
UPDATE 2004 DELLE LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO DELLA SINCOPE DELLA SOCIETA' EUROPEA DI CARDIOLOGIA

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, G. Masotti, A. Moya, A. Raviele, R. Sutton, G. Theodorakis, A. Ungar, W. Wieling

Un completo update delle Linee guida sulla Sincope verrà pubblicato nel corso del 2004 su European Heart Journal (executive summary) ed Europace (full document). Ne anticipiamo alcuni capitoli.

La strategia diagnostica basata sulla valutazione iniziale

La valutazione iniziale può portare a una diagnosi certa o sospetta o a nessuna diagnosi (sincope inspiegata)(Fig 1).

Diagnosi certa

La valutazione iniziale può portare a una diagnosi certa sulla base di sintomi, segni o dati elettrocardiografici. In tali circostanze può non essere necessaria alcuna ulteriore valutazione del quadro clinico e il trattamento, se previsto, può essere pianificato. Questo è il caso delle seguenti raccomandazioni(1-7).

Raccomandazioni

Diagnosi

Classe I (evidenza o consenso generale che la procedura o trattamento è utile):

I risultati della valutazione iniziale sono diagnostici delle cause di sincope nei seguenti casi:

• *La sincope vasovagale classica 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 (11).

• *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:*

- *Bradycardia 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.*

Diagnosi sospetta

Più frequentemente, la valutazione iniziale porta a sospettare la diagnosi, la quale necessita di essere confermata attraverso test appropriati (tabelle 1 e 2). 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.

Raccomandazioni

Quando il meccanismo della sincope non è evidente, la presenza di cardiopatia sospetta

Tabella 1. Quadri clinici che suggeriscono una causa specifica di sincope

Sincope neuro-mediata:

- Assenza di cardiopatia
- Storia di sincope di lunga durata
- Dopo una improvvisa spiacevole vista, suono, odore o paura
- Prolungato ortostatismo o luoghi affollati e caldi
- Nausea o vomito associati alla sincope
- Durante il pasto o nella fase digestiva
- Con la rotazione del capo o compressione sui seni carotdei (esempio tumori, radersi, collari stretti)
- Dopo sforzo

Sincope dovuta ad ipotensione ortostatica:

- Subito dopo l'assunzione dell'ortostatismo
- Reazione temporale con l'inizio (o il cambio di dosaggio) di terapia farmacologica ipotensiva
- Ortostatismo prolungato specialmente in luoghi caldi ed affollati
- Presenza di neuropatia vegetativa o M. di Parkinson
- Dopo sforzo

Sincope cardiaca:

- Presenza di cardiopatia strutturale severa
- Durante sforzo o supina
- Preceduta da palpitazioni o accompagnata da dolore toracico

- Storia familiare di morte improvvisa

Sincope cerebrovascolare:

- Durante esercizi delle braccia
- Differenza di pressione arteriosa o di pulsazioni nelle due braccia

Tabella 2. Anomalie 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

o certa è associata con un più alto rischio di aritmie ed una più alta mortalità ad un anno. In questi pazienti è raccomandata la valutazione cardiaca (consistente in ecocar-

diogramma, test da sforzo e test per la documentazione di aritmie quali monitoraggio ECG prolungato e loop recorder o studio elettrofisiologico). Se la valutazione cardio-

logica non dimostra evidenza di aritmie quali causa di sincope, allora è raccomandata la valutazione neuromediata per quei pazienti con sincopi severe o recidivanti. Nei pazienti senza cardiopatia sospetta o certa, la valutazione neuromediata è raccomandata per quelli con sincopi severe o ricorrenti. I test per la sincope neuromediata sono il massaggio del seno carotideo ed il tilt test. La maggioranza dei pazienti con sincopi rare o singole probabilmente ha sincope neuromediata e non necessita di eseguire test specifici.

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.*

Diagnosi inspiegata

La valutazione iniziale può portare a nessuna diagnosi (qui definita come sincope inspiegata). La strategia di valutazione varia in base

alla severità e alla frequenza degli episodi (Figura 1). Nei pazienti con sincope inspiegata la diagnosi probabile è neuromediata. I test per la sincope neuromediata sono il massaggio del seno carotideo ed il tilt test. La maggioranza dei pazienti con sincopi rare o singole probabilmente ha sincope neuromediata e non necessita di eseguire test specifici

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.

Una considerazione aggiuntiva riguarda la possibilità di una malattia psichiatrica. La valutazione psichiatrica è raccomandata nei pazienti con sincopi ricorrenti frequenti che hanno altri multipli disordini somatici e la valutazione iniziale evidenzia stress, ansia ed altri possibili disordini psichici.

Monitoraggio elettrocardiografico (non invasivo e invasivo)

Come regola generale il monitoraggio ECG è indicato solo quando vi è una elevata probabilità di identificare una aritmia responsabile della sincope. Queste condizioni sono quelle elencate nelle tabelle 1 e 2.

Monitoraggio in ospedale.

Il monitoraggio in ospedale (a letto o mediante telemetria) è raccomandato solo quando il paziente è ad alto rischio di aritmie minacciose per la vita. Pochi giorni di monitoraggio sono utili specialmente se eseguito immediatamente dopo l'episodio sincopale.

Monitoraggio Holter

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.

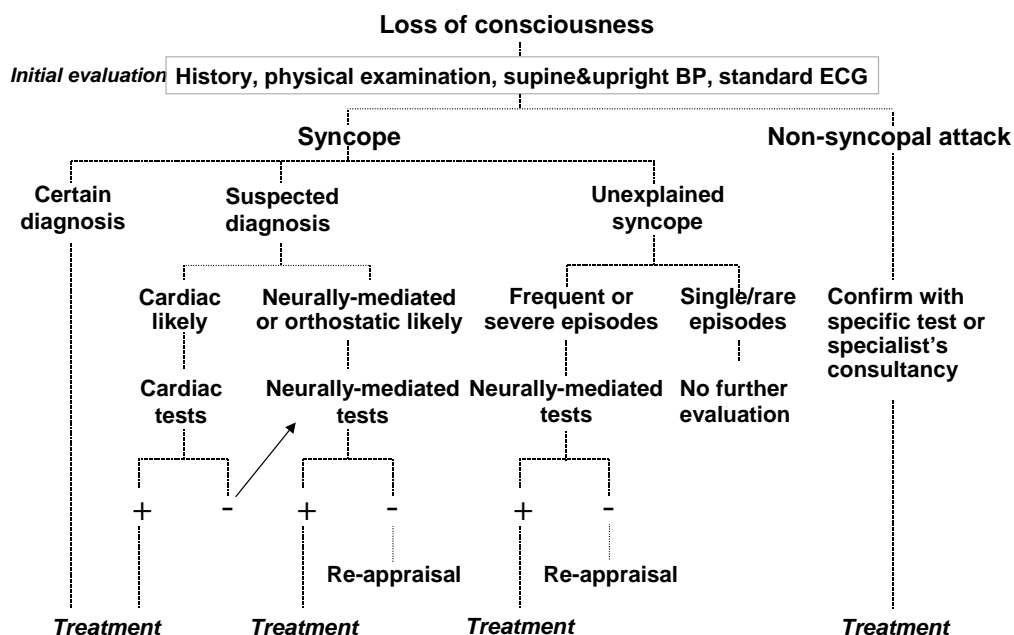


Figura 1.

In una revisione dei risultati di 8 studi di monitoraggio ambulatoriale per sincope,(8) 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(9-11). 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.

Loop recorder esterno

In uno studio,(12) il loop recorder esterno dimostrò di avere un potere diagnostico relativamente elevato dato che il 25% dei pazienti arruolati aveva registrato sincope o presincope durante il periodo di monitoraggio

di durata fino a un mese. Tuttavia in uno studio più recente(13), il loop recorder esterno non fu utile in pazienti con 3 ± 4 episodi di sincope durante i precedenti 6 mesi, assenza di cardiopatia e tilt test negativo.

Loop recorder impiantabile

I pazienti con sincopi infrequenti, che recidivano nel periodo di mesi o anni, è improbabile che possano essere diagnosticati con i sistemi sopra descritti. In tali circostanze, quando l'intervallo tra le recidive di sincope è misurato in mesi o anni, va preso in considerazione l'impianto di un loop recorder. Nella esperienza clinica iniziale il loop recorder impiantabile fu usato per la diagnosi in pazienti con sincope inspiegata alla fine di una valutazione convenzionale completa. In una ampia casistica(14), la correlazione fra i sintomi (sincope o presincope) ed ECG fu ottenuta nel 59% di 95 pazienti in un periodo di 10 mesi dall'impianto. Dati raggruppati da 4 studi (14-17) per un totale di 247 pazienti affetti da sincope inspiegata alla fine della valutazione convenzionale hanno evidenziato una correlazione sincope con ECG in 84 pazienti (34%); di questi 52% aveva una bradicardia o asistolia al momento dell'episodio registrato, 11% aveva una tachicardia.

cardia e 375 non aveva variazioni del ritmo cardiaco.

In uno studio (18), 60 pazienti con sincope inspiegata furono randomizzati a strategia diagnostica convenzionale con loop recorder esterno, tilt test e studio elettrofisiologico oppure a monitoraggio prolungato con loop recorder impiantabile. I risultati furono che la strategia di impianto di loop recorder in una fase iniziale della valutazione è più efficace nel fornire una diagnosi che non la strategia convenzionale (52% verso 20%).

Vi sono parecchie aree di interesse per il loop recorder impiantabile che meritano ulteriori verifiche:

- pazienti con pregressa diagnosi di epilessia in cui però il trattamento dell'epilessia fu inefficace (19);
- pazienti senza cardiopatia con sincopi inspiegate recidivanti quando la documentazione del meccanismo esatto responsabile della sincope può determinare la scelta terapeutica (15);
- pazienti che hanno una diagnosi di sincope neuromediata quando la documentazione del meccanismo esatto responsabile della sincope può determinare la scelta terapeutica (15).
- pazienti con blocco di branca in cui un blocco AV parossistico è sospettato nonostante uno studio elettrofisiologico negativo (20);
- pazienti con cardiopatia strutturale e/o tachiaritmie ventricolari non sostenute in cui una tachiaritmia ventricolare è sospettata essere la causa della sincope nonostante uno studio elettrofisiologico completo negativo (21);
- pazienti con cadute insiegate (22).

Raccomandazioni.

Le indicazioni al uso del monitoraggio ECG prolungato sono riassunte nella tabella 3.

Trattamento delle sincope neuromediate

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

I pazienti che si rivolgono al medico dopo aver sperimentato un episodio di sincope neuromediata richiedono principalmente

riassicurazione ed educazione sulla natura dell'episodio. 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.

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 fisico sono tra i più sicuri approcci iniziali (23-27) (livello di evidenza B).

Trattamenti fisici non farmacologici stanno recentemente emergendo quali trattamento di prima scelta della sincope vasovagale. 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 sincopali. Tuttavia tali trattamenti sono limitati dalla bassa compliance del paziente a continuare il programma di training per il lungo periodo (28-31) (livello di evidenza B).

Due recenti lavori (33-34) hanno dimostrato che le manovre isometriche delle gambe ("leg crossing") o delle braccia ("hand grip" e "arm tensing") sono in grado di provocare un significativo incremento della pressione arteriosa durante la fase di sincope incipiente che permette al paziente di evitare o ritardare la perdita di coscienza (livello B).

Tabella 3. Monitoraggio ECG e sincope. *Indicazioni*

	Precedente	Update 2004
Monitoraggio in ospedale	-	Cardiopatía strutturale & alto rischio di aritmia minacciosa per la vita
Holter	Cardiopatía strutturale & probabilità pre-test elevata	<ul style="list-style-type: none"> • Come prima <i>più</i> sincopi o presincopi molto frequenti (<1/settimana) • come guida ad ulteriori test
Loop recorder esterno	Meccanismo non chiaro alla fine diella valutazione convenzionale & probabilità pre-test elevata	Come prima <i>più</i> Intervallo fra sintomi ≤ 4 settimane
Loop recorder impiantabile	Meccanismo non chiaro alla fine diella valutazione convenzionale & probabilità pre-test elevata	<ul style="list-style-type: none"> • Come prima • Nella fase iniziale della valutazione • Per individuare i pazienti per il pacing nella SNM

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 termine con poche eccezioni, numerosi studi prospettici controllati contro placebo sono stati incapaci di dimostrare un beneficio del farmaco attivo sul placebo. I beta-bloccanti sono risultati inefficaci in 5 di 6 studi controllati con follow-up a lungo termine (34-39).

L'atenololo fu inefficace nel prevenire le recidive sincopali in uno studio randomizzato ben strutturato, in doppio cieco(38): nell'analisi secondo "intention-to-treat", vi fu un trend verso un migliore risultato nei pazienti trattati con placebo ($p=0.09$) specialmente nel sottogruppo con tilt test negativo e gli eventi avversi occorsero più frequentemente nei pazienti trattati con beta-bloccante ($p=0.05$). Pertanto l'evidenza non supporta l'efficacia dei beta-bloccanti (livello di evidenza A). I farmaci vasocostrit-

tori sono potenzialmente più efficaci nell'ipotensione ortostatica.

L'etilefrina è di dimostrata inefficacia(40) (livello B). A tutt'oggi non vi sono dati sperimentali in grado di supportare l'uso di qualsiasi altra terapia farmacologica per la sincope vasovagale.

Il pacing cardiaco per la sincope vasovagale è stato valutato in 5 trial multicentrici randomizzati e controllati(41-45): 3 diedero risultato positivo e 2 diedero risultato negativo.

Raggruppando assieme i risultati dei 5 trial, 318 pazienti furono studiati in totale; sincope recidivò in 21% (33/156) dei pazienti stimolati ed in 44% (72/162) dei pazienti non stimolati ($p<0.001$).

Comunque, tutti i suddetti studi hanno debolezze ed ulteriori studi di follow-up saranno necessari per rispondere a queste limitazioni, in particolare i criteri pre-impianto di selezione dei pazienti che potrebbero trarre beneficio dal pacemaker, prima di poter concludere che il pacing cardiaco è una terapia efficace.

Al contrario, l'elettrostimolazione cardiaca risulta efficace nella sindrome senocarotidea

(livello di evidenza B) ed è riconosciuta terapia di scelta in caso di documentata bradicardia(46,47).

Nella maggior parte dei casi viene preferita l'elettrostimolazione cardiaca bicamerale (livello di evidenza B).(48-50)

Raccomandazioni

In generale, il trattamento iniziale, cioè educazione e assicurazione, è sufficiente, trattamenti aggiuntivi possono essere necessari in situazioni di alto rischio o alta frequenza degli episodi quando:

- *la sincope è molto frequente, cioè altera la qualità di vita del paziente*
- *la sincope è recidivante e la recidiva è imprevedibile (assenza di sintomi prodromici) ed espone il paziente ad alto rischio di trauma secondario*
- *la sincope occorre durante la prosecuzione di attività ad "alto rischio" quali guidare, manovrare macchine, volare, competizioni atletiche, ecc.*

Il trattamento non è necessario nei pazienti che hanno avuto un singolo episodio o non hanno avuto sincope nelle condizioni di alto rischio suddette.

E' utile stabilire il contributo relativo della cardioinibizione e della vasodepressione prima di iniziare un trattamento specifico dal momento che vi sono strategie terapeutiche differenti per le due forme.

Anche se l'evidenza dell'utilità di tale valutazione esiste solo per il massaggio del seno carotideo, si raccomanda di estendere questa valutazione anche con il tilt test o il loop recorder impiantabile.

Classe I:

Spiegazione del rischio e assicurazione sulla prognosi nella sincope vasovagale

- *Evitare gli eventi trigger per quanto possibile e ridurre l'entità dei trigger per quanto fattibile (ad es, gli stress emotivi) e le situazioni cusali nelle sincope situazionali*
- *Riduzione o sospensione dei trattamenti farmacologici ipotensivi per condizioni conocomitanti*
- *Pacing cardiaco nei pazienti con sindrome del seno carotideo cardioinibitrice o mista*

Classe II:

- *Espansione di volume per mezzo di supplementi di sale, programmi di esercizio o dormire su letto inclinato (>10°) nelle sincope postura-dipendenti*
- *Tilt training nei pazienti con sincope vasovagale*
- *Manovre isometriche di contropressione delle gambe e delle braccia nei pazienti con sincope*
- *Pacing cardiaco nei pazienti con sincope vasovagale cardioinibitrice con frequenza degli attacchi >5 attacchi per anno o traumi severi o incidenti ed età >40 anni*

Classe III:

- *L'evidenza non supporta l'efficacia dei beta-bloccanti. I beta-bloccanti possono aggravare la bradicardia in alcune forme cardioinibitrici.*

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrio-ventricular block and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995;98:365-373.

4. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984;13:499-504.
5. Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa SH, Schulberg HC. Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med* 1995; 99;505-12.
6. Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:142-148.
7. Wieling W, Harms MPM, Kortz RAM, Linzer M. Initial orthostatic hypotension as a cause of recurrent syncope: a case report. *Clin Auton Res* 2001; 11: 269-270
8. Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA* 1992;268:2553-60
9. Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984;53:1013-7
10. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med* 1990;113:53-68
11. 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;150:1073-8
12. Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214-9
13. Schuchert A, Maas C, Kretzschmar C, et al. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin electrophysiol* 2003; 26: 1837-1840
14. 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
15. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001; 104: 1261-1267.
16. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995; 92: 1819-1826.
17. Nierop P, Vam Mechelen R, elsacker A, Luijten R, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1532-1538
18. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes A. Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001; 104: 46-51.
19. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:181-4.
20. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2001, 104: 2045-2050.
21. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002; 105: 2741-2745.
22. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, et al. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 1:1491-6.
23. 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; 152:165-8.
24. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; 75:114-115.
25. 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.
26. Mtinangi, B. Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart* 1998; 80: 596-600.
27. Wieling W, Lieshout JJv, Hainsworth R. Extracellular fluid volume expansion in

- patients with posturally related syncope. *Clin Auton Res* 2002; 12: 242-249.
28. 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.
 29. 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.
 30. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, et al. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *PACE* 2002; 25: 1441-1446.
 31. Abe H, Kondo S, Kohshi K, et al. Usefulness of orthostatic self-training for the prevention of neurocardiogenic syncope. *PACE* 2002; 25: 1454-1458.
 32. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2054-2060.
 33. Krediet P, van Dijk N, Linzer M, Lishout J, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106: 1684-1689.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, cross-over evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 499-504.
 38. 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.
 39. Ventura R, Maas R, Zeidler D, et al. A randomized and controlled pilot trial of b-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 816-821.
 40. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999; 99(11):1452-57.
 41. 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
 42. 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.
 43. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Permanent Cardiac Pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope. A multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-57.
 44. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M. for the VPS II investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003; 289: 2224-2229.

45. Giada F, Raviele A, Menozzi C et al. The vasovagal syncope and pacing trial (Synpace). A randomized placebo-controlled study of permanent pacing for treatment of recurrent vasovagal syncope. *PACE* 2003; 26: 1016 (abstract).
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.