



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Understanding syncope in the framework of transient loss of consciousness

Saal, D.P.

Citation

Saal, D. P. (2022, January 27). *Understanding syncope in the framework of transient loss of consciousness*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3254345>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3254345>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting en discussie (NL)

Dit proefschrift beschrijft verschillende aspecten van syncope in de bredere context van transient loss of consciousness (TLOC). De verschillende aspecten variëren van de classificatie tot de pathofysiologie, allemaal met als doel een beter begrip van de patroonherkenning van verschillende vormen van TLOC te krijgen waarbij de focus op syncope ligt.

Een ondubbelzinnige definitie van syncope is belangrijk voor patiëntenzorg, onderzoek en onderwijsdoeleinden.⁸ Helaas zijn er vele publicaties waarbij syncope als een brede categorie wordt gedefinieerd waarbij eigenlijk het concept van TLOC wordt beschreven.⁷ De ESC-classificatie van 2001 was de eerste welke een formeel onderscheid maakte tussen transient loss of consciousness, i.e. aandoeningen met bewusteloosheid van korte duur met snel en spontaan herstel, en syncope, de vorm van TLOC met cerebrale hypoperfusie. De toevoeging van cerebrale hypoperfusie aan de definitie onderscheidt syncope van andere vormen van TLOC, vooral epilepsie en psychogene aanvallen.⁴

In **hoofdstuk II** worden korte beschrijvingen van verschillende vormen van syncope en TLOC gegeven, waarbij de focus ligt op de pathofysiologische achtergrond van de classificatie.

Van de vormen van syncope is reflex syncope de meest voorkomende vorm. De pathofysiologie van reflex syncope omvat zowel vasodepressieve als cardioinhibitoire componenten. Deze mechanismes kunnen op zichzelf optreden maar treden in de meeste gevallen allebei op. De manier waarop de vasodepressieve respons voor een daling van de bloeddruk zorgt blijft een controversieel onderwerp, maar op dit moment wordt veneuze pooling van bloed in het onderste gedeelte van het lichaam als belangrijkste oorzaak gezien van vasovagale syncope door staan, i.e. orthostatische VVS. Dit mechanisme is mogelijk van minder belang in andere vormen van reflex syncope.⁶

Het cardioinhibitoire mechanisme is waarschijnlijk hetzelfde in alle vormen van reflex syncope; door een toename van de vagale tonus treedt een daling van de hartslag op met asystolie als meest extreme vorm. De aanwezigheid van asystolie tijdens syncope zorgt er vaak voor dat er overwogen wordt een pacemaker te plaatsen om syncope te voorkomen. Het nut van een pacemaker bij VVS is echter zeer beperkt.¹ Verschillende grote onderzoeken (ISSUE-3², SUP-2³) lieten zien dat bij patiënten met asystolie tijdens VVS een pacemaker vooral nuttig was als er geen duidelijke vasodepressieve component was.

In **hoofdstuk III** onderzochten we de relatie tussen het begin van de asystolie en TLOC bij kantelproef-geïnduceerde reflex syncope en schatten we hoe vaak asystolie de belangrijkste oorzaak van TLOC was. We deelden patiënten met kantelproef-geïnduceerde reflex syncope in drie groepen in; asystolie na het begin van TLOC (groep A), asystolie binnen 3 seconden voor begin TLOC (groep B) en asystolie welke meer dan 3 seconden voor de start van TLOC begon (groep C). In de eerste twee groepen is het zeer onwaarschijnlijk dat TLOC veroorzaakt wordt door alleen asystolie, wat een derde van de gevallen betrof.

De mediaan van de mean arterial pressure (MAP) aan het begin van de asystolie was hoger wanneer asystolie vroeg optrad (45.5 mm Hg, groep C) dan wanneer het laat optrad (32,0 mm hg, groep A en B), wat de suggestie wekt dat vasopdepressie niet prominent aanwezig was bij de start van asystolie in vroege asystolie. Aan de andere kant zou het dus wel zo kunnen zijn dat cardioinhibitie de belangrijkste oorzaak van syncope was in deze groep. Het was op dat moment echter niet mogelijk om de relatieve invloed van cardioinhibitie en vasodepressie los te meten. In een vervolgstudie werd deze methode wel ontwikkeld⁶, wat de mogelijkheid biedt om de invloed van cardioinhibitie op vroege en late asystolie te meten. De klinische relevantie van dit onderzoek is dat wanneer een pacemaker geplaatst wordt met als doel asystolie te voorkomen het onwaarschijnlijk is dat dit helpt in groep A en B, wat een derde van de patiënten met kantelproef-geïnduceerde reflex syncope betreft. Wanneer dus alleen wordt afgegaan op de gegevens van het ECG ontstaat er een overschatting van het belang van asystolie.

In **hoofdstuk IV** werd het belang geïllustreerd van anamnese in twee complexe casus van TLOC. De eerste betrof een patiënt met slaap syncope, een zeldzame vorm van syncope die waarschijnlijk zelden herkend zal worden door klinici als een vorm van vasovagale syncope. Het wordt gekarakteriseerd door een hoge tonus van de nervus vagus met cardioinhibitie en in veel gevallen asystolie. De patiënt wordt meestal in de nacht wakker met buikpijn en verliest kort daarna het bewustzijn.

Daarnaast beschreven we de casus van een patiënt met vasovagale syncope welke ook last had van psychogene pseudosyncope. Dit is een veel voorkomende combinatie welke vaak gemist wordt.

In **hoofdstuk V** werden vijf patiënten met syncope veroorzaakt door een compleet AV-block beschreven tijdens bukken. De relatie tussen syncope en bukken is een veel voorkomende echter hierbij treedt syncope vooral op bij overeind komen. In dit geval trad syncope op tijdens voorover bukken. We concludeerden dat er zowel kenmerken van een intrinsiek AV-block (AVB), i.e ectopische slagen voor syncope en preexistente geleidingsstoornissen, als van een reflex AVB, zoals triggers, waren. De associatie tussen syncope en voorover bukken moet een trigger zijn om te zoeken naar een AVB gezien de

diagnostische en therapeutische consequenties. Alle vijf patiënten reageerden goed op pacemaker therapie. In de literatuur vonden we geen artikelen over de relatie tussen AVB en voorover bukken.

In **hoofdstuk VI** werd een review naar de klinische waarde van de kantelproef uitgevoerd. De kantelproef helpt bij de bevestiging of episodes van TLOC door syncope komen en als dat het geval is kan het door middel van ictale patronen van bloeddruk en hartslag ook duidelijkheid over het type syncope geven. In de meeste gevallen is verder diagnostisch onderzoek dan niet meer nodig. De verschillende methodes en indicaties van de kantelproef werden hier besproken. Naar onze mening moet klinici die patiënten met welke vorm van TLOC dan ook zien, bekend zijn met de differentiaal diagnose, alleen al om misdiagnose te voorkomen. Een misdiagnose van epilepsie kan significante psychologische en sociaaleconomische klachten geven.⁵ De kantelproef moet gezien worden als een belangrijk klinisch neurofysiologisch hulpmiddel voor de diagnose van TLOC, maar het moet vooral als verlengstuk van de anamnese worden gezien, niet als vervanging hiervan.

In **hoofdstuk VII** onderzochten we de uitkomst van patiënten met psychogene pseudosyncope (PPS) nadat zij de diagnose hadden gekregen. Er werd een retrospectieve cohort studie uitgevoerd van patiënten verwezen tussen 2007 en 2015 naar een tertiair verwijscentrum voor syncope. We bekeken het patiëntendossier en verzamelden gegevens over aanvalsfrequentie, factoren welke de aanvalsfrequentie beïnvloedden, gebruik van gezondheidszorg en de kwaliteit van leven, welke middels een vragenlijst werd beoordeeld. We onderzochten factoren welke aanvalsvrijheid en aanvalsfrequentie beïnvloedden in de zes maanden voor follow-up. We volgden uiteindelijk 35 patiënten. Het vertellen van de diagnose en uitleg hierover resulteerde direct in een aanvalsreductie van de maand voor diagnose (mediaan 1, rang 0-156) tot de maand na diagnose (mediaan 1, 0-16). In de zes maanden voor follow-up nam het aantal ziekenhuisopnames significant af van 19 van de 35 patiënten naar 0 van de 35 patiënten ($p=0.002$). De kwaliteit van leven liet lage scores zien op zeven van de acht domeinen in vergelijking met gematchte Nederlandse controles. Een belangrijke conclusie van onze studie is dat de aanvalsfrequentie na het vertellen van de diagnose onmiddellijk daalde en dat het gebruik van gezondheidszorg zich verplaatste van somatische naar geestelijke gezondheidszorg. De slechte kwaliteit van leven laat zien dat PPS een serieuze aandoening is. De positieve effecten in ons onderzoek zijn in lijn met studies naar psychogene niet epileptische aanvallen, welke ook een forse afname van aanvallen laten zien na uitleg over de oorzaak van de aanvallen. De incidentie van syncope naast PPS was hoog in ons onderzoek (57%). Opvallend genoeg werd geen relatie gevonden tussen aanvalsreductie en acceptatie van de psychologische oorzaak van de aanvallen.

Toekomstvisie (NL)

De laatste jaren wordt er steeds consistentier gebruikgemaakt van een eenduidige definitie voor syncope en transient loss of consciousness, ofwel TLOC. Dit draagt bij aan een betere communicatie tussen klinici wanneer zij het over deze groep aandoeningen hebben en zal de kwaliteit van toekomstige studies doen toenemen. In het verleden is het gebruik van de verschillende terminologie rondom TLOC al geëvalueerd, wat een inconsistent gebruik daarvan liet zien. Het zou nuttig zijn om een dergelijk onderzoek te herhalen met de huidige definities, om zo te beoordelen of het gebruik hiervan daadwerkelijk consistentier is.

Dit proefschrift toonde aan dat een asystolie bij vasovagale syncope tijdens een kantelproef bij een derde van de patiënten pas na het begin van de wegraking optreedt. Het nut van een 'fall back' pacemaker, welke de hartslag op een specifieke waarde van bijvoorbeeld 50 of 60 slagen per minuut zet, lijkt bij deze groep patiënten afwezig.

Dit zal er hopelijk in de toekomst toe leiden dat er gerichter geselecteerd wordt naar de groep die wel baat bij een pacemaker kan hebben en zo kan een deel van de patiënten een potentieel schadelijke en niet effectieve therapie bespaard blijven. Een potentieel effectieve therapie zou het gebruik van een implantable loop recorder (ILR), op dit moment al gebruikt voor ritme monitoring, zijn die niet alleen het hartritme maar ook de lichaamspositie ten tijde van het begin van de asystolie kan meten. In dat geval zullen patiënten die al gevallen zijn voor de start van de asystolie geen pacemaker krijgen. Dit kan ook waardevolle informatie geven over asystolie bij VVS in het echte leven, aangezien tot op heden alleen resultaten bekend zijn van bij een kantelproef geïnduceerde asystolie; het is maar de vraag of dit een juiste afspiegeling is van syncope in het dagelijks leven. Een onderzoek bij patiënten met asystolie bij VVS die een ILR met lichaamspositie monitoring krijgen kan laten zien of het moment van de asystolie ten opzichte van de syncope altijd hetzelfde is, of dat dit wisselt.

In ons onderzoek keken we voor welke groep patiënten een pacemaker in ieder geval niet nuttig zou zijn. Er is echter ook een groep bij wie de asystolie wel voor de syncope begint, maar waarvoor het niet duidelijk is of een pacemaker zal helpen, omdat de bloeddruk op dat moment ook al fors gedaald is. In deze groep zou het interessant zijn om te zien in welke gevallen de pacemaker de wegraking toch voorkomt. Dit zou kunnen met een methode waarbij gekeken kan worden naar de bijdrage van bradycardie aan de lage bloeddruk. Met een recent ontwikkelde quantificatie methode kunnen de verschillende parameters van de bloeddruk, namelijk slagvolume, hartslag en totale perifere vaatweerstand en hun invloed op de bloeddruk apart beoordeeld worden.⁶

Zoals in hoofdstuk VI beschreven valt syncope niet duidelijk onder een specifiek specialisme en blijft het om die reden een 'blinde vlek'. Dit zorgt voor onnodig gebruik van aanvullend onderzoek. Naar onze mening is het daarom belangrijk dat iedere specialist die patiënten met wegrakingen ziet opgeleid is in de differentiaal diagnose van TLOC. Kortom; een neuroloog moet de alarmsymptomen van cardiale syncope kennen en een cardioloog moet weten wanneer een wegraking kan berusten op epilepsie of een functionele oorzaak. Een opleidingsprogramma gedurende de medische specialisatie is hiervoor uitermate geschikt.

In de follow-up van patiënten met psychogene pseudosyncope kwamen soortgelijke getallen naar voren als bij psychogenic non-epileptic attacks (PNEA). Na het bespreken van de diagnose daalde de aanvalsfrequentie aanzienlijk en ook nam het gebruik van medische zorg fors af. Een snelle diagnose en duidelijke uitleg lijkt daarom zeer belangrijk.

Op dit moment is de psychiatrische begeleiding en behandeling van deze patiëntengroep beperkt aangezien weinig (somatisch) medisch specialisten en psychiaters zich hier op toegelegd hebben. Een betere samenwerking tussen deze twee groepen en meer aandacht voor deze patiëntenpopulatie kan bijdragen aan een betere prognose en daarnaast een reductie van de medische kosten.

Het is intrigerend dat syncope, wat zeer vaak voorkomt, voor veel dokters zo iets mysterieus blijft. Waarschijnlijk heeft dit te maken met het feit dat vasovagale syncope een diagnose is waar vrijwel iedereen bekend mee is, wat een blinde vlek oplevert voor andere oorzaken van syncope. Hopelijk zorgt bewustwording van deze 'blinde vlek' ervoor dat klinici weten wanneer wel en wanneer geen aanvullend onderzoek aan te vragen.

References

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al., the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71
2. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al., on behalf of the International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3) Investigators. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:10-6
3. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al., on behalf of the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) Investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace* 2016;18:1427-33
4. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306
5. Rangel I, Freitas J, Correia AS, Sousa A, Lebreiro A, de SC, Maciel MJ, Azevedo E. The usefulness of the head-up tilt test in patients with suspected epilepsy. *Seizure* 2014;23:367-70
6. van Dijk JG, Ghariq M, Kerkhof FI, Reijntjes R, van Houwelingen MJ, van Rossum IA, Saal DP, van Zwet EW, van Lieshout JJ, Thijs RD, Benditt DG. Novel Methods for Quantification of Vasodepression and Cardioinhibition During Tilt-Induced Vasovagal Syncope. *Circ Res.* 2020 Aug 14;127(5):e126-e138
7. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002 Sep 19;347(12):878-85
8. Thijs RD, Wieling W, Kaufmann H, van Dijk G. Defining and classifying syncope. *Clin Auton Res.* 2004 Oct;14 Suppl 1:4-8

