

Linee guida per la diagnosi ed il trattamento della sincope

Task Force della Sincope, Società Europea di Cardiologia:* M. Brignole (Coordinatore), P. Alboni, D. Benditt, L. Bergfeldt, J.J. Blanc, P.E. Bloch Thomsen, G. van Dijk, A. Fitzpatrick, S. Hohnloser, J. Janousek, W. Kapoor, R.A. Kenny, P. Kulakowski, A. Moya, A. Raviele, R. Sutton, G. Theodorakis, W. Wieling

Traduzione italiana a cura di:

Attilio del Rosso, Fucecchio; Angelo Bartoletti, Firenze; Corrado Tomasi, Reggio Emilia; Alberto Solano; Lavagna; Paolo Donateo, Lavagna; Francesco Croci, Lavagna

*Per l'affiliazione dei membri si veda l'Appendice 2.

Il testo originale del documento è stato pubblicato su *Eur Heart J* 2001;22:1256-1306; il sommario esecutivo parte 1 su *Europace* 2001;3:253-260 e parte 2 su *Europace* 2001;3:261-268. Inoltre, l'intero testo del documento è disponibile sul sito web della Società Europea di Cardiologia (www.escardio.org) nella sezione "Scientific information, Guidelines".

PREMESSA

Scopi del documento

Lo scopo di questo documento è quello di fornire delle raccomandazioni per la valutazione diagnostica e per la terapia del paziente con sincope. Il documento è diviso in 4 parti: 1) classificazione, epidemiologia e prognosi; 2) diagnosi; 3) trattamento; 4) problemi particolari nella valutazione del paziente con sincope. Ogni parte riesamina il quadro di riferimento e sintetizza la letteratura di rilievo. I dettagli sulla fisiopatologia e sui meccanismi delle varie eziologie sono stati ritenuti al di fuori degli scopi di questo documento. Benché siano stati presi in considerazione molti aspetti importanti della sincope, le raccomandazioni della Task Force si sono focalizzate sulle seguenti questioni principali:

1. Quali sono i criteri diagnostici per le cause di sincope?
2. Quale è la strategia diagnostica migliore nei vari sottogruppi di pazienti con sincope?
3. Come deve essere stratificato il rischio nel paziente con sincope?
4. Quando il paziente con sincope deve essere ricoverato?
5. Quale trattamento ha più probabilità di essere efficace?

Metodo

Questo documento è il risultato della revisione della letteratura e del processo di consenso da parte di una commissione scelta dalla Società Europea di Cardiologia. La commissione si è riunita nell'agosto 1999 e ha identificato gli argomenti principali da affrontare nel documento. Sottogruppi della commissione hanno quindi esaminato la letteratura per ogni specifica problematica ed estratto i dati più rilevanti, utilizzando ricerche tramite MEDLINE integrate con dati da raccolte bibliografiche personali. La commissione si è riunita nel gennaio 2000, ha revisionato il lavoro dei sottogruppi e redatto le raccomandazioni finali, che sono state poi discusse singolarmente e quindi approvate a maggioranza. In caso di divergenza di opinioni, questa è stata riportata nel documento finale. Poiché lo scopo del progetto era quello di fornire raccomandazioni specifiche per la diagnosi e il trattamento, sono state messe a punto linee guida anche quando i dati dalla letteratura non erano definitivi. Deve essere sottolineato che la maggior parte delle raccomandazioni si basa su di un consenso fra opinioni di esperti. Tutti i membri della commissione hanno rivisto il lavoro e i loro commenti sono stati incorporati nel documento. Nel caso di richieste di modifiche delle raccomandazioni, si è andati a un voto in un secondo meeting svoltosi nell'agosto 2000. Il Comitato Esecutivo si è riunito nel febbraio 2001 per considerare i commenti di revisori esterni e per preparare gli emen-

damenti. Infine, il documento è stato discusso con i Presidenti delle Società Nazionali nel marzo 2001.

Uno fra i problemi maggiori nell'uso di test diagnostici è rappresentato dal fatto che la sincope è un sintomo transitorio e non una malattia. Tipicamente, i pazienti sono asintomatici al momento della valutazione e raramente si offre l'opportunità di catturare un evento spontaneo durante i procedimenti diagnostici. Di conseguenza, la valutazione diagnostica viene effettuata sugli stati fisiologici che possono causare la perdita di coscienza. Questo tipo di ragionamento conduce, necessariamente, all'incertezza nell'identificazione di una causa. In altre parole, la relazione causale fra un'anormalità rinvenuta nel processo diagnostico e la sincope in un dato paziente è spesso presuntiva. L'incertezza viene inoltre rafforzata dal fatto che esiste un'ampia gamma di variazioni nel modo in cui i medici raccolgono l'anamnesi ed effettuano l'esame fisico, nella tipologia di indagini richieste e nella loro interpretazione. Questi problemi rendono difficile la valutazione diagnostica della sincope. Pertanto, è evidente la necessità di definire precisi criteri per porre diagnosi sulla base dell'anamnesi e dell'esame fisico e di definire linee guida chiare sul modo di scegliere le indagini strumentali, sul modo di valutarne le risposte anormali e sul modo di utilizzare tali risposte per stabilire la causa di sincope. Questo documento ha tentato di fornire criteri specifici impiegando la letteratura e il consenso della commissione.

Un ulteriore limite delle indagini sulla natura della sincope deriva dal fatto che non è possibile misurarne la sensibilità poiché non esistono valori né standard di riferimento per la maggior parte dei test impiegati. Poiché la sincope è un sintomo episodico, lo standard di riferimento potrebbe essere un'anomalia rilevata durante un evento spontaneo. Tuttavia, questo è possibile solo raramente, per esempio se un'aritmia concomita alla sincope. Questi riscontri sono infrequenti e la maggior parte delle decisioni diagnostiche deve essere presa con paziente asintomatico, basandosi sugli elementi dell'anamnesi e dell'esame fisico. Per superare il limite della mancanza di uno standard di riferimento, il campo di applicazione diagnostica di molti test per la sincope è stato valutato indirettamente tramite la dimostrazione di una riduzione delle recidive sincopali in seguito all'adozione di una terapia specifica, scelta a sua volta in accordo con i risultati di quegli esami che erano stati considerati diagnostici.

La letteratura sulle indagini diagnostiche per la sincope è in larga parte costituita da serie di casi clinici, studi osservazionali o analisi retrospettive di dati già esistenti. L'impatto che le indagini diagnostiche hanno sulla scelta della terapia e sulla riduzione delle recidive sincopali è di difficile discernimento senza metodologie di ricerca basate sulla randomizzazione e sulla cecità. A causa di questi problemi, la commissione ha effettuato revisioni complete della letteratura sui test diagnostici, senza tuttavia impie-

gare criteri predefiniti per la selezione degli articoli da rivedere. Inoltre, la commissione ha convenuto che non era possibile effettuare un sommario basato sull'evidenza della letteratura.

Per valutare il trattamento della sincope in questo documento si è tenuto conto dei pochi studi randomizzati e controllati disponibili. Per quei disturbi e quelle malattie per cui vi è un trattamento noto (per esempio l'ipotensione ortostatica e la malattia del nodo del seno) si è proceduto a una revisione della letteratura e le raccomandazioni sono state adattate per i pazienti con sincope. Tuttavia, la maggioranza degli studi sul trattamento della sincope ha utilizzato un disegno non randomizzato e in molti casi manca pure un gruppo di controllo. L'interpretazione di questi studi è molto difficile, ma i loro risultati sono stati comunque impiegati per stilare le raccomandazioni.

La forza delle raccomandazioni è stata classificata come segue:

- Classe I, quando c'è evidenza e/o accordo generale sull'utilità della procedura o del trattamento. Le raccomandazioni di classe I sono generalmente quelle riportate nelle sezioni intitolate "Raccomandazioni" e nelle Tabelle.
- Classe II, quando l'utilità della procedura o del trattamento è meno consolidata, oppure esistono divergenze di opinioni fra i membri della Task Force.
- Classe III, quando la procedura o il trattamento non sono utili e possono essere in alcuni casi pericolosi.

La forza dell'evidenza in supporto a una particolare opzione di procedura o trattamento è stata classificata come segue:

- Livello di evidenza A: i dati derivano da studi randomizzati multipli o metanalisi.
- Livello di evidenza B: i dati derivano da un singolo studio randomizzato oppure da studi non randomizzati multipli.
- Livello di evidenza C: consenso di opinione fra esperti.

Se non diversamente indicato, l'evidenza è di tipo C.

PARTE I. CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PROGNOSI

Definizione

La sincope (derivata dal greco "syn" che significa "con" e dal verbo "koptein" che significa "tagliare" o più precisamente in questo caso "interrompere") è un sintomo definito clinicamente come perdita della coscienza transitoria e a fine spontanea, che in genere causa caduta. La sincope inizia in modo relativamente rapido, il recupero successivo è

spontaneo, completo e generalmente pronto.^{1,2,3} Il meccanismo fisiopatologico sottostante è un'ipoperfusione cerebrale globale transitoria.

In alcune forme vi può essere una fase prodromica durante la quale vari sintomi (scotomi, nausea, sudorazione, debolezza, turbe della visione) offrono un avvertimento dell'incombente perdita di coscienza, ma spesso la sincope si manifesta senza alcun prodromo. La fase di recupero dalla sincope è generalmente accompagnata dalla quasi immediata ripresa di un comportamento e un orientamento adeguati. Sebbene ritenuta non comune, un'amnesia retrograda può essere più frequente di quanto si ritenesse in passato, soprattutto negli individui più anziani. Qualche volta la fase di recupero è caratterizzata da astenia.

Una stima accurata della durata della sincope è ottenibile di rado. Comunque gli episodi tipici sono brevi. Negli episodi vasovagali tipici la completa perdita della coscienza in genere non dura più di 20 secondi. In uno studio videometrico condotto su 56 adolescenti, nei quali veniva provocata un'ipossia cerebrale grave di breve durata secondaria a una caduta istantanea della pressione arteriosa, facendoli prima iperventilare in posizione accovacciata per alcuni minuti e poi assumere bruscamente l'ortostatismo,² la sincope avveniva in tutti senza sintomi premonitori e movimenti mioclonici erano presenti nel 90% dei casi; la perdita di coscienza aveva una durata media di 12 secondi (range 5-22).² Tuttavia, raramente la sincope può avere una durata maggiore e durare fino ad alcuni minuti. In tali casi, la diagnosi differenziale fra sincope e altre cause di perdita di coscienza può risultare difficoltosa.³

La presincope o lipotimia è la condizione nella quale il paziente avverte l'incombente di una perdita di coscienza. I sintomi associati alla presincope possono essere relativamente poco specifici, come ad esempio le vertigini, e tendono a sovrapporsi a quelli della fase prodromica della sincope descritti precedentemente.

Breve sintesi della fisiopatologia della sincope

I fattori specifici in grado di determinare la sincope sono diversi e variabili da paziente a paziente, ma alcuni meccanismi generali sono degni di nota.

Nei soggetti giovani sani, con un flusso cerebrale medio di 50-60 ml/100 g di tessuto cerebrale per minuto, pari a circa il 12-15% della gettata cardiaca a riposo, la richiesta minima di ossigeno necessaria per mantenere la coscienza (circa 3,0-3,5 ml O₂/100 g/min) può essere agevolmente soddisfatta,⁴ mentre nei soggetti più anziani o nei pazienti con sottostante patologia cardiaca la possibilità di avere un sicuro approvvigionamento minimo di O₂ può risultare meno garantita.⁵⁻⁶

Poiché la pressione di perfusione cerebrale dipende strettamente dalla pressione arteriosa sistemica, ogni fattore che diminuisce la gettata cardiaca o le resistenze vascolari periferiche determina un calo della pressione arteriosa sistemica e della pressione di perfusione cerebrale.⁷ A sua volta la gettata cardiaca in condizioni fisiologiche risulta prevalentemente determinata dal ritorno venoso, cosicché sia un eccessivo ristagno di sangue nelle parti periferiche del corpo sia una diminuzione del volume circolante possono creare situazioni che predispongono alla sincope. La gettata cardiaca può anche essere compromessa da bradiaritmie, tachiaritmie o da cardiopatia valvolare. Anche una riduzione delle resistenze vascolari periferiche che comporti un'eccessiva e diffusa vasodilatazione può giocare un ruolo critico nel decremento della pressione arteriosa (la principale causa di perdita di coscienza nelle sindromi sincopali riflesse). Condizioni in cui le resistenze vascolari periferiche vengono ridotte sono rappresentate dagli stress termici, dalla brusca assunzione della postura eretta, dalle neuropatie disautonomiche, dall'impiego di farmaci vasoattivi.⁸ Anche resistenze vascolari cerebrali abnormalmente elevate possono determinare ipoperfusione cerebrale. Una bassa tensione di anidride carbonica è la principale causa responsabile, ma talora la causa rimane sconosciuta.

L'improvvisa cessazione del flusso cerebrale per 6-8 secondi è in grado di provocare una completa perdita di coscienza.¹ L'esperienza del tilt test ha evidenziato che un calo della pressione arteriosa sistolica a 60 mmHg è associato a sincope⁹ ed è stato calcolato che un calo dell'apporto cerebrale di O₂ di appena il 20% è sufficiente a causare perdita di coscienza.¹ L'adeguato nutrimento cerebrale dipende in modo critico dall'integrità di una serie di meccanismi di controllo vascolare e del microcircolo tissutale, fra cui i principali sono: a) la capacità di autoregolazione del circolo cerebrale, che mantiene il flusso cerebrale efficace entro un ambito relativamente ampio di pressioni di perfusione; b) i meccanismi locali di controllo chimici e metabolici che permettono di modulare la dilatazione dei vasi cerebrali in rapporto ai valori di tensione tissutale di O₂ e di CO₂; c) le modifiche indotte dai barorecettori arteriosi a carico di frequenza cardiaca, contrattilità cardiaca e resistenze vascolari sistemiche, che congiuntamente presiedono alla dinamica del circolo sistemico al fine di proteggere il flusso cerebrale; d) la regolazione del volume intravascolare, in cui le influenze renali e ormonali tendono a mantenere il volume circolante centrale.

La sincope può essere così indotta per insufficienza transitoria dei meccanismi protettivi o per intervento di fattori esterni (ad es., farmaci, emorragie) che riducono la pressione sistemica al di sotto dei limiti di autoregolazione per un periodo di tempo sufficiente. Il rischio di insufficienza di tali meccanismi è più elevato nei soggetti anziani e nei malati.^{5,10} L'invecchiamento, da solo, causa una diminuzione del flusso cerebrale.⁵ In aggiunta, certe malattie comuni possono

Transitorie perdite di coscienza, reali o apparenti

Sincope:

- Sindromi sincopali neuromediate riflesse
- Ortostatica
- Aritmia cardiaca come causa primaria
- Malattia strutturale cardiaca o cardiopolmonare
- Cerebrovascolare

Non-sincope:

- Disturbi che assomigliano alla sincope con compromissione o perdita della conoscenza, cioè *epilessia*, ecc.
- Disturbi che assomigliano alla sincope senza perdita di conoscenza, cioè “*sincope*” psicogena (*disturbi di somatizzazione*), ecc.

FIGURA 1 Classificazione delle perdite di coscienza transitorie.

diminuire i meccanismi di protezione del flusso cerebrale. Per esempio, l'ipertensione causa uno spostamento dell'autoregolazione verso pressioni più elevate e il diabete altera la risposta dei chemiocettori del letto cerebrovascolare.⁶

Classificazione

La sincope deve essere differenziata da altre condizioni “non sincopali” in grado di causare una vera perdita di coscienza transitoria oppure una condizione che la simula (Fig. 1). Le Tabelle I.I e I.II contengono una classificazione delle principali cause note di perdita di conoscenza. La seguente classificazione è basata sul meccanismo fisiopatologico:

- “Sindrome sincopale riflessa neuromediata”: è causata da un riflesso che, quando innescato, dà luogo a vasodilatazione e a bradicardia, sebbene il contributo rispettivo di queste due variabili all'ipotensione sistemica e all'ipoperfusione cerebrale possa essere molto variabile.
- “Sincope ortostatica”: si verifica quando il sistema nervoso autonomo è incapace di attivare meccanismi vasoconstrictori efficienti da cui deriva ipotensione ortostatica; L’“ipovolemia” è un'altra importante causa di ipotensione ortostatica e di sincope.
- “Aritmie cardiache”: possono causare un calo di gettata cardiaca, che usualmente si verifica indipendentemente dalle necessità circolatorie.
- “Cardiopatía strutturale”: può causare sincope quando il fabbisogno circolatorio supera la compromessa capacità del cuore di incrementare la gettata.
- “Sindromi da furto”: possono causare sincope quando uno stesso vaso sanguigno deve rifornire sia il cervello sia un arto.

Diversi altri disturbi dello stato di coscienza possono simulare la sincope secondo due modalità. La coscienza

viene deteriorata o persa a causa di disturbi metabolici (ipossia, iperventilazione con ipocapnia, ipoglicemia), epilessia e intossicazioni; oppure la coscienza può essere solo in apparenza compromessa: è il caso dei disturbi di somatizzazione, catalessia e *drop attacks*. La Tabella I.II elenca le più comuni condizioni erroneamente diagnosticate come causa di sincope. Tuttavia, deve essere segnalato che non tutte le condizioni sopra elencate determinano un improvviso decremento del flusso cerebrale. Nonostante ciò l'utilità delle classificazioni fisiopatologiche come quella proposta risiede nella ricaduta pratica diretta, offrendo importanti indizi per effettuare diagnosi differenziale fra la manifestazione vera di un'alterazione del flusso cerebrale e fenomeni a diversa genesi quali convulsioni o reazioni di conversione.

D'altra parte, un importante limite della classificazione presentata consiste nel fatto che più di un fattore fisiopatologico può contribuire ai sintomi. Per esempio, nell'ambito delle stenosi valvolari aortiche, la sincope può essere non solamente il risultato di una riduzione della gettata cardiaca da deficit eiettivo del ventricolo sinistro, ma anche l'effetto di un riflesso neuromediato vasodilatatorio inappropriato e/o di aritmie cardiache primitive.¹¹ Analogamente, una componente riflessa (che previene o ritarda la compensazione vasoconstrictiva) sembra giocare un ruolo importante quando la sincope si verifica in associazione a certe bradi- o tachiaritmie.¹²⁻¹⁴

Considerazioni epidemiologiche

Numerosi studi hanno esaminato gli aspetti epidemiologici della sincope e identificato molte potenziali cause. Alcune osservazioni sono riferite a popolazioni selezionate, come quelle dei centri militari, dei centri di cura terziario o di condotte mediche isolate. Ad esempio, un registro

TABELLA I.I Cause di sincope

Sindromi sincopali riflesse neuromediate (sincopi neuromediate)

- Sincope vasovagale (svenimento comune)
- Sincope senocarotidea
- Sincope situazionale:
 - emorragia acuta
 - tosse, starnuto
 - stimolazione gastrointestinale (deglutizione, defecazione, dolore viscerale)
 - minzione (postminzionale)
 - post-esercizio
 - altre (ad esempio, suonatori di strumenti a fiato, sollevamento pesi, postprandiale)
- Nevralgia glosso-faringea e trigeminale

Ortostatiche

- Insufficienza neurovegetativa:
 - sindromi da insufficienza neurovegetativa primitiva (insufficienza neurovegetativa essenziale, atrofia multisistemica, morbo di Parkinson con insufficienza neurovegetativa)
 - sindromi da insufficienza neurovegetativa secondaria (neuropatia diabetica, neuropatia amiloidea)
 - da farmaci e alcool
- Ipovolemia:
 - emorragia, diarrea, morbo di Addison

Aritmie cardiache come causa principale

- Disfunzione sinusale (inclusa la sindrome bradicardia/tachicardia)
- Disturbi della conduzione atrioventricolare
- Tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari
- Sindromi ereditarie (sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada)
- Malfunzione di dispositivi impiantabili (pacemaker, ICD)
- Proaritmia indotta dai farmaci

Malattie strutturali cardiache o cardiopolmonari

- Cardiopatia valvolare
- Infarto miocardico acuto
- Cardiomiopatia ostruttiva
- Mixoma atriale
- Dissezione aortica acuta
- Malattia del pericardio, tamponamento pericardico
- Embolia polmonare, ipertensione polmonare

Cerebrovascolari

- Sindromi da furto vascolare

TABELLA I.II Cause di attacchi "non-sincopali"

Disturbi con deterioramento o perdita della coscienza

- Disturbi metabolici,* incluse ipossia, ipoglicemia, iperventilazione con ipocapnia
- Epilessia
- Intossicazioni
- Attacco ischemico transitorio vertebro-basilare

Disturbi con coscienza conservata

- Catalessia
- *Drop attacks*
- "Sincope" psicogenica (disturbi di somatizzazione)*
- Attacco ischemico transitorio (TIA) carotideo

*Disturbi della coscienza probabilmente secondari ad effetti metabolici sul tono cerebrovascolare.

*Può anche includere isteria e reazione di conversione.

dell'aviazione degli USA di 3000 soggetti (età media 29 anni) ha evidenziato una prevalenza di sincope del 27%, riferita all'arco intero della vita.¹⁵ L'estensione di questi dati alla pratica clinica è ovviamente limitata dalla natura del campione, dalla metodologia di arruolamento e dai criteri clinici impiegati nel giudizio sui sintomi.

Nell'ambito degli studi con un ampio campione, lo Studio Framingham, in cui venne effettuata una valutazione biennale in un periodo di 26 anni su 5209 soggetti (2336 uomini e 2873 donne), ha riportato almeno un episodio sincopale nel 3% degli uomini e nel 3,5% delle donne,¹⁶ con un'età media al tempo della prima sincope di 52 anni (range 17-78 anni) per gli uomini e di 50 anni (range 13-87) per le donne. La prevalenza di sincope isolata, definita come sincope in assenza di segni passati o attuali di malattia neurologica, coronarica o cardiovascolare, andava dallo 0,8% nel gruppo di età 35-44 anni, al 4% nel gruppo ≥ 75 anni. Tuttavia, questi dati sono in conflitto con quelli di studi effettuati su popolazioni selezionate, come i gruppi di anziani ricoverati in istituzioni di lungodegenza, dove l'incidenza annuale di sincopi può arrivare al 6% con una frequenza di recidiva del 30%.¹⁷ È noto, comunque, che la sincope è un problema comune nelle strutture sanitarie, essendo responsabile del 3-5% delle visite in Pronto Soccorso e dell'1-3% dei ricoveri ospedalieri.¹⁸⁻²⁰

Altre ricerche su popolazioni specifiche forniscono informazioni sulla frequenza relativa della sincope in certi gruppi. La prevalenza di sincope in alcuni di tali studi può essere così sintetizzata:

- 15% in ragazzi sotto i 18 anni;²¹
- 25% nella popolazione militare di età 17-26 anni;²²
- 20% nel personale dell'aviazione di età 17-46 anni;²³
- 16% in un periodo di 10 anni in maschi di età 40-59 anni;²⁴
- 19% in un periodo di 10 anni in donne di età 40-49 anni;²⁴
- 23% in un periodo di 10 anni in anziani di età >70 anni.¹⁷

Tuttavia, la maggioranza di questi soggetti probabilmente non ricerca una valutazione medica.

In sintesi, sebbene esista una certa variabilità di incidenza e prevalenza nelle diverse ricerche, la gran parte degli studi suggerisce che la sincope è un problema frequente nella comunità, nelle istituzioni di lungodegenza e nel sistema sanitario in generale.

Stratificazione prognostica: identificazione dei fattori predittivi di evoluzione

Mortalità

Gli studi condotti negli anni Ottanta hanno dimostrato che la mortalità a 1 anno dei pazienti con sincope cardiaca

(range 18-33%) è stata consistentemente più elevata di quella dei pazienti con causa non cardiaca (0-10%) o da causa inspiegata (6%).^{18,19,25-27} L'incidenza a un anno di morte improvvisa è stata del 24% nei pazienti con una causa cardiaca rispetto al 3-4% negli altri due gruppi.^{26,27} Quando i risultati sono stati aggiustati in base alle differenze basali di cardiopatia e di altre malattie, la sincope cardiaca è rimasta ancora un fattore predittivo indipendente di mortalità totale e improvvisa.^{26,27} Uno studio più recente, tuttavia, ha confrontato direttamente la prognosi dei pazienti con sincope con un gruppo di soggetti simili senza sincope.²⁸ Sebbene i pazienti con sincope cardiaca avessero una più elevata mortalità rispetto a quelli con sincope non cardiaca o inspiegata, i pazienti con sincope cardiaca non hanno avuto una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con simili gradi di cardiopatia.²⁸ Questo studio ha dimostrato che la presenza di cardiopatia strutturale era il più importante fattore predittivo di mortalità. In una popolazione selezionata di pazienti con cardiopatia di grado avanzato e una frazione di eiezione media del 20%, i pazienti con sincope avevano un rischio di morte improvvisa più elevato (45% a un anno) di quelli senza cardiopatia (12% a un anno), anche se il rischio era simile nei pazienti con probabile sincope cardiaca e in quelli con altre cause.²⁹

La cardiopatia strutturale è il maggiore fattore di rischio di morte improvvisa e mortalità totale nei pazienti con sincope. L'associazione di sincope con la stenosi aortica è stata considerata per lungo tempo predittiva di una sopravvivenza media di 2 anni in assenza di sostituzione valvolare.³⁰ Analogamente, nella cardiopatia ipertrofica, la combinazione di giovane età, sincope alla diagnosi, grave dispnea e anamnesi familiare di morte improvvisa è il migliore fattore predittivo di morte improvvisa.³¹ Nella displasia aritmogena del ventricolo destro i pazienti con sincope e quelli con tachicardia ventricolare sintomatica hanno la stessa prognosi sfavorevole.³² I pazienti con tachiaritmie ventricolari sono ad alto rischio di morte totale e improvvisa, ma l'aumento della mortalità dipende dall'entità della cardiopatia sottostante; i pazienti con disfunzione ventricolare grave hanno la prognosi peggiore.³³ Alcune delle cause cardiache di sincope non sembrano associate con un aumento della mortalità. Queste comprendono le tachicardie sopraventricolari e la malattia del nodo del seno.

Tuttavia, possono essere identificati alcuni sottogruppi di pazienti con sincope che hanno una prognosi eccellente. Essi sono:

- *Giovani senza cardiopatia ed ECG normale.* La mortalità totale e improvvisa a 1 anno nei pazienti giovani (età inferiore a 45 anni) senza cardiopatia ed ECG normale è bassa.³⁴ Sebbene un confronto non sia stato fatto con un gruppo di controllo sovrapponibile per sesso ed età, non vi è alcuna prova che questi pazienti abbiano un rischio aumentato di morte. Molti di questi pazienti hanno sincope neuromediata o sincope inspiegata.

- *Sincopi neuromediate.* Numerosi studi osservazionali, nei quali la diagnosi è stata fatta in base al risultato del tilt test, hanno dimostrato che la mortalità dei pazienti con diagnosi di sincope neuromediata durante il follow-up è vicina allo 0%.³⁵ La maggior parte di questi pazienti ha cuori normali. Nessuno di questi studi ha riportato casi di morte improvvisa.
- *Ipotensione ortostatica.* La mortalità dei pazienti con ipotensione ortostatica dipende dalla causa del disturbo. Molte cause (ad es., ipovolemia, farmaci) sono problemi transitori che rispondono al trattamento e non hanno conseguenze a lungo termine. I disturbi del sistema neurovegetativo hanno conseguenze per la salute e possono potenzialmente aumentare la mortalità a seconda della gravità della malattia. Negli anziani con ipotensione ortostatica la prognosi è in larga misura determinata dalle comorbidità.
- *Sincopi da causa inspiegata.* In letteratura, una mortalità a 1 anno del 5% circa è stata costantemente riscontrata nei pazienti con sincope inspiegata.^{18,19,26,27,36} Sebbene la mortalità sia in larga parte dovuta alle comorbidità, tali pazienti continuano a essere a rischio di traumi secondari e possono avere problemi lavorativi e restrizioni del loro stile di vita.

Recidive sincopali

Il 35% circa dei pazienti ha recidive sincopali entro 3 anni di follow-up; l'82% delle recidive avviene entro i primi 2 anni.^{27,37} Fattori predittivi di recidiva sincopale sono una storia di sincopi ricorrenti al momento della valutazione iniziale (4 o più episodi in uno studio³⁷) oppure una diagnosi psichiatrica.³⁷⁻³⁹ In uno studio,⁴⁰ più di 5 episodi durante tutto l'arco della vita hanno dato una probabilità di recidiva del 50% nell'anno successivo. In un altro studio,³⁸ anche l'età <45 anni è stata associata a una più elevata probabilità di recidive sincopali ed è stata indipendente dagli altri fattori controllati. Dopo un tilt test positivo, i pazienti con più di 6 episodi hanno un rischio di recidiva a 2 anni >50%.⁴¹

Le recidive non sono associate ad aumento dei tassi di mortalità o morte improvvisa, ma i pazienti con sincopi ricorrenti hanno una compromissione della qualità di vita simile a quella di altre malattie croniche.

Stratificazione del rischio

Uno studio ha sviluppato e convalidato una regola predittiva clinica per la stratificazione del rischio nei pazienti con sincope.³⁴ Lo studio ha usato un end-point composito di avere un'aritmia cardiaca come causa di recidiva sincopale oppure morte (o morte cardiaca) entro 1 anno di follow-up. Sono state identificate 4 variabili che comprendevano età ≥45 anni, storia di insufficienza cardiaca congestizia, storia di tachiaritmie ventricolari ed ECG anormale

(eccetto le alterazioni non specifiche di ST). Aritmie o morte entro 1 anno sono occorse nel 4-7% dei pazienti senza alcuno di tali fattori di rischio e la percentuale progressivamente è aumentata fino a 58-80% nei pazienti con 3 o più fattori.³⁴ L'importanza cruciale di identificare la causa cardiaca di sincope è che molte delle aritmie e delle altre cause di sincope cardiaca sono oggi curabili con farmaci o con protesi.

Traumi fisici

La sincope può causare trauma al paziente o ad altri, come ad esempio può accadere quando un paziente sta guidando. Morbilità maggiori, quali fratture e traumi da incidenti stradali, sono riportate nel 6% dei pazienti e traumi minori, come ferite e contusioni, nel 29%. Non vi sono dati sul rischio di traumi verso terzi. La recidiva di sincope è associata a fratture e traumi minori nel 12% dei pazienti.³⁷

Qualità di vita

Uno studio, che ha valutato l'impatto della sincope sulla qualità di vita in 62 pazienti per mezzo del *Sickness Impact Profile*, ha dimostrato una compromissione funzionale simile a quella di alcune malattie croniche quali artrite reumatoide, lombalgia e disturbi psichiatrici.⁴² Un altro studio su 136 pazienti con sincope inspiegata ha dimostrato una compromissione in tutte le 5 dimensioni studiate, misurate mediante lo strumento EQ-5D e cioè Motilità, Attività comuni, Autosufficienza, Dolore, Ansia/depressione. Inoltre, vi è stata una correlazione significativa negativa fra la frequenza delle sincopi e la percezione globale di salute.⁴⁰

Impatto economico

I pazienti con sincope sono ricoverati spesso ed eseguono esami costosi e ripetuti, molti dei quali non sono utili per porre una diagnosi definitiva. Uno studio del 1982 ha dimostrato che i pazienti spesso sono stati sottoposti ad esami multipli nonostante i quali la causa di sincope è stata definita solo in 13 pazienti su 121.⁴³ Con l'introduzione di nuovi test diagnostici (cioè il tilt test, l'ampio impiego dello studio elettrofisiologico e del monitoraggio ECG) è probabile che i pazienti eseguano un numero ancora più elevato di test a costi considerevoli. In uno studio recente, basato su dati amministrativi tratti da Medicare, si è stimato che nel 1993 negli USA vi sono state 193.164 dimissioni ospedaliere per sincope.⁴⁴ Il costo per dimissione è stato calcolato in \$ 4132, aumentato a \$ 5281 per i pazienti riospedalizzati a causa di recidiva sincopale. Queste cifre sottostimano il vero costo totale della sincope, perché molti pazienti con sincope non sono ricoverati per eseguire gli accertamenti diagnostici o la terapia.

PARTE 2. DIAGNOSI

Strategia di valutazione

La Figura 2 mostra la flow-chart di approccio diagnostico della sincope.

Valutazione iniziale

Il punto di partenza per la valutazione della sincope è rappresentato da un'attenta anamnesi e dall'esame obiettivo, comprendente la misurazione della pressione arteriosa in clinostatismo e in ortostatismo. Nella maggior parte dei pazienti giovani senza cardiopatia una diagnosi finale di sincope neuromediata può essere fatta senza ulteriori esami. A parte il caso suddetto, un ECG a 12 derivazioni deve solitamente far parte della valutazione generale dei pazienti. Questo approccio di base sarà definito come "Valutazione iniziale".

Durante la valutazione iniziale ci si devono porre tre domande cruciali:

- La perdita di conoscenza è dovuta a una sincope o no?
- Vi è presenza o assenza di cardiopatia?

- Vi sono nell'anamnesi importanti aspetti clinici che suggeriscono la diagnosi?

La diagnosi differenziale tra una sincope vera e altri eventi non sincopali associati con reale o apparente perdita di conoscenza è generalmente il primo obiettivo diagnostico e influenza la successiva strategia (si vedano la classificazione nella Parte 1 e la Tab. I.I). A parte l'importanza prognostica della presenza di cardiopatia (si veda Parte 1, "Stratificazione prognostica"), la sua assenza esclude una causa cardiaca di sincope con poche eccezioni. In uno studio recente,⁴⁵ la cardiopatia è risultata un predittore indipendente di causa cardiaca di sincope, con una sensibilità del 95% e una specificità del 45%; per contro, l'assenza di cardiopatia esclude una sincope cardiogena nel 97% dei pazienti. Infine, un'accurata anamnesi può essere diagnostica di per sé della causa di sincope o può suggerire la strategia di valutazione (si veda Parte 2, "Valutazione iniziale"). Deve essere sottolineato che la sincope può essere un sintomo di presentazione o di accompagnamento di alcune malattie come dissezione aortica, embolia polmonare, infarto miocardico acuto, ostruzioni al flusso sanguigno, ecc. In questi casi la priorità deve essere data allo specifico e immediato trattamento delle sottostanti condi-

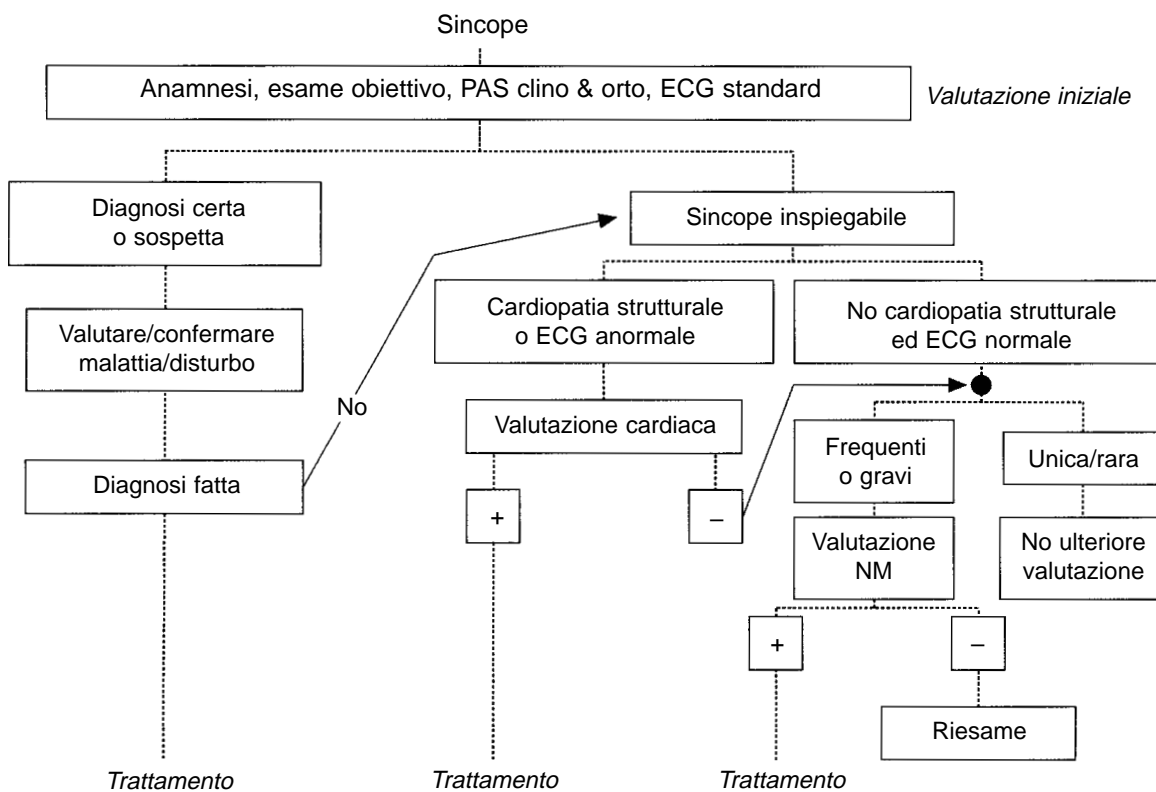


FIGURA 2 La flow-chart mostra l'iter diagnostico proposto dalla Task Force per la valutazione della sincope. PAS, pressione arteriosa sistolica; ECG, elettrocardiogramma; NM, neuromediata.

zioni. Tali problematiche non sono riportate in questa trattazione.

La valutazione iniziale può portare a una diagnosi certa o sospetta o a nessuna diagnosi (sincope inspiegata).

Diagnosi certa o sospetta

La valutazione iniziale può portare a una diagnosi certa o sospetta sulla base di sintomi, segni o dati elettrocardiografici. I criteri diagnostici sono elencati nella sezione intitolata "Valutazione iniziale". In tali circostanze può non essere necessaria alcuna ulteriore valutazione del quadro clinico e il trattamento, se previsto, può essere pianificato. Più frequentemente, la valutazione iniziale porta a sospettare la diagnosi, la quale necessita di essere confermata attraverso test appropriati (si veda "Valutazione iniziale"). Se la diagnosi è confermata mediante uno specifico test il trattamento può essere iniziato. D'altro canto, se la diagnosi non è confermata i pazienti vengono considerati affetti da sincope inspiegata e valutati come segue.

Sincope inspiegata

Il problema più importante in questi pazienti è la presenza di cardiopatia strutturale o di anomalie elettrocardiografiche. Questi reperti sono associati a un più elevato rischio di aritmie e a mortalità più elevata a 1 anno. In questi pazienti è raccomandata la valutazione cardiaca comprensiva di ecocardiogramma, test da sforzo e test per l'individuazione di aritmie come un prolungato monitoraggio elettrocardiografico o lo studio elettrofisiologico. Se la valutazione cardiaca non dimostra la presenza di aritmie come causa della sincope, la valutazione delle sindromi neuromediate è consigliabile nei pazienti con sincope gravi o ricorrenti.

Nei pazienti senza cardiopatia strutturale ed ECG normale è consigliata la valutazione per le sincope neuromediate. I test per le sincope neuromediate consistono nel tilt test e nel massaggio senocarotideo. La maggior parte dei pazienti di questa categoria con episodi singoli o rari probabilmente ha una sincope neuromediata. Siccome in questo gruppo di pazienti il trattamento generalmente non è raccomandato, è consigliato solo il follow-up clinico senza valutazione ulteriore. Considerazioni aggiuntive nei pazienti senza cardiopatia strutturale riguardano la bradiaritmia o i disturbi psichiatrici. Il monitoraggio continuo dell'ECG con registratore impiantabile è necessario nei pazienti con sincope ricorrenti inspiegate i cui sintomi sono suggestivi per sincope aritmica. Il test all'ATP può essere indicato alla fine degli accertamenti diagnostici. Una valutazione psichiatrica è consigliata nei pazienti con frequenti recidive sincopali che hanno disturbi somatici e in quelli nei quali la valutazione iniziale evidenzia situazioni di stress, ansietà e altri possibili disturbi psichiatrici.

Riesame

Una volta che la valutazione, come descritto, è stata completata e non è stata evidenziata alcuna causa di sincope, è necessario il riesame del percorso diagnostico dal momento che rilievi minimi e nuove informazioni anamnestiche possono cambiare l'intera diagnosi differenziale. Il riesame può consistere nell'ottenere dettagli sull'anamnesi e nel riesaminare i pazienti così come nel riconsiderare l'intero iter diagnostico. Se si evidenziano indizi inesplorati di una possibile malattia cardiaca o neurologica è consigliata un'ulteriore valutazione cardiaca o neurologica. In tali circostanze può essere necessaria la consulenza di specialisti del settore.

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

- *Gli esami basali di laboratorio sono indicati solamente se si sospetta che la sincope sia dovuta a una perdita del volume circolante o nei quadri clinici simil-sincopali quando si sospetta una causa metabolica.*
- *Nei pazienti con sospetta malattia cardiaca, l'ecocardiogramma, il monitoraggio elettrocardiografico prolungato e, se non diagnostico, lo studio elettrofisiologico sono consigliati come primi passi della valutazione.*
- *Nei pazienti con palpitazioni associate a sincope, il monitoraggio elettrocardiografico e l'ecocardiogramma sono indicati come primi passi della valutazione.*
- *Nei pazienti con dolore toracico suggestivo di ischemia insorto prima o dopo la perdita di conoscenza, il test da sforzo, l'ecocardiogramma e il monitoraggio elettrocardiografico sono indicati come primi passi della valutazione.*
- *Nei pazienti giovani senza il sospetto di malattia cardiaca o neurologica, il tilt test e nei più anziani il massaggio senocarotideo sono indicati come primi passi della valutazione.*
- *Nei pazienti con sincope occorsa durante i movimenti del collo, il massaggio senocarotideo è indicato all'inizio della valutazione.*
- *Nei pazienti con sincope durante o dopo sforzo, l'ecocardiogramma e il test da sforzo sono indicati come primi passi della valutazione.*
- *Nei pazienti con segni di disfunzione autonoma o di malattia neurologica dovrebbe essere fatta una diagnosi specifica.*

Valutazione iniziale

La seguente sezione fornisce specifiche indicazioni su come usare l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG per raggiungere una diagnosi certa o sospetta di sincope.

Anamnesi ed esame obiettivo

L'anamnesi da sola può essere diagnostica delle cause di sincope o può suggerire la strategia di valutazione. Gli

aspetti clinici di presentazione sono molto importanti, specialmente i fattori che possono predisporre alla sincope e le sue sequele. Sono stati fatti alcuni tentativi per validare il valore diagnostico dell'anamnesi in alcuni studi prospettici e controllati.^{3,25,39,45-46} Gli aspetti importanti dell'anamnesi sono elencati nella Tabella II.I. Nel percorso diagnostico dei pazienti con sincope esistono alcuni dati chiave. Quando parliamo di anamnesi, tutte le voci indicate nella Tabella II.I dovrebbero essere attentamente ricercate.

A parte i casi in cui è diagnostica di per sé, l'anamnesi può guidare la strategia successiva di valutazione. Per esempio, una causa cardiaca è più probabile quando la sincope è preceduta da palpitazioni oppure si verifica in posizione supina o durante sforzo. Al contrario un meccanismo neuromediato è probabile quando fattori predisponenti, eventi precipitanti e sintomi di accompagnamento sono presenti in pazienti che hanno ricorrenti episodi sincopali da diversi anni.

Rilievi obiettivi utili per la diagnosi di sincope comprendono segni cardiovascolari e neurologici e ipotensione ortostatica. Per esempio, la presenza di un soffio o di grave dispnea è indicativa di una cardiopatia strutturale e

di una causa cardiaca di sincope. La Tabella II.II indica come l'uso dell'anamnesi e dei reperti obiettivi suggerisca le varie eziologie.

Elettrocardiogramma di base

Un ECG iniziale è molto frequentemente normale nei pazienti con sincope. Quando anormale, l'ECG può evidenziare un'aritmia associata con un'elevata probabilità di sincope o un'anomalia che può predisporre alla comparsa di aritmia e sincope. Inoltre, ogni anomalia dell'ECG di base è un predittore indipendente di sincope cardiaca o di aumento della mortalità, suggerendo la necessità, in questi pazienti, di eseguire la valutazione cardiologica. Egualmente importante, un ECG normale è associato a un basso rischio di sincope cardiaca, con poche possibili eccezioni, per esempio in caso di sincope dovuta a una tachiaritmia atriale parossistica.

Le aritmie che sono considerate diagnostiche delle cause di sincope sono elencate di seguito. Più comunemente, l'ECG basale conduce a sospettare un'aritmia cardiaca che necessita di essere confermata mediante test appropriati (Tab. II.III).

TABELLA II.I Importanti aspetti anamnestici

Domande sulle circostanze immediatamente prima della sincope

- Posizione (supina, seduta o in piedi)
- Attività (riposo, cambiamento di postura, durante o dopo esercizio, durante o immediatamente dopo minzione, defecazione, tosse o deglutizione)
- Fattori predisponenti (ad es., luoghi caldi e affollati, prolungato ortostatismo, periodo postprandiale) ed eventi precipitanti (paura, dolore intenso, movimenti del collo)

Domande circa i prodromi della sincope

- Nausea, vomito, dolore addominale, sensazione di freddo, sudorazione, aura, dolore al collo o alle spalle, visione scura

Domande sulla sincope (ai testimoni)

- Modalità della caduta (caduta improvvisa o piegando le ginocchia), colore della pelle (pallore, cianosi, arrossamento), durata della perdita di conoscenza, modalità di respirazione (russante), movimenti (tonici, clonici, tonico-clonici o minime mioclonie, automatismi) e loro durata, esordio dei movimenti e la loro relazione con la caduta, morsicatura della lingua

Domande sulla fine della sincope

- Nausea, vomito, sudorazione, sensazione di freddo, confusione, dolori muscolari, colorito della cute, lesioni, dolore al petto, palpitazioni, incontinenza urinaria o fecale

Domande sui precedenti

- Storia familiare di morte improvvisa, malattia cardiaca aritmogena congenita o pregressi episodi sincopali
- Precedente malattia cardiaca
- Storia di malattia neurologica (parkinsonismo, epilessia, narcolessia)
- Disturbi metabolici (diabete, ecc.)
- Farmaci (antiipertensivi, antianginosi, antidepressivi, antiaritmici, diuretici e agenti che allungano il QT)
- (In caso di sincopi ricorrenti) Informazioni sulle recidive così come sul tempo trascorso dal primo episodio sincopale e sul numero degli attacchi

TABELLA II.II Aspetti clinici suggestivi di cause specifiche di reale o apparente perdita di conoscenza**Sintomi o segni**

- Dopo una visione, un suono o un odore improvviso e spiacevole
- Prolungato ortostatismo in luogo caldo o affollato
- Nausea e vomito associati alla sincope
- Entro un'ora dal pasto
- Dopo esercizio fisico
- Sincope associata a dolore al collo o alla faccia
- Con rotazione del capo o pressione sul seno carotideo (tumori, rasatura, colletti stretti)
- Entro pochi minuti dall'assunzione dell'ortostatismo
- Relazione temporale con l'inizio di terapie o modificazioni di dosaggio
- Durante sforzo o da supino
- Preceduta da palpitazioni
- Storia familiare di morte improvvisa
- Associata a vertigini, disartria, diplopia
- In seguito a movimenti delle braccia
- Differenza di valori di pressione arteriosa tra le due braccia
- Stato confusionale dopo l'attacco per più di 5 minuti
- Movimenti tonico-clonici, automatismi, morsicatura della lingua, cianosi, aura epilettica
- Frequenti attacchi con disturbi somatici, senza cardiopatia organica

Possibili cause

- Vasovagale
- Vasovagale o disautonomia
- Vasovagale
- Postprandiale (disautonomia)
- Vasovagale o disautonomia
- Nevralgia (del glosso-faringeo o del trigemino)
- Sincope senocarotidea spontanea
- Ipotensione ortostatica
- Indotta da farmaci
- Cardiogenica
- Tachiaritmia
- Sindrome del QT lungo, sindrome di Brugada, displasia del ventricolo destro, cardiomiopatia
- Attacco ischemico cerebrale transitorio (TIA)
- Furto della succlavia
- Furto della succlavia o dissezione aortica
- Epilessia
- Epilessia
- Malattie psichiatriche

Raccomandazioni**Diagnosi**

Classe I:

I risultati della valutazione iniziale (anamnesi, esame obiettivo, misurazione della pressione arteriosa in clino- ed ortostatismo e l'ECG) sono diagnostici delle cause di sincope nei seguenti casi:

- La sincope vasovagale è diagnosticata se eventi precipitanti come paura, intenso dolore, forte emozione, strumentazione o prolungato ortostatismo sono associati con i tipici sintomi prodromici.
- La sincope situazionale è diagnosticata se essa si verifica durante o immediatamente dopo la minzione, la defecazione, la tosse o la deglutizione.
- La sincope ortostatica è diagnosticata quando c'è la documentazione di ipotensione ortostatica associata a sincope o presincope. La misurazione della pressione ortostatica è raccomandata dopo 5 minuti di decubito supino. Le misurazioni vengono continuate dopo 1 o 3 minuti di ortostatismo e ulteriormente continuate se la pressione continua a scendere al terzo minuto. Se il paziente non tollera la stazione eretta per tale periodo allora verrà registrata la più bassa pressione sistolica durante l'ortostatismo. Un decremento della pressione arteriosa sistolica ≥ 20 mmHg o un decremento della stessa < 90 mmHg è definito ipotensione ortostatica indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.

- La sincope da ischemia miocardica è diagnosticata quando sono presenti sintomi associati alle alterazioni ECG di ischemia acuta con o senza infarto miocardico indipendentemente dal suo meccanismo.*
- La sincope aritmica è diagnosticata mediante l'ECG nei seguenti casi:
 - Bradicardia sinusale < 40 bpm o blocchi senoatriali ripetitivi o pause sinusali > 3 sec.
 - Blocco atrioventricolare di 2° grado Mobitz II o di 3° grado.
 - Blocco di branca destra e sinistra alternante.
 - Tachicardia parossistica sopraventricolare veloce o tachicardia ventricolare.
 - Malfunzionamento del pacemaker con asistolie.

Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è frequentemente usato come test di screening per individuare malattie cardiache nei pazienti con sincope. Sebbene numerosi case report pubblicati ab-

*Nota. Nel caso della sincope ischemica, il meccanismo può essere cardiaco (bassa portata o aritmia) o riflesso (riflesso di Bezold-Jarish), ma il trattamento è innanzi tutto quello dell'ischemia.

TABELLA II.III Anormalità ECG che suggeriscono una sincope aritmica

- Blocco bifascicolare (definito come blocco di branca sinistra o blocco di branca destra più emiblocco anteriore o posteriore sinistro)
- Altre anomalie della conduzione intraventricolare (durata del QRS $\geq 0,12$ sec)
- Blocco atrioventricolare di 2° grado Mobitz I
- Bradicardia sinusale asintomatica (<50 bpm) o blocco senoatriale
- Complessi QRS preecitati
- QT lungo
- Blocco di branca destra con ST sopraslivellato in V_1 - V_3 (sindrome di Brugada)
- Onde T negative nelle derivazioni precordiali, onde epsilon e potenziali tardivi ventricolari suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro
- Onda Q suggestiva di pregresso infarto miocardico

biano enfatizzato l'importante ruolo dell'ecocardiogramma nell'identificare la causa o il meccanismo della sincope, studi più ampi hanno dimostrato che il potere diagnostico dell'ecocardiogramma è basso in assenza di rilievi anamnestici, obiettivi o elettrocardiografici suggestivi di cardiopatia.⁴⁸⁻⁵⁰ Nei pazienti con sincope o presincope ed esame obiettivo normale, il più frequente reperto (dal 4,6% al 18,5% dei casi) è il prolasso della mitrale.⁴⁹ Questa associazione può essere una coincidenza, dal momento che si tratta di anomalia comune. Altre anormalità cardiache comprendono malattie valvolari (più frequentemente la stenosi aortica), cardiomiopatie, dissinergie regionali suggestive di infarto miocardico, malattie cardiache infiltrative come amiloidosi, tumori, aneurismi, trombosi atriale e altre anomalie.⁵¹⁻⁶⁴ Sebbene l'ecocardiogramma da solo non sia quasi mai diagnostico, questo test fornisce informazioni circa il tipo e la gravità della sottostante malattia cardiaca che possono essere usate per la stratificazione del rischio. Se si scopre una cardiopatia da moderata a grave, la valutazione è orientata verso le cause cardiache di sincope. D'altro canto, in presenza di una anormalità strutturale minima la probabilità di una causa cardiaca della sincope può essere non molto elevata e la valutazione può procedere come nei pazienti senza cardiopatia strutturale.

Esempi di cardiopatie nelle quali la sincope cardiaca è probabile sono:

- cardiomiopatie con episodi di scompenso cardiaco manifesto;
- disfunzione sistolica (frazione d'eiezione <40%);
- cardiomiopatia ischemica successiva a un infarto miocardico acuto;
- displasia del ventricolo destro;
- cardiomiopatia ipertrofica;
- malattie cardiache congenite;
- tumori cardiaci;
- ostruzioni del tratto di efflusso;
- embolia polmonare;
- dissezione aortica.

Raccomandazioni**Indicazioni**

Classe I:

- *L'ecocardiogramma è raccomandato nei pazienti con sincope quando è sospettata una malattia cardiaca.*

Diagnosi

Classe I:

- *I reperti ecocardiografici possono essere utili per la stratificazione del rischio mediante la valutazione del substrato cardiaco.*
- *L'ecocardiogramma da solo consente la diagnosi nel caso di stenosi aortica grave e di mixoma atriale.*

Massaggio senocarotideo

Da tempo è stato osservato che la pressione nella sede di biforcazione dell'arteria carotide produce un riflesso con bradicardizzazione e una caduta della pressione arteriosa. In alcuni pazienti con sincope, specialmente in quelli di età >40 anni, può essere osservata una anormale risposta al massaggio. Una pausa ventricolare di 3 secondi o più e una caduta della pressione sistolica di 50 mmHg o più sono considerate anormali e definiscono l'ipersensibilità senocarotidea.^{65,66}

L'arco riflesso senocarotideo è composto da un arco afferente che proviene dai meccanocettori dell'arteria carotide e termina nel tronco encefalico, principalmente nel nucleo vago e nel centro vasomotore. Il braccio efferente conduce, attraverso il nervo vago e i gangli parasimpatici, ai nodi del seno e atrioventricolari e, mediante il sistema nervoso simpatico, al cuore e ai vasi sanguigni. È ancora materia di dibattito se la sede della disfunzione risultante in una risposta da ipersensibilità al massaggio sia a livello dei nuclei del tronco encefalico o a livello dei barocettori carotidei.^{66,68}

Metodologia e risposta al massaggio senocarotideo

Il massaggio senocarotideo è un mezzo per scoprire una sindrome senocarotidea nei pazienti con sincope.

Protocollo. In molti studi il massaggio senocarotideo viene eseguito in posizione supina; in altri viene eseguito sia in posizione supina sia in ortostatismo (di solito sul lettino da tilt). Deve essere usato un monitoraggio elettrocardiografico continuo. È preferibile usare un monitoraggio continuo della pressione arteriosa (preferibilmente un sistema di misurazione non invasiva) poiché la risposta vasodepressiva è rapida e non può essere adeguatamente registrata con un sistema che non misuri in continuo la pressione arteriosa. Dopo le misurazioni basali, l'arteria carotide destra viene fermamente massaggiata per 5-10 secondi sul margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo a livello della cartilagine cricoide. Dopo 1 o 2 minuti un secondo massaggio viene eseguito dal lato opposto se il primo risulta negativo. Se viene evocata una risposta asistolica, per valutare il contributo della componente vasodepressiva (che può altrimenti rimanere nascosta) di solito il massaggio è ripetuto dopo somministrazione endovenosa di atropina (1 mg o 0,02 mg · kg⁻¹). La somministrazione di atropina è preferita al pacing temporaneo bicamerale poiché è semplice, non invasiva e facilmente riproducibile.⁶⁹ La risposta al massaggio senocarotideo è generalmente classificata come cardioinibitoria (asistolia), vasodepressiva (caduta della pressione arteriosa sistolica) o mista. La risposta mista è diagnosticata in caso di associazione di un'asistolia ≥3 secondi e una riduzione della pressione arteriosa ≥50 mmHg rispetto al valore basale alla ripresa del ritmo.

Esistono due metodi di massaggio senocarotideo largamente usati. Nel primo metodo, il massaggio viene eseguito solamente in posizione supina e la pressione viene esercitata per non più di 5 secondi. Una risposta positiva è definita come una pausa asistolica ≥3 secondi e/o una caduta della pressione arteriosa ≥50 mmHg. Dati raccolti da quattro studi eseguiti in pazienti anziani con sincope mostrano una frequenza di risposta positiva del 35% (235 dei 663 pazienti).⁷⁰⁻⁷³ Tuttavia, risposte anormali sono frequentemente osservate anche in soggetti senza sincope. Per esempio, una risposta anormale è stata osservata nel 17-20% dei pazienti affetti da vari tipi di malattie cardiovascolari,^{31,74} e nel 38% dei pazienti con gravi stenosi carotidee.⁷⁵ Inoltre, in circa un terzo dei casi la diagnosi può non essere fatta se il massaggio viene eseguito solo in posizione supina.^{76,77}

Per il secondo metodo è richiesta la riproduzione dei sintomi durante il massaggio carotideo.⁷⁸ L'induzione dei sintomi richiede un più lungo periodo di massaggio (10 sec) e il massaggio viene eseguito in posizione supina e in ortostatismo.^{79,80} Una risposta positiva è stata osservata nel 49% dei 100 pazienti con sincope di origine incerta⁸¹ e nel 60% dei pazienti anziani con sincope e bradicardia sinusale,⁸² ma solo nel 4% di un totale 101 pazienti di controllo senza sincope provenienti da tre studi.⁸⁰⁻⁸² In uno studio di confronto intra-paziente,⁸⁰ il "metodo dei sintomi" sembra avere, rispetto al primo metodo, una percentuale più elevata di positività (49% vs 41%) nei pazienti

con sincope e una percentuale più bassa (5% vs 15%) nei pazienti senza sincope.

Qualunque sia il metodo usato, crescente importanza è attribuita all'esecuzione del massaggio in ortostatismo, di solito usando il tavolo da tilt.^{76,77,83} Oltre che una più elevata percentuale di positività rispetto al massaggio eseguito in posizione supina, l'importanza del massaggio in ortostatismo è dovuta a una migliore possibilità di valutare l'entità della componente vasodepressiva. Sottostimata nel passato, la componente vasodepressiva del riflesso è presente in molti pazienti con risposta asistolica.⁸³ Una corretta determinazione della componente vasodepressiva del riflesso è di importanza pratica per la scelta della terapia. La terapia con pacemaker, infatti, si è dimostrata meno efficace nelle forme miste con una importante componente vasodepressiva rispetto alle forme prevalentemente cardioinibitorie.^{69,79}

Riproducibilità. Una concordanza tra risposte normali e anomale durante un secondo massaggio senocarotideo è stata descritta nel 93% dei casi.⁷⁴ In un altro studio,⁷⁹ una pausa >3 secondi è stata ripetutamente riprodotta in tutti i pazienti che venivano indirizzati all'impianto di pacemaker per una grave sindrome senocarotidea.

Complicazioni. Le principali complicazioni del massaggio senocarotideo sono neurologiche.⁸⁴ In uno studio,⁸⁴ sono state descritte 7 complicazioni neurologiche tra 1600 pazienti (5000 massaggi) con un'incidenza dello 0,45%. In un altro studio,⁸⁵ sono state descritte 11 complicazioni neurologiche in 4000 pazienti (16.000 massaggi) con un'incidenza dello 0,28%. Queste percentuali di complicazioni si riferiscono al massaggio del seno carotideo di 5 secondi eseguito in clinico e ortostatismo. Sebbene queste complicazioni siano rare, il massaggio senocarotideo dovrebbe essere evitato nei pazienti con precedente attacco ischemico transitorio o ictus negli ultimi 3 mesi (ad eccezione di quando la flussimetria Doppler esclude stenosi significative) o nei pazienti con soffi carotidei.⁸⁴ Raramente, il massaggio senocarotideo può indurre una fibrillazione atriale autolimitantesi di scarso significato clinico.^{65,70} Poiché l'asistolia provocata dal massaggio termina da sé immediatamente dopo la fine del massaggio, di solito non sono necessarie manovre rianimatorie.

Personale. Poiché esistono dei rischi potenziali, il test dovrebbe essere eseguito da medici che siano consapevoli del possibile verificarsi di complicanze, specialmente neurologiche.

Relazione tra massaggio senocarotideo e sincope spontanea

La relazione tra ipersensibilità senocarotidea e sincope spontanea altrimenti inspiegata è stata dimostrata median-

te studi comparativi pre- e post-terapia, due trial controllati e uno studio prospettico osservazionale (livello B). Comparazioni pre-post sono state fatte analizzando la frequenza di recidive di sincope in pazienti trattati con pacemaker in diversi studi non randomizzati.^{86,87} Questi studi dimostrano meno recidive nel follow-up. Uno studio comparativo non randomizzato di pazienti che ricevevano un pacemaker e di pazienti non trattati dimostrava che la frequenza di recidive sincopali era più bassa nei pazienti stimolati rispetto ai non stimolati.⁹⁰ Brignole et al.⁷⁹ hanno eseguito uno studio randomizzato in 60 pazienti; 32 pazienti sono stati assegnati al braccio pacemaker e 28 al gruppo senza terapia. Dopo un follow-up medio di 36 ± 10 mesi, la recidiva sincopale si è verificata nel 9% del gruppo pacemaker verso 57% nei pazienti non trattati ($p < 0,0002$). Infine, nei pazienti impiantati con pacemaker predisposto a registrare gli episodi asistolici, sono state registrate pause lunghe (≥ 6 sec) nel 53% dei pazienti durante 2 anni di follow-up, suggerendo che una risposta positiva al massaggio carotideo predice il verificarsi di episodi asistolici spontanei.⁹¹

Raccomandazioni

Indicazioni e metodologia

Classe I:

- *Il massaggio senocarotideo è raccomandato nei pazienti di età superiore ai 40 anni con sincope di eziologia incerta dopo la valutazione iniziale. In caso di rischio di ictus dovuto a malattia dell'arteria carotide il massaggio dovrebbe essere evitato.*
- *Il monitoraggio elettrocardiografico e la misurazione in continuo della pressione arteriosa sono obbligatori durante il massaggio senocarotideo. La durata del massaggio è raccomandata da un minimo di 5 a un massimo di 10 secondi. Il massaggio carotideo dovrebbe essere eseguito con il paziente in posizione supina e in ortostatismo.*

Diagnosi

Classe I:

- *La procedura è considerata positiva se i sintomi sono riprodotti durante o immediatamente dopo il massaggio in presenza di asistolia più lunga di 3 secondi e/o caduta della pressione arteriosa sistolica di 50 mmHg o più. Una risposta positiva è diagnostica della causa di sincope in assenza di altre diagnosi concorrenti.*

Tilt test

Presupposti fisiopatologici

Nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo si verifica, per effetto della gravità, uno spostamento considerevole di sangue dal torace al sistema venoso situato sotto il diaframma. Si ritiene che questo spostamento coinvolga

da mezzo a un litro di sangue toracico e che la maggior parte di tale volume ematico si sposti entro i primi 10 secondi. Inoltre, dopo protratto ortostatismo, l'elevata pressione capillare transmurale nelle parti inferiori del corpo determina il passaggio di liquido privo di proteine negli spazi interstiziali. Si pensa che nel soggetto normale questo causi una diminuzione del 15-20% (700 ml) del volume plasmatico in 10 minuti. Come conseguenza, si riduce il ritorno di sangue venoso al cuore, così come diminuiscono la pressione di riempimento cardiaco e la gettata sistolica. Nonostante una diminuita portata cardiaca, una caduta nella pressione arteriosa media viene evitata grazie alla vasocostrizione compensatoria dei vasi di resistenza e capacità presenti nei letti vascolari splancnico, muscolocutaneo e renale. La vasocostrizione dei vasi sanguigni sistemici è il fattore chiave nel mantenimento della pressione arteriosa in ortostatismo. Incrementi pur considerevoli della frequenza cardiaca non sono sufficienti a mantenere costante la portata cardiaca: il cuore non può pompare sangue che non riceve.⁸ I meccanismi di compenso a breve termine allo stress ortostatico sono mediati esclusivamente dalle vie nervose del sistema nervoso autonomo. Durante stress ortostatico prolungato, meccanismi aggiuntivi sono mediati dalla componente umorale del sistema neuroendocrino.⁸ I principali recettori sensitivi coinvolti in questo arco riflesso sono i meccano-recettori arteriosi (barorecettori) localizzati nell'arco aortico e nei seni carotidei. I meccano-recettori localizzati nel cuore e nei polmoni (recettori cardiopolmonari) giocano probabilmente un ruolo di minore importanza. L'attivazione riflessa da parte del sistema simpatico efferente dei vasi sistemici può essere potenziata da meccanismi riflessi locali come il riflesso venoaerolare. La pompa muscolare scheletrica e quella respiratoria svolgono un importante ruolo aggiuntivo nel mantenimento della pressione arteriosa nella postura eretta mediante aumento del ritorno venoso. L'incremento statico nel tono muscolare scheletrico indotto dall'ortostatismo contrasta il sequestro di sangue nelle vene anche in assenza di movimenti del soggetto.⁸ Si ritiene che l'inadeguatezza di questi meccanismi di compenso giochi un ruolo importante in un gran numero di pazienti affetti da sincope. Questo rappresenta la base per l'utilizzo del tilt test nella valutazione dei pazienti con sincope. Esistono molti dati in letteratura sui meccanismi coinvolti nella sincope vasovagale tilt-indotta. Rimangono ancora molti aspetti da chiarire sulle molteplici cause potenziali e sul sottostante meccanismo fisiopatologico. Il presente documento non ha considerato tra gli scopi principali un'estesa revisione della fisiopatologia. In letteratura esistono eccellenti revisioni.⁹²⁻⁹⁵

Protocolli di tilt test

Nel 1986 Kenny et al.⁹⁶ hanno osservato una risposta anormale al tilt test in 10 pazienti su 15 affetti da sincope di

origine inspiegata. Questa risposta era caratterizzata da ipotensione e/o bradicardia. Essi hanno effettuato il test anche in 10 soggetti sani senza precedente sincope, e una risposta anormale è stata provocata in 1 solo. In questo studio, gli autori hanno impiegato un'inclinazione del tavolo di 60° per una durata di 60 minuti. Da allora, il tilt test è stato ampiamente usato da molti autori che hanno proposto differenti protocolli per scopi diagnostici, di ricerca e terapeutici. I protocolli di tilt test sono stati modificati per quel che riguarda l'inclinazione, la durata e il potenziamento farmacologico. Nel 1991 Fitzpatrick et al.⁹⁷ hanno dimostrato che l'uso di un sellino di bicicletta con le gambe libere dava risultati meno specifici rispetto a un supporto per i piedi. Essi hanno anche dimostrato che il tilt con un'angolazione <60° dava un minor numero di risposte positive. Analizzando il tempo necessario per le risposte positive, essi hanno riportato un tempo medio di 24 ± 10 minuti e hanno proposto un tilt passivo di 45 minuti come durata adeguata perché questo includeva la durata media necessaria per la sincope più 2 deviazioni standard. Questo metodo è noto come protocollo Westminster. Essi hanno descritto una percentuale di risposte positive del 75% nei pazienti con sincope di incerta origine e una specificità del 93%.

Nel 1989 Almquist et al.⁹⁸ e Waxman et al.⁹⁹ hanno impiegato l'infusione di isoproterenolo durante tilt test. Nello studio di Almquist et al.,⁹⁸ dopo 10 minuti di tilt passivo senza farmaci, i pazienti venivano messi in posizione supina e iniziavano l'infusione di isoproterenolo alla dose iniziale di 1 µg/min. Quando i pazienti presentavano un incremento stabile della frequenza cardiaca venivano sottoposti di nuovo a tilt test. Questo procedimento veniva ripetuto a dosaggi incrementali fino a 5 µg/min. Con questo protocollo 9 pazienti con sincope di origine inspiegata e studio elettrofisiologico negativo su 11 hanno sviluppato ipotensione e/o bradicardia, mentre queste risposte venivano evocate solo in 2 soggetti controllo su 18. Nel 1992, Kapoor et al.,¹⁰⁰ usando un test all'isoproterenolo a 80°, in cui l'isoproterenolo era somministrato in dosi progressive da 1 a 5 µg/min, senza far tornare il paziente in posizione supina prima di ogni incremento di dose, hanno riportato una bassa specificità (tra il 45 e il 65%). Nel 1995, Morillo et al.¹⁰¹ e Natale et al.¹⁰² hanno proposto un tilt test con isoproterenolo a bassa dose e abbreviato in cui, dopo 15-20 minuti di tilt test basale a 60-70°, dosi incrementali di isoproterenolo infuse con lo scopo di incrementare la frequenza cardiaca media del 20-25% (di solito ≤3 µg · min⁻¹), venivano somministrate, in uno studio, senza far tornare il paziente in posizione supina, mentre in un altro studio, il paziente veniva riportato in posizione supina. Con questo protocollo, la percentuale di risposte positive era del 61% con una specificità del 92-93%.

Nel 1994, Raviele et al.¹⁰³ hanno proposto l'uso dell'infusione venosa di nitroglicerina. Con il loro protocollo, 21 pazienti su 40 (53%) con sincope di origine inspiegata han-

no avuto risposte positive con una specificità del 92%. Dieci pazienti su 40 (25%) hanno avuto ipotensione progressiva senza bradicardia. Questa risposta è stata classificata come risposta esagerata in rapporto a un effetto ipotensivo eccessivo del farmaco. Più recentemente Raviele et al.¹⁰⁴ hanno usato la nitroglicerina sublinguale al posto dell'infusione venosa. Dopo 45 minuti di tilt basale, venivano somministrati 0,3 mg di nitroglicerina sublinguale. Con questo protocollo, la percentuale globale delle risposte positive nei pazienti con sincope di origine inspiegata era del 51% (25% col tilt basale e 26% dopo nitroglicerina) con una specificità del 94%. Una risposta esagerata era osservata nel 14% dei pazienti e nel 15% dei controlli. Il vantaggio principale della nitroglicerina sublinguale è che non è necessaria l'incannulazione venosa. Oraini et al.¹⁰⁵ e Raviele et al.¹⁰⁶ hanno confrontato il test all'isoproterenolo con il test alla nitroglicerina, ottenendo simili percentuali di risposte positive e di specificità, ma con minori effetti collaterali con la nitroglicerina. La durata ottimale della fase basale che precede la somministrazione di nitroglicerina non è stata ben stabilita. Bartoletti et al.¹⁰⁷ hanno confrontato l'effetto di una fase basale di 45 minuti rispetto a 5 minuti sulla percentuale di positività globale del test alla nitroglicerina. Il test con fase passiva breve era associato a una significativa riduzione nella percentuale di risposte positive e gli autori hanno concluso che una fase basale anche minima è necessaria. Recentemente, molti autori hanno usato un protocollo abbreviato mediante somministrazione di 400 µg di nitroglicerina spray per via sublinguale dopo una fase basale di 20 minuti. Da un pool di dati derivanti da tre studi,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ in cui è stato usato questo protocollo, su un totale di 304 pazienti risulta una percentuale di risposta positiva del 69%, simile alla percentuale di positività del 62% osservata in 163 pazienti in altri tre studi^{107,110,111} in cui la durata della fase passiva era di 45 minuti e la nitroglicerina veniva somministrata alla dose di 400 µg mediante spray. Con questo protocollo, la specificità rimaneva elevata (94% in 97 controlli).¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Così una fase passiva di 20 minuti prima della somministrazione di nitroglicerina sembra un'alternativa alla più prolungata fase passiva di 45 minuti. Questo metodo è noto come Protocollo Italiano.

Altri farmaci usati sono l'isosorbide dinitrato,¹¹²⁻¹¹³ l'edrofonio,¹¹⁴⁻¹¹⁵ la clomipramina¹¹⁶ e l'adenosina; quest'ultima è discussa in un'altra sezione.

Indipendentemente dal protocollo, possono essere suggerite alcune regole generali, molte delle quali sono state pubblicate nel 1996 come documento ufficiale da un'apposita commissione.¹¹⁷ La sala dove viene eseguito il test deve essere priva di rumori e con luce soffusa. I pazienti devono essere digiuni da almeno due ore prima del test. I pazienti devono rimanere in posizione supina 20-45 minuti prima del tilt. Questo intervallo di tempo era proposto per diminuire la probabilità di una reazione vasovagale in risposta all'incannulazione venosa.^{118,119} Con i proto-

colli che non usano l'incannulazione venosa, il tempo in posizione supina prima del tilt può essere ridotto a 5 minuti. Occorre il monitoraggio pressorio arterioso non invasivo battito-battito.¹²⁰ Misure invasive della pressione arteriosa possono alterare la specificità del test, specialmente negli anziani¹¹⁸ e nei bambini.¹¹⁹ Sebbene la misura intermittente della pressione con lo sfigmomanometro sia meno auspicabile, nella pratica clinica questo è un metodo accettato, soprattutto nei bambini. Il tavolo del tilt deve essere in grado di far assumere la posizione ortostatica rapidamente e di far riprendere la posizione supina altrettanto velocemente (in meno di 10 secondi) quando il test è finito, per evitare le conseguenze di una prolungata perdita di coscienza. Solo i tavoli con supporto per i piedi sono appropriati per una valutazione della sincope. Un infermiere esperto o un tecnico devono assistere a tutta la procedura. La necessità della presenza del medico durante tutto il test è meno importante per il basso rischio dell'esame. Pertanto, è sufficiente che un medico sia in prossimità della sala, immediatamente disponibile al bisogno.

Protocolli di tilt test raccomandati

Classe I:

- *Fase supina precedente il tilt di almeno 5 minuti quando non si effettua incannulazione venosa, di almeno 20 minuti se viene incannulata una vena.*
- *Angolo di tilt di 60-70°.*
- *Fase passiva da un minimo di 20 minuti a un massimo di 45 minuti.*
- *Uso di isoproterenolo/isoprenalina o di nitroglicerina sublinguale per il potenziamento farmacologico se la fase passiva è stata negativa. Durata della fase di potenziamento di 15-20 minuti.*
- *Per l'isoproterenolo, dose incrementale d'infusione da 1 a 3 µg/min per incrementare la frequenza cardiaca media del 20-25%, senza far tornare il paziente in posizione supina.*

- *Per la nitroglicerina, una dose fissa di 400 µg per via sublinguale mediante spray somministrata in posizione ortostatica.*
- *La fine del test si identifica con l'induzione della sincope o con il completamento della durata programmata, incluso il potenziamento farmacologico. Il test è considerato positivo se si verifica sincope.*

Classe II:

Esiste divergenza di opinioni in caso d'induzione di sincope.

Risposte al tilt test

Nel 1992, Sutton et al.,¹²¹ analizzando i quadri delle risposte emodinamiche al tilt test, hanno proposto una classificazione delle risposte positive, che è stata recentemente modificata.¹²² Questa classificazione è mostrata nella Tabella II.IV.

Poiché la decisione d'interrompere il tilt influenza il tipo di risposta,¹²³ per una corretta classificazione delle risposte il tilt deve essere interrotto alla comparsa precisa della perdita di coscienza con simultanea perdita del tono posturale.¹²² L'interruzione prematura sottostima e l'interruzione tardiva sovrastima la risposta cardioinibitoria ed espone il paziente alle conseguenze di una prolungata perdita di coscienza. Tuttavia, a questo riguardo non esiste un accordo e molti considerano che una brusca caduta della pressione arteriosa accompagnata da sintomi sia sufficiente per interrompere il test.

Alcuni autori^{103,104,122,124} hanno analizzato il comportamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante il periodo di ortostatismo che precede l'inizio della reazione vasovagale e hanno riconosciuto differenti modalità. In breve, due di queste sono le più frequenti. L'aspetto tipico è caratterizzato da una fase iniziale di adattamento rapido e pienamente compensatorio alla posizione ortostatica, che risulta nella stabilizzazione della pressio-

TABELLA II.IV Classificazione delle risposte positive al tilt test

- **Tipo 1, mista.** La frequenza cardiaca scende al momento della sincope, ma la frequenza ventricolare non scende sotto i 40 bpm oppure scende a meno di 40 bpm per meno di 10 secondi con o senza asistolia di meno di 3 secondi. La pressione cala prima della diminuzione della frequenza cardiaca.
- **Tipo 2A, cardioinibitoria senza asistolia.** La frequenza cardiaca diminuisce fino a una frequenza ventricolare inferiore a 40 bpm per più di 10 secondi, ma non si verifica asistolia maggiore di 3 secondi. La pressione cala prima della diminuzione della frequenza cardiaca.
- **Tipo 2B, cardioinibitoria con asistolia.** Si verifica asistolia maggiore di 3 secondi. Il calo pressorio coincide con la diminuzione della frequenza cardiaca o la precede.
- **Tipo 3, vasodepressiva.** Al momento della sincope, la frequenza cardiaca non scende più del 10% rispetto al valore massimo raggiunto.
- **Eccezione 1, incompetenza cronotropa.** La frequenza cardiaca non aumenta durante il tilt test (cioè, aumento minore del 10% rispetto alla frequenza prima del tilt).
- **Eccezione 2, eccessivo aumento della frequenza cardiaca.** Un eccessivo aumento della frequenza cardiaca (cioè, più di 130 bpm) si verifica sia all'inizio dell'ortostatismo sia durante il suo mantenimento prima della sincope.

ne e della frequenza cardiaca (che suggerisce la normalità del riflesso barocettivo) fino al momento di un improvviso inizio della reazione vasovagale. Questi pazienti sono prevalentemente giovani e sani; essi hanno una lunga storia di diversi episodi sincopali; in molti casi i primi episodi sincopali si sono verificati durante l'adolescenza; un trauma secondario alla sincope è raro. Questo modello, chiamato anche "Classico", sembra rappresentare un sistema autonomo "ipersensibile" che risponde in maniera eccessiva a svariati stimoli. Al contrario, un modello diverso e frequente è caratterizzato dall'incapacità di ottenere un adattamento stabile alla posizione ortostatica e, di conseguenza, si verifica una caduta progressiva di pressione arteriosa e frequenza cardiaca fino alla comparsa dei sintomi. La causa dei sintomi in questo caso sembra un'incapacità ad adattarsi prontamente ad alcune influenze esterne (sistema autonomo "iposensibile"). Sono stati descritti alcuni sottotipi con lievi differenze. Questi pazienti in genere sono anziani e molti hanno malattie associate; la loro storia di sincope è più recente ed è caratterizzata da pochi episodi che cominciano tardi nella vita, a suggerire che essi siano dovuti alla comparsa di una qualche disfunzione sottostante. Questo modello ricorda quello che si incontra nei pazienti affetti da insufficienza del sistema autonomo e suggerisce l'esistenza di una sovrapposizione tra la tipica sincope vasovagale e più complessi disturbi del sistema nervoso autonomo. Il tilt test può essere utile per discriminare tra queste due sindromi.

Ruolo del tilt test nella scelta del trattamento per la sincope vasovagale

Per usare il tilt test in maniera efficace nella valutazione delle opzioni terapeutiche sono necessarie due condizioni: un'elevata riproducibilità del test e risposte al tilt che siano predittive del successivo decorso clinico. La riproducibilità del tilt è stata ampiamente studiata.¹²⁵⁻¹²⁹ La riproducibilità globale di una risposta negativa iniziale (85-94%) è più alta della riproducibilità di una risposta positiva iniziale (31-92%). Inoltre, dati derivanti da studi controllati hanno mostrato che il 50% circa dei pazienti con un tilt test positivo basale aveva una risposta negativa quando il test veniva ripetuto con trattamento o con placebo.¹³⁰⁻¹³² Inoltre, studi in acuto non erano predittivi del decorso a lungo termine della terapia con pacemaker.¹³³ Questi dati mostrano che l'uso del tilt test per valutare l'efficacia di differenti trattamenti ha importanti limitazioni (livello di evidenza A).

Complicanze

Il tilt test è una procedura sicura e la percentuale di complicanze è molto bassa. Sebbene siano state descritte pause asistoliche fino a 73 secondi,¹³⁴ la presenza di que-

sta prolungata asistolia durante una risposta positiva non può essere considerata una complicanza, poiché questo è uno degli scopi del test. Un rapido ritorno alla posizione supina appena si verifica la sincope è di solito tutto quello che occorre per prevenire o limitare le conseguenze di una prolungata perdita di coscienza; brevi manovre rianimatorie sono raramente necessarie. Alcuni case report hanno documentato aritmie ventricolari minacciose per la vita con l'isoproterenolo in presenza di cardiopatia ischemica¹³⁵ o di malattia del nodo del seno.¹³⁶ Nessuna complicanza è stata pubblicata con l'uso di nitroglicerina. Effetti collaterali minori sono comuni e includono palpitazioni con l'isoproterenolo e cefalea con la nitroglicerina. Può essere indotta fibrillazione atriale durante o dopo un tilt test positivo, che di solito regredisce spontaneamente.¹³⁷

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

Il tilt test è indicato per scopi diagnostici:

- In casi di episodi sincopali singoli inspiegati in situazioni ad alto rischio (ad es., comparsa o rischio potenziale di danno fisico o con implicazioni lavorative), oppure in caso di episodi ricorrenti in assenza di cardiopatia organica, oppure in presenza di cardiopatia organica, dopo che siano state escluse cause cardiache della sincope.
- Quando sarà utile clinicamente dimostrare la suscettibilità alla sincope neuromediata al paziente.

Classe II:

Il tilt test è indicato per scopi diagnostici:

- Quando la comprensione del meccanismo emodinamico della sincope può cambiare l'approccio terapeutico.
- Per differenziare la sincope con convulsioni dall'epilessia.
- Per valutare pazienti con cadute ricorrenti inspiegate.
- Per valutare la presincope ricorrente o la vertigine.

Classe III:

- Valutazione del trattamento.
- Un singolo episodio non traumatico occorso in situazione priva di rischio.
- Chiari aspetti clinici vasovagali che conducono a una diagnosi quando la dimostrazione di una suscettibilità neuromediata non modifica il trattamento.

Diagnosi

Classe I:

- In pazienti senza cardiopatia strutturale il tilt test può essere considerato diagnostico e non deve essere effettuato alcun altro test quando viene riprodotta la sincope spontanea.
- In pazienti con cardiopatia strutturale, devono essere escluse aritmie o altre cause cardiache prima di considerare che un tilt test positivo indichi una sincope neuromediata.

Classe II:

- Il significato clinico di risposte anormali diverse dall'induzione di sincope rimane poco chiaro.

Monitoraggio elettrocardiografico (non invasivo e invasivo)

Il monitoraggio ECG è una procedura impiegata per la diagnosi di bradi- e tachiaritmie intermittenti. Tuttavia, la tecnologia del monitoraggio ECG ha attualmente importanti limiti.

Indicazioni

È improbabile riuscire a porre una diagnosi con l'Holter convenzionale in pazienti con sincope molto rara, con recidive nell'arco di mesi o di anni, perché la probabilità di correlazione sintomo-ECG è molto bassa. Questa tecnica, che pure merita considerazione, ha importanti limiti logistici che possono prevenire un'efficace registrazione ECG durante la sincope. I pazienti con sincope spesso hanno aritmie significative, recidive rare, improvvisa perdita di coscienza, recupero veloce. In queste circostanze, in cui l'intervallo tra le recidive è compreso nell'arco di mesi o anni, si deve considerare il registratore ECG impiantabile.

Monitoraggio Holter nella sincope

Il monitoraggio Holter nella sincope è realizzato spesso con registratori, dotati di cassette di 24 ore, collegati al paziente tramite fili di connessione elettrica esterni e placchette ECG adesive. I vantaggi sono che il test è non invasivo, c'è acquisizione battito-battito, i costi sono bassi e l'affidabilità nel breve periodo è relativamente elevata. I limiti sono che i pazienti possono non tollerare gli elettrodi adesivi oppure gli elettrodi possono staccarsi durante il monitoraggio o durante un evento.

La recidiva di sintomi può non verificarsi durante il monitoraggio. La grande maggioranza dei pazienti ha un intervallo privo di sincope di settimane, mesi o anni ma non di giorni e per questo raramente può essere raggiunta una correlazione sintomo-ECG con l'Holter. In una revisione dei risultati di 8 studi di monitoraggio ambulatoriale per sincope,¹³⁸ solo il 4% dei pazienti (range 6-20%) aveva correlazione tra sintomi e aritmia. Il reale potere diagnostico del monitoraggio ECG convenzionale nella sincope può non superare l'1-2% in una popolazione non selezionata.¹³⁹⁻¹⁴¹ Nel 15% dei pazienti, i sintomi non erano associati all'aritmia. Pertanto, in questi pazienti, un disturbo del ritmo poteva essere potenzialmente escluso come causa della sincope.

Un'aritmia asintomatica rilevata all'Holter è spesso usata per porre diagnosi per inferenza, ma senza correlazione sintomo-ECG è possibile sovrastimare i rilievi ECG e instaurare terapie inappropriate, come l'impianto di un pacemaker in un paziente con sincope vasomotoria. In alternativa, è anche possibile che i sintomi siano minimizzati

dal medico se non vi è riscontro di aritmia durante il monitoraggio.

L'Holter, quindi, è economico, ma è costoso in termini di costo-per-diagnosi. Per ridurre i costi si potrebbe evitare l'analisi delle registrazioni asintomatiche ed effettuare solo quella delle registrazioni sintomatiche; questa strategia richiederebbe tuttavia un'ulteriore fornitura di registratori, con grande incremento dei costi. Il monitoraggio Holter nella sincope può essere più utile se i sintomi sono molto frequenti. Episodi quotidiani singoli o multipli di perdita di coscienza possono incrementare il potenziale di correlazione sintomo-ECG. Tuttavia, l'esperienza in questi pazienti suggerisce che molti hanno turbe psichiatriche. Indubbiamente, in questi pazienti, rilievi chiaramente negativi possono essere utili nel confermare la causa sottostante.

Monitoraggio esterno ECG in caso di evento

I registratori convenzionali di eventi sono dispositivi esterni dotati di elettrodi fissi attraverso cui un ECG può essere registrato mediante applicazione diretta alla parete toracica. Se il paziente è in grado di collaborare al momento dei sintomi, può essere effettuata una registrazione ad alta affidabilità. Le registrazioni ECG possono essere in tempo reale ("event monitoring") o retrospettive ("loop recorders") o entrambe. Alcuni registratori hanno connessioni con placchette cutanee a lungo termine, che rendono un buon contatto con la pelle meno cruciale per le registrazioni. I registratori di eventi in tempo reale hanno un valore limitato nella sincope perché il paziente dovrebbe essere in grado di applicare il dispositivo al torace e di attivarne la registrazione durante il periodo di mancanza di coscienza. In uno studio,¹⁴² i registratori di eventi in tempo reale hanno dimostrato di avere un potere diagnostico non molto elevato dato che il 25% dei pazienti arruolati aveva registrato sincope o presincope durante il periodo di monitoraggio di durata fino a un mese, ma confronti con il monitoraggio Holter non sono possibili perché lo studio impiegava pazienti altamente selezionati con recidiva relativamente alta di sincope. Tuttavia, poiché i pazienti di solito non collaborano per più di poche settimane con questo dispositivo, una correlazione sintomo-ECG non può essere ottenuta quando la percentuale di recidiva sincopale è meno frequente.

Monitoraggio con dispositivo impiantabile ("loop recorder")

Recentemente è divenuto disponibile un registratore impiantabile. Questo dispositivo viene posizionato sottocute in anestesia locale; ha una batteria che dura 18-24 mesi. Possono essere effettuate registrazioni ECG di alta affidabilità. Il dispositivo ha una memoria in grado di immagazzinare fino a 42 minuti di ECG continuo. È possibile l'attivazione del dispositivo anche dopo il recupero della coscienza. In una piccola serie di pazienti altamente sele-

zionati, una correlazione sintomo-ECG era ottenuta nell'88% dei pazienti entro una media di 5 mesi dall'impianto.¹⁴³ In una serie più ampia,¹⁴⁴ una correlazione sintomo-ECG era ottenuta nel 59% di 85 pazienti entro una media di 10 mesi dall'impianto. Una correlazione sincope-ECG era ottenuta nel 27% dei pazienti e una correlazione presincope-ECG nel 32%; la presincope era molto meno probabilmente associata a un'aritmia rispetto alla sincope e non dimostrava di essere un accurato surrogato per la sincope nello stabilire una diagnosi (livello di evidenza B).

I vantaggi del registratore impiantabile includono: registrazione ECG di alta affidabilità fino a 24 mesi; una memoria che consente l'attivazione dopo il recupero della coscienza; la rimozione di fattori logistici che prevengono una buona registrazione ECG durante i sintomi; un potere diagnostico elevato in termini di correlazione sintomo-ECG per l'alta probabilità di registrazione durante la recidiva di sintomi.

Gli svantaggi includono: la necessità di una minima procedura chirurgica; la mancanza di registrazione di ogni altro parametro fisiologico concomitante, come la pressione arteriosa; la necessità di attivazione da parte del paziente, sebbene questo sia possibile dopo il recupero della coscienza (oggi questa necessità può essere evitata adottando dispositivi automatici); l'elevato costo del dispositivo.

A questo proposito occorre considerare che, se una correlazione sintomo-ECG può essere ottenuta in un congruo numero di pazienti entro 12 mesi dall'impianto, allora l'analisi dei costi può dimostrare che il registratore impiantabile può avere un miglior rapporto costo-efficacia di una strategia convenzionale. Questo deve ancora essere confermato.¹⁴³⁻¹⁴⁵

In base all'esperienza iniziale in pazienti con sincope inspiegata, sembra che il registratore impiantabile possa diventare il riferimento standard quando si sospetti una causa aritmica della sincope, ma questa non sia sufficientemente dimostrata tanto da consentire un trattamento eziologico. Esistono diverse aree d'interesse: pazienti che hanno una diagnosi di sincope neuromediata quando la comprensione dell'esatto meccanismo della sincope spontanea può modificare l'approccio terapeutico; pazienti con blocco di branca in cui un blocco AV parossistico è probabile nonostante una valutazione elettrofisiologica completa sia negativa; pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra e tachiaritmie ventricolari non sostenute in cui una tachiaritmia ventricolare sia probabile nonostante uno studio elettrofisiologico completo negativo.

Monitoraggio ECG nella sincope – quando nell'iter diagnostico?

Il ruolo del monitoraggio ECG nella sincope non può essere definito in maniera isolata. I medici possono essere guidati dai risultati della storia clinica, dell'esame obiettivo e del tilt test. In alcune situazioni, in cui l'evidenza clinica

suggerisce fortemente una diagnosi di sincope riflessa, il monitoraggio ECG può essere ritenuto non necessario. Questo in particolare se i sintomi non sono frequenti. In questi casi, è improbabile che l'Holter abbia potere diagnostico e oggi viene suggerito l'impiego del registratore impiantabile. Tuttavia, la tecnologia futura potrà consentire la registrazione di molteplici segnali in aggiunta all'ECG e porrà enfasi sulle caratteristiche degli episodi spontanei correlati con il ritmo cardiaco, piuttosto che sulla sincope provocata. La conoscenza di quanto si verifica durante un episodio sincopale spontaneo è il "gold standard" per la valutazione della sincope. Per questo è probabile che i registratori impiantabili diverranno sempre più importanti nella sincope. Sebbene la documentazione di una bradiaritmia concomitante a un episodio sincopale sia considerata diagnostica, tuttavia in alcuni casi un'ulteriore valutazione può essere necessaria per discriminare tra un'anomalia cardiogena intrinseca e un meccanismo neurogeno; quest'ultimo sembra la causa più frequente di bradiaritmie parossistiche.¹⁴⁶

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

- Il monitoraggio Holter è indicato nei pazienti con cardiopatia strutturale e sintomi frequenti (o anche infrequenti) quando c'è un'elevata probabilità pre-test di identificare un'aritmia responsabile della sincope.
- Quando il meccanismo della sincope rimane non chiaro dopo valutazione completa, i registratori esterni o impiantabili sono raccomandati quando c'è un'elevata probabilità pre-test di identificare un'aritmia responsabile della sincope.

Diagnosi

Classe I:

- Il monitoraggio ECG è diagnostico quando si riscontra una correlazione tra la sincope e una anomalia elettrocardiografica (bradi- o tachiaritmia).
- Il monitoraggio ECG esclude una causa aritmica quando c'è una correlazione tra sincope e ritmo sinusale.
- In assenza di queste correlazioni è raccomandato un test aggiuntivo con la possibile eccezione di:
 - Pause ventricolari maggiori di 3 secondi quando il paziente è sveglio.
 - Periodi di blocco AV di secondo grado tipo Mobitz II o blocco atrioventricolare di 3° grado quando il paziente è sveglio.
 - Tachicardia parossistica ventricolare rapida.

Studio elettrofisiologico

Studio elettrofisiologico transesofageo

Il ruolo dello studio elettrofisiologico non invasivo transesofageo è limitato a una valutazione delle tachicardie so-

praventricolari veloci da rientro nodale o atrioventricolare in pazienti con normale ECG basale e storia di sincope associata a palpitazioni, nonché alla valutazione della disfunzione sinusale in pazienti con sincope di sospetta origine bradiaritmica. L'indagine può anche essere usata per la valutazione del rischio nei pazienti con preeccitazione, benché un normale periodo refrattario della via accessoria non possa escludere un'elevata risposta ventricolare durante fibrillazione atriale.^{105,106}

Studio elettrofisiologico intracavitario

L'efficienza diagnostica dello studio elettrofisiologico intracavitario è altamente dipendente dal grado di probabilità pre-test della presenza dell'anomalia ricercata, ma anche dal protocollo utilizzato e dai criteri adottati per la diagnosi di anomalie clinicamente significative.

Il rendimento diagnostico. Lo studio elettrofisiologico intracavitario impiega la registrazione e la stimolazione elettrica endocardica ed epicardica (nel seno coronarico) per rivelare anomalie che suggeriscano che la causa della sincope è una aritmia primaria. Tuttavia, solo pochi studi hanno utilizzato il monitoraggio Holter o gli apparecchi impiantabili per confermare i risultati dello studio elettrofisiologico. Il reale campo di applicazione diagnostica dello studio elettrofisiologico è pertanto noto solo parzialmente.

Quattro studi^{146,149-151} hanno confrontato i risultati dello studio elettrofisiologico con la documentazione di aritmia ottenuta durante un attacco sincopale sotto monitoraggio elettrocardiografico. Nel lavoro di Fujimura et al.,¹⁴⁹ l'utilità dello studio elettrofisiologico è stata messa in discussione poiché il suo esito aveva suggerito la corretta diagnosi solo nel 15% dei pazienti, che ebbero tutti sincope da bradicardia transitoria. Tuttavia, in questo studio non è stato impiegato alcun test provocativo farmacologico, sono stati scelti criteri molto restrittivi per la diagnosi di disfunzione sinusale (TRNS >3000 ms) e non è stata esclusa la possibile genesi riflessa della bradicardia responsabile della sincope. Infatti, dopo aver escluso la presenza di sincope neuro-mediata, Brignole et al.¹⁴⁶ hanno dimostrato che il rilievo di anomalie a livello della funzione sinusale o della conduzione dell'His-Purkinje (di base o con ajmalina) consentiva una diagnosi corretta nell'86% dei casi con sincope spontanea dovuta ad arresto sinusale o a blocco atrioventricolare parossistico, rispettivamente. Il risultato di quest'ultimo studio è stato rinforzato in altri successivi lavori in cui è stato effettuato monitoraggio elettrocardiografico prima dello studio elettrofisiologico oppure è stato impiantato un pacemaker con funzione Holter per la bradicardia dopo lo studio elettrofisiologico.^{152,153} È importante segnalare che in entrambi gli studi di Fujimura e Brignole aritmie ventricolari maggiori (tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare) non relate agli episodi spontanei sono

state indotte nel 24% e nel 20% dei casi rispettivamente; queste aritmie avrebbero potuto erroneamente essere considerate la causa delle sincope. In pazienti con sincope dovuta a tachiaritmie atriali o ventricolari, Lacroix et al.¹⁵⁰ hanno evidenziato che, malgrado lo studio elettrofisiologico riproducesse l'aritmia spontanea in 13 casi su 17, aritmie atriali o ventricolari non specifiche sono state indotte in 31 casi su 44. Infine, Moasez et al.¹⁵¹ hanno dimostrato che il riscontro di tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa al monitoraggio Holter è un forte fattore predittivo di inducibilità della stessa aritmia allo studio elettrofisiologico in pazienti con sincope, in accordo con molti altri lavori sulla tachicardia ventricolare monomorfa nei pazienti con cardiopatia ischemica (si veda oltre).

Fattori predittivi di risultato positivo. In un'analisi cumulativa di 8 studi comprendenti un totale di 625 pazienti con sincope sottoposti a studio elettrofisiologico, Linzer et al.¹⁵⁴ hanno valutato l'associazione fra presenza di cardiopatia organica e un risultato patologico dell'indagine. La tachicardia ventricolare è stata indotta nel 21% dei casi e indici anormali relativi a bradicardia sono stati riscontrati nel 34% dei pazienti con cardiopatia organica o con un ECG standard anormale. Le corrispondenti percentuali erano 1% e 10%, rispettivamente nei pazienti con un cuore apparentemente normale ($p < 0,001$ per ambedue le comparazioni). Pertanto, risultati positivi allo studio elettrofisiologico si osservano preminentemente nei pazienti con evidenza di patologia cardiaca (livello di evidenza B).

Sospetto di bradicardia. La probabilità pre-test di una bradiaritmia transitoria è relativamente elevata quando la sincope si verifica improvvisamente, senza sintomi premonitori, è indipendente dalla postura e dall'attività fisica, è di breve durata, senza o con minimi sintomi di accompagnamento, ed è seguita da un rapido recupero. Disfunzione del nodo del seno sintomatica è presente quando i sintomi e la bradicardia/pausa sinusale si verificano simultaneamente e vi è dimostrazione di ciò tramite monitoraggio ECG ("gold standard"). La disfunzione sinusale può essere dimostrata, con l'ECG di base, dal riscontro di anomalie del ciclo sinusale, con la prova da sforzo, dalla presenza di insufficienza cronotropa, con lo studio elettrofisiologico, dal riscontro di allungamento dei tempi di recupero del nodo del seno (TRNS) e del tempo di conduzione seno-atriale (TCSA). La valutazione della refrattarietà del nodo del seno non è ancora di dimostrata utilità clinica.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Il limite maggiore di tutti i metodi sopra menzionati risiede nella loro scarsa sensibilità, mentre la specificità è elevata. Non esiste un protocollo generalmente accettato per valutare la funzione sinusale. Il TCSA può non essere sempre valutabile nei pazienti con dimostrata disfunzione sinusale,¹⁵⁸ e viene usualmente preferita la valutazione di tempo di recupero. Un prolungato tempo di recupero sinusale

può dipendere da alterazioni sia dell'automatismo sia della conduzione senoatriale o da una combinazione di entrambi.¹⁵⁹ La sensibilità di valori di TRNS >1500-1720 ms e/o di TRNSc (corretto per la frequenza di base) >525 ms è circa 50-80%, mentre la specificità è >95%.¹⁵⁶ L'impiego di farmaci quali atropina e propranololo, associato alla determinazione del TRNS per valutare le componenti intrinseca ed estrinseca della disfunzione sinusale è ampiamente accettato,¹⁵⁶ ma il suo significato clinico è ancora oggetto di discussione. Secondo due studi^{152,160} il test farmacologico ha un ruolo nell'incrementare la sensibilità dello studio elettrofisiologico quando lo studio basale sia inconclusivo. Il blocco neurovegetativo completo del nodo del seno può essere ottenuto con la somministrazione endovenosa di propranololo (0,2 mg/kg di peso corporeo) e di atropina solfato (0,04 mg/kg di peso corporeo), secondo il lavoro fondamentale di Jose e Collison, identificando così la cosiddetta frequenza sinusale intrinseca.¹⁶¹ I valori normali per la frequenza sinusale intrinseca possono essere calcolati utilizzando un'equazione con regressione lineare, che rapporta i valori attesi di frequenza sinusale intrinseca all'età (FSIp); $FSIp = 118,1 - (0,57 \times \text{età})$.¹⁶¹ La sensibilità della FSIp è molto bassa nella diagnosi di disfunzione sinusale. Inizialmente gli stessi dosaggi sono stati utilizzati per distinguere fra disfunzione sinusale intrinseca ed estrinseca in associazione alla determinazione del tempo di recupero sinusale^{162,163} e più tardivamente sono stati ridotti al 75% da Tonkin et al.¹⁶⁴ Da un punto di vista diagnostico, sembra sufficiente utilizzare propranololo 0,1 mg/kg di peso e atropina solfato 0,02 mg/kg di peso corporeo, poiché dosi più elevate possono causare effetti avversi, almeno nei pazienti con più 60 anni.¹⁵²

Il valore prognostico di un tempo di recupero del nodo del seno prolungato è in larga parte sconosciuto. Uno studio osservazionale, tuttavia, ha mostrato una relazione fra la presenza di un tempo di recupero prolungato allo studio elettrofisiologico e l'effetto del pacing sui sintomi.¹⁶⁵ Recentemente Menozzi et al.¹⁶⁶ ne hanno valutato il valore prognostico in un piccolo studio prospettico, evidenziando che i pazienti con TRNSc >800 ms hanno un rischio 8 volte più elevato di avere sincope dei pazienti con TRNSc minore di questo valore. La Task Force ha discusso su quale sia il valore di riferimento del TRNS per un suo uso diagnostico nella sincope, ma non è arrivata a un accordo a causa della mancanza di dati prospettici che valutino il valore diagnostico di questo test. I seguenti valori di riferimento sono i più ampiamente usati: 1,6 o 2 secondi per TRNS^{159,167} o 525 ms¹⁶⁵ per TRNSc. In uno studio,¹⁶⁷ è stato evidenziato che un marcato prolungamento del TRNS (>3 secondi) aumenta la possibilità che la disfunzione sinusale possa essere responsabile di sintomi sincopali. È opinione della Task Force che in presenza di TRNS >2 sec o di TRNSc >1 sec, la disfunzione sinusale può essere considerata la causa della sincope.

Sincope nei pazienti con blocco di branca (rischio incombente di blocco atrioventricolare di alto grado). Il segno più allarmante dell'ECG in un paziente con sincope è probabilmente l'alternanza di blocco di branca destra e di blocco di branca sinistra, oppure l'alternanza di emiblocco anteriore e di emiblocco posteriore sinistro in presenza di blocco di branca destro completo che suggeriscono la presenza di malattia dei tre fascicoli e di blocco atrioventricolare di alto grado imminente o intermittente. Il concetto "trifascicolare", introdotto da Rosenbaum et al.,¹⁶⁸ è ancora il più utile dal punto di vista clinico, sebbene si tratti di una semplificazione.^{169,170} Anche i pazienti con blocco bifascicolare (blocco di branca destra più emiblocco anteriore sinistro o emiblocco posteriore sinistro, oppure blocco di branca sinistro) hanno un rischio più elevato di sviluppare un blocco AV di alto grado. Un problema significativo nella valutazione della sincope con blocco bifascicolare è la natura transitoria del blocco AV di alto grado e talora il lungo lasso di tempo necessario per documentarlo con ECG.¹⁷¹

Due fattori si sono dimostrati in grado di incrementare il rischio di blocco AV: una storia di sincope e un intervallo HV prolungato. La storia di sincope incrementa significativamente l'incidenza dello sviluppo di blocco AV dal 2%, nei pazienti senza sincope, al 17% nei pazienti con sincope.¹⁷² Il valore prognostico dell'intervallo HV è stato studiato prospetticamente da Scheinman et al.;¹⁷³ la progressione a blocco AV in 4 anni è stata del 4%, 2% e 12%, rispettivamente, nei pazienti con HV <55 ms (normale), fra 55 e 69 ms e ≥70 ms; nei pazienti con HV ≥100 ms la progressione è stata anche più elevata (24%). Questo lavoro pionieristico sul blocco di branca e la progressione a blocco AV di alto grado, pubblicato nel 1980, non ha impiegato test provocativi farmacologici né mezzi diagnostici per l'identificazione di bradicardie come i pacemaker. Queste cifre, pertanto, rappresentano presumibilmente una sottostima del fenomeno.

Al fine di incrementare la resa diagnostica della valutazione elettrofisiologica sono stati introdotti l'atrial pacing incrementale e la provocazione farmacologica. Lo sviluppo di un blocco intra- o sotto-hisiano con il pacing incrementale^{171,174-177} è altamente predittivo di blocco AV incombente, ma è raramente osservato e ha una bassa sensibilità. Per esempio, nello studio di Gronda et al.,¹⁷⁸ su 131 pazienti, un prolungamento di HV >10 ms è stato osservato nel 6% e un blocco AV di 2° grado nel 5% dei casi. Un blocco AV completo si è sviluppato nel 40% di questi pazienti durante un follow-up medio di 42 mesi. Nello studio di Dini et al.,¹⁷⁹ su 85 pazienti il pacing ha provocato blocco AV nel 7% dei casi con una progressione a blocco AV completo nel 30% entro 2 anni. Il test provocativo farmacologico acuto del sistema His-Purkinje è stato effettuato con diversi antiaritmici della classe IA: ajmalina al dosaggio di 1 mg/kg,¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ procainamide al dosaggio di 10 mg/kg¹⁸¹ e disopiramide al dosaggio di 2 mg/kg.¹⁵³ È importante segnalare che non dovrebbe essere solo ricercato il blocco AV di alto grado durante

ritmo spontaneo, ma anche il blocco infra e sotto-hisiano durante pacing atriale incrementale o dopo brevi sequenze di pacing ventricolare.¹⁵³ In 5 studi,^{171,178-181} che hanno valutato il valore diagnostico dei test provocativi farmacologici su un totale di 333 pazienti, un blocco AV di alto grado è stato indotto in 50 casi (15%). Durante il follow-up di durata di 24-63 mesi, il 68% (range 43-100) dei pazienti ha sviluppato blocco AV spontaneo. Pertanto, l'induzione di blocco AV durante il test è altamente predittiva di uno sviluppo successivo di blocco AV. Il valore prognostico di un HV prolungato con farmaci fino a oltre 120 ms, oppure >50% rispetto al valore di base, senza induzione di blocco AV, è stato studiato, ma sembra di utilità dubbia. In tre studi,^{171,178,179} la progressione a blocco AV è stata osservata nel 18%, nel 29% e nel 75% dei risultati positivi. Il blocco AV di alto grado non trattato ha una prognosi avversa. È importante, pertanto, raggiungere un'elevata sensibilità nelle procedure diagnostiche. Combinando le parti summenzionate del protocollo elettrofisiologico è stato possibile identificare la maggior parte dei pazienti che hanno poi sviluppato un blocco AV di alto grado; per esempio, il valore predittivo positivo è stato dell'87% nello studio di Gronda et al.¹⁷⁸ e dell'80% in quello di Bergfeldt et al.¹⁷¹ (livello di evidenza B). D'altra parte, nei pazienti con studio elettrofisiologico negativo, Link et al.¹⁸² hanno osservato sviluppo di blocco AV nel 18% (dopo 30 mesi) e Gaggioli et al.¹⁸³ nel 19% (a 62 mesi). Infine, l'elettrostimolazione definitiva è risultata in un'effettiva eliminazione delle recidive sincopali in quasi tutti i pazienti ed è stata significativamente migliore della terapia senza pacemaker, confermando pertanto indirettamente l'utilità dello studio elettrofisiologico.^{173,174,180}

Da rimarcare che nei pazienti con blocco di branca è stata osservata un'elevata incidenza di morti totali e di morti improvvise. Nei dati cumulativi di 9 studi, per un totale di 1761 pazienti, la mortalità totale è stata del 28% a 40 mesi e il 32% delle morti è stato di tipo improvviso.^{171-173,177,180,183-185} Tuttavia, né la sincope né un intervallo HV prolungato sono stati associati a un più elevato rischio di morte,^{172,184} e il pacemaker non ha ridotto questo rischio.¹⁷³ Si può supporre, pertanto, che il meccanismo della morte improvvisa sia un'aritmia ventricolare o una dissociazione elettromeccanica piuttosto che una bradiaritmia. Un'aritmia ventricolare sostenuta è frequentemente inducibile nei pazienti con blocco di branca usando la stimolazione ventricolare programmata, essendo stata osservata nel 32% del totale di 280 pazienti (dati cumulativi da 4 studi^{177,180,185,186}). In uno studio,¹⁸⁵ è stata indotta tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa esclusivamente nei pazienti con pregresso infarto miocardico. Ciò nonostante, l'inducibilità è stata della stessa entità nei pazienti con e senza storia di sincope e gli eventi clinici durante il follow-up non sono stati predetti dalla stimolazione ventricolare programmata.¹⁸⁵

In conclusione, nei pazienti con sincope e blocco bifascicolare lo studio elettrofisiologico è altamente sensibile nel-

l'identificare quelli con blocco AV di alto grado intermittente o incombente (livello B). Il blocco è probabilmente la causa di sincope nella maggior parte dei casi, ma non è la causa dell'elevata mortalità osservata in questi pazienti. Infatti, l'alta mortalità totale e improvvisa sembra principalmente correlata alla malattia strutturale cardiaca sottostante e alle aritmie ventricolari (livello di evidenza B). Sfortunatamente, la stimolazione ventricolare programmata non sembra in grado di identificare correttamente questi pazienti e la dimostrazione dell'inducibilità di un'aritmia ventricolare dovrebbe pertanto essere interpretata con precauzione.

Sospetto di tachicardia. La tachicardia sopraventricolare che si presenta come sincope senza palpazioni associate è probabilmente rara.¹⁸⁷ Sia lo studio elettrofisiologico intracavitario sia quello non invasivo possono essere impiegati per valutare gli effetti emodinamici di una tachicardia indotta, soprattutto se combinata con la somministrazione di isoprenalina o atropina.

La tachicardia ventricolare si può presentare come sincope con o senza palpazioni o altri sintomi di accompagnamento. I maggiori dubbi con la stimolazione ventricolare programmata, come parte di uno studio elettrofisiologico nell'induzione di aritmie ventricolari clinicamente significative, derivano dalla sua varia sensibilità e specificità nelle diverse situazioni cliniche¹⁸⁸ e dall'assenza di un protocollo standard.¹⁸⁹ In termini generali, la stimolazione ventricolare programmata è ritenuta un mezzo sensibile nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica (pregresso infarto miocardico) e suscettibilità per tachicardia ventricolare monomorfa spontanea. Applicando la prospettiva opposta, l'induzione di tachicardia ventricolare monomorfa è considerata un evento specifico che dovrebbe guidare la terapia. Per esempio, nello studio ESVEM¹⁹⁰ la sincope, associata a tachicardia ventricolare indotta durante studio elettrofisiologico, indicava un alto rischio di morte, simile a quello dei pazienti con tachicardia ventricolare spontanea documentata. La specificità dell'induzione di tachicardia ventricolare è stata messa in dubbio nei pazienti con sincope e blocco bifascicolare.¹⁸⁵ La tachicardia ventricolare polimorfa e la fibrillazione ventricolare, d'altra parte, sono state in passato considerate risultati non specifici, concetto che probabilmente necessita di essere modificato sulla base del contesto clinico. Un esempio ne è dato dai pazienti con sindrome di Brugada in cui l'induzione di tachicardia ventricolare polimorfa sembra essere un risultato molto significativo.^{191,192} Un'altra categoria di pazienti nella quale la stimolazione ventricolare programmata con induzione di fibrillazione ventricolare è di valore indeterminato è quella dei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco con coronaropatia significativa che sono sottoposti a chirurgia coronarica.^{193,194} La stimolazione ventricolare programmata mostra un basso valore predittivo nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non-ischemica,²⁹ e uno stu-

dio¹⁹⁵ in pazienti con sincope inspiegata trattati con defibrillatore automatico impiantabile (ICD) ha dimostrato un'elevata incidenza di tachiaritmie durante il follow-up malgrado uno studio elettrofisiologico iniziale negativo.

L'avvento dell'ICD con possibilità di documentare meglio gli eventi tachiaritmici ha offerto un mezzo sicuro e sensibile per il follow-up di differenti popolazioni ad alto rischio. Sette studi¹⁹⁵⁻²⁰¹ hanno valutato l'utilità dell'ICD in pazienti altamente selezionati con sincope. Link et al.¹⁹⁶ hanno presentato 50 casi che ebbero una percentuale di scarica appropriata dell'ICD del 22% a un anno, e del 50% a tre anni. Fra i 33 pazienti dello studio di Militianu et al.¹⁹⁷ una scarica appropriata si è verificata nel 36% dei casi in un periodo di 17 mesi. In questi due studi la popolazione era eterogenea e includeva pazienti con cardiomiopatia ischemica e non ischemica e l'induzione di fibrillazione ventricolare era considerata un risultato positivo. Tre studi hanno considerato pazienti con malattia coronarica.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Nello studio di Mittal et al.¹⁹⁸ sono stati valutati 67 pazienti consecutivi con cardiopatia ischemica, soprattutto con storia di pregresso infarto miocardico e funzione ventricolare sinistra depressa (frazione di eiezione media $37 \pm 13\%$), in cui una tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa era inducibile nel 43% dei casi. Durante un follow-up medio di più di un anno, il 41% dei pazienti inducibili ha ricevuto una scarica appropriata dell'ICD, e solo 1 ha avuto una recidiva di sincope non correlata ad aritmia ventricolare. Tuttavia, la mortalità totale nei pazienti con tachicardia ventricolare inducibile è stata significativamente più elevata rispetto ai pazienti non inducibili, e la sopravvivenza attuariale è risultata dell'84% e del 45% rispettivamente. Andrews et al.¹⁹⁹ hanno effettuato uno studio retrospettivo caso-controllo in cui 22 pazienti con sincope inspiegata e TV inducibile sono stati confrontati con un gruppo abbinato di 32 pazienti con documentazione di tachicardia ventricolare sincopale. Quasi tutti i pazienti avevano una coronaropatia con grave disfunzione sistolica (frazione di eiezione media del 30%). Dopo un anno si è verificata nei due gruppi un'incidenza simile di scariche dell'ICD (57% vs 50%), suggerendo che lo studio elettrofisiologico può identificare pazienti con grave coronaropatia a rischio di aritmie minacciose per la vita. Pires et al.,²⁰⁰ in 178 pazienti con sincopi inspiegate, tachicardia o fibrillazione ventricolare inducibile nella maggior parte, e cardiopatia ischemica, trattati con ICD, hanno osservato nel follow-up un'elevata prevalenza di tachiaritmie ventricolari (55% a due anni), un'elevata correlazione (85%) fra recidiva di sincope e tachicardia ventricolare e una bassa mortalità che era paragonabile a quella di pazienti simili affetti da tachicardia o fibrillazione ventricolare sostenute documentate. Due studi hanno valutato pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica.^{195,201} Knight et al.¹⁹⁵ hanno effettuato un piccolo studio retrospettivo caso-controllo in pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica e grave compromissione sistolica (frazione di eie-

zione media del 26%). Quattordici pazienti consecutivi con sincope inspiegata e studio elettrofisiologico negativo sono stati confrontati con un gruppo abbinato di 19 pazienti con un arresto cardiaco documentato dovuto ad aritmia ventricolare. Dopo 2 anni si è verificata la stessa incidenza di scariche dell'ICD nei due gruppi (50% vs 42%) e le recidive di sincope o presincope sono state principalmente dovute a fibrillazione ventricolare. I pazienti con cardiomiopatia più grave (frazione di eiezione = 20%) erano quelli con più alta probabilità di ricevere uno shock appropriato. Quindi, nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica molto grave, la stratificazione del rischio su base clinica sembra superiore a quella basata sui risultati di uno studio elettrofisiologico. Infine, il miglioramento della sopravvivenza ottenuto con l'ICD rispetto alla terapia convenzionale è stato osservato anche nello studio di Fonarow et al.²⁰¹ in pazienti con insufficienza cardiaca avanzata non ischemica in lista per trapianto (frazione di eiezione media 21%). La sopravvivenza attuariale a due anni è stata dell'85% nei 25 pazienti trattati con ICD e del 67% nei 122 pazienti senza ICD. Nessun paziente con ICD è andato incontro a morte improvvisa e uno shock appropriato si è verificato nel 40% dei casi.

In conclusione, lo studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare programmata è un mezzo diagnostico efficace nei pazienti con cardiopatia ischemica, funzione cardiaca marcatamente depressa e sincope inspiegata (livello di evidenza B). La sua utilità è più discutibile nei pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica (livello di evidenza B). I pazienti che vengono sottoposti all'impianto di un ICD hanno un'elevata incidenza di aritmie ventricolari spontanee che richiedono l'intervento dell'ICD e mostrano una soppressione delle recidive sincopali (livello di evidenza B). Tuttavia, questi risultati si riferiscono a una popolazione altamente selezionata e ad alto rischio, che può essere non rappresentativa dei pazienti incontrati nell'attività clinica.

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

- *Lo studio elettrofisiologico intracavitario è indicato quando la valutazione iniziale suggerisce una causa aritmica di sincope (in pazienti con ECG anormale e/o cardiopatia strutturale o con sincope associata a palpitazioni o con storia familiare di morte improvvisa).*

Classe II:

- *Ragioni diagnostiche: per valutare l'esatta natura di un'aritmia che sia già stata identificata come causa di sincope.*
- *Ragioni prognostiche: in pazienti con disturbi cardiaci, in cui l'induzione dell'aritmia abbia conseguenze sulla selezione della terapia; e in pazienti con occupazioni ad alto rischio, in cui dovrebbe essere compiuto ogni sforzo per escludere una causa cardiaca della sincope.*

TABELLA II.V Protocollo elettrofisiologico minimo suggerito per la diagnosi di sincope

- Misurazione di TRNS e TRNSc attraverso ripetute sequenze di pacing atriale per almeno 30-60 secondi, con almeno una frequenza di stimolazione bassa (10-20 battiti/min più alta della frequenza sinusale) e due più alte.*
- Valutazione del sistema His-Purkinje, che include misurazione di HV basale e della conduzione nell'His-Purkinje con test provocativo mediante atrial pacing incrementale. Se lo studio basale è negativo, si aggiunge test provocativo farmacologico con lenta infusione e.v. di ajmalina (1 mg/kg), procainamide (10 mg/kg) o disopiramide (2 mg/kg), salvo controindicazioni.
- Valutazione dell'inducibilità di aritmie ventricolari effettuata tramite stimolazione ventricolare programmata in due sedi del ventricolo destro (apice ed efflusso) a due cicli basali (100 o 120 bpm e 140 o 150 bpm) e fino a due extrastimoli.**
- Valutazione dell'inducibilità di aritmie sopraventricolari con qualsiasi protocollo di stimolazione.

*Quando viene sospettata una disfunzione sinusale, può essere utilizzato il blocco neurovegetativo con ripetizione delle misurazioni.

**Può essere aggiunto un terzo extrastimolo. Così facendo vi può essere un incremento della sensibilità, a prezzo di una riduzione della specificità. L'accoppiamento dell'extrastimolo ventricolare al di sotto di 200 ms riduce la specificità.

Classe III:

- *Lo studio elettrofisiologico in genere non deve essere eseguito nei pazienti con ECG normale, senza cardiopatia strutturale e senza palpitazioni.*

Diagnosi

Classe I:

- *I reperti elettrofisiologici normali non sono in grado di escludere completamente una causa aritmica della sincope; quando un'aritmia è probabile, sono raccomandate valutazioni più approfondite (ad esempio loop recorder).*
- *A seconda del contesto clinico, reperti elettrofisiologici anormali potrebbero non essere diagnostici per la causa di sincope.*
- *Uno studio elettrofisiologico è diagnostico e non sono necessari di solito altri esami, nei casi seguenti:*
 - *Bradycardia sinusale e TRNSc molto prolungato (secondo quanto discusso nel testo).*
 - *Blocco bifascicolare e:*
 - *un intervallo HV >100 msec; o*
 - *un blocco di 2° o 3° grado a livello dell'His-Purkinje indotto durante atrial pacing; o*
 - *(nel caso lo studio di base sia inconclusivo) un blocco di alto grado a livello dell'His-Purkinje, indotto da ajmalina, procainamide o disopiramide.*
 - *Infarto miocardico pregresso e inducibilità di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta.*
 - *Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro e induzione di tachiaritmie ventricolari.*
 - *Inducibilità di tachiaritmie sopraventricolari rapide che determinano ipotensione o riproducono i sintomi spontanei.*

Classe II:

Esiste una divergenza di opinioni sul valore diagnostico dello studio elettrofisiologico in caso di:

- *Intervallo HV >70 ms e <100 ms.*
- *Inducibilità di tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti con cardiomiopatia dilatativa o ischemica.*
- *Sindrome di Brugada.*

Test ATP

La somministrazione endovenosa di adenosintrifosfato (ATP) è stata recentemente proposta nei casi di sincope inspiegata.^{202,203} Nei pazienti predisposti, la stimolazione dei recettori purinergici, provocando un potente effetto dromotropo sul nodo atrioventricolare,²⁰⁴ causa pause ventricolari prolungate dovute a un blocco atrioventricolare, che sono considerate possibili responsabili degli attacchi sincopali spontanei. L'azione dell'ATP è dovuta alla sua rapida degradazione ad adenosina e alla successiva azione dell'adenosina sui recettori purinergici. L'ATP e l'adenosina hanno effetti simili nell'uomo.²⁰⁴

Protocollo del test ATP

Il protocollo proposto da Flammang et al.²⁰² consiste nell'iniezione in una vena del braccio di un bolo (in meno di 2 sec) di 20 mg di ATP, seguita da un lavaggio di 20 ml di soluzione glucosata o diluito in 10 ml di soluzione fisiologica. Durante l'iniezione, il paziente resta supino sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo fino a 2 minuti dal termine dell'iniezione. La pressione arteriosa viene monitorata in maniera non invasiva. Per la possibile induzione di broncospasmo, il test all'ATP è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per asma. Per il rischio di furto coronarico, il test è pure controindicato nei pazienti con coronaropatia importante. Gli altri effetti collaterali sono in genere modesti, i più comuni sono: senso di calore al volto, dispnea e oppressione precordiale. Si possono verificare anche sensazione di testa vuota o sincope, ma questi sono disturbi in un certo senso "attesi". Raramente, può aversi fibrillazione atriale di breve durata e a regressione spontanea.²⁰³

L'interpretazione del risultato del test si basa esclusivamente sulla durata della pausa: un valore superiore a 6 secondi²⁰³ o a 10 secondi, anche se interrotto da qualche battito di scappamento,²⁰² è definito patologico (livello di evi-

denza B). Queste pause sono state osservate nel 5% circa dei soggetti di controllo, che non avevano avuto sincopi. Nei pazienti con risposta patologica, la riproducibilità del test era di circa l'80%, sia nel lungo sia nel breve periodo.²⁰³⁻²⁰⁵

Correlazione tra test ATP e sincope spontanea

Nei pazienti con sincope inspiegata, il test ATP è risultato anormale nel 28% e nel 41% dei pazienti in due popolazioni di studio.²⁰²⁻²⁰³ Inoltre, in un ristretto gruppo di pazienti con sincope secondaria a una pausa documentata all'ECG, Brignole et al.²⁰³ hanno trovato che il test ATP ha riprodotto il blocco atrioventricolare, con una pausa >6 secondi, nel 53% dei pazienti con BAV spontaneo documentato, mentre ciò non è accaduto in alcun paziente con arresto sinusale. L'interpretazione di questi studi è la seguente: alcuni pazienti con sincope inspiegata presentano un aumento della suscettibilità al test ATP rispetto a chi non ha avuto sincopi; il test ATP è in grado di riprodurre il blocco atrioventricolare (e suggerirne il meccanismo) nei pazienti con blocco atrioventricolare parossistico spontaneo. Di conseguenza, il test ATP è in grado di identificare i pazienti con sincope secondaria a blocco atrioventricolare transitorio anche quando i risultati dei test elettrofisiologici e degli altri test convenzionali non sono significativi. Tuttavia, questa rimane un'ipotesi interessante, che deve essere confermata con studi prospettici. Non è noto se una risposta positiva al test ATP riveli anche un meccanismo, mediato dall'adenosina, del blocco atrioventricolare parossistico o semplicemente rappresenti una suscettibilità aspecifica del nodo atrioventricolare a diversi fattori predisponenti (ad esempio, un ipervagotono o disturbi intermittenti della conduzione nodale). Il confronto pre-post è stato fatto analizzando il tasso di recidiva sincopale nei pazienti trattati con il pacemaker²⁰² o con teofillina, che è un antagonista recettoriale dell'adenosina.²⁰³ Questi studi hanno dimostrato minori recidive sincopali nel follow-up.

Correlazione tra test ATP e tilt test.

Due studi hanno utilizzato sia il test ATP sia il tilt test nei pazienti con sincope inspiegata.²⁰⁶⁻²⁰⁷ Nonostante sia stato osservato un certo grado di sovrapposizione delle risposte positive, ciò si è verificato in non più del 20% dei casi. Inoltre, confrontati con i pazienti con il solo tilt test positivo, quelli con il solo test ATP positivo erano più anziani, avevano un minor numero di sincopi, una più breve storia di sincopi, una minore incidenza di fattori situazionali, vasovagali o scatenanti, nonché una minor frequenza di prodromi. I risultati indicano che questi due test indagano due diverse "suscettibilità" responsabili di sincope in certe condizioni.

Altri autori²⁰⁸⁻²⁰⁹ hanno utilizzato l'adenosina durante il tilt test, basandosi sull'ipotesi che essa sia un importante

fattore nello scatenamento di una risposta vasovagale in pazienti sensibili, ma apparentemente senza significativo aumento del valore diagnostico dell'esame rispetto ai comuni stress farmacologici.

Raccomandazioni

Il test richiede un'iniezione rapida di un bolo di 20 mg di ATP sotto monitoraggio elettrocardiografico. Un'asistolia maggiore di 6 secondi o un blocco AV maggiore di 10 secondi sono considerati una risposta patologica. Il test ATP provoca una risposta patologica in alcuni pazienti con sincope di origine ignota, ma non nei controlli. Il valore diagnostico e predittivo del test necessita una conferma da studi prospettici. Data l'assenza di sufficienti dati in letteratura, il test può essere indicato alla fine dell'iter diagnostico (Classe II).

Elettrocardiogramma ad alta risoluzione

I potenziali tardivi ventricolari rappresentano un'area di conduzione rallentata che può favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari. Questi segnali di basso voltaggio possono essere riconosciuti all'ECG di superficie usando tecniche di analisi ad alta risoluzione del segnale se l'area di conduzione rallentata è attivata tardivamente durante la depolarizzazione ventricolare.²¹⁰

È stato dimostrato che l'ECG ad alta risoluzione può essere utile (sensibilità 70-82%, specificità 55-91%) per identificare i pazienti con sincope ricorrente in cui una tachicardia ventricolare potrebbe esserne il fattore responsabile.²¹¹⁻²¹⁴ Perciò, l'ECG ad alta risoluzione può servire come test non invasivo per stabilire quali pazienti con sincope debbano essere sottoposti allo studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare programmata. Tuttavia, questi pazienti sono generalmente ad alto rischio di morte improvvisa e l'indicazione allo studio elettrofisiologico sussiste indipendentemente dall'esito dell'ECG ad alta risoluzione. Pertanto, l'utilità diagnostica di questo test è, nella realtà, piuttosto scarsa.

L'ECG ad alta risoluzione può anche essere utilizzato come metodica non invasiva per la diagnosi di anomalie cardiache. Un esito anormale del test può indicare la presenza di una cardiomiopatia (displasia aritmogena del ventricolo destro o cardiomiopatia dilatativa)²¹⁵⁻²¹⁶ o un interessamento cardiaco in malattie sistemiche (amiloidosi, sclerosi sistemica, distrofia muscolare).²¹⁷⁻²¹⁹ L'ECG ad alta risoluzione può essere particolarmente utile nei primi stadi di queste patologie nei pazienti in cui altri test routinari, come l'ECG o l'ecocardiogramma, risultano normali.²²⁰

La procedura di registrazione e analisi dell'ECG ad alta risoluzione nei pazienti con sincope è identica a quella usata nei pazienti con altri disturbi e dovrebbe essere eseguita seguendo gli standard pubblicati in letteratura.²²¹

Raccomandazioni

È comunemente accettato che l'ECG ad alta risoluzione non è diagnostico della causa della sincope. Nei pazienti con sincope e assenza di cardiopatia organica, questa metodica può essere utile per decidere l'esecuzione di uno studio elettrofisiologico. Non è consigliato il suo impiego in modo sistematico (Classe III).

Test da sforzo

Il test da sforzo dovrebbe essere eseguito nei pazienti che hanno avuto un evento sincopale durante o subito dopo uno sforzo. Dovrebbe essere interrotto alla comparsa dei sintomi ed eseguito sotto attento monitoraggio elettrocardiografico e pressorio anche nella fase di recupero, visto che la sincope può verificarsi durante o subito dopo l'esercizio.²²²⁻²³⁴ Queste due situazioni dovrebbero essere valutate separatamente. Infatti, la sincope che si verifica durante l'esercizio fisico è in genere cardiogena, sebbene siano stati riportati casi in cui la sincope potrebbe essere stata secondaria a una vasodilatazione riflessa esagerata.^{224,227} La sincope riflessa durante sforzo è provocata da una marcata ipotensione senza bradicardia.^{224,227} Al contrario, la sincope che si verifica dopo sforzo è quasi sempre dovuta a insufficienza del sistema nervoso autonomo²³⁴ o a un meccanismo neuromediato^{223,225,226} e si caratterizza per l'ipotensione che può essere associata a bradicardia marcata o ad asistolia; si verifica tipicamente in persone senza cardiopatia (livello di evidenza B). Il tilt test è stato utilizzato per formulare la diagnosi di sincope neuromediata, visto che questa può manifestarsi anche come sincope dopo sforzo.²²⁸ Nei pazienti con sincope vasovagale, è stata dimostrata un'inadeguata vasocostrizione riflessa, durante esercizio, nei vasi splanchnici di capacità e nei vasi di resistenza dell'avambraccio.²³¹

È stato dimostrato che il blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado che compare in relazione a tachicardia (blocco in fase 3) indotta dall'esercizio è a sede sottonodale ed è un indice di progressione al blocco atrioventricolare permanente. L'ECG a riposo frequentemente dimostra un'anomalia di conduzione intraventricolare²³⁵⁻²³⁷ (livello di evidenza B).

Il test da sforzo non ha un favorevole rapporto costo-efficacia se usato in tutti i pazienti con sincope. In uno studio di popolazione, il suo valore diagnostico era <1%.²⁷ Tuttavia, se il suo impiego viene ristretto a pazienti selezionati con sincope da sforzo, può rappresentare un valido test diagnostico.

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

Pazienti con sincope durante o subito dopo sforzo fisico.

Classe III:

L'uso del test da sforzo non è indicato nei pazienti senza sincope durante sforzo.

Diagnosi

Classe I:

- Il test da sforzo è diagnostico quando induce sincope durante o subito dopo sforzo in presenza di alterazioni ECG e/o emodinamiche.
- Il test da sforzo è diagnostico se induce, durante sforzo, blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz 2 o di terzo grado, anche in mancanza di sincope.

Cateterismo cardiaco e angiografia

Il cateterismo cardiaco consiste nella ventricolografia per valutare la morfologia delle camere cardiache, nella coronarografia per visualizzare l'anatomia delle coronarie e nell'emodinamica per la determinazione dei parametri di flusso e delle pressioni intravascolari e cardiache. Essendo un esame invasivo, è raramente impiegato come test di screening di cardiopatia nei pazienti con sincope.

Il test può rivelare la presenza di lesioni coronariche responsabili di ischemia, la quale può, a sua volta, determinare una sincope dovuta a: disturbi della contrattilità e della cinesi; aritmie secondarie all'ischemia, asistolia o BAV totale,²³⁸ e una reazione vasovagale indotta dall'ischemia.²³⁹ Può anche mostrare uno spasmo coronarico come causa della sincope.²⁴⁰⁻²⁴¹ In tali casi, può essere indicata l'esecuzione del test all'ergonovina durante angiografia.²⁴²

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

Nei pazienti con sospetto di sincope causata, direttamente o indirettamente, da ischemia miocardica, l'angiografia coronarica è indicata per confermare la diagnosi e stabilire la terapia ottimale.

Classe III:

L'angiografia da sola è raramente diagnostica in caso di sincope.

Valutazione neurologica e psichiatrica

Valutazione neurologica

I disturbi neurologici compaiono nella diagnosi della sincope in tre modi diversi. Primo, possono causare sincope come risultato di un'insufficienza del sistema nervoso autonomo. Secondo, alcuni disturbi cerebrovascolari possono pure causare sincope (soprattutto le sindromi da furto). Terzo, diversi disturbi possono determinare una tran-

sitoria perdita di coscienza (diversa dalla sincope) o causare attacchi che assomigliano a una perdita di coscienza. Questi gruppi vengono esaminati separatamente.

Insufficienza del sistema nervoso autonomo. Nell'insufficienza del sistema nervoso autonomo, tale sistema non è in grado di far fronte alle sollecitazioni della postura eretta, cosa che comporta ipotensione ortostatica e sincope. Il suo grado di gravità può essere espresso in base al tempo in cui i pazienti riescono a rimanere in piedi prima di essere costretti a sedersi. Possono essere presenti segni e sintomi di alterazioni neurovegetative a carico di altri organi. Spesso si notano impotenza negli uomini e disturbi della minzione, cosa che può essere facilmente verificata con l'anamnesi. Esistono tre gruppi di insufficienza autonoma.^{243,244}

- L'insufficienza neurovegetativa primitiva comprende innanzitutto le malattie degenerative del sistema nervoso centrale. Tre sono quelle numericamente importanti; tutte e tre si verificano a partire dalla mezza età. Nell'insufficienza neurovegetativa pura (*pure autonomic failure*) non sono mai coinvolti altri sistemi neurologici, ma nell'atrofia sistemica multipla, a un certo stadio della malattia, si manifestano sintomi di tipo parkinsoniano, piramidale e/o cerebellare. Da notare che il termine atrofia sistemica multipla include altri tre disturbi: la sindrome di Shy-Drager, la degenerazione nigrostriatale e la degenerazione olivo-ponto-cerebellare.²⁴⁴ Infine, vi può essere una forma di Parkinson con insufficienza neurovegetativa, ma la somiglianza con l'atrofia sistemica multipla rende la diagnosi difficile. Benché esistano linee guida diagnostiche per il riconoscimento clinico dell'atrofia sistemica multipla,²⁴⁵⁻²⁴⁷ la diagnosi esatta può essere formulata solo in base ad esami patologici.
- L'insufficienza neurovegetativa secondaria indica un danno del sistema nervoso autonomo dovuto ad altre patologie. Ciò può verificarsi in molte malattie,²⁴³ ma, in base all'incidenza, le patologie più importanti sono probabilmente il diabete mellito, l'insufficienza renale o epatica e l'abuso di alcool.
- L'insufficienza neurovegetativa indotta da farmaci è importante per l'elevata prevalenza; i maggiori responsabili sono i triciclici, le fenotiazine, gli antistaminici, la levodopa (disturbi tipo Parkinson) e gli inibitori delle MAO.

In genere, il quadro di insufficienza neurovegetativa non dipende palesemente dal disturbo primitivo. Una valutazione neurologica è raccomandata nei casi di insufficienza neurovegetativa che si manifestano con ipotensione ortostatica, o con altri segni di natura neurovegetativa come impotenza o disturbi della minzione. La presenza di altri segni neurologici, particolarmente di tipo parkinsoniano, o di patologie endocrine come il diabete, o l'uso di certi farmaci (antidepressivi) aiuta nella diagnosi eziologica.

Disturbi cerebrovascolari. Vengono elencati di seguito.

- Le sindromi da furto si verificano quando la circolazione arteriosa al braccio viene ostacolata, determinando uno shunt di sangue attraverso il sistema cerebrovascolare che deve perciò irrorare sia parte del cervello sia il braccio. Ciò può causare un'insufficiente irrorazione del tronco encefalico (determinando una perdita di coscienza) quando il fabbisogno di sangue nel braccio eccede la disponibilità, ad esempio durante un'intensa attività fisica del braccio. Una sincope durante esercizio può verificarsi anche per cause cardiache, per cui bisogna prestare attenzione se la sincope in una sindrome da furto è conseguente all'attività di un arto superiore.
- È dubbio se gli attacchi cerebrali ischemici transitori (TIA) possano causare una vera perdita di coscienza. Solo i TIA della circolazione vertebro-basilare in teoria ne sono in grado, ma allora si verificano altri segni come una paralisi, disturbi nei movimenti oculari e vertigini. Una vera perdita di coscienza senza alcun altro segno rende un TIA improbabile e non è un'indicazione ad eseguire ulteriori indagini a carico del sistema vertebro-basilare.
- L'emicrania si associa probabilmente alla sincope, sia lontano²⁴⁸ sia durante un attacco.²⁴⁹ Tuttavia, in questo campo, i dati disponibili in letteratura sono esigui e molto recenti, e ciò potrebbe causare un vizio interpretativo. Non è noto se l'associazione sincope-emicrania abbia conseguenze dal punto di vista terapeutico. L'emicrania vertebro-basilare può causare un disturbo dello stato di coscienza, ma la durata degli attacchi è troppo lunga per essere confusa con la sincope e questi sono accompagnati da altri segni neurologici.

Attacchi non sincopali. Il terzo gruppo include disturbi con perdita di coscienza non sincopale o solo apparente.

- L'epilessia può causare perdita di coscienza (dipende dal tipo). Se osservato da un esperto, l'attacco tonico-clonico è facile da riconoscere. Le domande per distinguere l'attacco tonico-clonico dalla sincope dovrebbero essere poste separatamente al paziente e al testimone oculare (Tab. II.VI). Al paziente dovrebbe essere chiesto se ci sono stati segni premonitori. La tipica aura paradigmatica, che consiste in malessere addominale e/o un cattivo odore insolito, è relativamente rara.²⁵⁰ Le caratteristiche dell'aura sono in genere ripetitive e perciò il paziente impara a riconoscerla. Al paziente dovrebbe anche essere chiesto come si sente alla ripresa della coscienza: confusione o sonnolenza di durata superiore ad alcuni minuti depongono per epilessia, come pure la morsicatura della lingua o la dolenzia muscolare che dura ore o giorni. L'incontinenza urinaria non è utile per la diagnosi differenziale. Al testimone dovrebbe essere chiesto di descrivere tutti i movimenti osservati. Uno stato di incoscienza in assenza di alcun movimento rende l'epilessia improbabile, ma la presenza di movimenti non esclude

Quando sospettare epilessia alla valutazione iniziale? L'importanza dell'anamnesi nella distinzione tra epilessia e sincope. Adattata da Hoefnagels et al.³

TABELLA II.VI

Dati clinici che suggeriscono la diagnosi

Segni durante la perdita di conoscenza (riscontrati da un testimone oculare)

Sintomi prima dell'evento

Sintomi dopo l'evento

Altri elementi clinici di minor valore nel sospetto di epilessia (bassa specificità):

- Anamnesi familiare
- Ora dell'episodio (notte)
- Sensazione di testa vuota precedente
- Parestesie precedenti l'evento
- Incontinenza successiva
- Ferita o trauma successivo
- Cefalea dopo l'episodio
- Sonnolenza dopo la crisi

Epilessia probabile

- I movimenti tonico-clonici sono di solito prolungati e la loro comparsa coincide con la perdita di conoscenza
- Movimenti clonici a un emilato
- Netti automatismi come masticazione, suzione delle labbra o bava alla bocca (epilessia parziale)
- Morsicatura della lingua
- Cianosi facciale
- Aura (come un odore strano, sgradevole)

- Confusione prolungata
- Dolenzia muscolare

Sincope probabile

- I movimenti tonico-clonici sono sempre di breve durata (<15") e cominciano dopo la perdita di conoscenza

- Nausea, vomito, dolore addominale, senso di freddo, sudorazione (neuromediati)*
- Di solito di breve durata
- Nausea, vomito, pallore (neuromediati)

*La nausea e il dolore addominale possono essere presenti anche in caso di epilessia parziale complessa.

con certezza la sincope (impropriamente chiamata anche "sincope convulsiva"),² sebbene la presenza di un qualunque movimento venga spesso interpretata sia dal medico sia dagli astanti come segno di epilessia. I movimenti sincopali sono tipicamente asincroni e di portata limitata (chiamati "mioclonici" in termini neurologici), mentre una postura tonica si riferisce a una vigorosa estensione delle estremità e i movimenti clonici consistono in massive scosse sincrone delle braccia o delle gambe.^{3,2} Imitare i movimenti aiuta il testimone oculare a riconoscere il quadro spontaneo. Nella sincope, i movimenti si verificano come risultato dell'ischemia cerebrale e perciò si verificano dopo la caduta a terra. Nell'epilessia, i movimenti clonici possono verificarsi prima della caduta, mentre la postura tonica può far cadere il paziente rovinosamente, all'improvviso. In altre forme di epilessia, come l'assenza nei bambini e l'epilessia parziale complessa negli adulti, la coscienza non è persa ma piuttosto alterata e ciò non comporta la caduta a terra.

- Esistono molte condizioni neurologiche in grado di pro-

vocare una caduta a terra, ma solo raramente queste sono accompagnate da una perdita di coscienza. La catalessia ne è un esempio: una parziale o totale perdita del controllo muscolare che si verifica scatenata da emozioni, spesso dal ridere.²⁵¹ Anche quando sembra che il paziente sia completamente privo di conoscenza, c'è a posteriori un completo ricordo dell'accaduto. La catalessia si verifica specialmente in corso di narcolessia; infatti, l'associazione di catalessia e sonnolenza diurna rende certa la diagnosi di narcolessia.

- Il *drop attack* è un'entità non chiara. L'uso più chiaro del termine riguarda i *drop attacks* criptogenici²⁵² che descrivono donne (molto raramente uomini) che cadono improvvisamente sulle ginocchia senza un motivo apparente, dopodiché il paziente riesce ad alzarsi immediatamente; per questo motivo, è detta anche "malattia delle ginocchia blu". Non c'è perdita di coscienza o è così breve che non può essere dimostrata con certezza dal paziente o dal medico. Non vi sono segni o sintomi associati o segni di qualsiasi tipo. Il quadro può perdu-

rare inalterato per molti anni. Se usato in senso stretto, il termine ha un significato specifico. Se usato in senso lato, confonde piuttosto che chiarire una vasta gamma di disturbi e ne complica il riconoscimento.

Valutazione psichiatrica

Sintomi simili alla sincope possono conseguire ad ansia, isteria, attacchi di panico e depressione maggiore. Nonostante la presenza di disturbi psichiatrici, si raccomanda un'attenta ricerca di altre possibili cause di sincope, dato che spesso è problematico ricondurre una sincope a disturbi psichiatrici. Tuttavia, quando altre cause vengono escluse o sono poco probabili, si dovrebbe iniziare un trattamento dei disturbi psichiatrici, seguendo attentamente il paziente. I pazienti con sincope e disturbi psichiatrici sono giovani, hanno una bassa incidenza di cardiopatia e frequenti sincopi ricorrenti. I pazienti con reazione di conversione (isteria) possono svenire in presenza di testimoni senza riportare lesioni.

La sincope può essere simulata da disturbi di somatizzazione. Si pensa che un'elevata prevalenza di disturbi psichiatrici (24%), soprattutto ansia e depressione, possa avere un ruolo nella diagnosi differenziale della sincope in base ai risultati di uno studio condotto in pazienti con sincope che erano stati indirizzati a un centro medico di terzo livello.²⁵³ La natura della sincope è rimasta indeterminata in molti pazienti e una buona parte dei pazienti posti in terapia per i disturbi psichiatrici ha avuto una significativa riduzione del numero di sincopi. Più recentemente, uno studio di popolazione⁴⁰ ha mostrato un'incidenza di disturbi psichiatrici nel 35% dei casi. I disturbi più comuni erano ansia generalizzata (8,6%), attacchi di panico (4,3%) e depressione maggiore (12,2%). Disturbi psichiatrici come le reazioni di conversione possono essere riprodotti da una risposta psicosomatica al tilt test: sincope apparente con normali segni vitali.²⁵⁴⁻²⁵⁵ Due studi su popolazioni selezionate^{254,255} hanno rilevato una correlazione significativa tra le manovre di iperventilazione (che determinavano sincope o presincope) e cause psichiatriche di sincope.

Elettroencefalografia

Nei primi anni Ottanta, l'elettroencefalografia (EEG) costituiva una delle pietre miliari dell'iter diagnostico nei pazienti con sincope.²⁵⁶ La possibile utilità dell'EEG è quella di rivelare anomalie di tipo epilettico; al di fuori dell'epilessia, non esistono risultati specifici dell'EEG in casi di perdita di conoscenza. Coerentemente a ciò, diversi studi^{26,43,256-259} hanno incontrovertibilmente dimostrato che il monitoraggio elettroencefalografico era di scarsa utilità in una popolazione non selezionata con sincope (livello di evidenza B). Perciò, l'uso dell'elettroencefalografia non è consigliato nei pazienti in cui alla valutazione iniziale si

sospetta che sia una sincope la responsabile di una transitoria perdita di conoscenza; è, invece, utile nei pazienti con alta probabilità di epilessia, come ad esempio quelli con una storia di crisi convulsive.

Tomografia computerizzata e risonanza magnetica

Non esistono studi che abbiano specificatamente valutato l'uso di tecniche di imaging cerebrale nei pazienti con sincope. I primi casi riportati^{18,26,43,242,257} hanno rilevato che la tomografia computerizzata (TC) forniva informazioni aggiuntive solo nei pazienti con alterazioni neurologiche focali. Di 195 pazienti studiati, la media di TC è stata del 4%; tutti i pazienti con esame positivo avevano segni neurologici focali oppure una crisi in presenza di testimoni. L'utilità diagnostica della risonanza magnetica (RM) nei casi di sincope non è stata studiata. Per questo motivo, nei casi di sincope non complicata, si dovrebbe evitare il ricorso a TC e RM (livello B). In presenza di anomalie del sistema nervoso centrale all'anamnesi o all'esame obiettivo, può essere indicato, sulla base di una valutazione clinica neurologica, il ricorso a tecniche di imaging.

Studi neurovascolari

I TIA carotidei non sono accompagnati da perdita di coscienza. Perciò, nessuno studio consiglia l'esecuzione di un Doppler dei tronchi sovraaortici nei pazienti con sincope.

Raccomandazioni

Indicazioni

Classe I:

- È indicata una valutazione neurologica nei pazienti in cui la perdita di conoscenza non può essere attribuita a una sincope.
- In caso di sincope certa, una valutazione neurologica è consigliata solo nei casi in cui la sincope può essere dovuta a insufficienza neurovegetativa o a sindrome da furto cerebrovascolare.
- La valutazione psichiatrica è consigliata quando i sintomi suggeriscono una sincope psicogena (disturbi di somatizzazione) o se il paziente ha una malattia psichiatrica nota.

Classe III:

- In tutti gli altri casi di sincope, la consulenza neurologica o psichiatrica non è indicata.

Valore diagnostico e prevalenza delle cause di sincope

I dati derivati da 7 studi di popolazione^{18,19,25,27,39,257,261} hanno rilevato che anamnesi ed esame obiettivo sono in grado di individuare una potenziale causa di sincope in 726 (45%) dei 1607 pazienti in cui può essere riconosciuto il meccanismo responsabile. Tuttavia, i criteri diagnostici

di sincope vasovagale, che rappresenta la più frequente causa di perdita di coscienza, non sono stati uniformi nei vari studi. Mentre alcuni studi si sono basati, per la diagnosi di sincope vasovagale, sugli eventi scatenanti, in altri è stata considerata solo la presenza di prodromi, che può, però, mancare di specificità.

La resa diagnostica dell'ECG e del monitoraggio ECG in Pronto Soccorso è bassa, attestandosi tra l'1% e l'11% (media 7%).^{18,25,27,261} Le diagnosi più comuni comprendono la tachicardia ventricolare, le bradiaritmie e, più raramente, l'infarto acuto del miocardio.

Analogamente, i comuni esami del sangue (emocromo, ionogramma e glicemia) raramente sono di utilità diagnostica. Di solito, si limitano a confermare un sospetto clinico di ipoglicemia, quando la perdita di coscienza si accompagna a confusione, aumento della salivazione, tremori, fame, stato iperadrenergico e la glicemia è inferiore a 40 mg/dl. La sincope secondaria ad anemia acuta grave o a sanguinamento può essere sospettata clinicamente e confermata da un emocromo completo.

In una parte non trascurabile di pazienti, la sincope resta indeterminata nonostante un iter diagnostico completo. Ad esempio, in 5 studi,^{18,25,27,257,261} condotti negli anni Ottanta, la sincope è rimasta indeterminata nel 34% dei casi (range 13-41%), mentre in uno studio recente⁴⁵ la percentuale è scesa al 17%.

La prevalenza delle varie cause di sincope è stata studiata in 6 studi di popolazione per un totale di 1499 pazienti non selezionati.^{18,25,27,39,257,261} La causa più comune è stata l'ipotensione neuromediata e ortostatica, responsabile di 381 casi (37%). La seconda causa in ordine di frequenza è stata di natura cardiaca, riscontrata in 246 casi (17%), con un'aritmia primitiva responsabile in 195 (13%). Cause neurologiche e psichiatriche sono state rilevate in 150 casi (10%). In uno studio recente,⁴⁵ comprendente 342 pazienti indirizzati a un ambulatorio della sincope e in cui si era fatto largo ricorso al tilt test e al massaggio senocarotideo, la percentuale di sincope neuromediata è stata pari al 58%, mentre nel 18% dei casi era presente una causa cardiaca. Questo risultato suggerisce che, quando ci si avvale di test specifici, la sincope riflessa e l'insufficienza neurovegetativa risultano ancora più frequenti e che il tilt test e il massaggio senocarotideo sono utili per la loro diagnosi, nei casi in cui l'anamnesi da sola non è patognomica.

PARTE 3. TRATTAMENTO

Principi generali

I principali obiettivi del trattamento del paziente affetto da sincope possono essere generalmente identificati nella prevenzione delle recidive sincopali e nella riduzione del rischio di mortalità. La necessità di iniziare una terapia

preventiva e la relativa importanza di perseguire uno o entrambi questi obiettivi variano in relazione a molte circostanze cliniche specifiche, che comprendono:

- il livello di certezza riguardo l'eziologia dei sintomi (si veda Parte 2);
- una stima della probabilità della recidiva sincopale;
- il previsto rischio di mortalità associato alla sincope che, nella maggior parte dei casi, è determinato dalla natura e dalla gravità della sottostante patologia cardiaca o cardiovascolare (si veda Parte 1);
- il rischio potenziale o il verificarsi di traumi fisici o psichici associati a sincopi ricorrenti;
- le implicazioni delle recidive sincopali sull'attività lavorativa e ricreativa (cioè problemi individuali economici e di stile di vita);
- il rischio per la salute pubblica, come in caso di autisti, piloti ecc.;
- una valutazione dell'efficacia, della sicurezza e dei potenziali effetti indesiderati delle terapie che vengono proposte (in particolare dopo aver valutato le comorbilità del singolo paziente).

Sindromi sincopali riflesse neuromediate

Gli obiettivi della terapia sono: la prevenzione delle recidive sincopali e dei traumi associati; il miglioramento della qualità di vita.

In generale, la terapia iniziale di tutte le forme di sincope riflessa neuromediata comprende l'insegnamento di misure comportamentali atte a evitare le circostanze scatenanti (ad es., gli ambienti caldi e affollati, l'ipovolemia, l'effetto della tosse, un colletto stretto, ecc.), a riconoscere i sintomi prodromici e a compiere manovre in grado di far abortire l'episodio sincopale (ad es., assunzione della posizione supina). Inoltre, se possibile, le strategie terapeutiche dovrebbero essere indirizzate direttamente verso i fattori scatenanti (ad es., trattare la causa della tosse in caso di sincope da tosse). Nonostante l'assenza di studi controllati randomizzati per le strategie terapeutiche precedentemente ricordate, il valore di questo trattamento è supportato da piccoli studi e dalla conoscenza dei meccanismi fisiologici di base.

Sincope vasovagale

Nonostante il fatto che la sincope vasovagale sia probabilmente la causa più frequente di tutte le perdite di coscienza, le strategie terapeutiche sono ancora basate su una incompleta comprensione della fisiopatologia della sincope. D'altra parte, data la frequenza con cui la sincope vasovagale si manifesta, esiste una ricca esperienza clinica cui attingere. Nella maggioranza dei casi, i pazienti che chiedono consiglio al medico dopo un episodio di sincope va-

sovagale necessitano principalmente di rassicurazione ed educazione riguardo la natura del disturbo. Questa affermazione deriva dalla consapevolezza della natura benigna della malattia. In particolare, sulla base dell'analisi della loro storia clinica i pazienti dovrebbero essere informati sulla probabilità di recidiva sincopale. I consigli iniziali dovrebbero anche includere una rianalisi dei sintomi premonitori tipici che possono permettere a molti pazienti di riconoscere un episodio imminente e quindi evitare una franca sincope. Di conseguenza, quando possibile, è necessario evitare punture venose (ad es., evitare donazioni di sangue), ma può essere anche necessario un decondizionamento psicologico.^{262,263} Inoltre, dovrebbero essere discusse ulteriori misure di buon senso, quali evitare l'ipovolemia, la stazione eretta prolungata e/o gli ambienti caldi e ristretti. In riferimento a questi ultimi concetti terapeutici, non sono disponibili studi formali randomizzati, ma l'evidenza fisiologica e l'esperienza clinica sono sufficienti a farli includere in queste linee guida. È stato dimostrato che una terapia vasodilatatrice somministrata cronicamente per condizioni cliniche concomitanti aumenta la predisposizione alla sincope vasovagale.²⁶⁵ Pertanto, nei pazienti predisposti è consigliabile la sospensione o la riduzione di questi farmaci. Quando è necessaria una strategia di trattamento più aggressiva, un'espansione di volume (ad es., incremento dell'introduzione con la dieta di sodio/elettroliti con fluidi quali bevande "sportive", compresse di cloruro di sodio) o un moderato allenamento fisico²⁶⁵⁻²⁶⁸ sono tra i più sicuri approcci iniziali (livello di evidenza B). Inoltre, in pazienti fortemente motivati con sintomi vasovagali ricorrenti, la prescrizione di periodi progressivamente prolungati di postura eretta obbligata (cosiddetto "Tilt Training") può ridurre le recidive sincopali²⁶⁹⁻²⁷⁰ (livello di evidenza B).

Molti farmaci sono stati usati nel trattamento della sincope vasovagale (beta-bloccanti, disopiramide, scopolamina, clonidina, teofillina, fludrocortisone, efedrina, etilefrina, midodrina, clonidina, inibitori della captazione della serotonina, ecc.). In genere, mentre i risultati sono stati soddisfacenti in studi non controllati o controllati a breve termine²⁷¹⁻²⁸⁴ con poche eccezioni,^{130,285} numerosi studi prospettici controllati contro placebo sono stati incapaci di dimostrare un beneficio del farmaco attivo sul placebo^{131,132,286-290} con una singola eccezione.²⁹¹

Nella sincope vasovagale è stato ipotizzato che i beta-bloccanti, grazie al loro effetto inotropo negativo, riducano il grado di attivazione dei meccanoettori associata a un'improvvisa riduzione del ritorno venoso e blocchino gli effetti di elevate concentrazioni di adrenalina circolante, ma questa teoria non è stata supportata dai fatti. Il razionale per l'uso dei beta-bloccanti viene a mancare in altre forme di sincope neuromediata e può risultare dannoso nelle sindromi da insufficienza del sistema nervoso autonomo. I beta-bloccanti possono aggravare la bradicardia nella sindrome senocarotidea e in tutte le altre for-

me cardioinibitrici di sincope neuromediata. I farmaci beta-bloccanti sono stati ritenuti utili in molti studi non controllati^{271,273-277} e in uno studio controllato a breve termine,²⁷² ma sono risultati inefficaci in 5 studi controllati con follow-up a lungo termine²⁸⁶⁻²⁹⁰ e in uno studio controllato a breve termine.²⁸⁴ Pertanto l'evidenza non supporta l'efficacia dei beta-bloccanti (livello di evidenza A).

Poiché l'incapacità a mantenere un'adeguata vasocostrizione dei vasi periferici è comune a tutte queste condizioni cliniche, si possono impiegare farmaci ad azione vasocostrittiva. I farmaci vasocostrittori sono potenzialmente più efficaci nell'ipotensione ortostatica causata da disfunzione neurovegetativa che nelle sincopi neuromediate. Sebbene efficaci, i farmaci vasocostrittori usati in passato (cioè l'amfetamino-simile metilfenidato e le catecolamine) presentano parecchi effetti avversi maggiori dovuti al loro potente effetto sul sistema nervoso centrale. L'alternativa è rappresentata dai nuovi agenti alfa-stimolanti, midodrina ed etilefrina. L'etilefrina è stata studiata in un braccio dello studio randomizzato controllato contro placebo VASIS.¹³² L'etilefrina si è mostrata inefficace e il braccio dello studio è stato interrotto (livello di evidenza B). Recentemente, Ward et al.²⁷⁸ hanno eseguito uno studio prospettico controllato sugli effetti a breve termine della midodrina in pazienti anziani severamente sintomatici affetti da sincope vasovagale vasodepressiva e gli autori hanno dimostrato un effetto favorevole del farmaco rispetto a nessun trattamento; tuttavia, lo studio non era controllato contro placebo.

La paroxetina è risultata efficace in uno studio controllato contro placebo²⁹¹ che includeva un gran numero di pazienti severamente sintomatici arruolati in una singola istituzione. Finché i risultati di questo studio non verranno confermati da altri ricercatori, l'uso di questo farmaco non può essere raccomandato.

Dai risultati dei laboratori dove si esegue il tilt test emerge che in genere l'elettrostimolazione cardiaca non è in grado di prevenire la sincope, sebbene possa prolungare la fase prodromica.²⁹²⁻²⁹⁶ Di conseguenza esiste un forte consenso di opinione che l'elettrostimolazione cardiaca dovrebbe svolgere solo un ruolo minore nel trattamento dei pazienti con sincope vasovagale. Tuttavia, a differenza della maggior parte delle terapie possibili in questa condizione, l'elettrostimolazione è stata oggetto di numerosi studi, sia condotti da singoli centri su piccole casistiche²⁹²⁻²⁹⁸ sia multicentrici come i 2 studi randomizzati controllati maggiori che hanno dimostrato l'efficacia della cardiostimolazione in popolazioni di pazienti altamente selezionati. A questo proposito, la maggior evidenza a sostegno di tale terapia è fornita dal North American Vasovagal Pacemaker Study²⁹⁷ e dallo studio europeo VASIS pubblicato recentemente.¹³³ In ambedue gli studi, l'obiettivo era il trattamento di pazienti che manifestavano prevalentemente sincopi cardioinibitrici. Nel caso del North American Study, la recidiva sincopale era significativamente minore nel gruppo pace-

maker rispetto ai pazienti di controllo. I risultati dimostravano una frequenza attuariale di recidiva sincopale a un anno del 18% nel gruppo pacemaker e del 60% nel gruppo di controllo. I risultati del braccio pacemaker dello studio VASIS¹³³ erano simili a quelli del North American Study, ma con un follow-up molto più lungo in pazienti meno severamente sintomatici (e di conseguenza probabilmente più rappresentativi): il 5% dei pazienti nel braccio pacemaker ha avuto una recidiva sincopale in confronto al 61% dei pazienti nel gruppo di controllo durante un follow-up medio di 3,7 anni ($p = 0,0006$). Tuttavia, questi studi presentano dei lati deboli³⁰⁰ e dovranno essere completati ulteriori trial di follow-up indirizzati a chiarire molte di queste limitazioni (in particolare il potenziale effetto placebo dell'impianto del pacemaker) prima che l'elettrostimolazione cardiaca possa essere considerata una terapia affermata non solo in un gruppo selezionato di pazienti con sincope vasovagale recidivante (livello di evidenza B).

Sindrome senocarotidea

La sindrome senocarotidea è stata da molto tempo riconosciuta come una potenziale causa di sincope. Tuttavia, nella pratica clinica la sua importanza probabilmente è stata spesso sottovalutata. È controversa la frequenza con cui l'ipersensibilità senocarotidea sia responsabile di episodi sincopali spontanei (cioè la sindrome senocarotidea). Questa controversia può essere in parte risolta considerando separatamente la sindrome carotidea "spontanea" e quella "provocata". Si può definire "sindrome senocarotidea spontanea" la sincope che, in base all'anamnesi, si manifesta in stretta correlazione con una compressione accidentale dei seni carotidi e che spesso può venire riprodotta dal massaggio del seno carotideo. La sindrome senocarotidea spontanea è rara e rappresenta solo l'1% di tutte le cause di sincope.⁷⁸ Dall'altro lato, la "sindrome senocarotidea provocata" è una definizione più generica e tale diagnosi può essere fatta anche nel caso in cui non si dimostri una stretta relazione tra la compressione del seno carotideo e la sincope. Di conseguenza, la sindrome senocarotidea provocata viene diagnosticata nei pazienti che presentano una risposta patologica al massaggio del seno carotideo e hanno una valutazione negativa per altre cause di sincope. Così definita, la sindrome senocarotidea è molto più frequente, venendo riscontrata nel 26-60% dei pazienti affetti da sindrome di natura indeterminata^{70-73,81,82} (si veda Parte 2). Inoltre, la sindrome senocarotidea può essere responsabile di molti casi di sincope o caduta inspiegata nei pazienti anziani (si veda Parte 4).

Il trattamento deve essere guidato dai risultati del massaggio del seno carotideo. L'elettrostimolazione cardiaca risulta efficace nella sindrome senocarotidea (livello di evidenza B) ed è riconosciuta terapia di scelta in caso di documentata bradicardia.^{69,79,89,91,301-305} Nella maggior parte dei casi viene preferita l'elettrostimolazione cardiaca bica-

merale (livello di evidenza B),³⁰²⁻³⁰⁴ sebbene sia stato dimostrato che l'elettrostimolazione cardiaca monocamerale ventricolare possa essere sufficiente in quei casi relativamente infrequenti in cui manca sia una marcata componente vasodepressiva sia il cosiddetto "VVI pacemaker effect".⁶⁹ La terapia medica della sindrome senocarotidea è stata abbandonata nella maggior parte dei casi.^{306,307} Non esistono ancora studi randomizzati che valutino il trattamento della sincope senocarotidea nella quale l'ipotensione è di origine prevalentemente vasodepressiva. Alcune terapie utilizzate per la sincope vasovagale possono risultare di qualche beneficio; i farmaci vasocostrittori e il cloruro di sodio sono i trattamenti più promettenti a riguardo, ma l'ipertensione supina rappresenta un effetto collaterale. È stato dimostrato che una terapia vasodilatatrice cronica somministrata per patologie concomitanti aumenta la suscettibilità alla sindrome senocarotidea.³⁰⁸ Pertanto, nei pazienti predisposti si consiglia la sospensione o la riduzione del dosaggio di questi farmaci.

Sincope situazionale

Con il termine di sincope situazionale si fa riferimento a quelle forme di sincope neuromediata associate a specifiche circostanze (ad es., minzione, tosse, defecazione, alzarsi dalla posizione accovacciata, ecc.). Il meccanismo dell'ipotensione differisce da un caso all'altro. In alcuni casi (ad es., la sincope da tosse e la sincope che segue la minzione [cosiddetta sincope post-minzionale]) la condizione sembra essere principalmente su base riflessa neuromediata. In altre situazioni (ad es., sforzo, accovacciamento) il meccanismo risulta in gran parte non correlato a un'attività riflessa. Tuttavia, poiché le strategie di trattamento sono simili, è logico trattarle insieme in questo paragrafo.

La terapia della maggior parte delle forme di sincope situazionale neuromediata si basa principalmente sull'evitare o correggere gli eventi scatenanti. Nel caso della sincope del "suonatore di tromba" l'identificazione dell'evento scatenante è semplice, sebbene la sua correzione possa avere importanti implicazioni economiche e di stile di vita per un musicista impegnato. Analogamente, nella sincope da tosse (ad es., nella bronchite cronica ostruttiva o nell'asma bronchiale) è facilmente identificata la tosse quale evento scatenante, ma non si riesce a ottenere facilmente la completa soppressione (il trattamento ideale). In altri casi è impossibile evitare l'esposizione alle situazioni scatenanti (ad es., imprevedibili disturbi emotivi o stimoli dolorosi, motilità intestinale [sincope da defecazione], svuotamento della vescica [sincope post-minzionale]). Nelle condizioni in cui non è possibile evitare completamente le circostanze scatenanti, possono essere intraprese alcune strategie generali di trattamento: mantenimento della volemia; postura protetta (ad es., posizione seduta piuttosto che eretta); cambiamenti lenti della postura (ad es., attendere di alzarsi dopo aver

defecato); consapevolezza del maggior rischio ad alzarsi da un letto caldo. In condizioni specifiche possono essere utili alcuni ulteriori consigli, come l'impiego di accorgimenti che ammorbidiscano le feci nei pazienti con sincope da defecazione, evitare un eccessivo introito di liquidi (soprattutto alcool) prima di coricarsi nel caso di sincope post-minzionale ed evitare bevande troppo fredde, grossi bocconi di cibo o uno spasmo esofageo nella sincope da deglutizione.

I pazienti con sincope situazionale spesso hanno una risposta positiva al massaggio dei seni carotidei e/o al tilt test. In uno studio⁸¹ questa correlazione era presente rispettivamente nel 33% e nel 49% dei casi. Di conseguenza, è stato suggerito che il trattamento della sincope situazionale può essere guidato dalla risposta a questi test soprattutto per decidere l'impianto di un elettrostimolatore cardiaco permanente. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per stabilire se questo sia il caso.

Raccomandazioni

È fondamentale stabilire il contributo relativo della componente cardioinibitrice e vasodepressiva prima di iniziare uno specifico trattamento, poiché nelle due situazioni esistono differenti strategie terapeutiche. Sebbene l'evidenza dell'utilità di tale valutazione esista solo per il massaggio senocarotideo, è consigliabile estendere questa valutazione per mezzo del tilt test o di un loop recorder impiantabile.

I pazienti che hanno una sincope in un contesto ad alto rischio (ad es. autisti di veicoli commerciali, operatori di macchinari, piloti, imbianchini, atleti competitivi) meritano considerazioni specifiche per il trattamento. Non sono disponibili informazioni riguardo l'efficacia della terapia in questo tipo di pazienti e se questa sia diversa dagli altri pazienti con sincope neuromediata.

Il trattamento non è necessario nei pazienti che hanno avuto un singolo episodio sincopale o non hanno avuto perdita di coscienza in un contesto ad alto rischio.

Classe I:

- *Spiegazione del rischio e riassicurazione circa la prognosi della sincope vasovagale.*
- *Evitare il più possibile gli eventi scatenanti, ridurre l'entità quando possibile (ad es., stress emotivi) ed evitare situazioni causali in caso di sincope situazionale.*
- *Modificare o sospendere la terapia con farmaci ipotensivi assunti per patologie concomitanti.*
- *Elettrostimolazione cardiaca permanente nei pazienti con sincope senocarotideo cardioinibitrice o mista.*

Classe II:

- *Espansione di volume con supplementi di sodio, un programma di esercizio fisico o dormire con la testa sollevata (>10°) in caso di sincope posturale.*
- *Elettrostimolazione cardiaca permanente nei pazienti con sincope vasovagale cardioinibitrice con >5 recidive sincopali per anno o trauma fisico grave o incidente ed età >40 anni.*
- *Tilt training nei pazienti con sincope vasovagale.*

Classe III:

- *L'evidenza non convalida l'efficacia dei farmaci beta-bloccanti. I farmaci beta-bloccanti possono aggravare la bradicardia in alcuni casi di sincope cardioinibitrice.*

Ipotensione ortostatica

Gli obiettivi del trattamento sono: la prevenzione delle recidive sincopali e dei traumi associati; il miglioramento della qualità di vita.

Nei pazienti con ipotensione ortostatica è cruciale definire la diagnosi della malattia sottostante.³⁰⁹ La classificazione e la diagnosi delle sindromi da ipotensione ortostatica sono state trattate nella Parte 2.

L'insufficienza neurovegetativa indotta dai farmaci è probabilmente la causa più frequente di ipotensione ortostatica. La principale strategia terapeutica consiste nell'eliminare il farmaco responsabile. Solo in casi sporadici questo non è possibile per il carattere indispensabile del farmaco responsabile. I farmaci più importanti in questo contesto sono i diuretici e i vasodilatatori. L'alcool, a prescindere dal fatto che può causare una neuropatia sia neurovegetativa sia somatica, è anch'esso comunemente associato all'intolleranza ortostatica. Il meccanismo di quest'ultimo effetto comprende sia un'azione acuta diretta sul sistema nervoso centrale sia una deplezione centrale di volume. La principale strategia di trattamento consiste nell'evitare l'agente causale.

Una conoscenza dinamica della fisiologia e della fisiopatologia del controllo della pressione arteriosa è cruciale nel trattamento dei pazienti con insufficienza neurovegetativa primitiva e secondaria.⁹ Il principale obiettivo della terapia dovrebbe consistere nel migliorare la sintomatologia dovuta a ipoperfusione cerebrale (ad es., sincope, presincope, stato confusionale, ecc.). Il trattamento può migliorare i sintomi ortostatici in maniera rilevante, anche quando l'incremento della pressione arteriosa sistolica è relativamente modesto (10-15 mmHg); un incremento della pressione arteriosa media appena sufficiente a far sì che la pressione arteriosa si trovi nuovamente nella zona di autoregolazione può rappresentare una differenza funzionale sostanziale.³¹⁰ A questo riguardo, è logico che tutti i pazienti ricevano consigli ed educazione sui fattori che influenzano la pressione arteriosa sistemica, come evitare le improvvise variazioni posturali (soprattutto al risveglio), l'ortostatismo protratto, un prolungato riposo in posizione supina durante la giornata, lo sforzo durante la minzione e la defecazione, l'iperventilazione, le elevate temperature ambientali (inclusi bagni, docce calde e sauna), l'esercizio fisico intenso, i pasti abbondanti (soprattutto con carboidrati complessi), l'alcool e i farmaci con proprietà vasodilatatrici. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa può essere utile nell'identificare le situazioni (ad es., l'ora del giorno) durante le quali le

fluttuazioni della pressione arteriosa sono più gravi. Queste registrazioni possono anche aiutare a identificare l'ipertensione supina/notturna nei pazienti trattati.

Ulteriori principi di trattamento, usati singolarmente o in combinazione, vanno considerati appropriati nel singolo paziente su una base individuale:

1. L'espansione cronica del volume intravascolare, ottenuto incoraggiando un maggior introito alimentare di sodio e un apporto di liquidi di 2-2,5 litri al giorno.^{309,310} Opzioni terapeutiche aggiuntive sono rappresentate dall'impiego del fludrocortisone a basse dosi (0,1-0,2 mg al giorno) e l'inclinazione della testata del letto per mantenere il capo sollevato al fine di permettere l'attivazione durante il sonno dei meccanismi di compenso attivati dalla gravità.³¹⁰⁻³¹³ Come nota di precauzione, è consigliabile evitare il più possibile l'ipertensione supina/notturna (livello di evidenza B).
2. Ridurre l'accumulo di sangue nelle estremità, che avviene per effetto della gravità, per mezzo di calze o tute elastiche che fascino le cosce e l'addome.
3. Utilizzare seggiolini portatili.³¹⁵
4. Pasti piccoli e frequenti con ridotto contenuto di carboidrati.³⁰⁹
5. Adottare contromovimenti fisiche quali incrociare le gambe e l'accovacciamento.^{316,317}
6. Un prudente esercizio fisico delle gambe e dei muscoli addominali, in particolare il nuoto.³⁰⁹

Nei casi in cui i metodi non farmacologici sono inefficaci, il trattamento farmacologico può essere indicato come misura aggiuntiva. I farmaci, tuttavia, possono aggravare l'ipertensione supina. Inoltre, la terapia farmacologica è spesso meno utile nel contesto di ipotensione in corso di esercizio fisico o in ambiente caldo.³⁰⁹ L'impiego di steroidi mineraloattivi (ad es., fludrocortisone) va preso in considerazione in prima istanza.^{309,310,311} Ulteriore beneficio si può ottenere con i farmaci che aumentano le resistenze periferiche e riducono la tendenza allo spostamento gravitazionale del volume centrale nei distretti periferici. La midodrina risulta di particolare interesse, considerati il crescente impiego e un'esperienza generalmente positiva (livello di evidenza B).³¹⁴⁻³²¹ Se l'associazione di fludrocortisone e farmaci vasocostrittori non produce l'effetto desiderato, si dovrebbe considerare la consulenza di centri specializzati nella valutazione e nel trattamento dell'insufficienza neurovegetativa. Questi centri possono avere la disponibilità di farmaci sperimentali e/o possono avere maggior esperienza nell'impiego di associazioni farmacologiche. Così la desmopressina può risultare utile nei pazienti con poliuria notturna, l'octreotide nei pazienti con ipotensione postprandiale e l'eritropoietina nei pazienti anemici.³⁰⁹ È stata impiegata l'elettrostimolazione cardiaca a frequenza relativamente elevata, ma non è stata oggetto di rigorosi studi e attualmente non è considerata di valore terapeutico.

Raccomandazioni

Classe I:

- *La sincope causata da ipotensione ortostatica dovrebbe essere trattata in tutti i pazienti. In molti casi il trattamento richiede solo una variazione della terapia farmacologica per condizioni patologiche concomitanti.*

Aritmie cardiache come causa primaria di sincope

Gli obiettivi del trattamento sono: la prevenzione delle recidive sincopali, il miglioramento della qualità di vita, la riduzione del rischio di mortalità.

Per aritmie cardiache quali causa principale di perdita di coscienza si intendono i disturbi del ritmo associati a cardiopatia organica o altre anomalie strutturali (ad es., presenza di vie accessorie atrioventricolari) e sono tra le cause più frequenti di sincope. In questo gruppo sono inclusi la malattia intrinseca del nodo del seno (bradi- e tachiaritmie), i disturbi del sistema di conduzione, le tachicardie sopraventricolari e ventricolari. Il meccanismo della perdita di coscienza in queste situazioni è multifattoriale e dipende dalla frequenza dell'aritmia, dalla funzione ventricolare sinistra e dall'adeguatezza dei meccanismi di compenso vascolare (incluso il ruolo potenziale dei riflessi neuromediati).

Malattia del nodo del seno (inclusa la sindrome bradicardia/tachicardia)

La decisione riguardo la strategia terapeutica deve considerare obbligatoriamente la gravità e la natura delle aritmie sintomatiche, così come il contesto clinico.

Recenti acquisizioni suggeriscono che, quando la sincope avviene nei pazienti con bradicardia sinusale, frequentemente la causa è un disturbo del sistema nervoso autonomo.^{14,82} Di conseguenza, per causare la sincope è necessario un aumento della suscettibilità alla bradicardia/ipotensione su base neuromediata da solo o in associazione alla malattia intrinseca del nodo del seno. Un meccanismo riflesso della perdita di coscienza concorda bene con la storia naturale imprevedibile delle recidive sincopali e può in parte spiegare perché la sincope recidiva nel 20% circa dei pazienti con malattia del nodo del seno durante un follow-up a lungo termine nonostante un'adeguata elettrostimolazione cardiaca permanente.³²²

In generale, l'elettrostimolazione cardiaca è indicata e si è dimostrata altamente efficace nei pazienti con bradicardia sinusale quando viene dimostrato che una bradiaritmia è responsabile della perdita di coscienza.³²³⁻³²⁸ (Classe I, livello di evidenza B). L'elettrostimolazione cardiaca permanente riduce frequentemente i sintomi, ma non influisce sulla sopravvivenza dato che essa non dipende dal-

l'aritmia. Inoltre, poiché una diagnosi di disfunzione sinusale è strettamente associata a una risposta cronotropa inappropriata, può essere giustificato l'impiego di elettrostimolazione rate-responsive (in particolare elettrostimolazione rate-responsive atriale) anche con lo scopo di evitare l'obnubilamento del visus o la sincope durante sforzo fisico.

Nella disfunzione sinusale, la stimolazione fisiologica (atriale o bicamerale) si è dimostrata definitivamente superiore alla stimolazione VVI. La stimolazione fisiologica riduce il rischio di sviluppare fibrillazione atriale ed embolismo sistemico (Classe I, livello di evidenza A).³²⁶⁻³²⁷ Questa può anche migliorare la qualità della vita, migliorando i sintomi di scompenso cardiaco congestizio, bassa portata e angina pectoris e quindi migliorare la sopravvivenza³²⁴⁻³²⁷ (Classe I, livello di evidenza A). Nella malattia del nodo del seno, pertanto, la stimolazione VVI o VVIR dovrebbe essere evitata.

I pazienti con disfunzione sinusale sono spesso trattati con un'ampia varietà di farmaci che possono aggravare o smascherare una sottostante suscettibilità alla bradicardia e provocare pause di durata sufficiente per causare una sincope. Per esempio, la digitale, i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti e i farmaci antiaritmici attivi sulla membrana (soprattutto sotalolo e amiodarone) sono utilizzati per trattare le tachiaritmie atriali coesistenti. Alcuni di questi stessi farmaci e molti altri farmaci simpaticolitici che causano bradicardia sono utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa, un problema comune nella popolazione, generalmente anziana, affetta da disfunzione sinusale. Pertanto, un provvedimento importante nella prevenzione delle recidive sincopali è la sospensione dei farmaci potenzialmente dannosi. Tuttavia, quando non è possibile sostituire tali farmaci, può essere necessaria l'elettrostimolazione cardiaca. In pazienti selezionati, affetti dalla variante bradicardia-tachicardia della malattia senoatriale, le tecniche ablativo cardiache percutanee per il controllo delle tachiaritmie atriali stanno assumendo una crescente importanza, ma raramente sono utilizzate per la prevenzione della sincope.

Malattia del sistema di conduzione atrioventricolare

Di regola, sono più frequentemente correlate con una sincope le forme più gravi di blocco AV acquisito (cioè il blocco Mobitz tipo II, il blocco di grado "avanzato" e il blocco AV completo). In questi casi il ritmo cardiaco può diventare dipendente da segnapassi sussidiari (spesso inaffidabili). La sincope (descritta nel 38-61% dei casi^{329,330}) è dovuta alla lunga pausa che precede l'emergenza dell'attività del ritmo di scappamento. Inoltre, questi segnapassi di scappamento hanno una frequenza relativamente bassa (da 25 a 40 batt/min); di conseguenza la sincope o la presincope possono essere conseguenza di una inadeguata perfusione cerebrale. La bradicardia, inoltre, prolunga

la ripolarizzazione e predispone alla tachicardia ventricolare polimorfa, soprattutto la torsione di punta.

A parte l'impiego di atropina (o isotenerolo) in alcune forme di blocco AV transitorio (ad es., quello associato a eventi a genesi neuromediata, incluso l'infarto miocardico acuto della parete inferiore), l'elettrostimolazione cardiaca permanente ha sostituito la terapia farmacologica nel trattamento della sincope con blocco AV sintomatico. Sebbene studi formali controllati randomizzati non siano stati eseguiti, è chiaro da diversi studi osservazionali che l'elettrostimolazione cardiaca è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con blocco AV così come prevenire le recidive sincopali (Classe I, livello di evidenza B).³³¹⁻³³³ Una deduzione logica, ma non provata, è che la cardiostimolazione può risultare salvavita anche nei pazienti con blocco di branca e sincope nei quali si sospetti che il meccanismo della perdita di coscienza sia un blocco AV intermittente. Tuttavia, è fondamentale considerare la possibilità che una tachiaritmia ventricolare sia responsabile della perdita di coscienza, poiché molti pazienti che presentano diversi gradi di malattia del sistema di conduzione hanno una concomitante significativa disfunzione ventricolare sinistra.

Tachicardie parossistiche sopraventricolari e tachicardie ventricolari

Di regola, le tachicardie sopraventricolari sono meno frequentemente considerate quale causa di sincope tra i pazienti inviati a valutazione elettrofisiologica per una perdita di coscienza da causa indeterminata. Al contrario, le tachiaritmie ventricolari tendono a essere una più frequente e seria causa di sincope. La frequenza della tachicardia, la volemia, la postura del paziente al momento dell'inizio dell'aritmia, la presenza di malattie cardiopolmonari associate e l'integrità dei riflessi vascolari periferici di compenso sono i fattori chiave nel provocare un'ipotensione di gravità tale da causare la perdita di coscienza. Di regola, se si manifesta una sincope o una presincope, questo avviene all'inizio di una tachicardia parossistica prima che i meccanismi di compenso vascolare (la vasocostrizione) possano intervenire. Tuttavia, la sincope si può anche manifestare al termine della tachicardia se interviene una pausa prima del ripristino di un ritmo atriale stabile. Un importante esempio di quest'ultimo scenario è rappresentato dai pazienti con fibrillazione atriale parossistica e disfunzione del nodo del seno. Una componente riflessa (che impedisce o ritarda la vasocostrizione compensatoria) può svolgere un ruolo importante quando la sincope si manifesta in associazione a una tachiaritmia sopraventricolare, soprattutto quando la frequenza cardiaca non è particolarmente elevata.¹³ Analogamente, l'azione dei farmaci può interferire con i meccanismi di compenso vascolare.

Nel caso di tachiaritmie sopraventricolari, esistono pochi dati relativi a studi con follow-up a lungo termine che ab-

biano esaminato l'efficacia di una terapia farmacologica antiaritmica convenzionale quando la manifestazione clinica di presentazione era la sincope. L'ablazione transcateretere è divenuta un'opzione terapeutica con un alto rapporto costo-efficacia e nelle tachicardie parossistiche sopraventricolari è probabilmente il trattamento di scelta (Classe I).

La sincope causata da torsione di punta non è rara e rappresenta, nella forma acquisita, la conseguenza dell'uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT. Alcuni di questi farmaci sono riportati nella Tabella III.I. Il trattamento consiste nell'immediata sospensione dei farmaci sospetti (Classe I).

Nel caso di sincope dovuta a tachicardia ventricolare, la terapia farmacologica può essere utile nel contesto di un cuore normale o di una lieve disfunzione cardiaca. Vanno presi in considerazione in prima istanza i farmaci di classe III (soprattutto l'amiodarone), considerati il loro basso rischio proaritmico e l'impatto emodinamico ben tollerato. Ciò nonostante, nei pazienti con funzione cardiaca depressa, data la difficoltà a garantire un'efficace profilassi in questa popolazione ad alto rischio, è raccomandato l'impiego del defibrillatore automatico impiantabile (ICD).

Attualmente, le tecniche ablativo risultano metodiche appropriate di prima scelta solo in pochi casi di tachicardia ventricolare, specificatamente la tachicardia del tratto

di efflusso del ventricolo destro, la tachicardia da rientro branca-branca e le cosiddette tachicardie ventricolari sinistre sensibili al verapamil. Sebbene non siano stati condotti studi multicentrici su questa strategia, l'evidenza è convincente riguardo all'esecuzione dell'ablazione nel primo caso (tachicardia del tratto di efflusso del ventricolo destro) e ragionevolmente forte nelle tachicardie da rientro branca-branca (dove anche un ICD può essere indicato nel contesto di una grave disfunzione ventricolare sinistra) e nella tachicardia ventricolare sinistra verapamil-sensibile (tachicardia fascicolare).

A proposito di dispositivi impiantabili per tachiaritmie ventricolari sintomatiche, numerosi studi prospettici di trattamento forniscono l'evidenza dell'efficacia dell'ICD in termini di rischio di morte rispetto a un approccio farmacologico convenzionale. Sebbene questi studi non siano indirizzati direttamente ai pazienti con sincope, è ragionevole estendere le osservazioni a quei pazienti con sincope nei quali sono evidenziate tachiaritmie ventricolari e ridotta funzione ventricolare sinistra. Inoltre, gli studi che hanno esaminato questo problema in pazienti con sincope forniscono sostegno all'impianto di ICD quale primo trattamento;¹⁹⁵⁻²⁰¹ i loro risultati sono discussi nella Parte 2 ("Studio elettrofisiologico"). Esistono alcune si-

Farmaci che possono prolungare l'intervallo QT e causare torsione di punta (modificata dal riferimento bibliografico 334)

TABELLA III.I

Farmaci antiaritmici

Classe I

Ajmalina*
Chinidina*
Disopiramide*
Procainamide*
Propafenone*

Classe III

Amiodarone*
Azimilide*
Dofetilide*
Ibutilide*
N-acetilprocainamide (NAPA)*
Sematilide*
Sotalolo*

Vasodilatatori/Farmaci antianginosi

Bepidil*
Lidoflazina*
Prenilamina*

Psicofarmaci

Aloperidolo*
Amitriptilina*
Citalopram*

Clomipramina
Cloralio idrato*
Clorpromazina*
Desipramina*
Doxepina*
Droperidolo*
Flufenazina
Imipramina*
Litio*
Maprotilina
Mesoridazina
Nortriptilina
Periciclina*
Pimozide
Proclorperazina*
Sertindolo*
Sultopride*
Timiperone
Tioridazina*
Trifluoperazina*
Zimeldine
Antimicrobici
Amantadina*

Chinino*
Claritromicina*
Cloroquina*
Cotrimossazolo*
Eritromicina*
Fluconazolo
Gefprofloxacin*
Halofantrine*
Ketoconazolo*
Pentamidina*
Sparfloxacin*
Spiramicina*
Antistaminici non sedativi
Astemizolo*
Difenidramina*
Ebastina
Idrossizina
Terfenadina*
Altri
Cisapride*
Probucolo*
Terodilina*
Vasopressina

*Descritta torsione di punta.

Questi dati derivano da una revisione non controllata della letteratura. Pertanto, alcuni di questi farmaci determinano un sensibile prolungamento dell'intervallo QT e hanno un ruolo rilevante nel causare torsione di punta, mentre altri farmaci hanno effetti minori la cui documentazione è discutibile.

tuazioni, in accordo con questi studi, nelle quali il trattamento con ICD è considerato utile nell'interrompere le tachiaritmie ventricolari sincopali e forse nell'aumentare la sopravvivenza (Tab. III.II).

Disfunzione del dispositivo impiantato (pacemaker, ICD)

Raramente, i dispositivi impiantabili di elettrostimolazione sono stati ritenuti responsabili di sincope o presincope. Più frequentemente, tuttavia, la sincope in tali pazienti non è correlata con il dispositivo.³³⁵

Quando la sincope è attribuibile al dispositivo impiantato, questa si può verificare come il risultato di un esaurimento della batteria, di un guasto del generatore o dell'elettrocattetero in un paziente pacemaker-dipendente. In questi casi è indicata la sostituzione del dispositivo o dell'elettrocattetero che elimina il problema. In alternativa, alcuni pazienti possono sviluppare tali sintomi come risultato di una "sindrome da pacemaker". In caso di sindrome da pacemaker,³³⁶ la riprogrammazione del pacemaker per eliminare il problema è in genere fattibile, sebbene occasionalmente sia necessaria la sua sostituzione (cioè, la sostituzione di uno stimolatore singola camera con uno atrioguidato). Anche gli ICD possono essere associati alla sincope se essi falliscono di riconoscere e/o trattare un'aritmia sintomatica o se un trattamento efficace avviene in ritardo. La riprogrammazione dell'ICD generalmente risolve il problema. Non vi sono ampi studi che hanno esaminato tali problemi, ma l'esperienza clinica ne suggerisce l'adeguatezza (Classe I).

Raccomandazioni

Classe I:

- *La sincope dovuta ad aritmia cardiaca deve ricevere il trattamento appropriato a eliminarne la causa in tutti i pazienti nei quali l'aritmia è minacciosa per la vita e quando vi è un rischio di traumi secondari.*

Classe II:

- *Il trattamento può essere intrapreso quando l'aritmia responsabile non è stata individuata e la diagnosi di aritmia minacciosa per la vita rimane presumibile da dati surrogati.*
- *Il trattamento può essere impiegato quando l'aritmia responsabile è stata identificata, ma essa non è rischiosa per la vita o non è causa di traumatismi.*

Cardiopatía organica o malattia cardiopolmonare

Gli obiettivi della terapia sono: prevenzione delle recidive sincopali, riduzione del rischio di mortalità.

Una cardiopatía organica o una malattia cardiopolmonare sono spesso presenti nei pazienti anziani affetti da sincope. Tuttavia, in questi casi, le cause più frequenti della perdita di coscienza sono le aritmie associate alla cardiopatía organica. In termini di sincope direttamente attribuibile a una cardiopatía organica la più comune è quella che si manifesta durante ischemia o infarto miocardico acuti. Altre condizioni cliniche acute relativamente frequenti associate con una sincope sono l'embolia polmonare e il tamponamento cardiaco. Il meccanismo della sincope in queste condizioni è multifattoriale, comprendendo sia l'effetto emodinamico della lesione specifica sia meccanismi riflessi. Questi ultimi sono particolarmente rilevanti nel contesto di eventi ischemici acuti, esemplificati da bradicardia e ipotensione, frequentemente associati all'infarto miocardico della parete inferiore e che rispondono alla somministrazione di atropina. La sincope ha un particolare significato quando è associata a condizioni in cui esiste un'ostruzione fissa o dinamica all'efflusso ventricolare sinistro (ad es., stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva). In questi casi i sintomi sono spesso provocati dall'esercizio fisico, ma possono anche manifestarsi in presenza di un'aritmia di significato altresì benigno (ad es., fibrillazione atriale). La causa della perdita di coscienza è in parte dovuta

TABELLA III.II Situazioni in cui la terapia con ICD è probabilmente utile

- Tachicardia ventricolare sincopale o fibrillazione ventricolare documentata in assenza di cause correggibili (ad es., indotte da farmaci) (Classe I, livello di evidenza A).
- Sincope probabilmente dovuta a tachicardia o fibrillazione ventricolare non documentata:
 - pregresso infarto miocardico e tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa con grave compromissione emodinamica, in assenza di altre potenziali cause di sincope (Classe I, livello di evidenza B);
 - sincope inspiegata in pazienti con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro in assenza di altre potenziali cause di sincope (Classe II, livello di evidenza B);
 - sindrome accertata del QT lungo, sindrome di Brugada, displasia aritmogena del ventricolo destro o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, con una storia familiare di morte improvvisa, in assenza di altre potenziali cause di sincope (Classe II);
 - sindrome di Brugada o displasia aritmogena del ventricolo sinistro e tachiaritmia ventricolare inducibile con grave compromissione emodinamica in assenza di altre potenziali cause di sincope (Classe II).

all'inadeguatezza del flusso ematico secondario all'ostruzione meccanica. Tuttavia, soprattutto nel caso della stenosi valvolare aortica, un disturbo riflesso del controllo vascolare rappresenta un'importante concausa dell'ipotesione.¹² Anche nella cardiomiopatia ipertrofica (con o senza ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro), i meccanismi neuromediati possono avere un ruolo, ma una tachiaritmia atriale (in particolare la fibrillazione atriale) o una tachicardia ventricolare (anche con una frequenza moderatamente elevata) sono importanti cause di eventi sincopali.⁵⁸ Altre cause meno comuni di sincope in questa categoria sono rappresentate dall'ostruzione dell'afflusso ventricolare sinistro nei pazienti con stenosi mitralica o mixoma atriale, l'ostruzione all'efflusso del ventricolo destro e lo shunt destro-sinistro secondario a stenosi polmonare o ipertensione polmonare. Il meccanismo della perdita di coscienza può essere ancora una volta multifattoriale con meccanismi emodinamici, aritmici e neuromediati.

Nella sincope associata a ischemia miocardica la terapia farmacologica e/o la rivascolarizzazione miocardica rappresentano la strategia appropriata nella maggior parte dei casi. Analogamente, quando la sincope è strettamente associata a lesioni trattabili chirurgicamente (ad es. stenosi valvolare aortica, mixoma atriale, cardiopatia congenita) un approccio correttivo diretto è possibile in gran parte dei casi. D'altra parte, quando la sincope è causata da alcune condizioni cliniche difficili da trattare, quali l'ipertensione polmonare primitiva o la cardiomiopatia restrittiva, spesso è impossibile migliorare adeguatamente la condizione clinica sottostante. Non esistono dati sull'effetto della riduzione del gradiente nel tratto di efflusso sulle recidive sincopali nella cardiomiopatia ipertrofica.

Raccomandazioni

Classe I:

Il trattamento ottimale è diretto al miglioramento delle lesioni strutturali specifiche o delle sue conseguenze.

Sindromi da furto vascolare

La sindrome da furto della succlavia è una condizione rara, ma che rappresenta la più frequente condizione in questo gruppo. Questa situazione si può realizzare su una base congenita³³⁷ o acquisita,³³⁸ con una riduzione di pressione all'interno dell'arteria succlavia che provoca un flusso retrogrado nell'arteria vertebrale omolaterale (soprattutto durante sforzo dell'arto superiore). La conseguenza è una riduzione del flusso ematico cerebrale. La sincope associata allo sforzo degli arti superiori nel contesto di una sindrome da furto della succlavia può richiedere un intervento chirurgico o un'angioplastica percutanea. L'angioplastica diretta o l'intervento chirurgico sono di norma eseguibili ed efficaci (Classe I).

Sincopi metaboliche

I disturbi metabolici sono una causa relativamente infrequente di una vera perdita di coscienza. Più spesso questi disturbi sono responsabili di uno stato confusionale o di turbe del comportamento. Tuttavia, sulla base dell'anamnesi non sempre è possibile una netta distinzione tra tali sintomi e una sincope.

In questa categoria, l'iperventilazione, che causa ipocapnia e alcalosi transitoria, può rappresentare la più importante condizione clinica associata a compromissione dello stato di coscienza. Non è noto se tramite l'iperventilazione si possa avere vera perdita di coscienza. Le basi della perdita di coscienza non sono chiare. Una vasocostrizione cerebrale, causata dall'ipocapnia e dall'alcalosi, con conseguente riduzione del flusso cerebrale, è stata comunemente ritenuta la causa della perdita di coscienza.⁴ D'altra parte, la sola iperventilazione non è in grado di provocare una perdita di coscienza in soggetti in posizione supina. Di conseguenza, sia che l'iperventilazione possa o non possa causare una perdita di coscienza, la frequente associazione clinica con episodi di ansia e/o attacchi di panico fa sì che questi debbano essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale della vera sincope. Il paziente con perdita di coscienza recidivante associata a iperventilazione può avere un'importante componente psichiatrica che può richiedere una consulenza specialistica in tal senso (si veda Parte 2).

PARTE 4. PROBLEMATICHE PARTICOLARI NELLA VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON SINCOPE

Necessità di ospedalizzazione

La decisione di ospedalizzare può essere presa in considerazione con due diversi scopi: diagnostico o terapeutico. Nei pazienti con sincope nei quali l'eziologia rimane indeterminata dopo la valutazione iniziale, per decidere se ricoverare o meno può essere utilizzata una stratificazione del rischio. Nei pazienti in cui l'eziologia della sincope è stata individuata dopo la valutazione clinica iniziale, la decisione di ospedalizzare è subordinata alla prognosi della patologia sottostante e/o al tipo di trattamento necessario per questi pazienti.

Esistono molteplici indicatori prognostici che devono essere considerati nei pazienti con sincope e che sono stati discussi nella sezione precedente. La presenza di una cardiopatia strutturale ed eventuali anomalie dell'ECG basale sono importanti indicatori di sincope cardiogena. Un importante, anche se meno frequente, marker prognostico è rappresentato dall'anamnesi familiare di morte improvvisa. Raramente le aritmie ventricolari maligne possono

avere una base genetica. In alcuni di questi casi l'ECG basale può risultare, permanentemente o transitoriamente, normale. Tutte queste patologie sono già state discusse. Le relative raccomandazioni sono riassunte nella Tabella IV.I.

Quando è possibile non ricoverare senza correre rischi?

I pazienti con episodi sincopali isolati o sporadici, nei quali non vi sia evidenza di cardiopatia strutturale e con ECG basale nella norma, hanno con elevata probabilità una sincope neuromediata, mentre il rischio di sincope cardiogena risulta estremamente basso. Questi pazienti presentano una buona prognosi in termini di sopravvivenza indipendentemente dal risultato del tilt test. Di solito la valutazione di questi pazienti può essere interamente effettuata in regime ambulatoriale. I pazienti con sincope neuromediata, in assenza di cardiopatia strutturale ed ECG normale, presentano una buona prognosi in termini di sopravvivenza, e generalmente non necessitano di trattamento specifico ad eccezione dei suggerimenti comportamentali e delle misure generali già enunciati. Qualora un trattamento si renda necessario per la frequenza delle recidive, questo può essere iniziato in regime ambulatoriale. Nei casi in cui si intenda completare la valutazione diagnostica della sincope al di fuori dell'ospedale, si dovrebbero contestualmente impartire suggerimenti precauzionali relativamente alla guida e alle attività lavorative, così come eventuali limitazioni delle attività ricreative.

Sincope nell'anziano

Background

L'incidenza della sincope nell'anziano è di almeno il 6% per anno, con una prevalenza del 10% e una frequenza di recidive del 30% a 2 anni.¹⁷ Questi dati sono probabil-

mente sottostimati a causa dell'esclusione degli episodi sincopali che si presentano come cadute. I fisiologici adattamenti, correlati con l'età, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa,³³⁹⁻³⁴⁶ dell'autoregolazione cerebrale,³³⁸ della sensibilità baroriflessa⁴ e della regolazione della volemia,³⁴⁷⁻³⁵⁰ in combinazione con patologie coesistenti^{5,10} e trattamenti farmacologici concomitanti, rendono ragione dell'elevata incidenza della sincope nell'anziano.

Anche una volta che gravi patologie cardiache strutturali ed aritmie siano state escluse, i soggetti anziani sperimentano perdita di sicurezza³⁵¹ e temono l'impatto della sincope sulla propria capacità di vivere da soli, così come il rischio di fratture.³⁴²⁻³⁵³ Quest'ultimo appare di particolare importanza in considerazione dell'enorme onere assistenziale ed economico causato dalle fratture nell'età senile.³⁵⁴

Le cause più comuni di sincope nell'anziano sono rappresentate da ipotensione ortostatica, ipersensibilità seno-carotidea, sincopi neuromediate e aritmie cardiache.³⁵⁵⁻³⁵⁷ La prevalenza dell'ipotensione ortostatica nell'anziano varia dal 6% tra gli anziani non ricoverati³⁵⁸ al 33% tra quelli degenti in ospedali geriatrici.³⁵⁹ L'ipotensione ortostatica risulta la causa della sincope nel 20-30% dei pazienti anziani.³⁵⁵⁻³⁵⁶ Tra i pazienti sintomatici, fino al 25% presenta ipotensione ortostatica "legata all'età", mentre nei rimanenti l'ipotensione ortostatica è prevalentemente causata da farmaci, insufficienza neurovegetativa primaria e secondaria (diabete), morbo di Parkinson e atrofie multisistemiche. Un'ipertensione sistolica in posizione supina è spesso presente nei pazienti anziani con ipotensione ortostatica.³⁶⁰⁻³⁶⁴ L'ipertensione, oltre ad accrescere il rischio di ischemia cerebrale in caso di improvvisa riduzione dei valori pressori,³⁶⁵⁻³⁶⁶ crea difficoltà di ordine terapeutico dato che la maggior parte degli agenti farmacologici impiegati per il trattamento dell'ipotensione ortostatica determina aumento dei valori pressori in clinostatismo.^{363,367}

TABELLA IV.I Quando ricoverare un paziente con sincope

A scopo diagnostico:

- Cardiopatia strutturale, nota o sospetta, clinicamente rilevante
- Anomalie ECG indicative di possibile sincope aritmica quali quelle elencate nella Tabella III.II
- Sincope durante attività fisica
- Sincope associata a trauma grave
- Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa
- Altre categorie di pazienti che occasionalmente possono necessitare del ricovero:
 1. Pazienti non cardiopatici, ma con improvvisa insorgenza di palpitazioni poco prima della sincope, sincope insorta in posizione supina, pazienti con frequenti recidive sincopali
 2. Pazienti con cardiopatia di grado minimo o lieve qualora vi sia elevato sospetto clinico di sincope cardiogena

A scopo terapeutico:

- Sincope causata da aritmie cardiache (si veda Parte 2, Raccomandazioni per la valutazione iniziale)
- Sincope causata da ischemia miocardica (si veda Parte 2, Raccomandazioni per la valutazione iniziale)
- Sincope secondaria alle patologie strutturali cardiache o cardiopolmonari elencate nella Tabella I.I
- Ictus o deficit neurologici focali
- Sincope neuromediata di tipo cardioinibitorio qualora sia stato programmato l'impianto di un pacemaker

L'ipersensibilità senocarotidea rappresenta una diagnosi correlata all'età, essendo rara al di sotto dei 40 anni; la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età e con la coesistenza di patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e neurodegenerative.^{74,75,81,368} La sindrome senocarotidea di tipo cardioinibitorio è stata considerata in studi recenti la causa responsabile di una proporzione fino al 20% delle sincope nei pazienti anziani; studi ulteriori sono in corso per meglio valutarne la vera frequenza, ma si deve sottolineare come probabilmente si tratta di una patologia più comune di quanto precedentemente ritenuto. La sindrome senocarotidea di tipo prevalentemente vasodepressivo ha probabilmente una prevalenza analoga, ma il suo ruolo potenziale nel causare la sincope in questa popolazione di pazienti è molto meno sicuro.^{355,356,369-370}

Fino al 15% delle sincope nell'anziano è di tipo neuromediato.³⁵⁵⁻³⁵⁶ In più della metà dei casi gli episodi risultano correlati alla prescrizione di farmaci cardio- o vasoattivi.³⁵⁵⁻³⁵⁷ I modelli di risposta della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante tilt test sono simili a quelli descritti nei pazienti più giovani (si veda Parte 2) quantunque quelli che esprimono insufficienza neurovegetativa siano più frequenti nelle forme farmaco-correlate.¹²²

Fino al 20% delle sincope nell'anziano è causato da aritmie cardiache³⁵⁵⁻³⁵⁷ (si veda Parte 2).

Valutazione diagnostica

Alcuni aspetti della raccolta anamnestica nell'anziano possono differire rispetto al giovane adulto sia nell'enfasi sia nei dettagli clinici.³⁷¹ Questo si spiega in alcuni casi con amnesia causata da perdita di conoscenza.³⁶⁹ Instabilità dell'andatura e dell'equilibrio e rallentamento dei riflessi protettivi sono presenti nel 20-50% degli anziani non ospedalizzati.³⁷²⁻³⁷⁴ In tali condizioni alterazioni emodinamiche anche moderate e insufficienti a provocare sincope possono causare cadute. Pertanto, è importante ricercare la descrizione degli episodi da parte di testimoni, sebbene questo non sia possibile in una percentuale di casi fino al 40-60%.^{355,369,371-376} Fino a un terzo degli episodi si manifesterà come cadute.^{353,355}

Un deterioramento cognitivo è presente nel 5% dei sessantacinquenni e nel 20% degli ottantenni. Lo stato cognitivo influenzerà l'accuratezza del ricordo degli eventi. L'anamnesi dovrebbe includere dettagli relativi alle condizioni sociali dei pazienti, a eventuali eventi lesivi, all'impatto degli eventi sulla fiducia in se stessi e sulla capacità di svolgere autonomamente le attività della vita quotidiana.

Anche il momento in cui gli eventi si verificano può essere utile ai fini della diagnosi. Gli episodi dovuti a ipotensione ortostatica abitualmente si verificano durante le ore del mattino.³⁶⁴ L'anamnesi dovrebbe ricercare qualunque associazione con i pasti (sincope postprandiale),^{364,377} l'assunzione di farmaci, la minzione notturna,⁷² ecc. Un terzo degli ultrasessantacinquenni assume 3 o più farmaci su indica-

zione medica. I farmaci frequentemente causano la sincope o contribuiscono ad essa. L'anamnesi farmacologica dovrebbe comprendere la durata del trattamento e l'eventuale rapporto temporale tra questo e l'esordio della sintomatologia.

L'anamnesi dovrebbe includere dettagli relativi a eventuali patologie coesistenti, in particolare l'associazione con fragilità fisica e invalidità locomotoria (ad es., artrite, morbo di Parkinson o patologia cerebrovascolare) o con altre malattie che aumentino la probabilità di sincope cardiovascolare, ad esempio diabete, anemia, ipertensione, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco.

Esame fisico

Si raccomanda la valutazione del sistema nervoso e dell'apparato locomotore, inclusa una valutazione dell'andatura e dell'equilibrio statico (ad occhi aperti e chiusi). Qualora si sospetti un deterioramento cognitivo, questo dovrebbe essere determinato formalmente. Il mini-mental test³⁷⁸ è uno strumento in 20 punti validato a livello internazionale e adeguato per questo scopo. Per i rimanenti aspetti la valutazione clinica è la stessa che per i giovani adulti.

Accertamenti

Nei pazienti anziani con sincope o con cadute inspiegate e con normali funzioni cognitive l'iter diagnostico è lo stesso che per i giovani adulti, con l'eccezione dell'esecuzione routinaria del massaggio dei seni carotidei sia in clinostasia sia in ortostatismo, in considerazione dell'elevata prevalenza della sindrome senocarotidea come causa di sincope e di cadute inspiegate in questa fascia d'età.⁷⁷

Una valutazione iniziale comprensiva di anamnesi dettagliata, esame fisico, misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo e massaggio dei seni carotidei in clinostasia e ortostatismo consentirà la diagnosi in più del 50% dei casi.³⁵⁵⁻³⁵⁶ Fino a un terzo dei pazienti anziani presenta una risposta cardioinibitoria di grado diagnostico al massaggio dei seni carotidei solo se la manovra è eseguita in ortostatismo. I motivi di questo non sono del tutto chiari, ma potrebbero essere correlati alla metodica di esecuzione della manovra oppure a modificazioni della sensibilità baroriflessa correlate alle variazioni posturali.⁷⁷

L'ipotensione ortostatica non è costantemente riproducibile nel paziente anziano. Questo si verifica in particolare per l'ipotensione ortostatica correlata all'assunzione di farmaci o all'età. Pertanto, sono raccomandate ripetute misurazioni mattutine.³⁷⁹

Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa può risultare utile qualora un particolare farmaco oppure un'ipotensione postprandiale siano sospettati come causa dei sintomi.³⁶⁴ Tuttavia, la modalità di esecuzione della metodica rappresenta un importante fattore limitante, in quanto la sua effettuazione potrebbe interferire proprio con le

modificazioni del sistema nervoso autonomo che il medico cerca di documentare. Nei pazienti più anziani, aspetti del comportamento pressorio diurno a tipo ipotensione ortostatica rappresentano l'immagine speculare della normale oscillazione dei valori pressori, cioè con i valori più elevati durante le ore notturne e quelli più bassi durante le ore del mattino ed eventualmente dopo i pasti. La conoscenza dell'andamento diurno dei valori pressori può guidare il trattamento e la sostituzione dei farmaci responsabili.

Oltre un terzo dei pazienti presenterà più di una possibile causa della sintomatologia.^{81,355,356} Se i sintomi persistono oppure si sospetta più di una diagnosi, è necessaria un'ulteriore valutazione. Non esiste alcuna evidenza in favore dell'esecuzione del tilt test nell'ambito della valutazione iniziale, quantunque questo rappresenti il comportamento abituale presso molti centri. Per il resto, sono validi gli stessi criteri di valutazione dei giovani adulti.

Valutazione dell'anziano debilitato

L'età non rappresenta di per sé una controindicazione alla valutazione diagnostica e al trattamento. Tuttavia, nei pazienti maggiormente compromessi la completezza della valutazione dipenderà sia dalla compliance dei pazienti ai diversi accertamenti diagnostici sia dalla prognosi.

La misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo, il massaggio dei seni carotidei e il tilt test rappresentano accertamenti ben tollerati, anche nell'anziano debilitato e con deterioramento cognitivo.³⁶⁵⁻³⁶⁶ Qualora i pazienti presentino difficoltà al mantenimento della stazione eretta, per valutare le modificazioni della pressione in ortostatismo può essere usato il tilt test.⁴⁷

Fattori di rischio multipli sono rilevabili più comunemente nell'anziano debilitato e i rapporti tra cadute e sincope sono scarsamente definiti. Questi pazienti presentano una mediana di 5 fattori di rischio per sincope o cadute.^{365,366} La stratificazione dei fattori di rischio e la definizione del contributo di ciascuna anomalia alla riproduzione dei sintomi sono più complessi. Esiste qualche evidenza che la correzione dei fattori di rischio cardiovascolari per sincope o caduta riduce l'incidenza delle recidive in pazienti anziani e debilitati non ricoverati, inclusi quelli con demenza,^{374,375} mentre non vi è evidenza di beneficio per quelli ospedalizzati. Non è noto se il trattamento dell'ipotensione o delle aritmie possa rallentare il deterioramento cognitivo nei pazienti con demenza, e tali provvedimenti non sono al momento raccomandati con queste indicazioni.

Qualora si ritengano inappropriati accertamenti diagnostici invasivi o ripetuti accessi ospedalieri, potrebbe essere necessario un trattamento "alla cieca" utilizzando un limitato numero di dati clinici, cioè modificando eventuali trattamenti ritenuti responsabili, oppure prescrivendo farmaci antiaritmici e/o l'elettrostimolazione cardiaca. Pertanto, nell'anziano debilitato, il medico dovrebbe formu-

lare un giudizio clinico dopo una complessiva verifica, per ogni singolo paziente, dei benefici consentiti dalla valutazione diagnostica della sincope.

Raccomandazioni

Classe I:

- *La misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo durante le ore del mattino e il massaggio dei seni carotidei in clinico- e ortostatismo dovrebbero far parte della valutazione iniziale, a meno che non sussistano controindicazioni.*
- *La valutazione dei soggetti anziani privi di limitazioni motorie, autonomi e senza deterioramento cognitivo non differisce da quella del giovane adulto.*
- *Nei pazienti anziani maggiormente compromessi la valutazione diagnostica dovrebbe essere modificata subordinatamente a quella prognostica.*

Sincope nel paziente pediatrico

Background

L'incidenza della sincope con necessità di valutazione medica durante l'età infantile e l'adolescenza è stata di 126 casi/100.000 nell'unico studio di popolazione disponibile.³⁸⁰ Non meno del 15% dei soggetti, tuttavia, può presentare almeno un episodio sincopale prima dei 18 anni di età.²¹ Inoltre, fino al 5% dei bambini nella prima infanzia presenta una sindrome analoga, denominata apnea periodica.³⁸¹ La sincope neuromediata (riflessa) è senz'altro la forma più frequente (61-71%), seguita dalle sincopi cerebrovascolari e psicogene (11-19%) e da quella cardiogena (6%).^{251,380,382}

Diagnosi differenziale

Un'accurata anamnesi personale e familiare e l'esame fisico rappresentano gli strumenti più utili per distinguere le sincopi neuromediate benigne da quelle di natura diversa. La maggior parte dei bambini con sincope neuromediata ha almeno un parente di primo grado che presenta svenimenti, e questo può essere utilizzato per la diagnosi differenziale.³⁸³ In questi giovani pazienti, tuttavia, la sincope potrebbe anche rappresentare la manifestazione iniziale di condizioni rare, ma potenzialmente pericolose per la sopravvivenza, quali la sindrome del QT lungo,³⁸⁴ la sindrome di Kearns-Sayre (oftalmoplegia esterna e blocco atrioventricolare progressivo), la sindrome di Brugada,¹⁹² la fibrillazione atriale in portatori di sindrome di Wolff-Parkinson-White,³⁸⁵ la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica,³⁸⁶ la displasia ventricolare destra,³⁸⁷ le aritmie dopo riparazione chirurgica di cardiopatie congenite,³⁸⁸ la cardiomiopatia ipertrofica, le anomalie coronariche, l'ipertensione polmonare o le miocarditi. Un'etiologia cardiogena dovrebbe essere sospettata in presenza di

cardiopatía congenita, strutturale o funzionale, e qualora la sincope si verifichi durante esercizio o comunque non corrisponda al quadro clinico tipico delle forme neuromediate. In questi casi dovrebbe essere pertanto intrapresa una valutazione diagnostica appropriata ed estensiva.

Valutazione diagnostica

In caso di anamnesi tipica per sincope neuromediata, l'assenza di anormalità all'esame fisico e all'ECG basale è in genere sufficiente per formulare la diagnosi e concludere gli accertamenti diagnostici. Anche il tilt test potrebbe essere rimandato, per essere eseguito solo dopo un'eventuale recidiva. Sfortunatamente, il tilt test sembra avere un'elevata percentuale di risposte falsamente negative o falsamente positive e dovrebbe essere impiegato con cautela per l'identificazione iniziale dei pazienti con sincope neuromediata.^{16,389,390} Un'incidenza particolarmente elevata di presincope (40%) è stata riportata durante l'esecuzione del tilt test a seguito del semplice allestimento di una via venosa in bambini e adolescenti sani.¹⁶ I protocolli di esecuzione del tilt test comunemente impiegati nell'adulto mancano di specificità nei pazienti in età adolescenziale. Allo scopo di ottenere un'accettabile specificità, la durata del tilt test dovrebbe essere più breve nell'adolescente rispetto all'adulto; in uno studio³⁹¹ la specificità è stata >85% effettuando il test a 60 o 70° per non più di 10 minuti. Indipendentemente dall'esito del tilt test, quasi tutti i pazienti con sincope neuromediata presentano miglioramento o scomparsa dei sintomi con semplici provvedimenti durante un follow-up a lungo termine.³⁹²

L'iter diagnostico per le sincope diverse da quella neuromediata varia da caso a caso. L'ECG dinamico secondo Holter o un loop-recorder esterno dovrebbero essere impiegati nei pazienti con una storia di palpitazioni associate alla sincope. Nei pazienti con soffio cardiaco dovrebbe essere richiesto un consulto cardiologico inclusivo di valutazione ecocardiografica. Lo studio elettrofisiologico riveste un ruolo minore nella valutazione della sincope in età pediatrica. L'elettroencefalogramma è indicato nei pazienti con perdita di coscienza prolungata, convulsioni e fase postcritica caratterizzata da sonnolenza e confusione mentale.

Trattamento

Il trattamento efficace della sincope neuromediata in età pediatrica è basato su modificazioni comportamentali,³⁹⁰ aumento dell'apporto di sale e liquidi,^{390,392} e agenti farmacologici. Le sole modificazioni comportamentali possono tuttavia risultare altrettanto efficaci dei farmaci, e dovrebbero essere adottate come primo provvedimento nella maggior parte dei casi.³⁹⁰ L'introduzione di sufficienti quantità di bevande salate o dolci, ma senza caffeina, un libero apporto di sali e l'effettuazione di "manovre antigravitarie" alle prime avvisaglie di presincope^{317,393} risultano estremamente utili

in molti pazienti (livello di evidenza B). Il trattamento farmacologico dovrebbe essere riservato ai pazienti che presentano persistenza dei sintomi nonostante le modificazioni comportamentali. In studi non controllati, si è ipotizzata l'efficacia di beta-bloccanti,^{389,392,394} alfa-fludrocortisone^{389,392} e alfa-agonisti³⁹⁵ nei pazienti in età pediatrica (livello di evidenza B). Anche nel caso di sincope cardioinibitoria con asistolia prolungata l'impianto di un pacemaker dovrebbe essere evitato in tutti i casi in cui questo sia possibile; come alternativa, anche il trattamento con farmaci è stato dimostrato efficace senza necessità di impianto di pacemaker.³⁹⁶ Gli episodi di apnea generalmente non richiedono trattamento specifico, a meno che non siano associati ad asistolia di lunga durata con potenziale danno cerebrale.^{21,251}

Sincope e guida

Commenti generali

Si deve anzitutto sottolineare come tutte le evidenze disponibili suggeriscano che la condizione medica di un guidatore, con l'eccezione degli effetti dell'alcool, non rappresenta un importante fattore causale negli incidenti stradali che provocano danni a terzi. In secondo luogo, la maggior parte delle cause mediche di incidenti stradali si ritrova in guidatori che sono già conosciuti come portatori di una patologia preesistente. Terzo, un'improvvisa inabilità di un guidatore è stata riportata con un'incidenza di circa 1 per mille di tutti gli incidenti stradali.³⁹⁷ Le più comuni cause di incidenti stradali che implicano sincope alla guida sono elencate nella Tabella IV.II.³⁹⁸

Nel 1995 il Comitato Direttivo della Società Europea di Cardiologia ha istituito una Task Force su guida e cardiopatie. Nel relativo documento sono discussi i rapporti tra guida e sincope, con particolare riferimento alla sincope neuromediata.³⁹⁸ In un documento medico-scientifico AHA/NA-SPE che tratta degli aspetti della sicurezza individuale e pubblica correlati con aritmie che possono compromettere lo stato di coscienza, sono anche discusse brevemente le disposizioni su guida e sincope.³⁹⁹ Le seguenti raccomandazioni su sincope e guida sono state emesse sulla base dei due documenti menzionati (Tab. IV.III). Il livello di evidenza di questi due documenti è, con poche eccezioni, di tipo C.

Raccomandazioni

Un documento della Task Force su guida e cardiopatie della Società Europea di Cardiologia è stato pubblicato nel 1998 e rappresenta attualmente lo standard di riferimento per l'Europa (Tab. IV.III). Vengono distinti due gruppi di guidatori. Il gruppo 1 comprende i guidatori di motocicli, autovetture e altri piccoli veicoli con o senza rimorchio. Il gruppo 2 comprende i guidatori di veicoli superiori a 3,5 tonnellate o di veicoli per trasporto passeggeri con più di otto posti escluso l'autista. Gli autisti di

Cause di 2000 incidenti stradali, con perdita di conoscenza durante la guida, basate sui verbali della polizia stradale all'Ispettorato della Motorizzazione

TABELLA IV.II

Epilessia	38%
Sincope	21%
Diabete in trattamento insulinico	18%
Cardiopatìa	8%
Ictus	7%
Altro	7%

taxi, piccole ambulanze e altri veicoli costituiscono una categoria intermedia tra gli autisti privati e quelli professionisti.

Le linee guida riportate nella Tabella IV.III intendono essere pratiche e applicabili. Le linee guida riflettono una combinazione di giudizi clinici in associazione ad alcune misurazioni tecniche individuali. Per i guidatori del gruppo 1 la Task Force suggerisce solo minime restrizioni e pertanto ai pazienti di questo gruppo con cardiopatìa e sincope dovrebbe essere consigliata l'astensione solo temporanea dalla guida.

Commento

Questa Task Force ha il vantaggio di ulteriori, pertinenti pubblicazioni. La ripetizione del tilt test per valutare l'effetto di qualunque trattamento non ha probabilmente alcun valore predittivo. Non vi è alcuna evidenza che una volta trascorsi 3 mesi in assenza di sintomatologia questo possa indicare che gli episodi non si ripresenteranno. Al momento attuale, l'evidenza in favore del trattamento farmacologico rimane non convincente. La valutazione neurologica nei pazienti con sincope è di limitata utilità.

Glossario dei termini incerti

La letteratura sulla sincope e le condizioni associate può essere alquanto fuorviante per difetto di concordanza. Per alcuni termini un significato originariamente chiaro è divenuto meno definito col passare del tempo, in quanto lo stesso termine è stato successivamente impiegato in un diverso contesto o con un significato differente. Altri termini sono stati introdotti come neologismi in competizione con termini più vecchi, ma spesso altrettanto adeguati. Il presente glossario è stato redatto nel tentativo di chiarire la nomenclatura. La scelta di quali termini siano approvati e quali siano da ritenere controversi rimane peraltro arbitraria.

Sincope convulsiva

Movimenti involontari degli arti di tipo mioclonico possono verificarsi nella sincope di qualunque eziologia, stando così a significare che una distinzione tra sincope con e sincope senza movimenti non fornisce alcuna informazione

utile relativamente alla natura del sintomo. Ovviamente, i movimenti sono importanti nella diagnosi differenziale tra epilessia e sincope. Le contrazioni di tipo mioclonico sono molto spesso interpretate come epilettiche dai medici e da eventuali testimoni oculari, ma non tutti i movimenti di questo tipo sono di tipo epilettico. La descrizione di questi movimenti dovrebbe essere neutrale, allo scopo di prevenire un'immediata connotazione come epilessia. Poiché il termine "convulsioni" è spesso usato dai neurologi per indicare sia i movimenti durante una crisi epilettica sia talvolta i movimenti mioclonici in senso generico, questo termine non risulta neutrale da questo punto di vista. Il termine "sincope convulsiva" implica il rischio di associare involontariamente i movimenti con l'epilessia. Un termine alternativo che può essere impiegato per descrivere i movimenti indipendentemente dalla loro natura è "scosse miocloniche".

- La Task force sconsiglia l'uso del termine "sincope convulsiva" in quanto questo comporta il rischio di aumentare la confusione tra sincope ed epilessia.

Drop attacks

Il termine *drop attacks* è stato originariamente utilizzato per indicare una sindrome ben specifica e benigna, caratterizzata da pazienti di sesso femminile in età intermedia o avanzata che cadono improvvisamente sulle ginocchia senza perdita di coscienza. Successivamente, il termine è stato utilizzato per indicare tutte le possibili cause di caduta con o senza perdita di coscienza. Talvolta, esso è anche usato come sinonimo della sindrome di Adams-Stokes. Col tempo, il termine è divenuto così poco chiaro da avere maggiore probabilità di causare confusione piuttosto che di favorire il consenso. Se i medici ritengono di aver bisogno di una frase per descrivere il problema delle cadute frequenti, "cadere" è chiaro, semplice e non implica alcuna impropria sensazione di un significato medico specifico.

- La Task Force ritiene che l'uso del termine *drop attacks* dovrebbe essere riservato strettamente al significato originale.

Disautonomia/disautonomica

Quando viene usato come parte del termine "disautonomia familiare" (sindrome di Riley-Day) il termine assume un significato specifico e chiaro. Qualora impiegato in un contesto diverso, il significato del termine diviene meno preciso. "Disautonomico" può così indicare un'anomalia funzionale del sistema nervoso autonomo, oppure una specifica modalità di risposta della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante tilt test. Se usato col primo significato, si dovrebbe tenere presente che il termine non discrimina tra i tipi di anomalia caratteristici dell'insufficienza neurovegetativa e della sincope neuroriflessa, che in realtà sono di natura sostanzialmente diversa (nel primo caso si hanno normali tentativi di mantenere la gettata

Raccomandazioni per la guida nei pazienti con sincope (tratte dal report della Task Force su Guida e Cardiopatie della Società Europea di Cardiologia)

TABELLA IV.III

Diagnosi	Gruppo 1 Controindicazioni alla guida	Gruppo 2 Controindicazioni alla guida
Aritmie cardiache	Qualunque disturbo del ritmo cardiaco in grado di causare sincope	La guida non sarà consentita se l'aritmia (bradicardia non sinusale, grave difetto di conduzione, flutter o fibrillazione atriale, tachicardia a complessi stretti o larghi) abbia causato o sia potenzialmente in grado di causare sincope. Una volta che l'aritmia sia stata controllata, la guida potrà essere nuovamente consentita a condizione che la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro sia superiore a 40%, l'ECG dinamico abbia escluso una tachicardia ventricolare e i requisiti richiesti sotto sforzo siano raggiunti*
Impianto di pacemaker	Durante la prima settimana	Persistenza di sintomatologia di qualunque genere
Ablazione efficace		La patente può essere rinnovata dopo almeno 6 settimane e dopo aver escluso la persistenza di controindicazioni alla guida
Impianto di defibrillatore	Limitatamente ai primi 6 mesi in caso di non recidiva aritmica o in assenza di sintomi invalidanti in caso di scarica del defibrillatore. Nessuna limitazione in caso di impianto profilattico di ICD	Permanente
Sincope neuromediate		
Sincope vasovagale		Valutazione specialistica inclusiva di consulenza neurologica
– Singolo episodio, sintomi lievi	Nessuna limitazione	Fino al controllo dei sintomi
– Sintomi gravi	Fino al controllo dei sintomi	
Sindrome senocarotidea		
– Primo episodio, sintomi lievi	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione
– Sintomi gravi	Fino al controllo dei sintomi	Fino al controllo dei sintomi. Rinnovo della patente dopo 3 mesi e in caso di tilt test negativo; obbligatorio un accurato follow-up
Sincope situazionali	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione
Sincope indeterminata	In caso di sincope grave fino all'identificazione della causa particolarmente nei soggetti cardiopatici, oppure almeno 3 mesi senza sintomi prima del rinnovo della patente	Necessaria una valutazione specialistica inclusiva di consulenza neurologica, se appropriata. Dopo una sincope inspiegata, in particolare nei pazienti cardiopatici, devono essere effettuati test provocativi e accertamenti specifici per le aritmie. In caso di esito soddisfacente la patente può essere rinnovata dopo 3 mesi. Obbligatorio un accurato follow-up

*Si vedano le Linee Guida per il Test ergometrico, *Eur Heart J* 1993;969-998.

cardiaca, che però risultano inefficaci a causa di un danno del sistema nervoso autonomo, mentre nel secondo caso si verifica un riflesso inappropriato da parte di un sistema nervoso autonomo altrimenti normofunzionante). L'impiego del termine "disautonomico" per indicare un parti-

colare tipo di risposta durante tilt test implica il rischio di renderlo ancora più vago.

- La Task Force suggerisce di riservare il termine "disautonomia" per indicare la sindrome di Riley-Day; il termine "disautonomico" può essere usato per indicare qualunque tipo

di disfunzione del sistema nervoso autonomo, ma il comitato di esperti preferisce l'impiego di termini che specifichino di volta in volta la natura della disfunzione.

Sincope da iperventilazione

L'iperventilazione riduce il flusso cerebrale in quanto causa vasocostrizione. La perdita di conoscenza abolisce l'influenza volontaria sull'attività respiratoria, ripristinando così il controllo neurovegetativo sulla respirazione. La successione temporale degli eventi e il grado di compromissione della conoscenza necessario per normalizzare la ventilazione non sono del tutto conosciuti. Attualmente, non è noto se la conoscenza possa o meno essere persa a causa dell'iperventilazione. Da notare che l'iperventilazione non trova una collocazione specifica nel DSM-IV (sistema di classificazione delle diagnosi psichiatriche); i sintomi generalmente attribuiti all'iperventilazione vengono così etichettati come "attacchi di panico".

- *La Task Force sottolinea come non sia certo se l'iperventilazione possa o meno causare perdita di conoscenza.*

Pre-sincope

Quando il flusso cerebrale si arresta o si riduce, i pazienti possono rendersi conto che c'è qualcosa che non va prima che la conoscenza sia persa del tutto (quasi-sincope). Essi riferiscono sensazione di testa vuota o vertigine. Sensazioni specifiche di ridotta attività corticale sono state provocate sperimentalmente e consistono, tra l'altro, in una perdita di controllo dei movimenti oculari o di altri movimenti, offuscamento della vista e riduzione del campo visivo. Queste sensazioni possono legittimamente essere definite "pre-sincope" o "quasi-sincope". Sintomi di altro genere, correlati ai meccanismi che determinano la sincope piuttosto che direttamente alla riduzione del flusso cerebrale, possono inoltre presentarsi prima della sincope. Questi possono consistere in cefalea e dolore alle spalle nell'insufficienza neurovegetativa; sudorazione e nausea nella sincope riflessa; e parestesie nell'iperventilazione. Da notare che queste sensazioni, sebbene siano solo indirettamente correlate alla perdita di conoscenza, si verificano in stretta relazione temporale con la sincope.

- *La Task Force ritiene che "pre-sincope" sia un termine descrittivo impreciso per qualunque sensazione che preceda direttamente la sincope, indipendentemente dal fatto che questa sia o meno seguita da completa perdita di coscienza.*

Sincope neuromediata

Questo è un sinonimo di "sincope riflessa" che enfatizza il ruolo del sistema nervoso. È altrettanto diffuso del termine "sincope riflessa" e non presenta alcun inconveniente immediato, ad eccezione della maggiore lunghezza.

- *La Task Force ammette il termine "sincope neuromediata" come un sinonimo di "sincope riflessa". In futuro, uno dei due termini potrebbe essere preferito all'altro.*

Sincope neurocardiogenica

Il termine è utilizzato come alternativa a "sincope riflessa", o talvolta come alternativa a "sincope vasovagale". Come alternativa a "vasovagale" quest'ultimo termine risulta preferibile, in quanto è di precedente introduzione, è più semplice ed enfatizza le componenti sia simpatica ("vaso...") che parasimpatica ("...vagale") della sincope. Come alternativa a "sincope riflessa", quest'ultimo termine è preferito per ragioni analoghe, e in quanto indica che è implicato un evento scatenante. "Neurocardiogenica" ha lo svantaggio di enfatizzare il cuore, distogliendo così l'attenzione dalla caduta delle resistenze vascolari sistemiche che, in assenza di un chiaro rapporto di causa-effetto, è almeno altrettanto importante della bradicardia nelle sincopi riflesse. I termini "neurocardiogeno" è stato anche usato in senso più specifico, con riferimento a un tipo di sincope riflessa in cui l'evento scatenante della sincope origina all'interno del cuore stesso. Anche in tale accezione il termine risulta infelice, in quanto "sincope cardiogenica riflessa" avrebbe potuto esprimere il concetto desiderato con maggiore chiarezza.

- *La Task Force suggerisce di impiegare il termine "sincope neurocardiogenica" strettamente per una forma di sincope riflessa in cui il riflesso scatenante sia ritenuto avere origine all'interno del cuore.*

Sincope vasodepressiva

Il termine è usato come alternativa a "sincope vasovagale". Quest'ultimo termine è peraltro da preferire, in quanto di precedente introduzione, più semplice e in quanto enfatizza le componenti sia simpatica ("vaso...") che parasimpatica ("...vagale") della sincope. "Vasodepressivo" ha lo svantaggio di enfatizzare la caduta delle resistenze vascolari sistemiche che, in assenza di un chiaro rapporto di causa-effetto, è almeno altrettanto importante della bradicardia nelle sincopi riflesse.

- *La Task Force suggerisce di riservare il termine "sincope vasodepressiva" strettamente per un tipo di sincope riflessa in cui sia documentabile il solo riflesso vasodepressivo in assenza di bradicardia riflessa.*

Sincope neurogena

Anche questo è un sinonimo di "sincope riflessa", ma non esiste la necessità di ulteriori alternative.

- *La Task Force considera il termine "sincope neurogena" come una alternativa inutile a "sincope riflessa".*

Intolleranza ortostatica

Quando usato in senso letterale, cioè per indicare l'occorrenza di sintomi in associazione alla posizione ortostatica, il significato del termine è inequivocabile. Questo termine può, ad esempio, essere utilizzato per descrivere i sintomi nell'ipotensione ortostatica o nella sindrome da tachicardia ortostatica posturale. Il termine è, tuttavia, inutile per indicare un particolare tipo di sincope, in quanto già sono disponibili altri termini, e in quanto non apporta alcuna informazione specifica relativamente al meccanismo fisiopatologico implicato.

- *La Task Force suggerisce di limitare l'uso del termine "intolleranza ortostatica" per riassumere l'insieme dei disturbi riferiti dai pazienti.*

Bibliografia

- Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1943;50:510-528.
- Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233-237.
- Hoefnagels WAJ, Padberg GW, Overweg J, et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991;238:39-43.
- Rowell LB. *Human cardiovascular control*. Oxford, Oxford University Press, 1993.
- Scheinberg P, Blackburn I, Rich M, et al. Effects of aging on cerebral circulation and metabolism. *Arch Neurol Psych* 1953;70:77-85.
- Dandona P, James IM, Newbury PA, et al. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: Evidence of abnormal cerebral vascular reactivity. *Br Med J* 1978;2:325-326.
- Hainsworth R. Syncope and fainting: classification and pathophysiological basis. In: Mathias CJ, Bannister R eds. *Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Fourth Edition. Oxford, Oxford University Press, 1999:428-436.
- Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical Review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1-10.
- Sheldon R, Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:773-779.
- Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, et al. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med* 1981;70:1247-1254.
- Johnson AM. Aortic stenosis, sudden death, and the left ventricular baroreceptors. *Br Heart J* 1971;33:1-5.
- Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Syncope associated with supraventricular tachycardia: An expression of tachycardia or vasomotor response. *Circulation* 1992;85:1064-1071.
- Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1123-1129.
- Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1130-1134.
- Dermkasian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy young adults. *JAMA* 1958;168:1200-1207.
- Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke*. 1985;16:626-629.
- Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med* 1985;55:45-54.
- Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldma L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73:15-23.
- Silverstein MD, Singer DE, Mulley A, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982;248:1185-1189.
- Morichetti A, Astorino G. Epidemiological and clinical findings in 697 syncope events. *Minerva Medica* 1998;89:211-220.
- Lewis DA, Dhala A. Syncope in pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:205-219.
- Murdoch BD. Loss of consciousness in healthy South African men: incidence, causes and relationship to EEG abnormality. *SA Med J* 1980;57:771-774.
- Lamb L, Green HC, Combs JJ, Cheesman SA, Hammond J. Incidence of loss of consciousness in 1980 Air Force personnel. *Aerospace Med* 1960;12:973-988.
- Feruglio GA, Ferraro F. Rilievi epidemiologici sulla sincope nella popolazione generale e come causa di ricovero. *G Ital Cardiol* 1987;17(suppl I):11-13.
- Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984;13:499-504.
- Kapoor W, Karpf M, Wieand S, Peterson J, Levey G. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *New Engl J Med* 1983;309:197-204.
- Kapoor W. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990;69:169-175.
- Kapoor WN, Hanusa B. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med* 1996;100:646-655.
- Middlekauff H, Stevenson W, Stevenson L, Saxon L. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-116.
- Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-67.
- McKenna W, Deanfield J, Faraqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-538.
- Dalal P, Fujisic K, Hupart P, Schwietzer P. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Cardiology* 1994;85:361-369.
- The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-336.
- Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Annals Emerg Med* 1997;29(4):459-466.
- Kapoor WN, Smith M, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994;97:78-88.
- Raviele A, Proclemer A, Gasparini G, et al. Long-term follow-up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. *Eur Heart J* 1989;10:127-132.
- Kapoor W, Peterson J, Wieand HS, Karpf M. Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am J Med* 1987;83:700-708.
- Oh JH, Hanusa BH, Kapoor WN. Do symptoms predict cardiac arrhythmias and mortality in patients with syncope? *Arch Intern Med* 1999;159(4):375-380.
- Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa SH, Schulberg HC. Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med* 1995;99:505-512.
- Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 2000;35:1209-1216.
- Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996;93:973-981.
- Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1037-1043.
- Kapoor W, Karpf M, Maher Y, et al. Syncope of unknown origin: the need for a more cost-effective approach to its diagnostic evaluation. *JAMA* 1982;247:2687-2691.
- Nyman J, Krahn A, Bland P, Criffiths S, Manda V. The costs of recurrent syncope of unknown origin in elderly patients. *PACE* 1999;22:1386-1394.
- Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. The diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928.

46. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995;98:365-373.
47. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996;46:1470.
48. Recchia D, Barzilai B. Echocardiography in the evaluation of patients with syncope. *J Gen Intern Med* 1995;10:649-655.
49. Panther R, Mahmood S, Gal R. Echocardiography in the diagnostic evaluation of syncope. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:294-298.
50. Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L, Waksmonski C. Clinical utility of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:125-131.
51. Angeles K, Betzu R, Gould LA. Diagnosis of atrial septal aneurysm by two-dimensional echocardiography – a case report. *Angiology* 1992;43:693-696.
52. Hoegholm A, Clementsen P, Mortensen SA. Syncope due to right atrial thromboembolism: diagnostic importance of two-dimensional echocardiography. *Acta Cardiol* 1987;42:469-473.
53. Bogaert AM, De Scheerder I, Colardyn F. Successful treatment of aortic rupture presenting as a syncope: the role of echocardiography in diagnosis. *Int J Cardiol* 1987;16:212-214.
54. Omran H, Fehske W, Rabahieh R, et al. Valvular aortic stenosis: risk of syncope. *J Heart Valve Dis* 1996;5:31-34.
55. Sakuma T, Kakihana M, Togo T, et al. Mitral valve prolapse syndrome with coronary artery spasm: a possible cause of recurrent ventricular tachycardia. *Clin Cardiol* 1985;8:306-308.
56. Said S. Doppler echocardiographic findings in coronary-pulmonary fistula. *Int J Cardiol* 1989;25:343-346.
57. Herr W, Schwarting A, Wittig B, et al. Enormous hemangiosarcoma of the heart. *Clin Investig* 1994;72:372-376.
58. Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:948-955.
59. Peters MN, Hall RJ, Cooley DA, Leachman RD, Garcia E. The clinical syndrome of atrial myxoma. *JAMA* 1974;230:695-701.
60. Alcocer JJ, Katz WE, Hattler BG. Surgical treatment of lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1784-1786.
61. Sheldon R, Isaac D. Metastatic melanoma to the heart presenting with ventricular tachycardia. *Chest* 1991;99:1296-1298.
62. Grigg LE, Downey W, Tatoulis J, Hunt D. Benign congenital intracardiac thyroid and polycystic tumor causing right ventricular outflow tract obstruction and conduction disturbance. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:227.
63. Alam M, Silverman N. Apical left ventricular lipoma presenting as syncope. *Am Heart J* 1993;125:1788-1790.
64. Rowland TW, Twible EA, Norwood WI, Keane JF. Partial absence of the left pericardium. Diagnosis by two-dimensional echocardiography. *Am J Dis Child* 1982;136:628-630.
65. Franke H. *Über das karotissinus-syndrom und den sogenannten hyperactiven karotissinus reflex*. Stuttgart: Fridrich-Kave Schattaueur Verlag, 1963.
66. Blanc JJ, L'heveder G, Mansourati J, Tea SH, Guillo Ph, Mabin D. Assessment of newly recognized association: carotid sinus hypersensitivity and denervation of sternocleidomastoid muscles. *Circulation* 1997;95:2548-2551.
67. O'Mahoney D. Pathophysiology of carotid sinus hypersensitivity in elderly patients. *Lancet* 1995;346:950-952.
68. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;93:1411-1416.
69. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Oddone D, Gianfranchi L, Bertulla A. Validation of a method for choice of pacing mode in carotid sinus syndrome with or without sinus bradycardia. *PACE* 1991;14:196-203.
70. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203-208.
71. Graux P, Mekerke W, Lemaire N, et al. Le syndrome du sinus carotidien. Apport de la monitorisation de la pression arterielle à l'exploration électrophysiologique endocavitaire. *Arch Mal Cœur* 1989;82:193-199.
72. Huang SKS, Ezri MD, Honser RG, Denes P. Carotid sinus hypersensitivity in patients with unexplained syncope: clinical, electrophysiologic, and long-term follow-up observation. *Am Heart J* 1988;116:989-996.
73. Volkmann H, Schnerch B, Kuhnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *PACE* 1990;13:2065-2070.
74. Brignole M, Gigli G, Altomonte F, et al. The cardioinhibitory reflex evoked by carotid sinus stimulation in normal and in patients with cardiovascular disorders. *G Ital Cardiol* 1985; 15:514-519.
75. Brown KA, Maloney JA, Smith HC, et al. Carotid sinus reflex in patients undergoing coronary angiography: relationship of degree and location of coronary artery disease to response to carotid sinus massage. *Circulation* 1980;62:697-703.
76. Brignole M, Sartore B, Prato R. Role of body position during carotid sinus stimulation test in the diagnosis of cardioinhibitory carotid sinus syndrome. *G Ital Cardiol* 1983;14:69-72.
77. Parry SW, Richardson D, O'Shea D, Sen B, Kenny RA. Diagnosis of carotid sinus hypersensitivity in older adults: carotid sinus massage in the upright position is essential. *Heart* 2000; 83:22-23.
78. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127-139.
79. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;69:1039-1043.
80. Brignole M, Menozzi C. Carotid sinus syndrome: diagnosis natural history and treatment. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992; 4:247-254.
81. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991;122:1644-1651.
82. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally-mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;68:1032-1036.
83. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, et al. Reappraisal of the vasodepressor reflex in carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75:518-521.
84. Munro N, Mc Intosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1248-1251.
85. Davies AG, Kenny RA. Neurological complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998;81:1256-1257.
86. Voss DM, Magnin GE. Demand pacing and carotid sinus syncope. *Am Heart J* 1970;79:544-547.
87. Peretz DP, Gerein AN, Miyagishima RT. Permanent demand pacing for hypersensitive carotid sinus syndrome. *Can Med Assoc J* 1973;108:1131-1134.
88. Von Maur K, Nelson EW, Holsinger JW, Eliot RS. Hypersensitive carotid sinus syncope treated by implantable demand cardiac pacemaker. *Am J Cardiol* 1972;29:109-110.
89. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, Chan SL, Mc Brien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411-418.
90. Blanc JJ, Boschat J, Penther Ph. Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution à moyen terme en fonction du traitement et de ses symptômes. *Arch Mal Cœur* 1984;77:330-336.
91. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, et al. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally-mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993;72:1152-1155.
92. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg D. The vasovagal response. *Clin Sci* 1991;81:575-586.
93. Rea RF, Thames MD. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4(5):587-595.
94. Robertson RM, Medina E, Shah N, Furlan R, Mosqueda-Garcia R. Neurally-mediated syncope: pathophysiology and implications for treatment. *Am J Med Sci* 1999;317(2):102-109.
95. Schondorf R, Wieling W. Vasoconstrictor reserve in neurally-mediated syncope. *Clin Auton Res* 2000;10:53-56.

96. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
97. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-130.
98. Almqvist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-351.
99. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989;63:58-65.
100. Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992;116:358-363.
101. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;129(5):901-906.
102. Natale A, Aktar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995;92:54-58.
103. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-111.
104. Raviele SA, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-272.
105. Oraii S, Maleki M, Minooui M, Kafai I. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart* 1999;81:603-605.
106. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. A comparative study. *Am J Cardiol* 2000;85:1194-1198.
107. Bartoletti A, Gaggioli G, Bottoni N, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally-mediated syncope. *Europace* 1999;1:183-186.
108. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:564-570.
109. Natale A, Sra J, Akhtar M, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt table testing in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82(10):1210-1213.
110. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1007-1011.
111. Foglia Manzillo G, Giada F, Beretta S, Corrado G, Santarone M, Raviele A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:284-288.
112. Zeng C, Zhu Z, Hu W, Liu G, Zhu S, Zhou Y, Shi W. Value of sublingual isosorbide dinitrate before isoproterenol tilt test for diagnosis of neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 1999;83:1059-1063.
113. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: A simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:671-676.
114. Voice RA, Lurie KG, Sakaguchi S, Rector TS, Benditt DG. Comparison of tilt angles and provocative agents (edrophonium and isoproterenol) to improve head-upright tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1998;81:346-351.
115. Fitzpatrick AP, Lee RJ, Epstein LM, Lesh MD, Eisenberg S, Sheinman MM. Effect of patient characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing and the additional yield of drug provocation. *Heart* 1996;76:406-411.
116. Theodorakis G, Markianos M, Zarvalis E, et al. Provocation of neurocardiogenic syncope by clomipramine administration during the head-up tilt test in vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:174-178.
117. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. ACC expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
118. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994;63:58-65.
119. De Jong-de Vos van Steenwijk CCE, Wieling W, Johannes JM, Harms MPM, Kuis W, Wesseling KH. Incidence and hemodynamics of near-fainting in healthy 6-16 year old subjects. *JACC* 1995;25:1615-1621.
120. Imholz BPM, Wieling W, Montfrans GA van, Wesseling KH. Fifteen-years-experience with finger arterial pressure monitoring: Assessment of the technology. *Cardiovasc Res* 1998;38:605-616.
121. Sutton R, Petersen M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;3:180-183.
122. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000;2:66-76.
123. Wieling W, van Lieshout JJ, ten Harkel ADJ. Dynamics of circulatory adjustments to head up tilt and tilt back in healthy and sympathetically denervated subjects. *Clin Sci* 1998;94:347-352.
124. Grubb BP, Karas B. Diagnosis and management of neurocardiogenic syncope. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:29-35.
125. Sheldon R, Splawinski J, Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992;69:1300-1305.
126. Grubb BP, Wolfe D, Tenesy Armos P, Hahn H, Elliot L. Reproducibility of head upright tilt-table test in patients with syncope. *PACE* 1992;15:1477-1481.
127. De Buitler M, Grogan EW Jr, Picone MF, Casteen JA. Immediate reproducibility of the tilt table test in adults with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993;71:304-307.
128. Brooks R, Ruskin JN, Powell AC, Newell J, Garan H, McGovern BA. Prospective evaluation of day-to-day reproducibility of upright tilt-table testing in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993;71:1289-1292.
129. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, Boughaleb D, Genet L. Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993;72:469-471.
130. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:65-69.
131. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GL. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally-mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1843-1848.
132. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncope recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99(11):1452-1457.
133. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Circulation* 2000;102:294-299.
134. Maloney J, Jaeger F, Fouad-Tarazi F, Morris H. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. *Clin Clin J Med* 1988;55:542-548.
135. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *PACE* 1999;22:675-677.
136. Gatzoulis KA, Mamarelis IE, Apostolopoulos T, Dilaveris P, Gialafos J, Toutouzas P. Polymorphic ventricular tachycardia induced during tilt table testing in a patient with syncope and probable dysfunction of the sinus node. *PACE* 1995;18:1075-1079.
137. Leitch J, Klein G, Yee R, Murdick C, Teo WS. Neurally-mediated syncope and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1991;324:495-496 (letter).
138. Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 1992;268:2553-2560.
139. Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984;53:1013-1017.

140. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med* 1990;113:53-68.
141. Bass EB, Curtiss EJ, Arena VC, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990;150:1073-1078.
142. Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214-219.
143. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* 1998;82:117-119.
144. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation* 1999;26(99):406-410.
145. Zaidi A, Fitzpatrick AP. Single centre experience of 64 Insertable Loop Recorders for investigation of unexplained syncope. *PACE* 1999;22:756 (Abstr).
146. Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, et al. Mechanisms of syncope caused by transient bradycardia and the diagnostic value of electrophysiologic testing and cardiovascular reflexivity maneuvers. *Am J Cardiol* 1995;76:273-278.
147. Santini M, Ansalone G, Cacciareto G, Turitto G. Transesophageal pacing. *PACE* 1990;13:1298-1323.
148. Nanthakumar K, Bergfeldt L, Darpö B. Assessment of accessory pathway and atrial refractoriness by transesophageal and intracardiac atrial stimulation. An analysis of methodological agreement. *Europace* 1999;1:55-62.
149. Fujimura O, Yee R, Klein G, Sharma A, Boahene A. The diagnostic sensitivity of electrophysiologic testing in patients with syncope caused by transient bradycardia. *N Engl J Med* 1989;321:1703-1707.
150. Lacroix D, Dubuc M, Kus T, Savard P, Shenasa M, Nadeau R. Evaluation of arrhythmic causes of syncope: correlation between Holter monitoring, electrophysiologic testing, and body surface potential mapping. *Am Heart J* 1991;122:1346-1354.
151. Moazez F, Peter T, Simonson J, Mandel W, Vaughn C, Gang E. Syncope of unknown origin: clinical, noninvasive, and electrophysiologic determinants of arrhythmia induction and symptom recurrence during long-term follow-up. *Am Heart J* 1991;121:81-88.
152. Bergfeldt L, Vallin H, Rosenqvist M, Insulander P, Åström H, Nordlander R. Sinus node recovery time assessment revisited: role of pharmacological blockade of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:95-101.
153. Englund A, Bergfeldt L, Rosenqvist M. Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. *PACE* 1998;21:1979-1987.
154. Linzer M, Yang E, Estes M, Wang P, Vorperian V, Kapoor W. Diagnosing syncope. Part II: Unexplained syncope. *Ann Intern Med* 1997;127:76-86.
155. Bergfeldt L, Rosenqvist M, Vallin H, Nordlander R, Åström H. Screening for sinus node dysfunction by analysis of short-term sinus cycle variations on the surface electrocardiogram. *Am Heart J* 1995;130:141-147.
156. Benditt DG, Gornick C, Dunbar D, Almquist A, Pool-Scheider S. Indications for electrophysiological testing in diagnosis and assessment of sinus node dysfunction. *Circulation* 1987;75(Suppl III):93-99.
157. Freedman RA. Sinus node dysfunction. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1999;3:74-79.
158. Alboni P, Filippi L, Pirani R, Tomasi AM, Candini GC, Masoni A. Reproducibility of electrophysiological parameters of sinus node following autonomic blockade. *Int J Cardiol* 1983;4:431-442.
159. Narula O, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus node recovery time. *Circulation* 1972;45:55-61.
160. Vallin H, Edhag O, Sowton E. Diagnostic capacity of sinus node recovery time after inhibition of autonomous neural tone. *Eur J Cardiol* 1980;12:81-93.
161. Jose AD, Collision D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:160-166.
162. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJL. Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 1978;57:217-223.
163. Alboni P, Malacarne C, Pedroni P, Masoni A, Narula OS. Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. *Circulation* 1982;65:1236-1242.
164. Tonkin AM, Heddle WF. Electrophysiological testing of sinus node function. *PACE* 1984;7:735-748.
165. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia. A long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;90:24-29.
166. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205-1209.
167. Dhingra R. Sinus node dysfunction. *PACE* 1983;6:1062-1069.
168. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. *Los hemibloqueos*. Buenos Aires, Parados, 1968.
169. Demoulin JC, Kulbertus HE. Histopathological examination of concept of left hemiblock. *Br Heart J* 1972;34:807-814.
170. Dhala A, Gonzalez-Zuelgaray J, Deshpande S, et al. Unmasking the trifascicular left intraventricular conduction system by ablation of the right bundle branch. *Am J Cardiol* 1996;77:706-712.
171. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol* 1994;74:1129-1132.
172. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of "high risk" bundle branch block. Final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307(3):137-143.
173. Scheinman MM, Peters RW, Sauvé MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316-1322.
174. Rosen KM, Rahimtoola SH, Chquimia R, Loeb HS, Gunnar RM. Electrophysiological significance of first-degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. *Circulation* 1971;43:491-502.
175. Dhingra RC, Wyndham C, Bauernfeind R, et al. Significance of block distal to the His bundle induced by atrial pacing in patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1979;60:1455-1464.
176. Petrac D, Radic B, Birtic K, Gjuvovic J. Prospective evaluation of infrahisal second-degree AV block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block and syncope. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:679-687.
177. Click R, Gersh B, Sugrue D, et al. Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987;59:817-823.
178. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiologic study of atrioventricular block and ventricular conduction defects. *G Ital Cardiol* 1984;14:768-773.
179. Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E, et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. In: Masoni A, Alboni P (eds). *Cardiac electrophysiology today*. London, Academic Press, 1982:515-522.
180. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra A, Talwar K, Bhatia M. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *PACE* 1988;11:289-297.
181. Twidale N, Heddle W, Tonkin A. Procainamide administration during electrophysiologic study - Utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *PACE* 1988;11:1388-1397.
182. Link M, Kim KM, Homoud M, Estes III M, Wang P. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a non diagnostic electrophysiological evaluation. *Am J Cardiol* 1999;83:1334-1337.
183. Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al. Progression to second or third-degree atrioventricular block in patients electrostimulated for bundle branch block: a long-term study. *G Ital Cardiol* 1994;24:409-416.
184. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981;64:1265-1271.
185. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Åström H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(6):1508-1515.

186. Morady F, Higgins J, Peters R, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;54:587-591.
187. Goldreyer BN, Kasper JA, Kershbaum KL. The hemodynamic effects of induced supraventricular tachycardia in man. *Circulation* 1976;54:783-789.
188. Bigger JT Jr, Reiffel JA, Livelli FD, Wang PJ. Sensitivity, specificity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 1986;73(Suppl II):73-78.
189. Wellens HJJ, Brugada P, Stevenson WG. Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the correct stimulation protocol? *Circulation* 1986;72:1-7.
190. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. *Am Heart J* 1999;137:878-886.
191. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-673.
192. Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death – the Brugada syndrome. *Europace* 1999;1:156-166.
193. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckley Jr MJ, Freeman CS, Garan H. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:267-273.
194. Bergfeldt L. CABG and ICD for all patients with hemodynamically significant ventricular arrhythmia and significant coronary artery disease? Do we know enough to decide – or to design a randomized trial. *PACE* 1999;22:1129-1131.
195. Knight B, Goyal R, Pelosi F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1964-1970.
196. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, et al. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:370-375.
197. Militianu A, Salacata A, Seibert K, et al. Implantable cardioverter defibrillator utilization among device recipients presenting exclusively with syncope or near-syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:1087-1097.
198. Mittal S, Iwai S, Stein K, Markowitz S, Slotwiner D, Lerman B. Long-term outcome of patients with unexplained syncope treated with an electrophysiologic-guided approach in the implantable cardioverter-defibrillator era. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1082-1089.
199. Andrews N, Fogel R, Pelargonio G, Evans J, Prystowsky E. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2023-2030.
200. Pires L, May L, Ravi S, Parry T, Lal V, Nino C. Comparison of event rates and survival in patients with unexplained syncope without documented ventricular tachyarrhythmias versus patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias both treated with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;85:725-728.
201. Fonarow G, Feliciano Z, Boyle N, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;85:981-985.
202. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201-1208.
203. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP test. *Circulation* 1997;96:3921-3927.
204. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;22:73-97.
205. Flammang D, Chassing A, Donal E, Hamani D, Erickson M, McCarville S. Reproducibility of the 5' triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1161-1166.
206. Flammang D, Erickson M, McCarville S, Church T, Hamani D, Donal E. Contribution of head-up tilt testing and ATP testing in assessing the mechanisms of vasovagal syndrome. Preliminary results and potential therapeutic implications. *Circulation* 1999;99:2427-2433.
207. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt-induced vasovagal syncope. *Heart* 2000;83:24-28.
208. Shen WK, Hammil S, Munger T, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:146-154.
209. Mittal S, Stein K, Markowitz S, Slotwiner D, Rohatgi S, Lerman B. Induction of neurally-mediated syncope with adenosine. *Circulation* 1999;99:1318-1324.
210. Berbari EJ, Scherlag BJ, Hope RR, Lazzara R. Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the S-T segment. *Am J Cardiol* 1978;41:697-702.
211. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Signal averaged electrocardiogram for evaluation of recurrent syncope. *Am J Cardiol* 1986;58:949-953.
212. Gang ES, Peter T, Rosenthal ME, Mandel WJ, Lass Z. Detection of late potentials on the surface electrocardiogram in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1986;58:1014-1020.
213. Winters SL, Steward D, Gomes JA. Signal averaging of the surface QRS complex predicts inducibility of ventricular tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:775-781.
214. Steinberg JS, Prystowsky E, Freedman RA, et al. Use of the signal-averaged electrocardiogram for predicting inducible ventricular tachycardia in patients with unexplained syncope: relation to clinical variables in a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:99-106.
215. Leclercq JF, Coumel P. Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *Eur Heart J* 1993;14(suppl E):80-83.
216. Keeling PJ, Kulakowski P, Gang Z, Slade AKB, Bent S, McKenna WJ. Usefulness of signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;72:78-84.
217. Dubrey SW, Bilazarian S, LaValley M, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. Signal-averaged electrocardiography in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 1997;134:994-1001.
218. Moser D, Stevenson WG, Woo MA, et al. Frequency of late potentials in systemic sclerosis. *Am J Cardiol* 1991;67:541-543.
219. Baciarello G, Villani M, Di Maio F, Sciacca A. Late surface potentials in myotonic dystrophy with ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1986;111:413-414.
220. Mehta D, McKenna WJ, Ward DE, Davies MJ, Camm AJ. Significance of signal-averaged electrocardiography in relation to endomyocardial biopsy and ventricular stimulation studies in patients with ventricular tachycardia without clinically apparent heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:372-379.
221. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Eur Heart J* 1991;12:473-480.
222. Yerg JE 2nd, Seals DR, Hagberg JM, Ehsani AA. Syncope secondary to ventricular asystole in an endurance athlete. *Clin Cardiol* 1986;9:220-222.
223. Huycke EC, Card HG, Sobol SM, Nguyen NX, Sung RJ. Postexertional cardiac asystole in a young man without organic heart disease. *Ann Intern Med* 1987;106:844-845.
224. Greci ED, Ramsdale DR. Exertional syncope in aortic stenosis: evidence to support inappropriate left ventricular baroreceptor response. *Am Heart J* 1991;121:603-606.
225. Arad M, Solomon A, Roth A, Atsmon J, Rabinowitz B. Postexercise syncope: evidence for increased activity of the sympathetic nervous system. *Cardiology* 1993;83:121-123.
226. Osswald S, Brooks R, O'Nunain SS, et al. Asystole after exercise in healthy persons. *Ann Intern Med* 1994;120:1008-1011.
227. Sneddon JF, Scalia G, Ward DE, McKenna WJ, Camm AJ, Frenneaux MP. Exercise induced vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994;71:554-557.

228. Sakaguchi S, Shultz JJ, Remole SC, Adler SW, Lurie KG, Benditt DG. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995;75:476-481.
229. Calkins H, Seifert M, Morady F. Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1995;129:1159-1164.
230. Tse HF, Lau P. Exercise-associated cardiac asystole in persons without structural heart disease. *Chest* 1995;107:572-576.
231. Thomson HL, Atherton JJ, Khafagi FA, Frenneaux MP. Failure to reflex vasoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1996;93:953-959.
232. Shapira Y, Kusniec J, Birnbaum Y, Strasberg B. Exercise-induced syncope and Holter-documented asystole in an endurance runner with moderate aortic stenosis. *Clin Cardiol* 1996;19:71-73.
233. Kosinski D, Grubb BP, Kip K, Hahn H. Exercise-induced neurocardiogenic syncope. *Am Heart J* 1996;132:451-452.
234. Smith GPD, Mathias CJ. Postural hypotension enhanced by exercise in patients with chronic autonomic failure. *Q J Med* 1995;88:251-256.
235. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol* 1994;27:339-342.
236. Woeifel AK, Simpson RJ, Gettes LS, Foster JR. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:578-582.
237. Barra M, Brignole M, Menozzi C, Sartore B, De Marchi E, Bertulla A. Exercise induced intermittent atrioventricular block. Three cases report. *G Ital Cardiol* 1985;15:1051-1055.
238. Kovac JD, Murgatroyd FD, Skehan JD. Recurrent syncope due to complete atrioventricular block, a rare presenting symptom of otherwise silent coronary artery disease: successful treatment by PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:216-218.
239. Ascheim DD, Markowitz SM, Lai H, Engelstein ED, Stein KM, Lerman BB. Vasodepressor syncope due to subclinical myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:215-221.
240. Havranek EP, Dunbar DN. Exertional syncope caused by left main coronary artery spasm. *Am Heart J* 1992;123:792-794.
241. Hattori R, Murohara Y, Yui Y, Takatsu Y, Kawai C. Diffuse triple-vessel coronary artery spasm complicated by idioventricular rhythm and syncope. *Chest* 1987;92:183-185.
242. Watanabe K, Inomata T, Miyakita Y, et al. Electrophysiologic study and ergonovine provocation of coronary spasm in unexplained syncope. *Jpn Heart J* 1993;34:171-182.
243. Bannister R, Mathias C. Introduction and classification of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R, Eds. *Autonomic failure*. Fourth edition. Oxford, Oxford University Press, 1999:xvii-xxii.
244. Tonkin AL, Frewin DB. Drugs, toxins and chemicals that alter autonomic function. In: Mathias CJ, Bannister R, Eds. *Autonomic failure*. Fourth edition. Oxford, Oxford University Press, 1999:527-533.
245. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.
246. Wenning GK, Tison F, Shlomo YB, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Dis* 1997;12:133-147.
247. Mathias CJ, Polinsky RJ. Separating the primary autonomic failure syndromes, multiple system atrophy, and pure autonomic failure from Parkinson's disease. In: Stern GM, editor. *Parkinson's disease: Advances in Neurology*, vol 80. Philadelphia, Lippincott, 1999.
248. Markush RE, Karp HR, Heyman A, O'Fallon WM. Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurol* 1975;25:430-435.
249. McHarg ML, Shinnar S, Rascoff H, Walsh CA. Syncope in childhood. *Pediatr Cardiol* 1997;18:367-371.
250. Van Donselaar CA, Geerts AT, Schimsheimer RJ. Usefulness of an aura for classification of a first generalised seizure. *Epilepsia* 1990;31:529-535.
251. Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. In: Fahn S, Hallett M, Luders HO, Marsden CD, Eds. *Negative motor phenomena* 1995;67:65-77.
252. Stevens DL, Matthew WB. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. *Br Med J* 1973;1:3439-442.
253. Linzer M, Felder A, Hackel A, Perry AJ, Varia I, Melville ML. Psychiatric syncope: a new look at an old disease. *Psychosomatics* 1990;31:181-188.
254. Grubb BP, Gerard G, Wolfe DA, Samoil D, Davenport CW, Homan RW. Syncope and seizure of psychogenic origin: identification with head-upright tilt table testing. *Clin Cardiol* 1992;15:839-842.
255. König D, Linzer M, Pontinen M, Divine GW. Syncope in young adults: evidence for a combined medical and psychiatric approach. *J Intern Med* 1992;232:169-176.
256. Gendeiman HE, Linzer M, Gabelman M, Smolier S, Scheuer J. Syncope in a general hospital patient population. Usefulness of the radionuclide brain scan, electroencephalogram, and 24-hour Holter monitor. *N Y State J Med* 1983;83:1161-1165.
257. Eagle KA, Black HR. The impact of diagnostic tests in evaluating patients with syncope. *Yale J Biol Med* 1983;56:1-8.
258. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Roos RA, van Dijk JG, Karmphuisen HA. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:953-956.
259. Davis TL, Freeman FR. Electroencephalography should not be routine in the evaluation of syncope in adults. *Arch Intern Med* 1990;150:2027-2029.
260. Davidson E, Rotenberg Z, Fuchs J, Weinberger I, Agmon J. Transient ischemic attack-related syncope. *Clin Cardiol* 1991; 14:141-144.
261. Ben-Chetrit E, Flugeiman M, Eliakim M. Syncope: a retrospective study of 101 hospitalized patients. *Isr J Med Sci Med* 1985; 21:950-953.
262. Khurana R, Lynch J, Craig F. A novel psychological treatment for vasovagal syncope. *Clin Aut Res* 1997;7:191-197.
263. Van Dijk N, Velzeboer S, Destree-Vonk A, Linzer M, Wieling W. Psychological treatment of malignant vasovagal syncope due to bloodphobia. *PACE* 2001;24:122-124.
264. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997;80:1092-1094.
265. Younoszai AK, Franklin WH, Chan DP, Cassidy SC, Allen HD. Oral fluid therapy. A promising treatment for vasodepressor syncope. *Arch of Pediatr & Adolescent Med* 1998;152:165-168.
266. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;75:114-115.
267. Mtinangi BL, Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 1998;8:231-235.
268. Mtinangi B, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart* 1998;80:596-600.
269. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998;21:193-196.
270. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. A controlled study. *Circulation* 1999;100:1798-1801.
271. Tonnesen G, Haft J, Fulton J, Rubenstein D. The value of tilt testing with isoproterenol in determining therapy in adults with syncope and presyncope of unexplained origin. *Arch Intern Med* 1994;154:1613-1617.
272. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995;130:1250-1253.
273. Jhamb DK, Singh B, Sharda B, Kaul U, Goel P, Talwar KK, Wasir HS. Comparative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. *Am Heart J* 1996;132:608-611.
274. Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, et al. Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 1997;77:268-272.
275. Cohen MB, Snow JS, Grasso V, et al. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1995;130:786-790.
276. Iskos D, Dutton J, Scheinman MM, Lurie KG. Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1998; 82:1121-1124.
277. Muller G, Deal B, Strasburger JF, Benson DW Jr. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt

- testing in young persons. *Am J Cardiol* 1993;71:592-595.
278. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
279. Sra J, Maglio C, Biehl M, Dhala A, et al. Efficacy of midodrine hydrochloride in neurocardiogenic syncope refractory to standard therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:42-46.
280. Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, Benditt DG, Gornick C, Reyes WJ. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65:1339-1344.
281. Grubb BP, Wolfe D, Samoilo D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993;16:458-464.
282. Sra J, Anderson A, Sheikh S, et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991;114:1013-1019.
283. Lenk M, Alehan, Ozme S, Celiker A, Ozer S. The role of serotonin reuptake inhibitors in preventing recurrent unexplained childhood syncope – a preliminary report. *Eur J Pediatr* 1997;156:747-750.
284. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, et al. A randomized trial of medical therapy in malignant vasovagal syndrome or neurally-mediated bradycardia/hypotension syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1991;1:191-202.
285. Kelly PA, Mann DE, Adler SW, Fuenzalida CE, Reiter MJ. Low dose disopyramide often fails to prevent neurogenic syncope during head-up tilt testing. *PACE* 1994;17:573-576.
286. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70:339-342.
287. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman L, Killam S. Effects of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;78:536-539.
288. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barsotti A. Effects of different treatments vs no treatment on neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1998;43:833-837.
289. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, et al. Neurocardiogenic syncope: prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *PACE* 2000;23:666 (Abstr).
290. Madrid A, Ortega I, Rebollo GJ, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally-mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-557.
291. Di Gerolamo E, Di Iorio C, Sabatini O, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227-1230.
292. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degree tilt. *PACE* 1991;14:13-19.
293. Samoilo D, Grubb BP, Brewster P, Moore J, Temesy-Armos P. Comparison of single and dual chamber pacing techniques in prevention of upright tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1993;1:36-41.
294. Sra J, Jazayeri MR, Avitall B, Dhala A, Deshpande S, Blanck Z, Akhtar M. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993;328:1085-1090.
295. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardio-inhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-281.
296. El-Bedawi KM, Wahbha MMAE, Hainsworth R. Cardiac pacing does not improve orthostatic tolerance in patients with vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 1995;8:463-470.
297. Benditt DG, Petersen M, Lurie KG, Grubb BL, Sutton R. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Int Med* 1995;122:204-209.
298. Benditt DG, Sutton R, Gammage M, et al. Rate-Drop Response Investigators Group. Rate-drop response cardiac pacing for vasovagal syncope. *J Intervent Cardiac Electrophys* 1999;3:27-33.
299. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M, Vasovagal pacemaker study investigators. The North American vasovagal pacemaker study (VPS): A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
300. Benditt DG. Cardiac pacing for prevention of vasovagal syncope (editorial). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:21-23.
301. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR, Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC. Symptomatic "isolated" carotid sinus hypersensitivity: Natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:158-162.
302. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: Beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol* 1984;53:1034-1040.
303. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *PACE* 1988;11:1902-1910.
304. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. *PACE* 1989;12:582-590.
305. Deschamps D, Richard A, Citron B, Chaperon A, Binon JP, Ponsonnaille J. Hypersensibilité sino-carotidienne. Evolution à moyen et à long terme des patients traités par stimulation ventriculaire. *Arch Mal Cœur* 1990;83:63-67.
306. Almqvist A, Gornick CC, Benson DW Jr, et al. Carotid sinus hypersensitivity: Evaluation of the vasodepressor component. *Circulation* 1985;67:927-936.
307. Grubb BP, Samoilo D, Kosinski D, Temesy-Armos P, Akpunonu B. The use of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of carotid sinus hypersensitivity syndrome unresponsive to dual chamber pacing. *PACE* 1994;17:1434-1436.
308. Brignole M, Menozzi C, Gaggioli G, et al. Effects of vasodilator therapy in patients with carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1998;136:264-268.
309. Mathias CJ, Kimber JR. Treatment of postural hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65:285-289.
310. Ten Harkel ADJ, van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Int Med* 1992; 232:139-145.
311. Van Lieshout JJ, Ten Harkel ADJ, Wieling W. Physiological basis of treatment of orthostatic hypotension by sleeping head-up tilt and fludrocortisone medication. *Clin Auton Res* 2000;10:35-42.
312. Maclean AR, Allen EV. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia; treatment with the "head-up" bed. *J Am Med Assoc* 1940;115:2162-2167.
313. Kardos A, Avramov K, Dongo A, Gingl Z, Kardos L, Rudas L. Management of severe orthostatic hypotension by head-up tilt posture and administration of fludrocortisone. *Orvosi Hetilap* 1996;43:2407-2411.
314. Tanaka, H, Yamaguchi H, Tamai H. Treatment of orthostatic intolerance with inflatable abdominal band. *Lancet* 1997;349:175.
315. Smit AAJ, Hardjowijono MA, Wieling W. Are portable folding chairs useful to combat orthostatic hypotension? *Ann Neurol* 1997;42:975-978.
316. Van Lieshout JJ, Ten Harkel ADJ, Wieling W. Combating orthostatic dizziness in autonomic failure by physical maneuvers. *Lancet* 1992;339:897-898.
317. Wieling W, Van Lieshout JJ, Van Leeuwen AM. Physical maneuvers that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res* 1993;3:57-65.
318. McTavish D, Goa KL. Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989;38:757-777.
319. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Brown DC, Rubin M. Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38-48.
320. Gilden JL. Midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Int Angiol* 1993;12:125-131.
321. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng K-N, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. *JAMA* 1997;13:1046-1051.
322. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick

- sinus syndrome. *PACE* 1992;15:2055-2060.
323. Lamas GA, Dawley D, Splaine K, et al. Documented symptomatic bradycardia and symptom relief in patients receiving permanent pacemakers: an evaluation of the joint ACC/AHA pacing guidelines. *PACE* 1988;11:1098.
 324. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sick sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116:16-22.
 325. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523-1528.
 326. Lamas G, Orav EJ, Stambler B, et al. Quality of life and clinical outcome in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
 327. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-1216.
 328. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome. The THEO-PACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997;96:260-266.
 329. Rowe JC, White PD. Complete heart block: A follow-up study. *Ann Intern Med* 1958;49:260-270.
 330. Penton GB, Miller H, Levine SA. Some clinical features of complete heart block. *Circulation* 1956;13:801-824.
 331. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. *Acta Med Scand* 1976;200:457.
 332. Edhag O. Long-term cardiac pacing: Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. *Acta Med Scand* 1969;502(Suppl):64.
 333. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. *Circulation* 1995;92:442-449.
 334. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-1231.
 335. Pavlovic S, Kocovic D, Djordjevic M, et al. The etiology of syncope in pacemaker patients. *PACE* 1991;14:2086-2091.
 336. Ausubel K, Furman S. The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:420.
 337. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Congenital anatomic potentials for subclavian steal. *Chest* 1971;60:4.
 338. Gosselin C, Walker PM. Subclavian steal syndrome. Existence, clinical features, diagnosis, management. *Seminars in Vasc Surg* 1996;9:93-97.
 339. Dambrink JHA, Wieling W. Circulatory response to postural change in healthy male subjects in relation to age. *Clin Sci* 1987;72:335-341.
 340. Wieling W, Veerman DP, Dambrink JHA, Imholz BPM. Disparities in circulatory adjustment to standing between young and elderly subjects explained by pulse contour analysis. *Clin Sci* 1992;83:149-155.
 341. Wollner L, McCarthy ST, Soper NDW, Macy DJ. Failure of cerebral autoregulation as a cause of brain dysfunction in the elderly. *Br Med J* 1979;1:1117-1118.
 342. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971;29:424-431.
 343. El-Sayed H, Hainsworth R. Relationship between plasma volume, carotid baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance. *Clin Sci* 1995;88:463-470.
 344. Hainsworth R, Al-shamma, Yns H. Cardiovascular responses to upright tilting in healthy subjects. *Clin Sci* 1988;74:17-22.
 345. Wahba MMAE, Morley CA, Al-Shamm a YMH, Hainsworth R. Cardiovascular reflex responses in patients with unexplained syncope. *Clin Sci* 1989;77:547-553.
 346. Jansen R, Penterman BJM, Van Lier HJT, Hoefnagels WHL. Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin. *Am J Cardiol* 1982;60:1087-1091.
 347. Shannon RP, Wei JY, Rosa RM, et al. The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. *Hypertension* 1986;8:438-443.
 348. Hainsworth R, El Bedawi KM. Orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Clin Auton Res* 1994;4:239-244.
 349. Minaker KL, Meneilly GS, Young JB, et al. Blood pressures, pulse and neurohumoral responses to nitroprusside induced hypotension in normotensive men. *J Gerontol Med Sci* 1991;46:M151-154.
 350. Lipsitz LA, Nyquist P, Wei JY, Rowe JW. Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. *N Engl J Med* 1983;309:81-83.
 351. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doncette JT, Baker DI. Fear of falling and fall related efficacy. *J Gerontol* 1994;49:140-147.
 352. Murphy AL, Rowbotham BJ, Boyle RS, Thew CM, Fardouly JA, Wilson K. Carotid sinus hypersensitivity in elderly nursing home patients. *Australia and New Zealand J Med* 1986;16:24-27.
 353. Ward C, McIntosh SJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity – a modifiable risk factor for fractured neck of femur. *Age and Ageing* 1999;28:127-133.
 354. Cumming SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. The study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
 355. McIntosh SJ, da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a syncope clinic. *Age and Ageing* 1993;22:53-58.
 356. Allcock LM, O'Shea D. Diagnostic yield and development of a neuro-cardiovascular investigation unit for older adults in a district hospital. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(8):M458-462.
 357. Kapoor W, Snustad D, Petersen J, Wieand MS, Char R, Karpf M. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986;80:419-428.
 358. Mader SL, Josephson KR, Rubenstein LZ. Low prevalence of postural hypotension among community dwelling elderly. *JAMA* 1987;258:1511-1514.
 359. Palmer KT. Studies into postural hypotension in elderly patients. *New Zealand Med J* 1983;96:43-45.
 360. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart program. *Circulation* 1998;98:2290-2295.
 361. Tonkin A, Wing L. Effects of age and isolated systolic hypertension on cardiovascular reflexes. *Hypertension* 1994;12:1083-1088.
 362. Tonkin A, Wing LMH, Morris MJ, Kapoor V. Afferent baroreflex dysfunction and age-related orthostatic hypotension. *Clin Sci* 1991;81:531-538.
 363. Stranggaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance of acute drug induced hypotension. *Circulation* 1976;53:720-729.
 364. Lipsitz LA, Storch HA, Winaker KL, Rowe JW. Intra-individual variability in postural blood pressure in the elderly. *Clin Sci* 1985;69:337-341.
 365. Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny RA. Prevalence, assessment and associations of falls in dementia with Lewy Bodies and Alzheimers disease dementia. *Dementia* 1999;10:97-103.
 366. Ballard C, Shaw F, McKeith, Kenny RA. High prevalence of neuro-cardiovascular instability in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies; potential treatment implications. *Neurology* 1998;51:1760-1762.
 367. Hussain RM, McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Fludrocortisone in the treatment of hypotensive disorders in the elderly. *Heart* 1996;76:507-509.
 368. Brignole M, Oddone D, Cogorno S, Menozzi C, Gianfranchi L, Bertulla A. Long term outcome in symptomatic carotid sinus hypersensitivity. *Am Heart J* 1992;123:687-692.
 369. Kenny RA, Traynor G. Carotid Sinus Syndrome – Clinical characteristics in elderly patients. *Age & Ageing* 1991;20:449-454.
 370. Strasberg B, Sagie A, Erdman S, et al. Carotid sinus hypersensitivity in the carotid sinus syndrome. *Prog Cardiovascular Disease* 1989;31:379-391.
 371. Cummings SR, Nevitt MC, Kidd S. Forgetting Falls: the limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:613-616.
 372. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S. Risk factors for recurrent non syncopal falls. A prospective study. *J Amer Med Ass* 1989;261:2663-2667.

373. Robbins AS, Rubenstein LZ, Josephson KT. Predictors of falls among elderly people. Results of 2 population-based studies. *Arch Intern Med* 1989;149:1628-1631.
374. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med* 1986;80:429-451.
375. Shaw FE, Kenny RA. Overlap between syncope and falls in the elderly. *Postgrad Med J* 1997;73:635-639.
376. Shaw FE, Kenny RA. Can Falls in patients with dementia be prevented. *Age & Ageing* 1997;27:1-7.
377. Lipsitz LA, Fullerton KJ. Postprandial blood pressure reduction in healthy elderly. *J Amer Ger Soc* 1986;34:267-270.
378. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" – a practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
379. Ward C, Kenny RA. Reproducibility of Orthostatic Hypotension in symptomatic elderly. *Am J Med* 1996;100:418-411.
380. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1039-1045.
381. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infant syncope). *Pediatrics* 1967;39:563-581.
382. Pratt J, Fleisher G. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 1989;5:80-82.
383. Camfield PR, Camfield CS. Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. *Can J Neurol Sci* 1990;17(3):306-308.
384. Garson A Jr, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993;87(6):1866-1872.
385. Paul T, Guccione P, Garson A Jr. Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;65:318-321.
386. Lucet V, Grau F, Denjoy I, et al. Long term course of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. Apropos of 20 cases with an 8 year-follow-up. *Arch Pediatr* 1994;1:26-32.
387. Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:655-64.
388. Chandar JS, Wolff GS, Garson A Jr, et al. Ventricular arrhythmias in postoperative tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1990;65:655-661.
389. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliott L. The use of head-upright tilt table testing in the evaluation and management of syncope in children and adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:742-748.
390. Levine MM. Neurally-mediated syncope in children: results of tilt testing, treatment, and long-term follow-up. *Pediatr Cardiol* 1999;20:331-335.
391. Lewis DA, Zlotcha J, Henke L, Dhala A. Specificity of head-up tilt testing in adolescents: effect of various degrees of tilt challenge in normal control subjects. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1057-1060.
392. Perry JC, Garson A Jr. The child with recurrent syncope: autonomic function testing and beta-adrenergic hypersensitivity. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1168-1171.
393. Saul JP. Syncope: etiology, management, and when to refer. *J S C Med Assoc* 1999;95:385-387.
394. O'Marcaigh AS, MacLellan-Tobert SG, Porter CJ. Tilt-table testing and oral metoprolol therapy in young patients with unexplained syncope. *Pediatrics* 1994;93:278-283.
395. Strieper MJ, Campbell RM J. Efficacy of alpha-adrenergic agonist therapy for prevention of pediatric neurocardiogenic syncope. *Am Coll Cardiol* 1993;22:594-597.
396. Deal BJ, Strieper M, Scagliotti D, et al. The medical therapy of cardioinhibitory syncope in pediatric patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1759-1761.
397. Herner B, Smedby B, Ysander L. Sudden illness as a cause of motorvehicle accidents. *Br J Int Med* 1966;23:37-41.
398. Driving and heart disease. Task Force Report. Prepared on behalf of the Task Force by MC Petch. *Eur Heart J* 1998;19:1165-1177.
399. Epstein AE, Miles WM, Benditt DG, Camm AJ, et al. Personal and public safety issues related to arrhythmias that may affect consciousness: implications for regulation and physician recommendations. *Circulation* 1996;94:1147-1166.

APPENDICE 1

ESC Board and Committee for Practice Guidelines Reviewers

- Werner Klein, MD, FESC, Klinische Abteilung für Kardiologie, Med. Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, Graz, Austria
 Carina Blomström-Lundqvist, MD, FESC, Department of Cardiology, University Hospital, Uppsala, Sweden
 Ali Oto, MD, FESC, Department of Cardiology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey
 Massimo Santini, MD, FESC, Department of Heart Diseases, San Filippo Neri Hospital, Via Martinotti 20, Roma, Italy

APPENDICE 2

ESC Task Force on Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope

- Michele Brignole, MD, FESC, Department of Cardiology and Arrhythmologic Centre, Ospedali Riuniti, Lavagna, Italy (Chair)
 Paolo Alboni, MD, Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento, Italy
 David Benditt, MD, Cardiac Arrhythmia Service, Cardiovascular Division, University of Minnesota, Minneapolis, USA
 Lennart Bergfeldt, MD, FESC, Electrophysiology & Arrhythmia Service, Department of Cardiology, Thoracic Clinics, Karolinska Hospital Stockholm, Sweden
 Jean Jacques Blanc, MD, FESC, Departement de Cardiologie, Hopital de la Cavale Blanche, CHU de Brest, France
 Paul Erik Bloch Thomsen, MD, Department of Cardiology, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Hellerup, Denmark
 Gert van Dijk, MD, Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands
 Adam Fitzpatrick, MD, Manchester Heart Centre, Royal Infirmary Manchester, UK
 Stefan Hohnloser, MD, FESC, Medizinische Klinik IV, Kardiologie Klinikum der JW Goethe University, Frankfurt, Germany
 Jan Janousek, MD, Kardiocentrum, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic
 Wishwa Kapoor, MD, Department of Medicine, University of Pittsburg, Pittsburg, Pennsylvania, USA
 Rose-Anne Kenny, MD, Institute for the Health of the Elderly, University of Newcastle Upon Tyne, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK
 Piotr Kulakowski, MD, FESC, Department of Cardiology, Med. Centre of Postgraduate Education, Grochowski Hospital, Warsaw, Poland
 Angel Moya, MD, FESC, Department of Cardiology, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
 Antonio Raviele, MD, FESC, Divisione di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre-Venice, Italy
 Richard Sutton, DscMed, FESC, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, UK
 George Theodorakis, MD, FESC, 2° Department of Cardiology, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece
 Wouter Wieling, MD, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Department of Internal Medicine, Amsterdam, The Netherlands