P., Benditt, D. G., Bergfeldt, L., Blanc, J.-J., Bloch Thomsen, P. E., van Dijk, J. G., Fitzpatrick, A., Hohnloser, S., Janousek, J., Kapoor, W., Kenny, R. A., Kulakowski, P., Masotti, G., Moya, A., Raviele, A., Sutton, R., Theodorakis, G., Ungar, A., Wieling, W., & Task Force on Syncope, European Society of Cardiology (2004). Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope–update 2004. *Europace*, *6*, 467–537.

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

Chen, L., Wang, L., Sun, J., Qin, J., Tang, C., Jin, H., & Du, J. (2011). Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circ J*, *75*, 927–931.

Cohen, G. A., Lewis, D. A., & Berger, S. (2005). Reproducibility of head-up tilt-table testing in pediatric patients with neurocardiogenic syncope. *Pediatr Cardiol*, *26*, 772–774.

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

Convertino, V. A. (1993). Endurance exercise training: conditions of enhanced hemodynamic responses and tolerance to LBNP. *Med Sci Sports Exerc*, *25*, 705–712.

Cox, M. M., Perlman, B. A., Mayor, M. R., Silberstein, T. A., Levin, E., Pringle, L., Castellanos, A., & Myerburg, R. J. (1995). Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol*, *26*, 1293–1298.

Dalla Pozza, R. (2006). Synkope im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *154*, 583–593.

Dalla Pozza, R. (2014). Synkope. In J. Rosenecker (Ed.), *Pädiatrische Differenzialdiagnostik* (pp. 93–95). Springer Berlin Heidelberg.

Dalla Pozza, R., Kleinmann, A., Bechtold, S., & Netz, H. (2007). Tilt-table-testing in childhood: non-invasive, continuous hemodynamic monitoring. *Klinische Pädiatrie*, *219*, 225–229.

Dendi, R., & Goldstein, D. S. (2002). Meta-analysis of nonselective versus beta-1 adrenoceptor-selective blockade in prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*, *89*, 1319–1321.

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

Dickinson, C. (1993). Fainting precipitated by collapse-firing of venous baroreceptors. *The Lancet*, *342*, 970–972.

Diehl, R. R. (2005). Vasovagal syncope and darwinian fitness. *Clin Auton Res*, *15*, 126–129.

Diehl, R. R., & Linden, D. (1999). Differential orthostatic dysregulation disorders diagnosis. *Nervenarzt*, *70*, 1044–1051.

Diener, H.-C., Putzki, N., Berlit, P. et al. (2008). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme Stuttgart.

Dietz, N. M., Halliwill, J. R., Spielmann, J. M., Lawler, L. A., Papouchado, B. G., Eickhoff, T. J., & Joyner, M. J. (1997). Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol*, *82*, 1785–1793.

van Dijk, J. G., & Sheldon, R. (2008). Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res*, *18*, 167–169.

van Dijk, N., Quartieri, F., Blanc, J.-J., Garcia-Civera, R., Brignole, M., Moya, A., Wieling, W., & PC-Trial Investigators (2006a). Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the physical counterpressure manoeuvres trial (pc-trial). *J Am Coll Cardiol*, *48*, 1652–1657.

van Dijk, N., Sprangers, M. A., Colman, N., Boer, K. R., Wieling, W., & Linzer, M. (2006b). Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *17*, 998–1003.

Dindar, A., Cetin, B., Ertuğrul, T., & Cantez, T. (2003). Sublingual isosorbide dinitrate-stimulated tilt test for diagnosis of vasovagal syncope in children and adolescents. *Pediatr Cardiol*, *24*, 270–273.

Dittrich, S., Laser, K., Deisenhofer, I., Blankenburg, M., & Lewin, M. (2014). Synkopen im Kindes- und Jugendalter. *Dt. Gesellschaft f. pädiatrische Kardiologie, Leitlinien AWMF-Register Nr. 023/004*.

Donner, B., Hessling, G., & Schmidt, K. (2012). Synkopen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *160*, 499–514.

Driscoll, D. J., Jacobsen, S. J., Porter, C. J., & Wollan, P. C. (1997). Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*, *29*, 1039–1045.

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

Ector, H., Reybrouck, T., Heidbüchel, H., Gewillig, M., & Van de Werf, F. (1998). Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol*, *21*, 193–196.

El-Sayed, H., & Hainsworth, R. (1996). Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart*, *75*, 134–140.

Fish, F. A., Strasburger, J. F., & Benson, D. W., Jr (1992). Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol*, *70*, 605–609.

Fitzpatrick, A., Ahmed, R., Williams, S., Travill, C., & Sutton, R. (1991). A randomised trial of medical therapy for vasodepressor vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*, *2*, 43–48.

Fitzpatrick, A., & Sutton, R. (1989). Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet*, *1*, 658–660.

Flevari, P., Livanis, E. G., Theodorakis, G. N., Zarvalis, E., Mesiskli, T., & Kremastinos, D. T. (2002). Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol*, *40*, 499–504.

Foglia-Manzillo, G., Giada, F., Gaggioli, G., Bartoletti, A., Lolli, G., Dinelli, M., Del Rosso, A., Santarone, M., Raviele, A., & Brignole, M. (2004). Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. a randomized study. *Europace*, *6*, 199–204.

Folino, A. F., Migliore, F., Marinelli, A., Iliceto, S., & Buja, G. (2010). Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci*, *156*, 131–137.

Forleo, C., Guida, P., Iacoviello, M., Resta, M., Monitillo, F., Sorrentino, S., & Favale, S. (2013). Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, *168*, 27–35.

Ganzeboom, K. S., Colman, N., Reitsma, J. B., Shen, W. K., & Wieling, W. (2003). Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol*, *91*, 1006–1008.

Gardenghi, G., Rondon, M. U. P. B., Braga, A. M. F. W., Scanavacca, M. I., Negrão, C. E., Sosa, E., & Hachul, D. T. (2007). The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. *Eur Heart J*, *28*, 2749–2755.

Goldstein, D. S., Holmes, C., Frank, S. M., Naqibuddin, M., Dendi, R., Snader, S., & Calkins, H. (2003). Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*, *91*, 53–58.

Gould, P. A., Krahn, A. D., Klein, G. J., Yee, R., Skanes, A. C., & Gula, L. J. (2006). Investigating syncope: a review. *Curr Opin Cardiol*, *21*, 34–41.

Greenleaf, J. E., Sciaraffa, D., Shvartz, E., Keil, L. C., & Brock, P. J. (1981). Exercise training hypotension: implications for plasma volume, renin, and vasopressin. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *51*, 298–305.

Grubb, B. P., & Klingenheben, T. (2000). Postural orthostatic tachycardia syndrome (pots): etiology, diagnosis and therapy. *Med Klin (Munich)*, *95*, 442–446.

Grubb, B. P., & Samoil, D. (1998). Neurocardiogenic syncope. *Syncope: Mechanisms and Management. Armonk, NY: Futura Publishing*, (pp. 73–108).

Grubb, B. P., Temesy-Armos, P., Moore, J., Wolfe, D., Hahn, H., & Elliot, L. (1992a). Head-upright tilt-table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syndrome. *Am J Cardiol*, *69*, 904–908.

Grubb, B. P., Temesy-Armos, P., Moore, J., Wolfe, D., Hahn, H., & Elliott, L. (1992b). The use of head-upright tilt table testing in the evaluation and management of syncope in children and adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol*, *15*, 742–748.

Haensch, C.-A., & Isenmann, S. (2011). [postural orthostatic tachycardia syndrome: current concepts in pathophysiology, diagnosis and therapeutic options]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *79*, 117–122.

Hainsworth, R. (1998). Exercise training in orthostatic intolerance. *QJM*, *91*, 715–717.

Hainsworth, R., & Al-Shamma, Y. M. (1988). Cardiovascular responses to stimulation of carotid baroreceptors in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, *75*, 159–165.

Hohnloser, S. H., Klingenheben, T., van de Loo, A., Hablawetz, E., Bartsch, S., & Just, H. (1993). Intra-individual reproducibility of tilt table studies in diagnosis of vasovagal syncope. *Z Kardiol*, *82*, 352–357.

Jhamb, D. K., Singh, B., Sharda, B., Kaul, U., Goel, P., Talwar, K. K., & Wasir, H. S. (1996). Comparative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. *Am Heart J*, *132*, 608–611.

Johnsrude, C. L. (2000). Current approach to pediatric syncope. *Pediatr Cardiol*, *21*, 522–531.

Kanjwal, K., Sheikh, M., Karabin, B., Kanjwal, Y., & Grubb, B. P. (2011). Neurocardiogenic syncope coexisting with postural orthostatic tachycardia syndrome in patients suffering from orthostatic intolerance: a combined form of autonomic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*, *34*, 549–554.

Kapoor, W. N. (1990). Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)*, *69*, 160–175.

Kapoor, W. N. (1991). Diagnostic evaluation of syncope. *Am J Med*, *90*, 91–106.

Kapoor, W. N. (2000). Syncope. *N Engl J Med*, *343*, 1856–1862.

Karow, T., & Lang-Roth, R. (2003). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Pulheim.

Kaufmann, H., & Freeman, R. (2004). Pharmacological treatment of reflex syncope. *Clin Auton Res*, *14 Suppl 1*, 71–75.

Kaufmann, H., Saadia, D., & Voustianiouk, A. (2002). Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol*, *52*, 342–345.

Kemper, H., & van de Kop, H. (1995). Entraînement de la puissance maximale aérobie chez les enfants prépubères et pubères. *Science & Sports*, *10*, 29–38.

Kenny, R. A., Bayliss, J., Ingram, A., & Sutton, R. (1986). Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*, *1*, 1352–1355.

Klein, K. E., Backhausen, F., Brüner, H., Eichhorn, J., Jovy, D., Schotte, J., Vogt, L., & Wegmann, H. M. (1968). [dependency of orthostatic and acceleration tolerance upon stature and physical fitness]. *Int Z Angew Physiol*, *26*, 205–226.

Klingenheben, T., & Hohnloser, S. (1995). Neurocardiac syncope: pathophysiology, diagnosis, therapy. *Zeitschrift für Kardiologie*, *84*, 137–145.

Klingenheben, T., Kalusche, D., Li, Y. G., Schöpperl, M., & Hohnloser, S. H. (1996). Changes in plasma epinephrine concentration and in heart rate during head-up tilt testing in patients with neurocardiogenic syncope: correlation with successful therapy with beta-receptor antagonists. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *7*, 802–808.

Krediet, C. T. P., van Dijk, N., Linzer, M., van Lieshout, J. J., & Wieling, W. (2002). Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation*, *106*, 1684–1689.

Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V., von Hippel, A., Jaeger, U., Johnsen, D., Korte, W., Menner, K., Müller, G., Müller, J. M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H.-U., Zabransky, S., Zellner, K., Ziegler, A., & Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *149*, 807–818.

Kula, S., Olgunturk, R., Tunaoglu, F. S., & Canter, B. (2004). Circadian variation of qtc dispersion in children with vasovagal syncope. *Int J Cardiol*, *97*, 407–410.

Lai, W.-T., Chen, M.-R., Lin, S.-M., & Hwang, H.-K. (2010). Application of head-up tilt table testing in children. *J Formos Med Assoc*, *109*, 641–646.

Laser, K. T., Fischer, M., & Haas, N. A. (2011). Differenzialdiagnose Synkope. *Pädiatrie up2date*, *6*, 351–367.

Leor, J., Rotstein, Z., Vered, Z., Kaplinsky, E., Truman, S., & Eldar, M. (1994). Absence of tachycardia during tilt test predicts failure of beta-blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *Am Heart J*, *127*, 1539–1543.

Lerman-Sagie, T., Rechavia, E., Strasberg, B., Sagie, A., Blieden, L., & Mimouni, M. (1991). Head-up tilt for the evaluation of syncope of unknown origin in children. *J Pediatr*, *118*, 676–679.

Lewis, D. A., & Dhala, A. (1999). Syncope in the pediatric patient. the cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am*, *46*, 205–219.

van Lieshout, J. J., Wieling, W., Karemaker, J. M., & Eckberg, D. L. (1991). The vasovagal response. *Clin Sci (Lond)*, *81*, 575–86.

Linzer, M., Pontinen, M., Gold, D. T., Divine, G. W., Felder, A., & Brooks, W. B. (1991). Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*, *44*, 1037–1043.

Lipsitz, L. A., Wei, J. Y., & Rowe, J. W. (1985). Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med*, *55*, 45–54.

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

Mahanonda, N., Bhuripanyo, K., Kangkagate, C., Wansanit, K., Kulchot, B., Nademanee, K., & Chaithiraphan, S. (1995). Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J*, *130*, 1250–1253.

Maier, C., Khalil, M., Ulmer, H., & Dickhaus, H. (2008). Precursors of syncope in linear and non-linear parameters of heart rate variability during pediatric head-up tilt test. *Biomed Tech (Berl)*, *53*, 145–155.

Malik, P., Koshman, M. L., & Sheldon, R. (1997). Timing of first recurrence of syncope predicts syncopal frequency after a positive tilt table test result. *J Am Coll Cardiol*, *29*, 1284–1289.

Mandigout, S., Melin, A., Fauchier, L., N'Guyen, L. D., Courteix, D., & Obert, P. (2002a). Physical training increases heart rate variability in healthy prepubertal children. *Eur J Clin Invest*, *32*, 479–487.

Mandigout, S., Melin, A., Lecoq, A. M., Courteix, D., & Obert, P. (2002b). Effect of two aerobic training regimens on the cardiorespiratory response of prepubertal boys and girls. *Acta Paediatr*, *91*, 403–408.

Massin, M. (2003). Neurocardiogenic syncope in children : current concepts in diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, *5*, 327–334.

McCarthy, J. P., Bamman, M. M., Yelle, J. M., LeBlanc, A. D., Rowe, R. M., Greenisen, M. C., Lee, S. M., Spector, E. R., & Fortney, S. M. (1997). Resistance exercise training and the orthostatic response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, *76*, 32–40.

Mitro, P., Rybárová, E., Zemberová, E., & Tkác, I. (2005). Enhanced plasma catecholamine and camp response during the head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. *Wien Klin Wochenschr*, *117*, 353–358.

Moodley, M. (2013). Clinical approach to syncope in children. *Semin Pediatr Neurol*, *20*, 12–17.

Morillo, C. A., Ellenbogen, K. A., & Fernando Pava, L. (1997). Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. *Cardiol Clin*, *15*, 233–249.

Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., Blanc, J.-J., Brignole, M., Dahm, J. B., Deharo, J.-C., Gajek, J., Gjesdal, K., Krahn, A., Massin, M., Pepi, M., Pezawas, T., Ruiz Granell, R., Sarasin, F., Ungar, A., van Dijk, J. G., Walma, E. P., & Wieling, W. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*, *30*, 2631–2671.

Natale, A., Newby, K. H., Dhala, A., Akhtar, M., & Sra, J. (1996). Response to beta blockers in patients with neurocardiogenic syncope: how to predict beneficial effects. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *7*, 1154–1158.

Natale, A., Sra, J., Dhala, A., Wase, A., Jazayeri, M., Deshpande, S., Blanck, Z., & Akhtar, M. (1995). Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*, *18*, 655–662.

Novotny, U. (1999). *Kneipp für Kinder*. Stuttgart: Trias Verlag.

O'Marcaigh, A. S., MacLellan-Tobert, S. G., & Porter, C. J. (1994). Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope. *Pediatrics*, *93*, 278–283.

On, Y. K., Park, J., Huh, J., & Kim, J. S. (2007). Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope? *Pacing Clin Electrophysiol*, *30*, 638–643.

Ozme, S., Alehan, D., Yalaz, K., Cakir, S., Celiker, A., & Ozer, S. (1993). Causes of syncope in children: a prospective study. *Int J Cardiol*, *40*, 111–114.

Parry, S. W., & Kenny, R. A. (1999). Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope. *QJM*, *92*, 623–629.

Pezawas, T. (2010). Neue Synkopen-Richtlinien - was man wissen muss. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, *17*, 158–164.

Pongiglione, G., Fish, F. A., Strasburger, J. F., & Benson, D. W., Jr (1990). Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*, *16*, 165–170.

Qingyou, Z., Junbao, D., Jianjun, C., & Wanzhen, L. (2004). Association of clinical characteristics of unexplained syncope with the outcome of head-up tilt tests in children. *Pediatr Cardiol*, *25*, 360–364.

Qingyou, Z., Karmane, S. I., & Junbao, D. (2008). Physiologic neurocirculatory patterns in the head-up tilt test in children with orthostatic intolerance. *Pediatr Int*, *50*, 195–198.

Raj, S. R., Black, B. K., Biaggioni, I., Paranjape, S. Y., Ramirez, M., Dupont, W. D., & Robertson, D. (2009). Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*, *120*, 725–734.

Raudsepp, L. (1998). Reproducibility and stability of physical activity in children. *Pediatric Exercise Science*, *10*, 320–326.

Raven, P. B., & Pawelczyk, J. A. (1993). Chronic endurance exercise training: a condition of inadequate blood pressure regulation and reduced tolerance to lbnp. *Med Sci Sports Exerc*, *25*, 713–721.

Rodriguez, R. A., Snider, K., Cornel, G., & Teixeira, O. H. (1999). Cerebral blood flow velocity during tilt table test for pediatric syncope. *Pediatrics*, *104*, 237–242.

Rose, M. S., Koshman, M. L., Spreng, S., & Sheldon, R. (2000). The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol*, *53*, 1209–1216.

Ross, B. A., Hughes, S., Anderson, E., & Gillette, P. C. (1991). Abnormal responses to orthostatic testing in children and adolescents with recurrent unexplained syncope. *Am Heart J*, *122*, 748–754.

Ross, R., Parry, S., Norton, M., & Newton, J. L. (2008). Self-reported symptom burden; outcome in 418 patients from the newcastle vasovagal (neurocardiogenic) cohort. *QJM*, *101*, 127–135.

Rowland, T. W. (1992). Trainability of the cardiorespiratory system during childhood. *Can J Sport Sci*, *17*, 259–263.

Ruckman, R. N. (1987). Cardiac causes of syncope. *Pediatr Rev*, *9*, 101–108.

Russo, V., Crescenzo, I. D., Ammendola, E., Santangelo, L., & Calabrò, R. (2007). Sympathovagal balance analysis in idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Acta Biomed*, *78*, 133–138.

Salim, M. A., & Sessa, T. G. D. (2005). Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, *45*, 484–488.

Salim, M. A., Ware, L. E., Barnard, M., Alpert, B. S., & DiSessa, T. G. (1998). Syncope recurrence in children: relation to tilt-test results. *Pediatrics*, *102*, 924–926.

Samoil, D., Grubb, B. P., Kip, K., & Kosinski, D. J. (1993). Head-upright tilt table testing in children with unexplained syncope. *Pediatrics*, *92*, 426–430.

Scheidt, W., Seidl, K., Dahm, J., Schuchert, A., Wolpert, C., & Zabel, M. (2011). Kommentar zu der leitlinie zur diagnostik und therapie von synkopen der europäischen gesellschaft für kardiologie 2009. *Der Kardiologe*, *5*, 5–12.

Schmidt, V., Kienast, W., Lenschow, U., & Bartolomaeus, G. (2000). Kipptischuntersuchung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, *148*, 262–267.

Schroeder, C., Bush, V. E., Norcliffe, L. J., Luft, F. C., Tank, J., Jordan, J., & Hainsworth, R. (2002). Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. *Circulation*, *106*, 2806–2811.

Scott, W. A., Pongiglione, G., Bromberg, B. I., Schaffer, M. S., Deal, B. J., Fish, F. A., & Dick, M. (1995). Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*, *76*, 400–402.

Seidl, K., Schuchert, A., Tebbenjohanns, J., & Hartung, W. (2005). [commentary on the guidelines the diagnosis and the therapy of syncope–the european society of cardiology 2001 and the update 2004]. *Z Kardiol*, *94*, 592–612.

Serletis, A., Rose, S., Sheldon, A. G., & Sheldon, R. S. (2006). Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *European Heart Journal*, *27*, 1965–1970.

Shannon, J. R., Diedrich, A., Biaggioni, I., Tank, J., Robertson, R. M., Robertson, D., & Jordan, J. (2002). Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med*, *112*, 355–360.

Sheldon, R., Connolly, S., Rose, S., Klingenheben, T., Krahn, A., Morillo, C., Talajic, M., Ku, T., Fouad-Tarazi, F., Ritchie, D., Koshman, M.-L., & Investigators, P. O. S. T. (2006). Prevention of syncope trial (post): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*, *113*, 1164–1170.

Sheldon, R., Rose, S., Flanagan, P., Koshman, M. L., & Killam, S. (1996). Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol*, *78*, 536–539.

Sheldon, R., Splawinski, J., & Killam, S. (1992). Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol*, *69*, 1300–1305.

Sheldon, R. S., Amuah, J. E., Connolly, S. J., Rose, S., Morillo, C. A., Talajic, M., Kus, T., Fouad-Tarazi, F., Klingenheben, T., Krahn, A. D., Koshman, M.-L., Ritchie, D., & Prevention of Syncope Trial (2009). Effect of metoprolol on quality of life in the prevention of syncope trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *20*, 1083–1088.

Sheldon, R. S., Morillo, C. A., Klingenheben, T., Krahn, A. D., Sheldon, A., & Rose, M. S. (2012). Age-dependent effect of β-blockers in preventing vasovagal syncope. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *5*, 920–926.

Smith, M. L., & Raven, P. B. (1986). Cardiovascular responses to lower body negative pressure in endurance and static exercise-trained men. *Med Sci Sports Exerc*, *18*, 545–550.

Sorajja, D., Nesbitt, G. C., Hodge, D. O., Low, P. A., Hammill, S. C., Gersh, B. J., & Shen, W.-K. (2009). Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. *Circulation*, *120*, 928–934.

Soteriades, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Chen, M. H., Chen, L., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2002). Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*, *347*, 878–885.

Sra, J. S. (2001). Can we assess the efficacy of therapy in neurocardiogenic syncope? *Journal of the American College of Cardiology*, *37*, 560–561.

Sra, J. S., Murthy, V., Natale, A., Jazayeri, M. R., Dhala, A., Deshpande, S., Sheth, M., & Akhtar, M. (1994). Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol*, *73*, 33–37.

Stampfer-Kountchev, M., Poewe, W., & Wenning, G. (2005). The postural tachycardia syndrome (pots). *Aktuelle Neurologie*, *32*, 472–476.

Stephenson, J. (1991). *Fits and Faints*. Clinics in Developmental Medicine. Cambridge University Press.

Stevens, P. M. (1966). Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentation. *Am J Cardiol*, *17*, 211–218.

Stewart, J. M. (2002). Orthostatic intolerance in pediatrics. *J Pediatr*, *140*, 404–411.

Stewart, J. M. (2006). Midodrine for the treatment of vasovagal syncope (simple faint). *J Pediatr*, *149*, 740–742.

Sutton, R., & Bloomfield, D. M. (1999). Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol*, *84*, 10–19.

Sutton, R., Petersen, M., Brignole, M., Raviele, A., Menozzi, C., & Giani, P. (1992). Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*, *3*, 180–183.

Thilenius, O. G., Quinones, J. A., Husayni, T. S., & Novak, J. (1991). Tilt test for diagnosis of unexplained syncope in pediatric patients. *Pediatrics*, *87*, 334–338.

Vinzelberg, S. (2001). *Untersuchungen zum Normwertverhalten spiroergometrischer Parameter bei Kindern und Jugendlichen mit besonderer Berücksichtigung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der ventilatorischen anaeroben Schwelle*. Dissertation Universität Rostock.

Wieling, W., Ganzeboom, K. S., & Saul, J. P. (2004). Reflex syncope in children and adolescents. *Heart*, *90*, 1094–1100.

Wieling, W., Smit, A. A., de Jong-de Vos van Steenwijk, C. C., van Lieshout, J. J., & Karemaker, J. M. (1997). Pathophysiological mechanisms underlying vasovagal syncope in young subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*, *20*, 2034–2038.

Winker, R., Barth, A., Bidmon, D., Ponocny, I., Weber, M., Mayr, O., Robertson, D., Diedrich, A., Maier, R., Pilger, A., Haber, P., & Rüdiger, H. W. (2005). Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension*, *45*, 391–398.

Wittwer, E. D., Liu, Z., Warner, N. D., Schroeder, D. R., Nadeau, A. M., Allen, A. R., Murillo, C. J., Elvebak, R. L., Aakre, B. M., & Eisenach, J. H. (2011). β-1 and β-2 adrenergic receptor polymorphism and association with cardiovascular response to orthostatic screening. *Auton Neurosci*, *164*, 89–95.

Younoszai, A. K., Franklin, W. H., Chan, D. P., Cassidy, S. C., & Allen, H. D. (1998). Oral fluid therapy. a promising treatment for vasodepressor syncope. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *152*, 165–168.

Zaidi, A., Clough, P., Cooper, P., Scheepers, B., & Fitzpatrick, A. P. (2000). Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*, *36*, 181–184.

Zhang, F.-w., Liao, Y., Li, X.-y., Chen, L., Jin, H.-f., & DU, J.-b. (2011). Therapies for postural tachycardia syndrome in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, *49*, 428–432.

Zhang, Q., Jin, H., Wang, L., Chen, J., Tang, C., & Du, J. (2008). Randomized comparison of metoprolol versus conventional treatment in preventing recurrence of vasovagal syncope in children and adolescents. *Med Sci Monit*, *14*, 199–203.

Zoghi, M., Duygu, H., Gungor, H., Nalbantgil, S., Ozerkan, F., Akilli, A., & Akin, M. (2008). Circadian and infradian rhythms of vasovagal syncope in young and middle-aged subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*, *31*, 1581–1584.

Zygmunt, A., & Stanczyk, J. (2004). Heart rate variability in children with neurocardiogenic syncope. *Clin Auton Res*, *14*, 99–106.

Abbildungsverzeichnis

1 Das Kipptisch-Untersuchungsprotokoll 17
2 Aufbau der Kippuntersuchung während der Provokation in 70° Schräglage 18
3 Vergleich der Entwicklung der Standzeiten aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 6 Wochen. Es wurden die Standzeiten während der Kipptischuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten 30
4 Vergleich der Entwicklung der maximalen Sauerstoffaufnahme während der Spiroergometrieuntersuchung aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 12 Wochen. Es wurde die maximale Sauerstoffaufnahme während der Spiroergometrieuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. 35
5 Vergleich der Entwicklung der ventilatorisch-anaeroben Schwelle aufgeteilt nach Studienmedikation im Verlauf von 12 Wochen. Es wurde die ventilatorisch-anaerobe Schwelle während der Spiroergometrieuntersuchungen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt der Spiroergometrieuntersuchung (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen). 36
6 Vergleich der Entwicklung der Präsynkopenhäufigkeit im Verlauf von 6 Wochen innerhalb des Gesamtkollektivs. Es wurde die Präsynkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen). 42
7 Vergleich der Entwicklung der Synkopenhäufigkeit im Verlauf von 6 Wochen innerhalb des Gesamtkollektivs. Es wurde die Synkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen). 43

8 Vergleich der Entwicklung der Symptomatik im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Symptomatik im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Der Ausgangssymptomatikwert 1 war für alle Patienten gleich und wurde daher nicht dargestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen). 48

9 Vergleich der Entwicklung der Beschwerdefrequenz im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Beschwerdefrequenz im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen). 49

10 Vergleich der Entwicklung der Präsynkopenhäufigkeit im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Ausgewertet und dargestellt wurden hier lediglich die Daten der Patienten, die bis zum Ende der Untersuchungsreihe nach Protokoll teilgenommen haben. Es wurde die Präsynkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen). . . . . A

11 Vergleich der Entwicklung der Synkopenhäufigkeit im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Synkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten. . A

Tabellenverzeichnis

1 Klassifikation der Reflex- Synkopen in Neurokardiogene Synkopen (NCS) und posturales orthostatisches Tachykardie- Syndrom (POTS) mit Reaktion von Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) nach Grubb & Klingenheben (2000) 9
2 Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen der Placebo- und der Atenololgruppe 24
3 Vergleich des Ablaufs der ersten Kipptischuntersuchung zwischen Atenololgruppe und Placebogruppe 28
4 Vergleich der Reaktion und Symptomatik bei der 2. Kipptischuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe 29
5 Vergleich der Standzeiten bei der zweiten Kipptischuntersuchung im Studienabschlusskollektiv 30
6 Vergleich der Standzeiten bei der zweiten Kipptischuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe 31
7 Vergleich des Ablaufs der zweiten Kipptischuntersuchung zwischen Atenololgruppe und Placebogruppe 32
8 Vergleich Spiroergometrieuntersuchungen vor und nach Intervention 34
9 Vergleich der zweiten Spiroergometrieuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe innerhalb des Studienabschlusskollektivs 35
10 Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 1. Kipptischuntersuchung 41
11 Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 2. Kipptischuntersuchung 44
12 Vergleich der Beschwerdeverläufe im Studienabschlusskollektiv bis zur 2. Kipptischuntersuchung 45
13 Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur 2. Spiroergometrieuntersuchung im Studienabschlusskollektiv 47
14 Vergleich der Beschwerdeverläufe bis zur Befragung im Gesamtkollektiv 50
15 Vergleich der Beschwerden/ Symptomatik bis zur Befragung im Studienabschlusskollektiv 51
16 Vergleich der Teilnahme an den einzelnen Bestandteilen der Gesamtstudie 51
17 Anthropometrische Daten der Patienten mit Vergleich zwischen den weiblichen und männlichen Patienten . . . . . A
18 Vergleich der ersten Spiroergometrieuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe innerhalb des Studienabschlusskollektivs . . . . . A

19 Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Eingangsuntersuchung . . A
20 Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe . . . . . A
21 Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe . . . . . A
22 Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen . . . . . A
23 Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 6 Wochen . . . . . A
24 Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 6 Wochen . . . . . A
25 Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Kontrolluntersuchung nach 12 Wochen . . . . . A
26 Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 12 Wochen . . . . . A
27 Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 12 Wochen . . . . . A
28 Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren . . . . . A
29 Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren . . . . . A
30 Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren . . . . . A

Abkürzungsverzeichnis

bpm	beats per minute
CI	Cardiac index
diast.	diastolisch
g	gemischter Typ im Rahmen der Kipptischreaktion
HF	Herzfrequenz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
ki	kardioinhibitorischer Typ im Rahmen der Kipptischreaktion
KOF	Körperoberfläche
KT	Kipptisch
Max. RR	maximaler Blutdruck
Min. RR	minimaler Blutdruck
min.	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
N	Nervus
Präsyn	Präsynkope
RR	Blutdruck
Syn	Synkope
syst.	systolisch
TIA	transitorische ischämische Attacke
vd	vasodepressorischer Typ im Rahmen der Kipptischreaktion
W/kgKG	Watt pro Kilogramm Körpergewicht

Inhaltsverzeichnis Anhang:

- Votum Ethikkommission
- Einwilligung
- Anamnesebogen
- Empfehlungen zur Kreislaufkonditionierung
- Fragebogen Eltern
- Fragebogen Jugendliche
- Tabellen 17 - 30
- Abbildungen 10 und 11

15/08/2014 10:29 IFRM ROSTOCK (FAX)+49 381 4949902 P.001/002

Ärztekammer
Mecklenburg-Vorpommern
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern
bei der Universität Rostock

Geschäftsstelle:
Universität Rostock
Institut für Rechtsmedizin
PF 100888
18055 Rostock
Vorsitzender:
Prof. Dr. med. R. Wegener
Tel.: (0381) 4949939
Fax: (0381) 4949902
Email:
ethik@med.uni-rostock.de

Herrn
Prof. Dr. med. W. Kienast

Kinder- und Jugendklinik

Rostock, 23.04.2003
prof.we-pr

Votum der Ethikkommission

Versuchsplan: „Pilotstudie zur Wirkung des Betablockers Atenolol zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern mittels einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und Placebokontrollierten Studie

Reg.-Nr.: II HV 09/2003 (bitte stets angeben)

Antrag vom: 06.02.2003
+ überarbeitete Unterlagen vom 31.03.2003

Sehr geehrter Herr Kollege Kienast,

die Ethikkommission der hiesigen Medizinischen Fakultät hat am 19.02.2003 nach persönlicher Anhörung über den o.g. Studienantrag beraten. Nachdem in dem Prüfantrag von der Anwendung des Medikamentes Isoprel/Isoprenalin Abstand genommen worden ist, bestehen nunmehr

keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken

gegen die Durchführung der klinisch-experimentellen Studie.

Dabei geht die Kommission davon aus, daß die geplante Kipptischuntersuchung ohne jegliche Risiken für die Patienten durchgeführt wird.

Die Ethikkommission weist darauf hin, daß die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung – vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter der Klinischen Prüfung verbleibt.

ANHANG

Nach Beendigung der Studie erbittet die Kommission einen Abschlußbericht, gegebenenfalls bei Publikation einen Sonderdruck.

Beachten Sie bitte die beigefügten Hinweise.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. R. Wegener
Vorsitzender der Ethikkommission

Anlagen:

→ Ergänzende Hinweise zum Prüfantrag bei der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern, Medizinische Fakultät der Universität Rostock

→ Liste der Mitglieder der Ethikkommission

Einwilligung

des Patienten **geb. am**
aus

Thema der Studie:
Untersuchungen zur Wirkung des Betablockers Atenolol zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern mittels einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und Plazebo-kontrollierten Studie

Ich wurde von dem Stationsarzt bzw. seinem Vertreter vollständig über Art, Bedeutung und Absicht der klinischen Prüfung mit dem o. g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und ggf. Bedenken vorzutragen. Ich wurde über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen eventuellen Risiken und dem möglichen Nutzen informiert.
Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilname an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich wurde unterrichtet, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf die spätere Behandlung meines Kindes auswirken wird.

Datenschutzrechtliche Patienteneinwilligung (§ 40, Abs. 1, Satz 2 und Abs. 2, AMG)

Mir ist bekannt, dass die persönlichen Daten meines Kindes in verschlüsselter (anonymisierter) Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden. d. h. die personenbezogenen Daten vertraulich behandelt und nicht an andere als die nachfolgend genannten Personen und Stellen weitergegeben werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der Weitergabe der im Rahmen dieser klinischen Prüfung / dieses medizinischen Forschungsprojektes erfolgenden Aufzeichnung zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.

Ich gestatte hiermit, dass offizielle Vertreter des Klinikums und zuständiger in- und ausländischer Behörden unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in die personenbezogenen Daten meines Kindes am Ort der klinischen Prüfung nehmen können. Dies geschieht, um zu gewährleisten, dass alle studienbezogenen Daten korrekt und vollständig erfasst worden sind.
Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis für die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse auch im Rahmen einer Promotion unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilname an dieser klinischen Studie.

Ort, Datum

Unterschrift des Erziehungsberechtigten

2/1 **Anamnesebogen** vom □□.□□.□□

Patientendaten

Patientennummer □□□□□□□ Initialen □□□

T. M. J.

Geburtsdatum □□ □□ □□ Geschlecht □ weibl. □ männl.

Familienanamnese

Arteriosklerose in der Verwandschaft ersten und zweiten Grades ja □ nein □

Alter bei ersten Symtomen in Jahren

Mutter	□□	Vater	□□
Großmutter ms	□□	Großmutter vs	□□
Großvater ms	□□	Großvater vs	□□

Art der Erkrankung	wer?
koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Angina pectoris	
Schlaganfall	
Durchblutungsstörungen	
plötzlicher Todesfall	
Bluthochdruck	
Herzrhythmusstörungen	
angeborene Herzfehler	
Kreislaufregulationsstörungen	
Diabetes insulinpflichtig ja □ nein □	
Erhöhte Blutfettwerte	
Asthma / Neurodermitis	
Schuppenflechte	
Epilepsie	
Migräne	

Nachfrage _____

2/2 Patientennummer: ☐☐☐☐☐☐

Eigenanamnese

Schwangerschaftsverlauf

	ja	nein		ja	nein
Rauchen während der Schwangerschaft	☐	☐	erhöhter Blutdruck der Mutter	☐	☐
Hellp-Syndrom/Präeklampsie	☐	☐			

Geburtsgewicht ☐☐☐☐ g Schwangerschaftswochen ☐☐

Risikoverhalten

Rauchen ja ☐ nein ☐ wieviel ? ☐☐ /Tag
wie lange ? ☐
(gemessen in Pack-years = 1 Päckchen über 1 Jahr)

Passivrauchen ja ☐ nein ☐ wie viele Personen im Haushalt? ☐

Ernährung
gemeinsame Mahlzeiten ? ja ☐ nein ☐
wird auf gesunde Ernährung geachtet ? ja ☐ nein ☐

durchschnittliche Bestandteile von

Frühstück _____
_____

Mittagessen _____
_____

Abendessen _____
_____

Zwischenmahlzeiten _____

Abschätzung der Kalorien pro Tag ☐☐☐ (vom Untersucher abzuschätzen)

Abschätzung der Anteile in Prozent von
Süßigkeiten ☐☐ tierische Fette (Fleisch, Wurst, u.a.) ☐☐

Fischmahlzeiten pro Woche ☐☐

Ernährungsprotokoll ja ☐ nein ☐

2/3	Patientennummer: □□□□□□□

Aktivität

Sport	wie oft □□		Stunden pro Woche	□□
Schulsport	Note □		Stunden pro Woche	□□
Vereinssport	ja □	nein □	Stunden pro Woche	□□
Freizeitsport	ja □	nein □	Stunden pro Woche	□□
Bewegungsprotokoll	ja □	nein □		
Schulweg	zu Fuß □		Fahrrad □	Bus / Auto □

Freizeitaktivitäten

überwiegend _____

Fernseh-/Computer-/Gameboy-Zeit (in Stunden pro Tag) □□,□

Medikamente ja □ nein □

welche _____

_____

_____

2/4 Patientennummer: □□□□□□

nur im Falle von Synkopen auszufüllen

Aktuelle Vorgeschichte

Dauer der Bewusstlosigkeit □□□ min

Situationsbeschreibung _____

Speichelfluss □ Zungenbiss □ Einnässen/Einkoten □

Zyanose □ Blickwendung □ Erinnerungsverlust □

Muskeltonus _____ Pupillen _____

Vorzeichen

Kopfschmerzen □ Seh-/Hörstörungen □ Schwindel □

Wärmegefühl □ Blässe □ Schweissausbrüche □

Druckgefühl im Oberbauch □ Übelkeit □ Brustschmerzen □

verstärkt gefühlte Herzaktionen: regelmäßig □ unregelmäßig □

körperliche Belastung □ Stress □ Schlafentzug □□ Stunden

Verletzung □ Blutverlust □ Infektion □

Körperposition liegend □ sitzend □ stehend □ ggf. Standzeit □□□ min

vorausgegangene Schmerzempfindungen _____

Ess-/Trinkverhalten _____

Nachfrage _____

Zustand nach dem Anfall

Müdigkeit □ Gedächtnisverlust □ Sprachstörungen □

Verwirrtheit □ Kopfschmerzen □ Nachschlaf □

Nachfrage _____

Dauer dieser Zustände □□□ min

Medikamente _____

körperl.Ruhigstellung _____

Drogen/Genussmittel _____

Tag der ersten Regelblutung _____

2/5 Patientennummer: □□□□□□

Allgemeine Vorgeschichte / vorherige Vorgeschichte:

Synkopen / Bewusstlosigkeit (insgesamt) □□ Mal
Präsynkopale Zustände (Schwindel / kein vollständiger Bewusstseinsverlust) □□ Mal

		M. J.		
Wachstumsschub	seit	□□.□□	□□ cm in	□□ Monaten
Gewichtsabnahme/-zunahme	seit	□□.□□	□□ kg in	□□ Monaten

Ernährung / Trinkverhalten □□ l/Tag

Kaltes Waschen / Duschen □ Anregende Getränke (Kaffee, Tee) □

Weitere Angaben
Schlafverhalten _____
Krampfanfälle _____
Allergien _____
Migräne _____

Weiterer Verlauf

Anzahl der Synkopen	nach 6 Wochen	□□	nach 12 Wochen	□□
Anzahl der Präsynkopen	nach 6 Wochen	□□	nach 12 Wochen	□□

Auslösende Faktoren _____
_____
_____

Angewendete Maßnahmen

Trinkmenge (l/Tag)	nach 6 Wochen	□□	nach 12 Wochen	□□
kalt waschen/duschen	nach 6 Wochen	□	nach 12 Wochen	□
regelmäßige Mahlzeiten	nach 6 Wochen	□	nach 12 Wochen	□
zusätzlich Sport (min/Wo)	nach 6 Wochen	□□	nach 12 Wochen	□□

ANHANG

Name: Vorname: Geb.-Datum:

Empfehlungen zur Kreislaufkonditionierung bei Kindern / Jugendlichen mit Synkopen / Präsynkopen

Liebe „Patienten", liebe Eltern,

nachdem wir den Verdacht auf eine Kreislaufstörung bestätigt haben, können wir Ihnen mitteilen, dass wir nicht von einer eigentlichen Krankheit ausgehen, sondern von einer vorübergehenden Störung in der Kreislaufregulation, die schon seit Jahrhunderten bei Eintritt ins Jugendalter bekannt ist und deren Behandlung auf zwei Säulen ruht:

1. **Allgemeine kreislaufstabilisierende Maßnahmen:** Korrektur der Ernährung und Maßnahmen zur körperlichen Konditionierung:
   - regelmäßige Mahlzeiten (3 Hauptmahlzeiten, 2 Zwischenmahlzeiten), besonders Frühstück
   - ausreichende Trinkmenge: unter 12 Jahren 1,5 l/Tag
     über 12 Jahren 2 l/Tag
     Ein Capuccino oder schwarzer Tee zum Frühstück sind nicht nachteilig.
   - morgens kalt waschen/duschen / Wechselduschen
   - Steigerung der körperlichen Aktivität in Ausdauersportarten
     Joggen / Walking
     Fahrradfahren
     Skaten
     Schwimmen — 3x/Woche steigernd von 15 auf je 30 min, langsam beginnend, Zielpulsfrequenz 170/min – Alter in Jahren, d. h. mit 15 Jahren 155/min
     (Kraftsportarten sind nicht zu empfehlen)

2. **Medikamentöse Kreislaufunterstützung:**
   Wie in dem Aufklärungsfragebogen vermerkt soll regelmäßig ein Medikament zunächst für die nächsten 6 Wochen gegeben werden. Nach einer Anfangsdosis empfehlen wir eine bestimmte durchschnittliche Behandlungsdosis, die insgesamt relativ niedrig liegt und in der Regel keine Nebenwirkungen verursacht. Da die individuelle Verträglichkeit trotzdem unterschiedlich ist, teilen wir Ihnen die möglichen Nebenwirkungen von Atenolol mit:
   - Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen
   - Antriebsminderung, seelische Verstimmungen
   - Verminderung des Tränenflusses (Kontaktlinsen)
   - Bindehautentzündung
   - Muskelschwäche
   - Hautausschlag
   - Atemnot (bei Asthma sollte das Medikament nicht gegeben werden)

- Mundtrockenheit
- Kältegefühl, Kribbeln (Hände und Füße)

Bitte das Medikament nicht plötzlich absetzen !

Bitte notieren Sie eventuelle Nebenwirkungen:

Leichte Nebenwirkungen können im Laufe der Behandlung auch wieder verschwinden.

Wenn Sie Fragen haben, können Sie folgende Ärzte unter den genannten Telefonnummern erreichen:

Dr. Gärtner ☎ 0381 - 494 7221
7222

OA Dr. Bartolomaeus ☎ 0381 - 494 7221
7222

Prof. Dr. Kienast ☎ 0381 - 494 7200
7201

oder Ihren Hausarzt konsultieren.

Da am Anfang noch Kreislaufbeschwerden auftreten können, notieren Sie diese bitte:

Termin der Nachuntersuchung:
1. (6 Wo.): 2. (12 Wo.):

Die ambulanten Nachuntersuchungen erfolgen mit Blutdruckmessung, EKG, Herz-Ultraschall, Langzeit-EKG und Kipptischuntersuchung ohne Infusion.
Wir hoffen, mit Ihren Angaben die Dauer der Behandlung entsprechend einzuschätzen und bald wieder das Medikament langsam absetzen zu können.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. W. Kienast

Fragebogen Eltern:
(zutreffendes bitte anstreichen)

1. Hatte ihr Kind Kreislaufbeschwerden seit der letzten Vorstellung in der Kinderklinik?

nein/ja

2. Wenn ja, welche?

Schwindel, Ohnmacht, Blässe, Übelkeit, Schwitzen/Frieren, Luftnot, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwarzwerden vor Augen, Rauschen in den Ohren,……
…….....

3. Wie häufig traten diese Beschwerden auf?

nie/ sehr selten/monatlich/wöchentlich/täglich/mehrmals täglich

4. Wie konnten sie die Symptome lindern oder beheben?
……
……
……
……

5. Haben sie das Gefühl die Beschwerden sind weniger geworden?

ja/ein wenig/nein/häufiger/schlimmer

6. Was für kreislaufstabilisierende Maßnahmen hat ihr Kind durchgeführt?

Wechselduschen, morgens kalt waschen/duschen: mal/Woche
Trinkmenge: /Tag
morgens ein anregendes Getränk: ja/nein
regelmäßige Mahlzeiten: ja/nein
Frühstück: Was?
Zusätzlich Sport: ja/nein
regelmäßiger Schlafrhythmus: ja/nein
sonstige……
…….

7. Wie lange hat ihr Kind diese Maßnahmen durchgeführt?

kürzer/6 Wochen/12 Wochen/länger /immer noch

8. Wie schätzen sie die Wirkung der Maßnahmen ein?

sehr gut, keine Beschwerden mehr
gut, die Beschwerden waren deutlich geringer
mäßig, weniger Beschwerden, aber noch deutlich
schlecht, keine wesentliche Verbesserung

9. Macht ihr Kind Sport?

Was für Sport?.....

Schule/Verein/Freizeit

Wie häufig in der Woche?
Jeweils wie lange?
Note im Schulsport?

10. Wie lange hat ihr Kind das Studienmedikament eingenommen?

kürzer/ 6Wochen/ 12 Wochen/ länger

11. Wurde das Medikament regelmäßig eingenommen?

Ja/ selten vergessen/ mehr als 3x pro Woche nicht/nie

12. Kam es zu Nebenwirkungen bei der Einnahme? Wenn ja, welche?

Schwindel/ Sehstörungen/ Konzentrationsstörungen/ Kopfschmerzen/
Müdigkeit/ Abgeschlagenheit/ andere:……
…….

13. Wurde das Medikament wegen Nebenwirkungen wieder abgesetzt?

Ja/ nein

14. Wie wurde die Wirkung des Medikamentes empfunden?
sehr gut, keine Beschwerden mehr
gut, deutlich weniger Beschwerden
mäßig, weniger Beschwerden, noch deutliche Beeinträchtigung
schlecht, keine wesentliche Besserung

15. Traten nach absetzen des Medikamentes wieder Beschwerden auf?
Ja/ nein

16. Wurden ihrem Kind vom Hausarzt/ Kinderarzt andere Kreislaufmittel verordnet?

Ja/ nein Wenn ja, welche?

17. Haben sie sich und ihr Kind im Verlauf der Untersuchung gut betreut gefühlt?
Sind sie mit dem Ergebnis zufrieden?

Fragebogen Jugendliche:

Name: Geburtsdatum::
Adresse:

Tel.:
Größe: Gewicht:

1. Wann warst Du zuletzt in der Kinderklinik der Universität Rostock?
……
……
……

2. Was machst Du zurzeit?

Schule (Grund-/Haupt-/Real-/Gesamt-/Gymnasium-/Sonstige)/Ausbildung/
Ausbildung
Beruf
……
……
……

3. Wie kommst Du zur Schule/zum Arbeitsplatz/ nach Hause?

Fahrrad/ Auto/ Bus / zu Fuß
km/Tag
min/Tag

4. Was machst Du überwiegend in Deiner Freizeit?
……
……
……
……

Sitzen	Stunden /Tag
Bewegung	Stunden /Tag

5.Machst Du Sport?

Was für Sport?
……
……

Wie viele Stunden pro Woche?
Im Verein/ Schulsport/ Freizeitsport
Fühlst Du Dich fit?

6. Rauchst Du?
Wie viele Zigaretten/Tag?
Seit wann?
Wird in Deiner Umgebung geraucht?
7. Was isst Du normalerweise?

Frühstück:
……
……
Was trinkst Du zum Frühstück?
……
Pause:
……
Mittagessen:
……
……
Zwischenmahlzeit:
……
Abendessen:
……
……
Finden die Mahlzeiten regelmäßig statt? Ja/nein

8. Wie viel trinkst Du am Tag? l/Tag
Was?

9. Wie viel schläfst Du pro Nacht normalerweise? Stunden/Nacht

10. Nimmst Du zurzeit Medikamente ein? Ja/nein
Welche?
……
……
……
Wie häufig?
Seit wann?

11. Bis wann hast Du unser Medikament (Atenolol/Placebo) eingenommen?

Wie lange insgesamt?
(kürzer/6 Wochen/12 Wochen/ mehrere Monate/ ein halbes Jahr/ länger?)

12. Welche kreislaufstabilisierenden Maßnahmen machst Du noch?
……
……
……
……
(Trinkmenge steigern auf 1,5-2,0 l am Tag/regelmäßige Mahlzeiten inkl. Frühstück/ vielleicht Capuccino oder schwarzer Tee zum Frühstück/ zusätzlich Sport möglichst Ausdauersport/ Wechselduschen oder kalt waschen oder duschen/…)
Wie oft pro Woche?
Wie lange hast Du noch welche Maßnahmen umgesetzt?

13. Wovon hattest Du sonst noch das Gefühl körperlich zu profitieren?

……
……
……

(z.B. Entspannungsübungen/ langsameres Aufstehen oder aus der Hocke hochkommen/langsames Steigern der Standzeit/ rechtzeitiges Hinsetzen/legen bei Unwohlsein/regelmäßigere Schlafzeiten/…)

14.Hattest Du in der Zwischenzeit irgendwelche Beschwerden?
……
……
……...

Wenn ja, welche?
Wie häufig? (pro Woche/ pro Monat/ pro Jahr?)

15. Bei was für Anlässen? Was waren die auslösenden Faktoren?
……
……
……

Sport/ körperliche Belastung/ langes Stehen/ Anspannungs-/ Stresssituation/ Hitze/ lange Essens-/Trinkpause/ Frieren/ Regelbeschwerden/ Schmerzen/ Schlafmangel/ Infekt/ Schreck

Beschreibe bitte kurz die Situation/nen:

16. Wie lange hielten die Beschwerden an? (Sekunden/Minuten/länger?)

17. Kannst Du Dich an den gesamten Ablauf gut erinnern?

Ja/nein

18. Was hast Du im Fall von Beschwerden unternommen? Mit welchem Effekt?
……
……
……

19. Hast Du noch Angst, dass solche Beschwerden nochmals auftreten könnten?

Ja/nein

20. Hast Du insgesamt das Gefühl, etwas hat sich gebessert?

Wenn ja, inwiefern?

21. Wie geht es Dir zurzeit?
……
……
……

Tabelle 17: Anthropometrische Daten der Patienten mit Vergleich zwischen den weiblichen und männlichen Patienten

	Mädchen n=21	Jungen n=8	p
Alter (Jahre)	15,47 ± 1,94	14,38 ± 1,64	n.s.
Größe (m)	1,69 ± 0,07	1,75 ± 0,15	0,14
KOF (m^2)	1,68 ± 0,17	1,67 ± 0,22	n.s.
Gewicht (kg)	60,29 ± 11,83	57,09 ± 9,38	n.s.
BMI (kg/m^2)	21,13 ± 3,73	18,53 ± 1,39	0,06
Percentile für den BMI	52,55 ± 33,86	35,63 ± 20,95	n.s.
Cardiac Index ($l/min/m^2$KOF)	2,87 ± 0,75	3,06 ± 0,94	n.s.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen Patienten. Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung.

Tabelle 18: Vergleich der ersten Spiroergometrieuntersuchung zwischen Placebo- und Atenololgruppe innerhalb des Studienabschlusskollektivs

	Placebo n=11	Atenolol n=9	p
Max. Leistung (W/kgKG)	2,79±0,52	2,90±0,47	n.s.
Altersnorm (%)	92,75±16,96	87,67±14,64	n.s.
Max. Sauerstoffaufnahme (ml/min/kgKG)	27,55±5,83	31,36±6,13	n.s.
VAT (ml/min/kgKG)	18,26±3,59	22,76±10,25	n.s.
VAT Altersnorm (%)	75,52±12,71	91,30±37,92	n.s.

Es handelt sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Die erreichte Leistung und VAT bezogen auf die Altersnorm wurde in Prozent angegeben.

Tabelle 19: Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Eingangsuntersuchung

	Placebo n=18	Atenolol n=11	p
Tagestrinkmenge (l)	1,54±0,67	1,68±0,92	n.s.
Ausreichende TTM	50/50	45,5/54,5	n.s.
(ja/nein)			
Kalt waschen/Wechselduschen	0,67±1,78	0,91±2,21	n.s.
(n/ Woche)			
Regelmäßige Mahlzeiten	77,8/22,2	100/0	n.s.
(ja/nein)			
Schulsport (Note)	2,38±0,94	2,46 ±0,82	n.s.
Regelmäßige Teilnahme am	94,4/5,6	100/0	n.s.
Schulsport (ja/nein)			
Regelmäßig mind. 2x/Woche	66,7/33,3	90,9/9,1	n.s.
Freizeitsport (ja/nein)			
Vereinsport (h/Woche)	1,11±1,61	1,91±2,21	n.s.

Die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde in der Häufigkeit pro Woche angegeben bzw. als Ja/ Nein- Antwort erfasst und in Prozent angegeben. Bei Wechselduschen wird die Häufigkeit als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Beim Unterpunkt ausreichende Trinkmenge, regelmäßige Einnahme der Mahlzeiten, Teilnahme am Schulsport und Freizeitsportverhalten wird die Anzahl der Patienten in Prozent angegeben. Die Tagestrinkmenge wird in Litern angegeben, beim Schulsport die Note jeweils mit Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 20: Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe

	Placebo n=18	Atenolol n=11
Kein Frühstück	27,8	9,1
Nur Trinken	5,6	9,1
Nur Essen	5,6	9,1
Essen und Trinken	61,1	72,7

Die Angaben zum Frühstücksverhalten erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 21: Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe

	Placebo n=18	Atenolol n=11
nie	72,2	63,6
tagsüber	16,7	18,2
auch zum Frühstück	11,1	18,2

Die Angaben zur Einnahme anregender Getränke erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 22: Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Wochen

	Placebo n=18	Atenolol n=9	p
Tagestrinkmenge (l)	1,85±0,48	2,14±0,68	n.s.
Ausreichende TTM	83,3/16,7	100/0	n.s.
(ja/ nein)			
Kalt waschen/ Wechselduschen	1,83±1,82	2,56±2,74	n.s.
(n/ Woche)			
Regelmäßige Mahlzeiten	100/0	100/0	n.s.
(ja/nein)			
Regelmäßige Teilnahme am	88,9/11,1	100/0	n.s.
Schulsport (ja/nein)			
Regelmäßig mind. 2x/Woche	66,7/33,3	100/0	0,07
Freizeitsport (ja/nein)			
Vereinsport (h/Woche)	1±1,61	2±1,73	n.s.

Die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde in der Häufigkeit pro Woche angegeben bzw. als Ja/ Nein- Antwort erfasst und in Prozent angegeben. Bei Wechselduschen wird die Häufigkeit als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Beim Unterpunkt ausreichende Trinkmenge, regelmäßige Einnahme der Mahlzeiten, Teilnahme am Schulsport und Freizeitsportverhalten wird die Anzahl der Patienten in Prozent angegeben. Die Tagestrinkmenge wird in Litern angegeben, beim Schulsport die Note jeweils mit Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 23: Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 6 Wochen

	Placebo n=18	Atenolol n=9
Kein Frühstück	0	0
Nur Trinken	5,6	0
Nur Essen	0	0
Essen und Trinken	94,4	100

Die Angaben zum Frühstücksverhalten erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 24: Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 6 Wochen

	Placebo n=18	Atenolol n=9
nie	55,6	33,3
tagsüber	0	22,2
auch zum Frühstück	44,4	44,4

Die Angaben zur Einnahme anregender Getränke erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test lag bei 0,099.

Tabelle 25: Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Kontrolluntersuchung nach 12 Wochen

	Placebo n=14	Atenolol n=9	p
Tagestrinkmenge (l)	1,82±0,49	2,22±0,67	n.s.
Ausreichende TTM (ja/ nein)	78,6/21,4	100/0	n.s.
Kalt waschen/ Wechselduschen (n/ Woche)	0,93±1,21	2,11±2,26	n.s.
Regelmäßige Mahlzeiten (ja/nein)	100/0	100/0	n.s.
Regelmäßige Teilnahme am Schulsport (ja/nein)	85,7/14,3	100/0	n.s.
Regelmäßig mind. 2x/Woche Freizeitsport (ja/nein)	50/50	100/0	0,011
Vereinsport (h/Woche)	0,93±1,59	0,89±1,05	n.s.

Die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde in der Häufigkeit pro Woche bzw. als Ja/ Nein- Antwort erfasst. Bei Wechselduschen wird die Häufigkeit als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Beim Unterpunkt ausreichende Trinkmenge, regelmäßige Einnahme der Mahlzeiten, Teilnahme am Schulsport und Freizeitsportverhalten wird die Anzahl der Patienten in Prozent angegeben. Die Tagestrinkmenge wird in Litern angegeben, die Teilnahme am Vereinsport wurde in Stunden pro Woche erfasst.

Tabelle 26: Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 12 Wochen

	Placebo n=14	Atenolol n=9
Kein Frühstück	0	0
Nur Trinken	7,1	0
Nur Essen	7,1	0
Essen und Trinken	85,7	100

Die Angaben zum Frühstücksverhalten erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 27: Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe nach 12 Wochen

	Placebo n=14	Atenolol n=9
nie	57,1	33,3
tagsüber	7,1	22,2
auch zum Frühstück	35,7	44,4

Die Angaben zur Einnahme anregender Getränke erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 28: Vergleich der Umsetzung kreislaufstabilisierender Maßnahmen zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren

	Placebo n=10	Atenolol n=9	p
Tagestrinkmenge (l)	1,86±0,54	2,25±0,52	n.s.
Ausreichende TTM (ja/ nein)	71,4/28,6	87,5/12,5	n.s.
Kalt waschen/ Wechselduschen (n/ Woche)	0,43±1,13	4,13±2,59	0,034
Wechselduschen (ja/nein)	33,3/66,7	88,9/11,1	0,05
Differenz Wechselduschen Fragebogen/2. Spiroergometrie	-0,56	2,11	0,036
Regelmäßige Mahlzeiten (ja/nein)	60/40	85,7/14,3	n.s.
Regelmäßige Teilnahme am Schulsport (ja/nein)	62,5/37,5	87,5/12,5	n.s.
Regelmäßig mind. 2x/Woche Freizeitsport (ja/nein)	25/75	37,5/62,5	n.s.
Vereinssport (h/Woche)	0,75±2,12	1,63±2,93	n.s.

Die Durchführung kreislaufstabilisierender Maßnahmen wurde in der Häufigkeit pro Woche bzw. als Ja/ Nein- Antwort erfasst. Bei Wechselduschen wird die Häufigkeit als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Beim Unterpunkt ausreichende Trinkmenge, regelmäßige Einnahme der Mahlzeiten, Teilnahme am Schulsport und Freizeitsportverhalten wird die Anzahl der Patienten in Prozent angegeben. Die Tagestrinkmenge wird in Litern angegeben, die Teilnahme am Vereinsport wurde in Stunden pro Woche erfasst.

Tabelle 29: Vergleich des Frühstücksverhaltens zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren

	Placebo n=10	Atenolol n=9
Kein Frühstück	0	0
Nur Trinken	12,5	12,5
Nur Essen	0	0
Essen und Trinken	87,5	87,5

Die Angaben zum Frühstücksverhalten erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

Tabelle 30: Vergleich der Einnahme anregender Getränke zwischen Placebo- und Atenololgruppe bei der Abschlussbefragung nach 2 Jahren

	Placebo n=10	Atenolol n=9
nie	62,5	37,5
tagsüber	0	0
auch zum Frühstück	37,5	62,5

Die Angaben zur Einnahme anregender Getränke erfolgen in Prozent. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p im χ^2-Test war nicht signifikant.

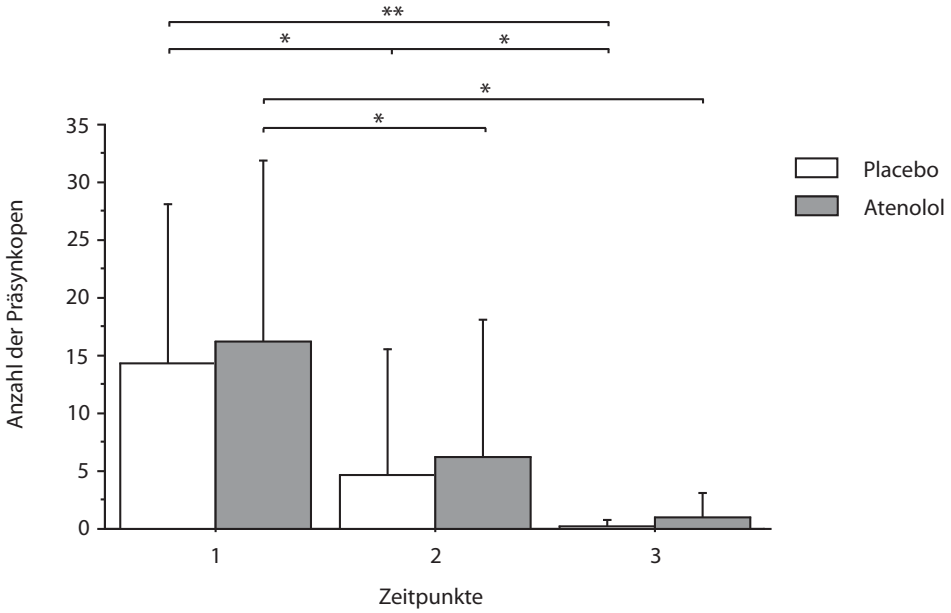

Abbildung 10: Vergleich der Entwicklung der Präsynkopenhäufigkeit im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Ausgewertet und dargestellt wurden hier lediglich die Daten der Patienten, die bis zum Ende der Untersuchungsreihe nach Protokoll teilgenommen haben. Es wurde die Präsynkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten (1- im Rahmen der Erstvorstellung, 2- im Rahmen der zweiten Kipptischkontrolle nach 6 Wochen, 3- im Rahmen der Spiroergometriekontrolle nach 12 Wochen).

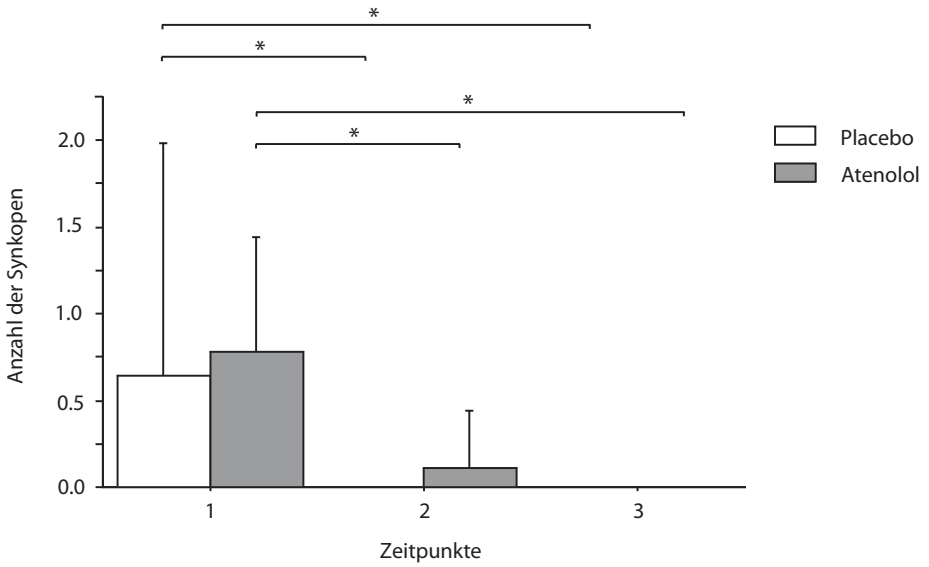

Abbildung 11: Vergleich der Entwicklung der Synkopenhäufigkeit im Verlauf von 12 Wochen innerhalb des Studienabschlusskollektivs. Es wurde die Synkopenhäufigkeit während der dem Zeitpunkt vorangegangenen 6 Wochen im Mittel ± Standardabweichung angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten.

Danksagung

Herrn Professor Kienast möchte ich für die Überlassung des Themas, die Mithilfe bei der Umsetzung der Studie sowie für die immer hilfsbereite und freundliche Betreuung danken. Bei der klinikeigenen Apotheke, insbesondere bei Frau Paschka möchte ich mich für die zuverlässige und gute Zusammenarbeit bei der Herstellung und Auslieferung der Studienmedikamente sowie der Umsetzung, Randomisierung und Verblindung der Studie bedanken.
Bei Frau Dr. Lenschow, Herrn Dr. Bartolomaeus, Herrn Dr. Meyer und den Schwestern der kardiologischen Ambulanz sowie der Station 14 möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken. Herrn Professor Kundt und Frau Dipl.-math. Krentz aus dem Institut für medizinische Informatik und Biometrie danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.
Bei den Mitarbeitern der Universitätsbibliothek Rostock und den Dokumentationsassistentinnen der UKJ Rostock bedanke ich mich ebenfalls herzlich. Mein Dank gilt auch allen an der Studie beteiligten Patienten und deren Eltern ohne deren Zustimmung und bereitwillige Hilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende der Universität Rostock zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel *-Pilotstudie zur Wirkung des Betablockers Atenolol zur Prävention neurokardiogener Synkopen bei symptomatischen Kindern mittels einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studie-* unter der Betreuung von Prof. Dr. med. W. Kienast selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die Untersuchungen erfolgten von Zeitraum vom April 2003 bis zum Dezember 2005 und wurden bei Kindern und Jugendlichen mit dem Krankheitsbild neurokardiogener Synkopen und Präsynkopen in der Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock eine erweiterte Diagnostik zur Ursachenabklärung durchgeführt. Die Aufklärung zur Studie, die Patientenbefragungen und die Durchführung der Kipptischuntersuchungen sowie die Überwachung während der Durchführung erfolgte durch mich. Die Untersuchungen, deren Ergebnisse ich in der vergleichenden Analyse ausgewertet habe (z.B. Fahrradspiroergometrie, 24h-Langzeit- EKG, Echokardiographie) wurden von ausgebildetem Fachpersonal nach standardisierten Methoden in der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock durchgeführt. Die Herstellung, Randomisierung und Verblindung der Studienmedikamente erfolgte über die klinikeigene Apotheke.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Münster, Dezember 2014