



Synkope im Kindes- und Jugendalter

**Sven Dittrich (Erlangen), Raphael Dorka (Filderstadt),
Karl-Otto Dubowy (Bad Oeynhausen), Frank Pillekamp (Düsseldorf)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und
Angeborene Herzfehler am 29.02.2020

1. **Geltungsbereich:** Synkope im Kindes- und Jugendalter

Diese Leitlinie informiert über Diagnostik und Therapie einmaliger akuter oder rezidivierender Synkopen. Sie soll helfen, eine medizinisch angemessene und abgewogene Diagnostik im klinischen Alltag zu etablieren.

Für die Behandlung spezifischer kardiologischer Krankheitsbilder, bei denen das Auftreten einer Synkope ein mögliches Symptom ist, wird auf die entsprechenden spezifischen Leitlinien der DGPK (Bradykarde Herzrhythmusstörungen, Tachykarde Herzrhythmusstörungen, Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des Plötzlichen Herztodes, Indikationen zur ICD Therapie, Primäre Kardiomyopathien u.a.) verwiesen. Diese Leitlinie wurde u.a. auf der Grundlage der Leitlinie der European Society of Cardiology (2018) ¹ überarbeitet.

2. **Methodik**

Die Konsensfindung in der Leitliniengruppe erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
2. mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt:

Tabelle 1: Empfehlungsgrade für die Handlungsempfehlungen		
Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche Markierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

3. Definition — Basisinformation

Eine Synkope ist definiert als ein vorübergehender Bewusstseinsverlust infolge einer globalen transienten zerebralen Hypoperfusion und ist klinisch charakterisiert durch ³:

Kernaussage 1: Leitlinie Synkope	
Klinische Charakteristika einer Synkope	
<ul style="list-style-type: none"> • Rasches Einsetzen • Verlust des Muskeltonus • Kurze Dauer • Spontane und vollständige Erholung 	



Von der Synkope abzugrenzen sind Bewusstseinsstörungen mit anderer Präsentation und Ursache, z.B. aufgrund spezifischer neurologischer Erkrankungen, psychogene Pseudosynkopen oder metabolische Entgleisungen ²⁻⁵. Symmetrische und auch asymmetrische, kurz anhaltende motorische Entladungen können im Rahmen einer Synkope auftreten und müssen nicht für sich genommen als Hinweise auf eine Epilepsie gewertet werden (siehe Kap. 8. Ausschluss- und Differenzialdiagnose) ^{2, 4, 5}.

Synkopen können vorhersehbar und selten sein, im Einzelfall aber auch unvorhersehbar mit der Gefahr von Sturzverletzungen und/oder häufig auftreten und damit erheblichen Krankheitswert erlangen ^{3, 4, 6, 7}.

Die klinische Symptomatik hat alarmierenden Charakter ^{4, 5, 8} und führt häufig zu ungerechtfertigt ausschweifender und kostspieliger Diagnostik ^{6, 8-10}, was letztendlich zur Verunsicherung des Patienten beitragen kann.

Nur eine kleine Minderheit der Synkopen hat eine potenziell lebensbedrohliche kardiogene Ursache ^{2, 9, 11, 12}. Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung und Arrhythmien sind Hauptrisikofaktoren für den sehr seltenen letalen Ausgang nach einer Synkope als Primärsymptom (plötzlicher Herztod) ^{1, 8, 13-15}. Die Unterscheidung zwischen einer benignen Synkope und einer bedrohlichen kardiogenen Synkope erfolgt primär durch Anamnese, körperliche Untersuchung, ein Standard-12-Kanal-EKG und Blutdruckmessung (siehe Kap. 7. Diagnostik).

4. Epidemiologie

Vor dem 10. Lebensjahr sind Synkopen selten. Danach kommt es zu einem Anstieg der Prävalenz mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bis zu einem Maximum mit ca. 21 Jahren. Bis zu 39% der unter 21-jährigen haben mindestens eine Synkope erlebt, die Mehrheit sogar mehr als eine Synkope ¹⁶. Die orthostatisch bedingte Synkope ist die häufigste Ursache im Kindes- und Jugendalter. Vor dem 10. Lebensjahr treten Synkopen fast nur in Form von Affektkrämpfen (2-5% aller Kinder) oder mit spezifischer kardiogener Ursache auf ¹⁷⁻¹⁹.

Bei Kindern und Jugendlichen besteht nach Auftreten einer benignen Synkope zwar zunächst eine relativ große Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Rezidivsynkope ^{16, 20} – die langfristige Prognose für dauerhafte Beschwerdefreiheit ist aber exzellent.

5. Klassifikation, Pathophysiologie, Hämodynamik

Synkopen werden entsprechend des Pathomechanismus in Reflexsynkopen, Orthostasesynkopen und kardiogene Synkopen eingeteilt (Tab. 2) ¹. Die weitere Unterklassifizierung gestaltet sich für Kinder- und Jugendliche wegen Begriffsunschärfen („vasovagal“) sowie möglichen Überschneidungen pathophysiologischer Reaktionen (vasodepressorischer, „vasovagaler“ Verlauf mit anschließender Kardioinhibition) und nicht ausreichend geklärten Besonderheiten der sympathiko-vagalen Balancesituation im Kindes- und Jugendalter schwierig ²¹.

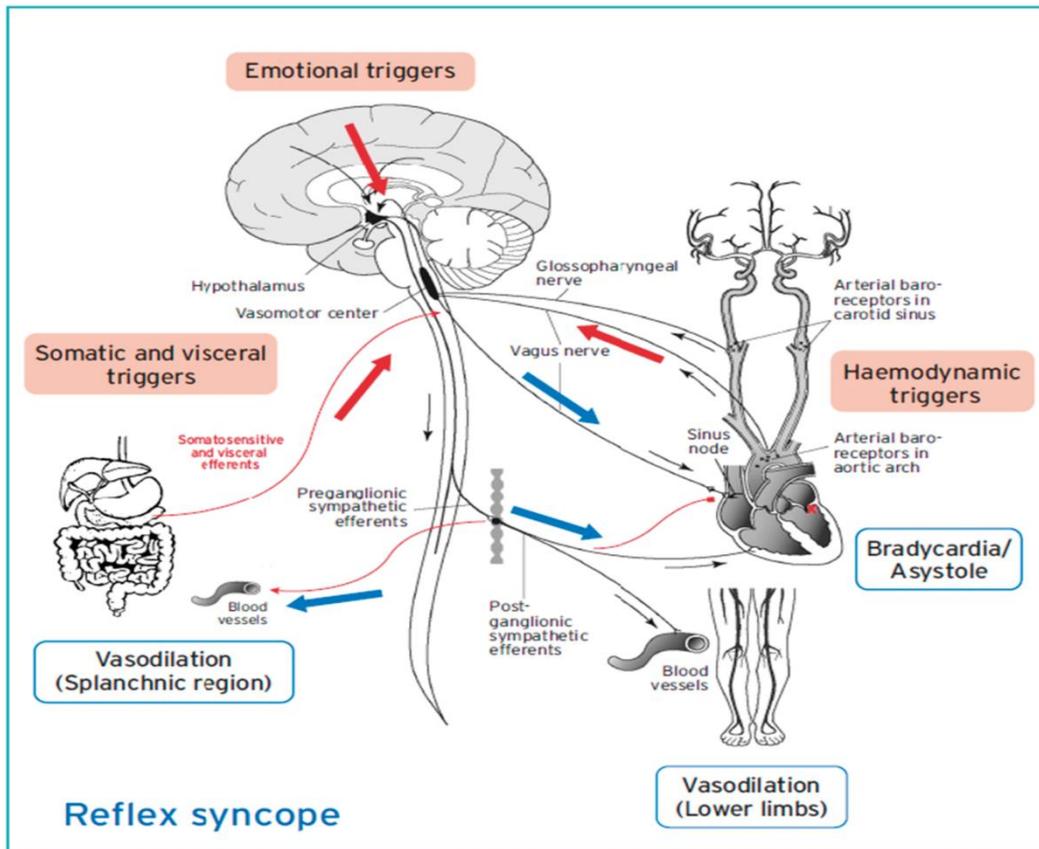


Abb. 1: Neuropathologische Regulation bei den unterschiedlichen Formen der Synkope (Bildnachweis: Brignole 2018²², mit Erlaubnis des Elsevier-Verlages) Verschiedene somatisch/viszerale (z.B. Defäkation), emotionale (z.B. Aufregung) oder hämodynamische (z.B. Orthostase beim Stehen) Trigger (rote Pfeile) lösen im vegetativen Nervensystem eine sympathische oder parasympathische Reaktion aus (blaue Pfeile), die über die Wirkung an den Blutgefäßen oder direkt auf den Sinusknoten über den Blutdruck- oder Herzfrequenzabfall zur zerebralen Hypoperfusion führt.

6. Klinik und Leitsymptome

Wesentliche Leitsymptome und klinische Befunde zur Diagnose und Differenzierung zwischen einer Reflexsynkope und kardiogenen Synkope sind in den Checklisten Basisdiagnostik Ia, Ib und II angeführt. Zu Affektkrämpfen im Kleinkindsalter (zyanotisch oder blass) verweisen wir auf die entsprechende Literatur^{18, 23, 24}; sie stellen eine Sondersituation von Reflexsynkopen dar.

Im Kapitel 8. Ausschluss und Differenzialdiagnostik werden klinische Kriterien von Krankheitsbildern angeführt, die mit einer Synkope verwechselt werden oder eine Synkope imitieren können.

Die Synkope selbst kann zu Verletzungen jeglicher Art führen, u.a. auch zur Comotio und Hirnblutung.

Tabelle 2: Klassifikation der Synkopen bei Kindern und Jugendlichen nach klinischen und pathophysiologischen Kriterien:

1. **Reflexsynkopen** (neuronal vermittelt)

1.1. Affektkrämpfe des Kleinkindes (typisches Manifestationsalter 6 Mon.–5 Jahre)

- Blauer Affektkrampf: Apnoe expiratorisch-> Zyanose -> Sinustachykardie
- Blasser Affektkrampf: Blässe -> Unruhe -> Asystolie
(Pathophysiologie: sympathiko-vagale Fehlregulation)

1. 2. Reflexsynkopen der Jugendlichen (typisches Manifestationsalter 10-21 Jahre)

- Vagovasal (Abfall des peripheren Gefäßwiderstands und Blutdrucks)
- Kardioinhibitorisch (Frequenzabfall, Asystolie)
- Gemischt (vagovasal – kardioinhibitorisch)
- Posturale orthostatische Tachykardie (POTS: progressiver inadäquater Herzfrequenzanstieg mit vagaler Gegenregulation, die dann zu Herzfrequenzabfall bis hin zur möglichen Asystolie führt); im Kindes- und Jugendalter selten

2. **Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie**: Abzugrenzen von der im Kindesalter viel häufigeren vasodepressorischen, orthostatischen Reflexsynkope, die primär keine Hypotonie aufweist.

3. **Kardiogene Synkopen**

- Arrhythmien
- Strukturelle und funktionelle Herzerkrankungen,

7. Diagnostik

7.1. Zielsetzung und Vorgehen

Zielsetzung: Abgrenzung der benignen von kardiogenen Synkopen und anderen Formen des Bewusstseinsverlustes.

Die initialen Abklärung soll die nachfolgenden vier Fragen beantworten^{3, 4, 9}.

1. Hat es sich um eine Synkope im Sinne der Definition gehandelt (Klinische Charakteristika: Rasches Einsetzen der Bewusstlosigkeit, Verlust des Muskeltonus, kurze Dauer und spontane, vollständige Erholung) oder gibt es Hinweise für eine andere Form der Bewusstseinsstörung?
2. Gibt es ausreichend sichere Hinweise für die Ursachenklärung (typische Triggersituationen)?
3. Gibt es Hinweise für ein mögliches kardiogenes Ereignis („Red Flags“)?
4. Gibt es Umstände, die auf eine Differenzialdiagnose hindeuten (siehe Kap. 8. Ausschluss- und Differenzialdiagnose)?

Das folgende Flussdiagramm gibt einen Überblick über die Schritte der initialen Abklärung (siehe Checklisten Basisdiagnostik I-III) und das weitere Vorgehen, wenn es nicht gelingt, das Synkopenereignis einer benignen Synkopenursache zuzuordnen.

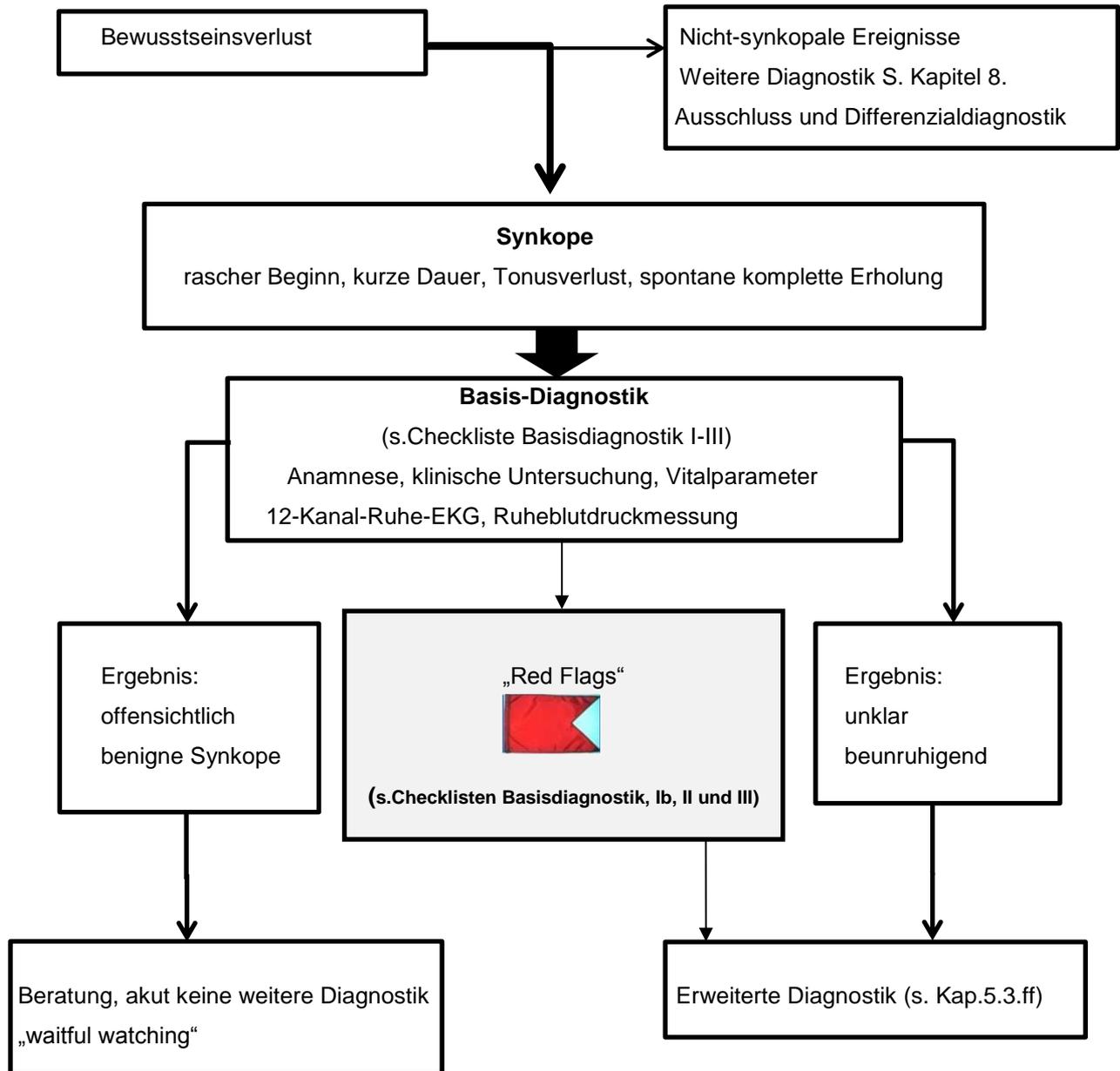


Abb.2 Flussdiagramm: Synkopen Diagnostik

7.2 Basisdiagnostik:

Die initiale Abklärung einer Synkope soll mit der Basisdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Blutdruckmessung) erfolgen ²⁵.

Empfehlung 1 - Leitlinie Synkope	
Basisdiagnostik	
Die Basisdiagnostik soll auf den folgenden drei Säulen aufbauen	
I. Strukturierte Anamnese	
II. Klinische Untersuchung, Erhebung der Vitalparameter mit Ruheblutdruckmessung	
III. 12-Kanal-Ruhe-EKG	

Basisdiagnostik I (Strukturierte Anamnese):

Die strukturierte Anamnese (Säule I) erfasst die Patienten-, Familien-, Medikamenten-Anamnese und die Synkopsituation (Trigger, Ablauf), sowie anamnestische Hinweise für eine Ausschlussdiagnose (siehe Kap. 8.) wie z.B. Schwangerschaft, Drogen/Intoxikation oder Hypoglykämie. Beobachter der Situation können oft hilfreiche Angaben machen. Schlüsselbefunde und ihre Interpretation sind in den Checklisten Basisdiagnostik aufgeführt.

Checkliste Basisdiagnostik Ia: Anamnestische Hinweise und Situationshinweise für das Vorliegen einer benignen Synkope:

Folgende anamnestische Punkte sind Hinweise für das Vorliegen einer benignen Synkope:

Typische Anamnesehinweise für das Vorliegen einer benignen Synkope

Typische Trigger/Auslöser:

- Sensorisch: Unerwarteter, unerfreulicher Anblick; Geruch; Blutentnahme; Husten, Niesen, Lachen, Haare ziehen oder schneiden; Gastrointestinale Stimulation (Miktion, Defäkation, postprandial); Blasinstrumente anspielen; beim Lachen (wahrscheinlich situative-Reflex-Synkope)
- Schmerzreiz – Cave medizinische Instrumentation
- Orthostatisch: Z.B. langes Stehen (>5 min.) in warmem Raum oder in Menschenmenge. Nach körperlicher Belastung. Nach Lagewechsel in aufrechte Position innerhalb 3-5min (Cave: Die Synkope infolge orthostatischer Hypotonie ist im Alltag von der orthostatischen Reflexsynkope oft nicht unterscheidbar.) Flüssigkeitsmangel
- Neurogen: Warme Umgebung
- Typische Prodromi: Schwindelgefühl, Schwarzwerden vor den Augen, Augenflimmern, verschwommenes Sehen, Hitze- oder Kältegefühl, Schweißausbrüche

Die Art des Triggers korreliert nicht zwingend mit dem klinischen Ablauf des synkopalen Geschehens. Nur bei einer Minderheit von Patienten nach vermuteter Reflexsynkope findet sich kein typischer Trigger ¹.

Abnormale motorische Entladungen können vorkommen (z.B. in Form eines tonisch-klonischen Krampfanfalls). Wenn sie am Ende der Synkope auftreten handelt es sich i.d.R. um eine Reflexsynkope ²⁶.

Im Gegensatz dazu weist eine entsprechende motorische Aktivität mit Beginn der Synkope auf einen epileptischen Anfall hin ²⁷ oder kann Hinweis auf eine kardiogene Synkope sein, z.B. eine Arrhythmie mit hämodynamischer Instabilität ²⁸.

Checkliste Basisdiagnostik Ib: Anamnestische Hinweise und Situationshinweise auf das Vorliegen einer kardialen Synkope - „Red Flags“

Folgende anamnestische Hinweise und Situationshinweise deuten auf das mögliche Vorliegen einer kardiogenen Synkope:

Kernaussage 3 - Leitlinie Synkope	
„Red Flags“ in der Anamnese oder der Synkopensituation	
<u>Alter:</u>	< 10 Jahre (Ausnahme.: Affektkrampf des Kleinkinds)
<u>Trigger:</u>	Schreck (Telefon, Wecker), lautes Geräusch, Schmerzreiz große emotionale Belastung oder Erregung (z.B. Videogame) Kontakt mit kaltem Wasser
<u>Prodromi:</u>	keine Prodromi plötzlich aufgetretene Palpitationen neu aufgetretene Brustschmerzen, Atemnot
<u>Synkope:</u>	während körperlicher Belastung (inkl. Schwimmen) im Liegen oder Sitzen (ohne vorausgehende körperliche Belastung)
<u>Krankheit:</u>	bekannter Herzfehler, Arrhythmie oder sonstige Herzerkrankung (inkl. Kawasaki-Syndrom), Hinweise auf aktuelle Herzerkrankung (Myokarditis) , Medikamente/Drogen mit möglicher Verlängerung der QTc-Zeit
<u>Familie:</u>	ungeklärter / plötzlicher Tod/Unfälle (auch Ertrinken und Autounfall) bzw. Herztod vor dem 40. Lebensjahr, Kardiomyopathien, Rhythmusstörungen.
Hinweis: Hochrisikokonstellationen sind fett hinterlegt und können auf eine kritische Situation hinweisen: -> Sofortigen Überwachung und Abklärung indiziert	



Kardiogene Synkopen sind potenziell lebensbedrohliche Bewusstseinsverluste durch Arrhythmien oder durch funktionelle oder strukturelle Herzerkrankungen bedingte zerebrale Perfusionsstörungen. Strukturelle Herzerkrankungen, die mit einer Synkope einhergehen können, sind z.B.:

- Ischämische, nicht Ischämische, hypertrophisch obstruktive, -dilatative und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Klappenerkrankungen
- Aortendissektion
- Herztamponade
- Obstruierende Herztumoren

- Erkrankung des Perikards
- Pulmonalarterielle Hypertension
- Lungenembolie

Die klinische Untersuchung soll folgende Punkte mit erfassen:

Basisdiagnostik II - Klinische Untersuchung mit Ruheblutdruckmessung

Kernaussage 4 - Leitlinie Synkope



Basisdiagnostik II – Warnhinweise auf das Vorliegen einer kardiogenen Synkope bei der klinischen Untersuchung

Inspektion:	reduzierter Allgemeinzustand, (wechselnder) Bewusstseinszustand, Blässe, Exsikkose, Dyspnoe, Blutungszeichen Herzoperationsnarbe
Palpation/Auskultation:	pathologisches Herzgeräusch, Pulsdefizit pathologischer Befund der Lungenauskultation
Vitalparameter:	pathologische Herzfrequenz pathologischer Blutdruck erniedrigte O ₂ -Sättigung

Weitere klinische Zeichen von Zuständen bzw. Erkrankungen, die eine Synkope imitieren können (siehe Kapitel 8.)

Basisdiagnostik III: 12-Kanal-EKG

Folgende EKG-Befunde können auf eine kardiale Synkope hindeuten:

- Anhaltende ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardien
- QRS-Dauer >120ms zusammen mit Schenkelblockbild
- AV-Block
- Repolarisationsstörungen oder Hypertrophiezeichen (z.B. bei Myokarditis, Kardiomyopathie)
- verlängerte oder verkürzte QTc-Zeit (z.B. Long/Short QT Syndrom; cave: eine normale QTc Zeit in einem einzigen EKG schließt bei klinischem Verdacht ein long QT-Syndrom nicht aus)

- Rechtsschenkelblock und ST-Erhöpfung V1-V3 (z.B. Brugada-Syndrom)
- Repolarisationsstörungen in den rechten präkordialen Ableitungen (z.B. Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie)
- J-Welle in den inferioren Ableitungen und/oder V4-V6 (z.B. Syndrom der frühen Repolarisation)
- Delta-Welle (WPW-Syndrom)
- Tiefe Q-Zacken in Ableitungen I und AVL (z.B. Koronaranomalien)
- Niedervoltage, ST-Erhöhungen, abgeflachtes T (z.B. Perikarditis, Perikarderguss)

Auffällige Befunde bedürfen der weiteren Abklärung und einer kinder-kardiologischen Vorstellung. Bei manchen Patienten können auffällige EKG-Befunde auch nur intermittierend auftreten (z.B. bei Brugada-Syndrom, Long-QTS, SVT) -> auffällige Befunde sind zu dokumentieren und zur kardiologischen Abklärung vorzulegen.

Bewertung der Basisdiagnostik und weiteres Vorgehen

Empfehlung 2 - Leitlinie Synkope	 DGPK
Bewertung der Basisdiagnostik	
Ergibt die Basisdiagnostik eine ausreichend sichere Diagnose für eine benigne Synkopenursache, soll eine weitere Diagnostik nur in begründetem Ausnahmefall durchgeführt werden	
Gelingt es anhand der Basisdiagnostik nicht, das Synkopenereignis ausreichend sicher einer benignen Synkopenursache zuzuordnen bzw. bei Vorliegen einer oder mehrerer „Red Flags“, sollen weitere diagnostische Schritte erfolgen.	
Patienten mit einer Hochrisikokonstellation für einen plötzlichen Herztod sollen einer sofortigen Diagnostik und Therapie zugeführt werden.	
Bei Hinweisen auf eine Differenzial- und Ausschlussdiagnose soll eine erweiterte Diagnostik erfolgen.	
Bei nicht sicherem Ausschluss einer kardiogenen Synkope soll ein Kinderkardiologe zugezogen werden.	

Selbst wenn die Qualität der Evidenz moderat ist und es keinen Goldstandard zum Vorgehen bei Synkope gibt, besteht ein starker Konsens, dass das hier aufgeführte

Vorgehen unter Einbeziehung der Basisdiagnostik (I-III) mit gewisser bzw. hoher Sicherheit zur korrekten Synkopenzuordnung führt bzw. die seltenen Erkrankungen entdeckt werden. Die Checklisten wurden nach bestem Wissen und Gewissen angefertigt, können aber nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

In seltenen Fällen können sich anamnestische Hinweise auf eine benigne oder kardiogene Synkope überschneiden, was eine eindeutige Abgrenzung erschwert. Das Vorliegen einer „Red Flag“ schließt eine benigne Synkopenerkrankung nicht aus. Die daraufhin durchgeführte erweiterte Diagnostik wird in Kauf genommen. Weiterhin können zugrundeliegende Differenzialdiagnosen eine Synkope imitieren bzw. triggern (z.B. Volumenmangel) und kardiale Synkopen zunächst verkannt werden (z.B. Synkope mit epileptischem Anfall bei Long-QT-Syndrom) ^{28, 29}.

7.2. Weiterführende apparative Diagnostik

Echokardiographie, erweitertes EKG-Monitoring (Langzeit-EKG, Externer Event-Rekorder, Interner Loop-Rekorder, elektrophysiologische Untersuchung), Situationsvideos, Orthostasetest, Kipptischuntersuchung, Ergometrie, Koronarangiographie, EEG, Cerebrales MRT oder CT

7.3. Bewertung der einzelnen weiterführenden diagnostischen Verfahren und ihrer Indikationen

7.3.1. Echokardiographie

Bei sicheren Hinweisen (Basisdiagnostik) auf das Vorliegen einer Reflexsynkope oder einer orthostatischen Synkope ist eine Echokardiographie nicht notwendig.

Die Echokardiographie ist zum Nachweis oder Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung indiziert, wenn die Basisdiagnostik eine kardiogene Ursache vermuten lässt oder wenn die Ergebnisse der Basisdiagnostik keine ausreichend sicheren Verdachtsmomente für das Vorliegen einer Reflexsynkope oder einer orthostatischen Synkope erbringen. Eine kardiogene Synkope ist immer anzunehmen bei hochgradigen Ausflusstraktobstruktionen des Herzens, Perikardtamponade, hochgradiger pulmonalerarterieller Hypertonie, bei Z.n. Herzoperation, nach durchgemachtem Kawasaki-Syndrom mit Koronarbeteiligung oder bei bekannten Koronaranomalien.

7.3.2. Erweitertes EKG-Monitoring (24-h-Langzeit-EKG, externer Event-Rekorder, interner Loop-Rekorder, Ajmalintest, elektrophysiologische Untersuchung)

Bei sicheren Hinweisen auf das Vorliegen einer Reflexsynkope oder einer orthostatischen Synkope (Basisdiagnostik) kann nach Ableitung eines 12-Kanal-Standard-EKGs auf ein weiteres EKG-Monitoring verzichtet werden. Bei V.a. kardiogene/arrhythmogene Ursachen bestehen die folgenden Überwachungs- und Diagnostikmöglichkeiten:

1) Langzeit-EKG:

Nur notwendig bei V.a. auf arrhythmogene Ursachen und nur sinnvoll bei Patienten mit häufigen Rezidiven innerhalb weniger Tage.

2) Externer Event-Rekorder:

Nur notwendig bei V.a. arrhythmogene Ursachen und nur sinnvoll bei Patienten mit häufigen Rezidiven innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen. Das Alter der Patienten und die Compliance sind zu beachten und gegen den Einsatz eines implantierbaren Loop-Rekorders abzuwägen.

3) Implantierbarer Loop-Rekorder (ILR):

Der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen hat sich bewährt, wenn eine arrhythmogene Ursache der Synkope vermutet, aber nicht sicher genug nachgewiesen wurde, um eine zielgerichtete Behandlung (z.B. Herzschrittmacher) einzuleiten^{29, 30}. Es besteht eine deutlich verbesserte Aussagefähigkeit des ILR gegenüber Langzeit-EKG und externem Event-Rekorder, so dass der frühzeitige Einsatz in schwierigen Fällen erwogen werden soll²⁹. Es besteht immer dann eine Indikation zum Einsatz des ILR, wenn in der abzuklärenden Differenzialdiagnose ein Zusammenhang mit Herzrhythmusstörungen bestehen kann³¹.

4) Ajmalintest:

Spezialuntersuchung zum Nachweis eines Brugada-Syndroms, präpubertär unzuverlässig^{32, 33} (siehe auch LL Tachykardie Herzrhythmusstörungen und <http://www.brugadadrugs.org>).

5) Elektrophysiologische Untersuchung:

Nur in den seltenen Fällen indiziert: z.B. arrhythmogene rechtsventrikuläre

Kardiomyopathie, tachykarde Herzrhythmusstörungen; siehe LL Tachykarde Herzrhythmusstörungen) ^{1,2}.

7.3.3. Situationsbezogene Videoaufnahmen

Videoaufnahmen können außerhalb der stationären Diagnostik in der häuslichen Dokumentation rezidivierender Synkopen zielführend sein, insbesondere um Synkopen von nicht-synkopalen Bewusstseinszuständen wie Krampfanfällen oder psychogenen Pseudosynkopen abzugrenzen ²⁸.

7.3.4. Orthostasetests und Kipptischuntersuchung

Beide Tests sind nicht geeignet um ausreichend zwischen einer Synkope mit atypischem klinischem Ablauf bei vermuteten Reflex-Mechanismus, einer ungeklärten Synkopenursache und wirklich kardiogener Synkope zu differenzieren. Sie können hilfreich sein um bei Verdacht auf orthostatische Synkope oder POTS (in Abwesenheit von „Red Flags“ und weiteren klinischen Zeichen) hämodynamische Muster bzw. die Induktion einer Reflex Hypotension/Bradykardie, orthostatischen Hypotension eines POTS nachzuvollziehen und zu reproduzieren und damit die entsprechende Diagnose zu untermauern.

7.3.4.1. Orthostasetest (z.B. modifizierter Schellong-Test)

Orthostasetests haben im Kindes- und Jugendalter eine geringere Bedeutung als im Erwachsenenalter, da eine orthostatische Hypotonie im Kindes- und Jugendalter sehr selten ist, sich die Synkopenursache meist schon aus der oben aufgeführten Diagnostik ergibt und der Orthostasetest im Kindesalter wenig reproduzierbar ist.

Durchführung: mind. 5-10 Minuten Liegen in ruhiger Umgebung, zügiges Aufstehen, freier Stand ohne Betätigung der Beinmuskelpumpe, automatische Blutdruckmessung in 1-minütigen Intervallen über 3-5 min (cave: die erste RR-Messung ist oft ungenau)

7.3.4.2. Kipptischuntersuchung

Diese ambulant durchführbare, aber aufwendige Diagnostik ist nur in den seltenen Fällen mit hohem subjektiven Leidensdruck indiziert, bei denen der Verdacht auf eine Reflexsynkope oder eine orthostatische Synkope anamnestisch nicht eindeutig ist oder eine Hochrisiko-Situation besteht (Verletzungsgefahr, Berufs- oder Ausbildungsaspekte). Es kann im Einzelfall von klinischem Nutzen sein, weist aber hohe falsch-positive Ergebnisse auf. Die Kipptischuntersuchung ist für Kinder ab ca. 10 Jahren geeignet. Wenn eine Kipptischuntersuchung durchgeführt wird, soll ein geeignetes Testprotokoll Verwendung finden. Ein Vorschlag ist auf der Website der DGPK von der AG Belastungsuntersuchung erarbeitet.

7.3.5. Ergometrie

Eine Ergometrie ist indiziert zur Provokation vermuteter, aber nicht gesicherter arrhythmogener Synkopen während oder kurz nach körperlicher Belastung oder als Bestandteil einer Koronarischämiediagnostik^{24, 26}.

7.3.6. Koronararteriendarstellung (HKU, CT oder MRT)

Im Kindesalter bei Verdacht (Anamnese, EKG, Echokardiographie, Ergometrie) auf das Vorliegen einer Koronaranomalie oder Myokardischämie indiziert.

7.3.7. EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist die einzige apparative Untersuchungsmethodik, die in Verbindung mit einer sorgfältigen Anfallsanamnese die Diagnose einer Epilepsie sichern kann. Es ist nicht grundsätzlich nach einer isolierten Synkope indiziert, sollte aber bei zusätzlichen Hinweisen für einen epileptischen Anfall durchgeführt werden (siehe 3.5. Ausschluss- und Differenzialdiagnostik)

7.3.8. Zerebrales MRT oder CT

Eine cerebrale MRT- oder CT-Untersuchung ist nach Auftreten einer isolierten Synkope nicht indiziert⁶. Sie kann jedoch Bestandteil einer neuropädiatrischen

Abklärung nach einem epileptischen Anfall zum Ausschluss struktureller hirnologischer Ursachen sein.

8. Ausschluss- und Differentialdiagnostik

Von der Synkope abzugrenzen ist ein Bewusstseinsverlust anderer Ursache (z.B. Epilepsie oder andere neurologische Erkrankung, psychogene Pseudosynkope, metabolische Entgleisung, Schwangerschaft)^{2, 8, 10}.

Epileptische Anfälle sind die wichtigste Differentialdiagnose zur Synkope. Sie sind mit einer Prävalenz von 5-8% in der Bevölkerung nicht ganz so häufig wie Synkopen. Die Unterscheidung zwischen einer Synkope und einem epileptischen Anfall gelingt meistens anhand der gründlichen Anamnese. Hinweise für einen epileptischen Anfall können sein:

- motorische Symptome (Augen- oder Kopfwendungen, Nystagmus, klonische Zuckungen oder tonische Streckbewegung und Automatismen)
- sensible oder sensorische Symptome (visuelle oder akustische Halluzinationen, Parästhesien)
- situationsabhängiges Auftreten von Auren (z.B. epigastrische, psychische Auren)
- Lateraler Zungenbiss
- Einnässen, Einkoten
- Forellenphänomen (symmetrische periorbitale petechiale Hautblutungen)
- psychische Symptome (kognitive Beeinträchtigung, Stimmungsänderungen),
- eine länger anhaltende Bewusstseinsstörung
- eine längere Reorientierungsphase, Nachschlaf
- Nicht einhergehend mit Sturz (z.B. Absencen)

Allerdings können auch im Rahmen von Reflex-Synkopen eine Aura, Kloni, Inkontinenz und Zungenbiss auftreten. Grand mal- oder Hemi-Grand mal-Anfälle sind leicht von einer Synkope differenzierbar und kommen im Gegensatz zu Synkopen auch während des Schlafes (Schlaf-Grand mal) vor. Schwerer differenzierbar sind myoklonische und atonische Anfälle mit Stürzen. Sie treten im Gegensatz zu Synkopen aber sehr viel häufiger rezidivierend auf. Wichtig für die Unterscheidung von Synkopen und Krampfanfällen sind auch das Alter des Kindes (Synkopen sind

bei Säuglingen seltener), anamnestische Hinweise für epileptische Anfälle (Neugeborenenanfälle und Fieberkrämpfe), neurologische (strukturelle, genetische, metabolische) Vorerkrankungen, das Vorliegen einer Entwicklungsstörung sowie epileptische Anfälle in der Familienanamnese. Bei Verdacht auf einen epileptischen Anfall muss eine neuropädiatrische Untersuchung veranlasst werden.

Differenzialdiagnosen und Zustände, die sich durch eine Synkope manifestieren oder diese triggern können und Unterscheidungsmerkmale zu einer Synkope sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3.1 Differenzialdiagnosen und Unterscheidungsmerkmale der Synkopen

Mögliche Ursachen nicht kardialer Synkopen	Abgrenzung von der „klassischen“ Synkope
<ul style="list-style-type: none"> • Medikamentös/Toxisch (z.B. durch Clonidin, Antidepressiva, Antipsychotika, CO-Vergiftung, Ethanolintoxikation, Drogen, Hypoglykämie) • Anaphylaxie • Metabolische Entgleisungen, • Elektrolytstörungen • Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende oder wiederkehrende Bewusstseinsbeschränkung oder Wesensveränderung, • anhaltende Allgemeinzustandsbeeinträchtigung und/oder auffällige klinische Untersuchung (z.B. Blässe, abnorme Atmung, Volumenmangel). • Mitunter können diese Erkrankungen sich in einer Synkope manifestieren und weitere Zeichen subtil sein bzw. leicht übersehen werden.
<p>Orthostatische Hypotonie oder POTS aufgrund z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volumenmangel (Hämorrhagie, Dehydratation, Anorexie) • Anämie • Hyperthyreose • Gewichtsverlust • Primär oder sekundär autonome Neuropathien: z.B. bei familiärer Dysautonomie oder seltene Autoimmunerkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Meist wiederkehrende Synkopen oder Schwindelperioden nach dem Aufstehen. • I.d.R. mit entsprechender Anamnese, zusätzlichen Symptomen oder auffälliger klinischer Untersuchung. • Auffällige Orthostasereaktion (inadäquater HF-Anstieg oder orthostatische Hypotonie)

Tab. 3.2 Differenzialdiagnose sonstiger nicht-kreislaufbedingter Synkopen

Zustände, die eine Synkope imitieren können	Zeichen zur Differenzierung von einer Synkope
Krampfanfall	<ul style="list-style-type: none"> • s. Text
Migräne, ZNS-Läsion, TIA	<ul style="list-style-type: none"> • mit Kopfschmerzen einhergehend, • i.d.R. fokal neurologisches Defizit und/oder weitere neurologische Symptome
Hyperventilation	<ul style="list-style-type: none"> • Kribbelparästhesien, etc.
Narkolepsie-Kataplexie Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Häufig zwanghafte, nicht unterdrückbare Schlafanfänge am Tag. • Schläffe Paralyse ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung. • Hypnagogische Halluzinationen.
Psychogene Pseudosynkope/Dissoziative Anfälle	<ul style="list-style-type: none"> • Aktives Zukneifen der Augen, normale Pupillenreaktion, • normale Gesichtsfarbe, • wilde, ausfahrende und zielgerichtete, teils wellenförmige Bewegungen. • Meist keine Prodromi. Psychosoziale Konstellation und Vorerkrankungen, Stress, Streit. • Meist hohe Frequenz und längere Dauer (>2 Min)

9. Durchführung der Diagnostik

Die Basisuntersuchung muss mit kindgerechter Apparatur (passende Größe der Blutdruckmanschetten!) und von einem in der Interpretation des EKG bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt, vorzugsweise einem Kinder- und Jugendarzt, durchgeführt werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer kardiogenen Synkope soll

die weitere Diagnostik durch eine Kinderärztin/einen Kinderarzt mit der Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie erfolgen.

10. Therapie

10.1. Therapieindikation

Eine kausale Therapie von Reflexsynkopen und orthostatischen Synkopen ist nicht möglich, da die Ursache kindlicher und jugendlicher Kreislaufdysregulation letztlich unklar ist. Grundsätzlich sind über allgemeine Maßnahmen (s.u.) herausgehende Therapien nur extrem selten indiziert, da die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit Reflexsynkopen oder orthostatischen Synkopen sehr gut ist ^{1, 11, 12, 17}. Für Patienten mit nachgewiesener kardiogener Ursache von Synkopen wird auf die spezifischen Leitlinien der DGPK verwiesen.

10.2. Allgemeine Maßnahmen

Größte Bedeutung kommt der beruhigenden Erklärung und Aufklärung zu: über

- die Gutartigkeit der Beschwerden,
- die insgesamt günstige Prognose für dauerhaftes Verschwinden der Symptome,
- aber auch die Möglichkeit einer Wiederholung der Synkope ^{16, 20}, die die Gesamtprognose nicht verschlechtert.

Der Patient sollte aufgeklärt werden, wie er Triggersituationen meiden und sich ggf. bei drohender Synkope mit Akutmaßnahmen selbst rechtzeitig „retten“ kann. Auch können Maßnahmen zur Steigerung der grundsätzlichen körperlichen Fitness empfohlen werden. Die folgenden Empfehlungen sind alltagstauglich aber im Einzelnen durch die Literatur in ihrer Wirksamkeit wenig belegt und stark von der Compliance des Patienten abhängig ³⁰:

1. Akutmaßnahmen bei drohender Synkope („retten“)

- Positionsänderung in Sitzen oder ggf. Liegen.
- Bein-Muskelpumpe aktivieren (praktischer Hinweis: dem Patienten das Manöver zeigen und nachmachen lassen).
- Sympathikus-Aktivierung durch isometrischen Hände-Zug.

2. Vorbeuge- und Trainingsmaßnahmen

- Volumenstatus verbessern: bewusst viel trinken
- Vaskuläre Konditionierung: Ausdauersport (bevorzugt Fahrradfahren, Schwimmen, Wechselduschen)
- Ausreichender Schlaf, Frühstück!
- Verzicht auf große kalorienreiche Mahlzeiten
- Schlafen mit erhöhtem Bett-Kopfteil (Aktivierung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse)

Gelegentlich ist es hilfreich, den Patienten mit häufig rezidivierenden Symptomen ein „Synkopen-Tagebuch“ führen zu lassen und dies nach einiger Zeit im Rahmen einer Wiedervorstellung insbesondere im Hinblick auf Triggersituationen und Rettungsmanöver zu analysieren. Bei Patienten, die eine Somatisierung ihrer Symptomatik aufweisen, kann in Einzelfällen eine kinderpsychologische Mitbetreuung angezeigt sein.

10.3. Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Behandlung von Reflexsynkopen und orthostatischen Synkopen soll nur in Ausnahmefällen und wenn überhaupt zeitlich begrenzt erfolgen. Behandlungsziel ist die Vermeidung von häufigen Rezidiven, welche die Lebensqualität beeinträchtigen und bisweilen zu Schulfehlzeiten führen können. Der Evidenzgrad für die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie von Reflexsynkopen ist grundsätzlich niedrig. Für das Kindes- und Jugendalter gibt es keine positiven prospektiven randomisierten Studien, und die Ergebnisse der bisher publizierten Studien weisen für alle unten angegebenen Substanzen keinen konstanten Wirkeffekt auf ⁵. Die Vielzahl der beschriebenen medikamentösen Therapieansätze belegt die unsichere Erkenntnis, so dass in dieser Leitlinie keine positiven Therapieempfehlungen gegeben werden können. Der Einsatz von Betablockern ist unwirksam und nicht indiziert (negative Behandlungsempfehlung der Evidenzklasse A in der ESC-Leitlinie) ^{1, 22, 31-33}. Dihydroergotamin-haltige Arzneimittel (Entzug der Zulassung für die Behandlung der orthostatischen Hypotonie 2014) und Etilefrin ³⁴ sind bei Reflexsynkopen und orthostatischen Synkopen heute nicht mehr zu empfehlen. Von einigen Autoren werden zur Behandlung von Reflex- und Orthostase-Synkopen Therapieerfolge mit alpha-Agonisten (blockieren den

afferenten [venöses Pooling] und efferenten [arterielle Vasodilatation] Schenkel der Kreislaufregulation, z.B. Midodrin) ³⁵ und Mineralokortikoiden (bewirken eine vermehrte renale Natrium-Rückresorption und sollen so den Volumenstatus verbessern, z.B. Fludrocortison) ³⁶ berichtet. Die Therapie mit Fludrocortison hat in der aktuellen ESC-Leitlinie eine Klasse IIb, Evidenzgrad B-Empfehlung für junge Patienten mit hypotonen Blutdruckwerten und fehlenden Kontraindikationen (Leber-, Niereninsuffizienz) für einen Zeitraum bis maximal 2 Monate ¹. Midodrin zeigt als Hauptnebenwirkung eine arterielle Hypertonie und hat ebenfalls nur eine Klasse IIb Evidenzgrad B-Empfehlung in der ESC-Leitlinie ^{1, 33, 37-39}. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (zentrale Wirkung mit Abnahme des Sympathikotonus, psychogenes Nebenwirkungsprofil) können im Einzelfall bei häufig rezidivierenden und längeren blassen Affektkrämpfen versucht werden ⁴⁰, eine Eisensubstitution bei zyanotischen Affektkrämpfen mit Anämie und Eisenmangel ^{23, 24, 41}.

Kernaussage 5 - Leitlinie Synkope



Therapiemaßnahmen bei Reflex-Synkopen

- Aufklärung über den harmlosen Charakter einer Reflexsynkope
- Vermeidung von Triggern
- Erläuterung der Prodromalsymptome
- Optimierung des Trink- und Ernährungsverhaltens
- Trainieren von „Rettungsmanövern“ bei Prodromalsymptomen
- Nur bei schweren rezidivierenden Verläufen zeitlich limitierte Medikationsversuche bedenken

10.4. Herzschrittmacher bei kardioinhibitorischen Synkopen

Diese Option wird nur in extremen Ausnahmefällen diskutiert, da das Symptom üblicherweise nur vorübergehend in bestimmten Altersabschnitten vorkommt und Reflexsynkopen bei Kindern und Jugendlichen eine gute Prognose aufweisen ^{11, 12, 17}. In der Literatur ergibt sich keine klare Empfehlung für das beste Stimulationsverfahren. Zu bedenken bleibt, dass auch diese Form der Synkopen reflektorisch ist und die mögliche vaskuläre Komponente des Geschehens durch ein Pacing nicht beeinflusst werden kann.

Wenn psychologisch orientierte Beratungsmaßnahmen zu häufig rezidivierenden blassen Affektkrämpfen mit nachgewiesenen längeren Asystolien erfolglos bleiben, kann eine Schrittmacherimplantation in Ausnahmefällen angezeigt und wirksam sein ¹⁸.

11. Nachsorge

Eine medizinische Nachsorge ist nicht notwendig, wenn es sich um eine einmalig aufgetretene Synkope oder sich selten wiederholende Synkopen mit sicheren diagnostischen Hinweisen für eine benigne Ursache handelt. Eine Nachsorgeuntersuchung mit Wiederholung der Basisdiagnostik kann im Einzelfall helfen, Ängste beim Patienten und seiner Familie abzubauen, wobei eine „Pathologisierung“ aber unbedingt vermieden werden sollte. Bei kardiogenen Synkopen richten sich Art und Intervall der Nachsorge nach dem spezifischen Krankheitsbild.

12. Sport, Belastbarkeit und Reise

Bei benignen Synkopen bestehen keine Einschränkungen für Sport, Belastbarkeit, Reisen und Schulbesuche.

Bei kardialen Synkopen ist eine individuelle Einschätzung erforderlich (s. auch LL Sport und angeborene Herzfehler).

13. Prävention

Eine Prävention für Synkopen gibt es nicht. Patienten, die präsynkopale Zustände berichten, können ähnliche Verhaltensempfehlungen erhalten wie nach einer stattgehabten Reflexsynkope.

14. Literatur:

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A and van Dijk JG. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European heart journal 2018; 39: 1883-1948.
2. Dittrich S. Synkope im Kindes- und Jugendalter. In: Michalk D and Schönau E (eds.) Differenzialdiagnose Pädiatrie. Elsevier, München, 2018, pp. 57-69.
3. Goble MM, Benitez C, Baumgardner M and Fenske K. ED management of pediatric syncope: searching for a rationale. The American journal of emergency medicine 2008; 26: 66-70.

4. Hoffmann F, Staffler A, Nicolai T and Dalla Pozza R. Management von Synkopen im Kindes- und Jugendalter. Notfall Rettungsmed 2009; 12: 101-106.
5. Moodley M. Clinical approach to syncope in children. Seminars in pediatric neurology 2013; 20: 12-17.
6. Johnson ER, Etheridge SP, Minich LL, Bardsley T, Heywood M and Menon SC. Practice Variation and Resource Use in the Evaluation of Pediatric Vasovagal Syncope: Are Pediatric Cardiologists Over-Testing? Pediatr Cardiology 2014; 35: 753-758.
7. Massin MM, Malekzadeh-Milani S and Benatar A. Cardiac syncope in pediatric patients. Clinical cardiology 2007; 30: 81-85.
8. Anderson JB, Czosek RJ, Cnota J, Meganathan K, Knilans TK and Heaton PC. Pediatric syncope: National Hospital Ambulatory Medical Care Survey results. The Journal of emergency medicine 2012; 43: 575-583.
9. Friedman KG and Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. The Journal of pediatrics 2013; 163: 896-901.
10. Steinberg LA and Knilans TK. Syncope in children: diagnostic tests have a high cost and low yield. The Journal of pediatrics 2005; 146: 355-358.
11. Sheldon R. Syncope outcomes in a national health database: low risk is not no risk. Journal of the American College of Cardiology 2013; 61: 333-334.
12. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ and Levy D. Incidence and prognosis of syncope. The New England journal of medicine 2002; 347: 878-885.
13. Foglia C, Knirsch W and Valsangiacomo Buechel ER. Recurrent syncope in the young: do not forget the coronary arteries. European heart journal 2013; 34: 1334.
14. Tretter JT and Kavey RE. Distinguishing cardiac syncope from vasovagal syncope in a referral population. The Journal of pediatrics 2013; 163: 1618-1623.
15. Walsh KE, Sanders LK, Ross JC and Hamedani AG. A 9-year-old boy with exertional syncope. The Journal of emergency medicine 2012; 43: e319-324.
16. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK and Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. The American journal of cardiology 2003; 91: 1006-1008.
17. Dalla Pozza R. Synkope im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2006; 154: 583-593.
18. Teufel T, Hassberg D and Beyer A. Affektkrampf oder Asystolie? Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152: 551-554.
19. Zhang Q, Zhu L, Wang C, Du Z, Hu X, Tian H, Todd O, Zhang F, Du J and Jin H. Value of history taking in children and adolescents with cardiac syncope. Cardiology in the young 2013; 23: 54-60.
20. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W and Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society 2004; 14 Suppl 1: 9-17.

21. Shim S, Park S, Moon S, Oh J, Lee J, Kim H, Han J and Lee S. Baseline heart rate variability in children and adolescents with vasovagal syncope. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 193-198.
22. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A and van Dijk JG. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European heart journal* 2018; 39: e43-e80.
23. Dai AI and Demiryurek AT. Effectiveness Oral Theophylline, Piracetam, and Iron Treatments in Children With Simple Breath-Holding Spells. *Journal of child neurology* 2019: 883073819871854.
24. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC and Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Current pediatric reviews* 2019; 15: 22-29.
25. Brignole M. 'Ten Commandments' of ESC Syncope Guidelines 2018: The new European Society of Cardiology (ESC) Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of syncope were launched 19 March 2018 at EHRA 2018 in Barcelona. *European heart journal* 2018; 39: 1870-1871.
26. DiMario FJ, Jr. and Wheeler Castillo CS. Clinical categorization of childhood syncope. *Journal of child neurology* 2011; 26: 548-551.
27. Reuter D and Brownstein D. Common emergent pediatric neurologic problems. *Emergency medicine clinics of North America* 2002; 20: 155-176.
28. MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, Eddy CA, Rees MI and Skinner JR. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Annals of emergency medicine* 2009; 54: 26-32.
29. Conte G, Dewals W, Sieira J, de Asmundis C, Ciconte G, Chierchia GB, Di Giovanni G, Baltogiannis G, Saitoh Y, Levinstein M, La Meir M, Wellens F, Pappaert G and Brugada P. Drug-induced Brugada Syndrome in Children: Clinical Features, Device-based Management and Long-Term Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 2272-2279.
30. Wieling W, Colman N, Krediet CT and Freeman R. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2004; 14 Suppl 1: 62-70.
31. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G and Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 554-559.
32. Sheldon RS, Morillo CA, Klingenheben T, Krahn AD, Sheldon A and Rose MS. Age-dependent effect of beta-blockers in preventing vasovagal syncope. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012; 5: 920-926.
33. Stockburger M. Neue europäische Synkopen-Leitlinie - was ist für die Praxis wichtig? *Aktuel Kardiol* 2018; 7: 443-452.

34. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C and Moya A. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999; 99: 1452-1457.
35. Qingyou Z, Junbao D and Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *The Journal of pediatrics* 2006; 149: 777-780.
36. Salim MA and Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 484-488.
37. Chen L, Yang YY, Wang C, Wang HW, Tian H, Zhang QY, Chen JJ, Wang YL, Kang YL, Tang CS and Du JB. A multi-center study of hemodynamic characteristics exhibited by children with unexplained syncope. *Chinese medical journal* 2006; 119: 2062-2068.
38. Doyle J, Grocott-Mason R, Hardman T, Malik O and Dubrey S. Midodrine: use and current status in the treatment of hypotension. *Br J Cardiol* 2012; 19: 34-37.
39. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN and McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997; 277: 1046-1051.
40. Walsh M, Knilans TK, Anderson JB and Czosek RJ. Successful treatment of pallid breath-holding spells with fluoxetine. *Pediatrics* 2012; 130: e685-689.
41. Mocan H, Yildiran A, Orhan F and Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Archives of disease in childhood* 1999; 81: 261-262.