

Nitrate stimulated tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope

Citation for published version (APA):

Aerts, A. J. (2005). *Nitrate stimulated tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20050120aa>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20050120aa](https://doi.org/10.26481/dis.20050120aa)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 11

Summary

Vasovagal syncope is a frequently encountered phenomenon in the general population and is considered to occur at least once in the lifetime of half of the population. In contrast to patients with structural heart disease and syncope, vasovagal syncope has an excellent prognosis and is not associated with an increased risk of cardiovascular morbidity or mortality. Although most subjects experiencing a vagal faint do not seek medical attention, it is estimated that the syncope experienced by approximately 50% of the patients attending an emergency department is of vasovagal origin. The diagnosis is usually made after careful examination of a patient's medical history but may be difficult in patients lacking the typical premonitory signs and symptoms. These subjects in particular, classified as having syncope of unknown origin, often underwent expensive and low yielding investigations. The introduction of the tilt test not only successfully increased the number of diagnoses, but may also prevent the use of unnecessary examinations. However, the tilt test in its initial concept proved to be less sensitive than originally reported, and, no less importantly, very time consuming. This has prevented its widespread use in daily clinical practice. Consequently, pharmacological stimulation during tilt testing has been introduced to increase the yield of the test. It not only enhances the diagnostic performance but may also reduce the cumbersome nature and duration of the test. The use of sublingual nitrates during a tilt test provides an excellent tool for eliciting a diagnosis of vasovagal syncope.

The studies in this thesis evaluate the diagnostic value of different techniques of nitrate stimulation during tilt testing, the reproducibility of the test and the ability of nitrates to provoke vasovagal reactions. Given the absence of a true gold standard for the diagnosis, the merits of the tilt test may be more appropriately determined in patients clinically suspected of having vasovagal syncope. In the studies presented in this thesis, therefore, we investigated patients selected on the basis of their clinical history.

Chapter 1 describes the historical background, pathophysiological mechanism, epidemiology and the role of the tilt test in the diagnosis of vasovagal syncope. The importance of the diagnosis is further underscored by the section on the economical burden of investigating syncope. Finally, the aims and outlines of this thesis are presented in the last section.

In **Chapter 2** we assessed the diagnostic value of an intravenous nitrate protocol for pharmacological stimulation during tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope. In this study isosorbide dinitrate was used at a starting dose of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ utes to a maximum of 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ utes and no preceding passive tilt phase was performed. We found a sensitivity, specificity and accuracy of 95%, 26% and 58%

respectively at test end (30 minutes). Receiver operator characteristics analysis revealed a maximum accuracy of 79% at 18 minutes, giving a sensitivity and specificity of 80% and 78% respectively. We concluded that during tilt testing intravenous nitrate stimulation using incremental dosing was highly effective in confirming a diagnosis of vasovagal syncope. Limiting the test to a maximum duration of 18 minutes not only avoids a considerable loss in specificity but also makes the test more practical for use in daily clinical practice.

In **Chapter 3** we report on the use of sublingual nitrates as a provocative stimulus during tilt testing. In this study, we evaluated 32 patients with suspected vasovagal syncope and 20 healthy controls. A combined protocol of a 30-minute passive phase, followed by a maximum stimulation duration of 15 minutes was used. Passive tilting performed poorly with a sensitivity of only 13%. Specificity, though, was 100%. The combined protocol including the nitrate phase attained a sensitivity of 87%, a specificity of 70% and an accuracy of 81%. We concluded that the administration of nitrates effectively increased the diagnostic yield of the tilt test, thereby making it an appropriate tool for eliciting vasovagal syncope.

Chapter 4. A high reproducibility of the test is essential when used for therapeutic interventions. Reproducibility should also be tested in controls to ensure correct interpretation of the specificity of the test. In this study, we addressed the reproducibility of a nitrate stimulated tilt test in 43 patients with vasovagal syncope and 18 healthy controls. In both patients and healthy subjects an excellent reproducibility (100%) was found of an overall positive nitrate tilt test (combined passive and nitrate tilt result). The results of the nitrate phase only, revealed a reproducibility of a positive test in patients of 91%. Fifty percent of the patients who had an initial negative tilt test had a positive second test and this suggests that it is justifiable, after an initial negative test, to perform a second test within a period of 1–2 weeks. We concluded that nitrate stimulated tilt testing has an excellent level of reproducibility when results are positive, but only a moderate level of reproducibility when results are negative.

Chapter 5. In agreement with other studies, we also found the passive tilt phase to have poor sensitivity. This led us to introduce the concept of a nitrate protocol omitting this phase in order to shorten the test, and to improve its applicability in clinical practice. In this study, a direct sublingual 30-minute nitrate protocol was used, without a preceding passive tilt phase, in 38 patients with clinically suspected vasovagal syncope and 31 healthy controls. At the end of the test a sensitivity of 82%, a specificity of 84% and an accuracy of 83% was attained. A receiver operator charac-

teristics analysis revealed that a maximum accuracy of 83% was attained at 14 minutes, with a sensitivity and specificity of 79% and 87% respectively. We concluded that shortened (15 minutes) nitrate tilt testing was an effective and feasible method of provoking vasovagal responses in susceptible patients with a good diagnostic performance. By reducing the cumbersome nature of the test, its implementation into clinical practice may be facilitated, thereby providing a positive contribution to the current management of patients with syncope.

Chapter 5a and 5b. In these chapters we focus on the pitfalls of diagnostic tilt testing in vasovagal syncope. To date, no gold standard exists for the diagnosis of vasovagal syncope. Only in rare cases spontaneously occurring episodes can be clinically monitored to arrive at an accurate diagnosis. It is important to recognize that vasovagal syncope is not a disease but rather a susceptibility to a condition, which may occur, in any individual subject during their lifetime, due to various provocative circumstances. The similarity of tilt induced hemodynamic characteristics of vasovagal syncope in both patients and subjects with no previous syncopal experience supports this hypothesis. When establishing the diagnostic value of a tilt protocol, the occurrence of a positive response in controls should be interpreted in this context. Symptom recognition in tilt positive responders during the pre- or post-syncopal episode is considered to be an important marker of an accurate diagnosis, but may not be apparent in all cases.

Also for standardization of the tilt protocol, when addressing in future studies the diagnostic value of the tilt test, a better characterization of athletic status and prior experiences to prolonged orthostatic stress in control groups needs to be done.

Chapter 6 analyzes the predictive value of the passive and nitrate tilt test and other demographic characteristics on the risk of recurrence during one-year follow-up. Passive tilting was found not to be a useful predictor; recurrence rates after a positive and negative test were only 26% and 30% respectively. With the addition of sublingual nitrates the test became a significant predictor; recurrence rates of 34 (34%) with a positive tilt test and 4 (13%) with a negative one ($P=0.031$). Univariate analysis of the clinical factors revealed that female gender and pre-test symptomatology (≥ 2 syncopes) were significant predictors of recurrence as well.

We concluded that the use of a positive tilt test with sublingual nitrates, together with the clinical factors gender and symptomatology, are predictors for the recurrence of syncope during a follow-up period of one year in patients with suspected vasovagal syncope.

Chapter 7. In this chapter we aimed to find an explanation of how nitrates induce vasovagal syncope. In this study we investigated the contribution of nitrates to venous pooling in the lower extremities of patients during a positive nitrate tilt test. In 10 patients with suspected vasovagal syncope we measured venous calf volume during the passive, drug free, tilt phase and compared these results with the ones obtained when nitrate induced syncope was imminent. We found that, compared to supine baseline values, venous calf volumes during asymptomatic passive tilting increased by $77\% \pm 34\%$. During nitrate induced syncope these values increased insignificantly by $0.9\% \pm 3\%$. We concluded that nitrates during tilt testing do not induce an excessive venous pooling in the lower extremities. These findings contradict the hypothesis that it is the venodilating effect of nitrates which leads to an increased sensitivity of the test when compared to the effects of passive tilt testing.

Chapter 8. In this chapter we describe the results of an observational study of neurohormonal activation during combined passive and nitrate stimulated tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope. In six consecutive patients we measured catecholamines, vasopressin, dopamine, endothelin-1 and angiotensin II at baseline, early and at the end of the passive tilt phase and during nitrate stimulation when syncope was imminent and after 15 minutes in recumbence.

We found that during the early phase of the passive tilt, the levels of noradrenaline were significantly increased compared to baseline. At this phase of the test the other neurohormones demonstrated no important changes. At the end of the passive test, levels of noradrenaline were significantly increased, compared to baseline. An insignificant increase of endothelin-1 and angiotensin II occurred in parallel, whereas adrenaline, dopamine and vasopressin remained unchanged.

Measurements at the time when syncope was imminent revealed a striking increase of vasopressin, compared to the baseline as well as the end of the passive tilt phase values. Noradrenaline remained significantly increased compared to baseline, but did not substantially increase further during occurrence of syncope. The values of endothelin-1 and angiotensin II increased during nitrate induced syncope, but this rise failed to reach significance. Levels of dopamine and adrenaline remained unchanged during syncope.

We concluded that neurohormonal activation, by an increase of noradrenaline, occurs early after attaining the erect posture in patients with suspected vasovagal syncope, and remains so during prolonged orthostatic stress. In contrast to the other neurohormones, the onset of nitrate induced syncope is related to an excessive surge

of vasopressin. Whether these findings are a primary cause of the development of vasovagal syncope, or secondary due to hemodynamic instability when syncope is imminent needs to be clarified in future trials. Study of the sequence and interaction of hemodynamic and neurohormonal changes may provide also new insight into the development of a therapeutic regimen for the treatment of vasovagal syncope.

Chapter 9 presents a review of the literature on nitrate stimulated tilt testing. It includes the discovery and historical background of nitroglycerin, its pharmacological and therapeutic activity. Also, the introduction of nitrate compounds in hemodynamic tilt studies and their utilization for the diagnosis of vasovagal syncope is described. Reported studies on the diagnostic value of different nitrate protocols are summarized in an overview and different mechanisms of nitrate ability to induce vasovagal syncope have been highlighted.

CHAPTER 12

Samenvatting

Vasovagale syncope is een frequent voorkomende aandoening die in de helft van de bevolking kan optreden tijdens het leven. In tegenstelling tot patiënten met een structurele hartaandoening en syncope is de prognose van patiënten met een vasovagale syncope uitstekend. Ofschoon personen die ervaring hebben met een vagale wegraking in de meeste gevallen geen medische hulp zoeken, is naar schatting bij 50% van de patiënten die een eerste hulp bezoeken in verband met een wegraking sprake van een vagale oorzaak.

De diagnose kan meestal gesteld worden door een zorgvuldige anamnese gericht op de typische kenmerken van een vasovagale syncope. Bij patiënten waar deze typische kenmerken ontbreken, is het stellen van de diagnose minder eenvoudig. Juist deze patiënten - met een syncope van onbekende oorzaak - worden vaak geconfronteerd met dure onderzoeken die bovendien weinig of geen toegevoegde waarde bevatten. De introductie van de tilt test heeft er toe bijgedragen dat er vaker een diagnose kan worden gesteld bij patiënten met syncope en hierdoor wordt tevens het gebruik van onnodige en dure diagnostische onderzoeken voorkomen. De tilt test, zoals uitgevoerd in zijn eerste concept, bleek echter een minder gevoelige test te zijn dan verwacht en, niet minder belangrijk, zeer tijdrovend.

Hierdoor werd een uitgebreide toepassing in de dagelijkse cardiologische praktijk bemoeilijkt. Door introductie van farmacologische stimulatie werd de diagnostische waarde van de test verhoogd. Tevens beperkt farmacologische stimulatie voor een belangrijk deel de omslachtige aard en de duur van de test. Het gebruik van nitraten als provocatie tijdens de tilt test blijkt een uitstekende manier te zijn om de diagnose vasovagale syncope te stellen. Sublinguale toediening is eenvoudig toe te passen in een dagelijkse cardiologische praktijk.

De onderzoeken in dit proefschrift beoordelen de diagnostische waarde van verschillende nitraat tilt methodieken voor de diagnose van vasovagale syncope, de predictieve waarde van het test resultaat alsmede het mechanisme van nitraat geïnduceerde tilt collaps. Bij gebrek aan een gouden standaard voor de diagnose vasovagale collaps, anders dan het monitoren van een spontane aanval, kan de diagnostische waarde van de tilt test beter vastgesteld worden in een populatie met syncope die op basis van een typische anamnese een hoge pre-test waarschijnlijkheid heeft van een vagale origine. In de in dit proefschrift gepresenteerde onderzoeken hebben wij derhalve alleen patiënten geselecteerd op basis van hun typische anamnese.

Hoofdstuk 1. Hierin worden de historische achtergrond, pathofysiologie en epidemiologie van vasovagale syncope beschreven. Het gedeelte over de kosten die gemaakt worden bij een evaluatie van syncope onderbouwt het belang van de diagnose. Tenslotte worden in het laatste gedeelte de doelstellingen van ons onderzoek gepresenteerd.

Hoofdstuk 2. In dit hoofdstuk worden diagnostische waarde en optimale testduur van een intraveneus gestimuleerde nitraat tilt test bij patiënten met een verdenking van een vasovagale syncope en bij een controle groep beschreven. Twintig patiënten werden getest en 23 controle personen. Als nitraatpreparaat werd isosorbide dinitrate gebruikt, met een startdosis van $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, en een optitratie van $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per 5 minuten, tot een maximum van $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

De diagnostische waarde van een 30 minuten durende intraveneuze nitraat tilt test toonde een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 95% en 26% en een accuraatheid van 58%. Door middel van 'receiver operator characteristics' analyse vonden wij een maximale accuraatheid van 79% van de test na 18 minuten, met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 80% en 78%. Geconcludeerd kan worden dat een 30 minuten durende intraveneuze nitraat tilt test een effectieve manier is om de diagnose vasovagale collaps te stellen. Het limiteren van de testduur tot 18 minuten voorkomt niet alleen verlies aan specificiteit maar bevordert ook de toepasbaarheid van de test in een dagelijkse klinische praktijk.

Hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk wordt de diagnostische waarde beschreven van een sublinguaal gestimuleerde nitraat tilt test. In de eerste studie werden 32 patiënten met verdenking op vasovagale syncope en 20 controle personen onderzocht. Het protocol bestond uit een passieve fase van 30 minuten gevolgd door een gestimuleerde fase van maximaal 15 minuten. In vergelijking met een passieve test gaf de nitraat tilt test een beter resultaat. De sensitiviteit van de nitraat tilt was hoger (87% vs. 13%), ten koste van een geringe daling van de specificiteit (70% vs. 100%). De accuraatheid van de nitraat gestimuleerde tilt test was 81% vs. 46% voor de passieve tilt alleen. Geconcludeerd kan worden dat voor het stellen van de diagnose van vasovagale syncope, een sublinguaal nitraat gestimuleerde tilt test een superieure methode is ten opzichte van de passieve test.

In **Hoofdstuk 4** wordt de reproduceerbaarheid van de nitraat tilt test beschreven. Bij de interpretatie van de diagnostische waarde van de tilt test is een hoge reproduceerbaarheid van het test resultaat - zowel bij patiënten als controles - essentieel. Dit geldt dienovereenkomstig ook ingeval de test wordt gebruikt voor de

evaluatie van de effectiviteit van een therapie. Bij 43 patiënten en 18 controles werd de reproduceerbaarheid van een nitraat gestimuleerde tilt test bestudeerd. Een positieve nitraat tilt test (passieve en nitraat test resultaat gecombineerd) bleek in 100% reproduceerbaar. Analyse van positieve test resultaten in de nitraatfase alleen, toonde een reproduceerbaarheid van 91%. Bij patiënten met een initieel negatieve nitraat tilt test bleek deze in 50% reproduceerbaar. Het is derhalve zinvol om bij een initieel negatieve nitraat tilt, een tweede test uit te voeren binnen een interval van 1-2 weken. Geconcludeerd kan worden dat slechts een positieve nitraat gestimuleerde tilt test een uitstekende reproduceerbaarheid heeft, maar dat deze reproduceerbaarheid matig is wanneer de resultaten negatief zijn.

In **Hoofdstuk 5** wordt de diagnostische waarde beschreven van een 'directe', sublinguale nitraat tilt test, zonder voorafgaande passieve fase met een maximale duur van 30 minuten. In deze studie werden 38 patiënten met verdenking op vagale syncope en 31 gezonde controles getest. Een sensitiviteit van 82%, een specificiteit van 84% en een accuraatheid van 83% werden gevonden. Door middel van een "receiver operator characteristics" analyse werd een maximale accuraatheid van 83% gevonden na een test duur van 14 minuten met een bijbehorende sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 79% en 87%. Geconcludeerd kan worden dat een verkorte nitraat tilt test, zonder voorafgaande passieve fase, een waardevol diagnosticum is voor de diagnose van vasovagale syncope. Een maximaal 15 minuten durend protocol is eenvoudig te implementeren en kan aldus een positieve bijdrage leveren aan de evaluatie van patiënten met syncope.

Hoofdstuk 5a en **5b** beschrijven de mogelijke valkuilen bij het uitvoeren en interpreteren van een tilt test. Tot op heden is er geen gouden standaard voor de diagnose van vasovagale syncope. Alleen in die zeldzame gevallen dat een spontane aanval tijdens een klinische observatie kan worden geregistreerd, is een betrouwbare diagnose te stellen. Hierbij dient tevens te worden aangemerkt dat een vasovagale reactie geen ziektebeeld is maar louter een reflexmatig syndroom dat bij ieder willekeurig individu tijdens zijn leven kan optreden, afhankelijk van de provocerende omstandigheden bij die persoon. De juistheid van deze hypothese wordt onderbouwd door de fysiologische overeenkomsten tussen een tilt geïnduceerde vagale syncope bij een patiënt en een gezonde vrijwilliger die geen aanleiding tot flauwvallen gaf. Elk onderzoek dat tot doel heeft deze reflexmatigheid aan te tonen is op grond van vorenstaande een vorm van beschrijvende diagnostiek die de reactie en interactie van het baroreceptor en neurohormonale systeem aantoon op de diverse uitlokkende stressoren, zoals die in het dagelijks leven ervaren

kunnen worden. Dit is een alom geaccepteerde vorm van diagnostiek die onder andere ook wordt toegepast bij elektrofysiologische onderzoeken.

Bij het bepalen van de diagnostische waarde van een tilt test is het optreden van een positieve reactie in een controle persoon dan ook in deze context te plaatsen. Het herkennen van de symptomen, in de pre- en post-syncopale periode, bij een patiënt met een positieve tilt respons draagt in belangrijke mate bij aan die juiste diagnose, maar is niet in alle gevallen aanwezig.

Bij de standaardisering van tilt protocollen is het bij toekomstige studies over de diagnostische waarde van de tilt test essentieel, dat ook de gezonde vrijwilliger beter gekarakteriseerd wordt met betrekking tot zijn fysieke toestand. Hierbij moeten vroegere ervaringen met orthostatische belastingen in aanmerking worden genomen.

Hoofdstuk 6 beschrijft de predictieve waarde van de passieve en nitraat tilt test en de demografische karakteristieken om, gedurende een 1 jaar 'follow-up', de kans op een recidief te voorspellen. Zowel een positief als een negatief passief tilt test resultaat heeft een vergelijkbare kans op een recidief (26% vs. 30%). Hierdoor heeft deze test geen voorspellende waarde. Na de toevoeging van nitraten, bleek echter een positieve test een significante predictor (34% vs. 13%, $P=0.031$) te zijn op de recidief kans. Bij de basiskarakteristieken bleken bij univariate analyse, het geslacht (vrouw) en de symptomatologie (≥ 2 syncopes voor de test) significante voorspellers te zijn voor een recidief.

Concluderend kan gesteld worden dat gedurende een 'follow-up' van 1 jaar van patiënten met een verdenking op vasovagale syncope, een nitraat gestimuleerde tilt test alsmede het geslacht en de symptomatologie predictoren zijn voor een recidief.

Hoofdstuk 7 beschrijft een onderzoek voor de bepaling van de wijze waarop nitraten tijdens een tilt test een vagale syncope kunnen uitlokken. In deze studie wordt tijdens de tilt test - met behulp van een radionuclide techniek - de invloed van nitraten op de veneuze 'pooling' in de onderste extremiteiten onderzocht.

Bij 10 patiënten met een verdenking van vasovagale syncope werden volume metingen verricht van de veneuze capaciteitsvaten van de onderste ledematen. Dit gebeurde tijdens de passieve tilt en in de nitraatfase bij het begin van de syncopale reactie. Ten opzichte van de basiswaarden in liggende positie, toonden wij aan dat het aannemen van de rechtopstaande lichaamshouding tijdens de asymptomatische

passieve tilt test leidt tot een toename van de veneuze 'pooling' in de onderste extremiteiten, met $77\% \pm 34\%$. De metingen voorafgaande aan de vagale syncope tijdens nitraatstimulatie, toonden een niet-significante toename van $0.9\% \pm 3\%$.

Geconcludeerd kan worden dat nitraat geïnduceerde syncope niet veroorzaakt wordt door een overmatige 'pooling' van het veneuze vaatbed in de onderste ledematen. Dit weerlegt de hypothese dat de verhoogde sensitiviteit van de nitraat tilt test, ten opzichte van de passieve test, veroorzaakt wordt door de vasodilaterende eigenschappen van nitraten.

In **Hoofdstuk 8** werd de invloed van neurohormonale activatie bij patiënten met verdenking van een vasovagale syncope tijdens de passieve tilt en nitraat gestimuleerde tilt syncope onderzocht. Bloedmonsters werden afgenomen in de rustfase (baseline), gedurende de passieve tilt en tijdens nitraatstimulatie op het moment, voorafgaande aan de vasovagale syncope en na 15 minuten in de herstelfase. Metingen van de catecholaminen, vasopressine, dopamine, endotheline-1 en angiotensine II werden verricht.

Aangetoond werd dat in het begin van de passieve tilt test de plasmaspiegel van noradrenaline significant stijgt ten opzichte van de baseline waarden. De andere hormonen toonden op dat moment van de test geen belangrijke veranderingen ten opzichte van de basiswaarden. Aan het einde van de passieve tilt test was de plasmaspiegel van noradrenaline significant gestegen ten opzichte van de basiswaarde. Tegelijkertijd was er een niet-significante stijging van de plasmaspiegels van endotheline-1 en angiotensine II, en onveranderde waarden van adrenaline, dopamine en vasopressine.

De metingen op het moment van de syncope toonden een significante stijging aan, ten opzichte van de basiswaarde, van de vasopressine plasmaspiegel. De plasmaspiegel van noradrenaline tijdens syncope was significant verhoogd, ten opzichte van de basiswaarde, maar niet ten opzichte van de waarde aan het einde van de passieve test. De plasmaspiegels van endotheline-1 en angiotensine II toonden een stijging tijdens de nitraat geïnduceerde syncope, maar het verschil was te gering om statistisch significant te zijn. De plasmaspiegels van adrenaline en dopamine bleven onveranderd op het moment van nitraat syncope.

Concluderend kan gesteld worden dat bij patiënten met een verdenking van een vasovagale syncope, er direct na het rechkomen tijdens de tilt test, een stijging van noradrenaline door neurohormonale activatie ontstaat, welke ook tijdens langdurige

orthostatische stress aantoonbaar blijft. In tegenstelling tot de andere hormonen, wordt het ontstaan van de nitraat geïnduceerde syncope, gekenmerkt door een excessieve toename van de plasmaspiegel van vasopressine. Of deze bevindingen de oorzaak zijn van het ontwikkelen van een vagale syncope of een gevolg zijn van de hemodynamische instabiliteit die aan een syncope voorafgaat, kan hieruit niet worden afgeleid en dient in verder onderzoek geanalyseerd te worden. Onderzoek naar de effecten en interactie van de veranderingen in het cardiovasculaire en neurohormonale systeem zou ook een belangrijke bijdrage kunnen leveren in de ontwikkeling van een behandeling van vasovagale syncope.

Hoofdstuk 9. Hierin wordt een overzicht gegeven van de literatuur over de nitraat gestimuleerde tilt test. De introductie en historische achtergrond van het gebruik van nitroglycerine, en de farmacologische en therapeutische eigenschappen van dit middel worden beschreven. Verder beschrijven we de eerste toepassingen van nitraten tijdens hemodynamische tilt studies die verricht zijn in het kader van de diagnostiek van vasovagale syncope. In het overzicht wordt de diagnostische waarde van de verschillende nitraat tilt protocollen samengevat en wordt een ingegaan op het mogelijke werkingsmechanisme van nitraat geïnduceerde vasovagale syncope.