

Sincope e blocco di branca: un problema tuttora aperto

Attilio Del Rosso, Angelo Bartoletti*

U.O. di Cardiologia, Ospedale San Pietro Igneo, Fucecchio (FI), *U.O. di Cardiologia, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (1): 46-52)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 28 luglio 2003; nuova stesura il 12 novembre 2003; accettato il 20 novembre 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Attilio Del Rosso

Via Francesca, 221
50050 Cerreto Guidi (FI)
E-mail: elettrofisiologia@
usl11.tos.it

Premessa

L'elettrocardiogramma (ECG) standard fa parte della cosiddetta valutazione iniziale della sincope¹ in quanto la prognosi dei pazienti è subordinata alla probabilità di una causa cardiogena – in particolare aritmica – dei sintomi^{2,3}. Infatti, eventuali anomalie dell'ECG basale sono predittori indipendenti di sincope cardiogena mentre risulta elevato il valore predittivo negativo di un ECG normale^{4,5}. Un blocco di branca è stato descritto nell'11% dei pazienti affetti al Pronto Soccorso per una transitoria perdita di coscienza (studio EGSYS, Brignole M., comunicazione personale) e nel 16% di quelli valutati in elezione nella Syncope Unit⁶, mentre una storia di sincope è presente nel 25% dei pazienti con blocco bifascicolare⁷. L'evento sincopale condiziona la storia naturale di questi pazienti in quanto il rischio di sviluppare un blocco atrioventricolare (AV) totale ad un follow-up medio di 42 mesi passa dal 2% nei pazienti asintomatici al 17% in quelli con sincope⁸. Pertanto il rilievo ECG di un blocco di branca dovrebbe in prima battuta suggerire una causa aritmica, ed in particolare un blocco AV parossistico, quale causa della perdita di coscienza. In accordo con questo, le recenti linee guida sulla sincope della Società Europea di Cardiologia¹ e quelle American College of Cardiology/American Heart Association⁹ per l'esecuzione dello studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) suggeriscono che in questi pazienti gli accertamenti cardiologici dovrebbero avere la precedenza ai fini dell'inquadramento diagnostico.

Tali indicazioni peraltro risultano ampiamente disattese: ad esempio nello studio EGSYS (Brignole M., comunicazione per-

sonale) su 102 pazienti con sincope e blocco di branca solo il 53% è stato sottoposto ad almeno un accertamento diagnostico strumentale di tipo cardiologico (monitoraggio ECG telemetrico, ecocardiogramma, ECG dinamico, test ergometrico) e solo il 9% ha eseguito un SEF. Più recentemente, in un questionario somministrato a 108 medici ospedalieri solo il 52% degli intervistati ha dato priorità agli accertamenti di tipo cardiologico nei pazienti con sincope e blocco di branca sinistro e, nello stesso contesto clinico, solo il 34% ha ritenuto appropriato un SEF qualora la sincope fosse rimasta indeterminata dopo valutazione strumentale di secondo livello¹⁰.

Nei pazienti con sincope e blocco di branca la diagnosi eziologica più frequente è in effetti rappresentata dal blocco AV parossistico⁶. D'altra parte meno del 50% di tali pazienti risulta realmente affetto da sincope cardiogena al termine di una completa valutazione diagnostica⁶ in quanto anche cause non cardiache possono essere responsabili della perdita di coscienza. Pertanto anche accertamenti diagnostici non cardiologici possono risultare appropriati in pazienti di questo tipo.

Alla luce di queste osservazioni ci è sembrato opportuno rianalizzare e discutere criticamente la valutazione diagnostica del paziente con sincope e blocco di branca.

Ruolo della valutazione clinico-strumentale

L'anamnesi rappresenta uno strumento fondamentale per la valutazione del paziente con sincope in quanto può consentire direttamente una diagnosi eziologica (in particolare, nella maggior parte dei soggetti

giovani senza cardiopatia, di sincope vasovagale) o comunque può indirizzare la successiva strategia di valutazione¹. I pazienti con sincope e blocco di branca rappresentano peraltro un sottogruppo particolare che sfugge, almeno parzialmente, alla regola suddetta. Secondo le raccomandazioni della Task Force Europea per la valutazione del paziente con sincope¹ l'anamnesi risulta infatti diagnostica per sincope vasovagale solo quando questa avviene con il concorso di circostanze scatenanti tipiche (protratto ortostatismo, paura, emozione, dolore) e in presenza di sintomi prodromici tipici. La sincope vasovagale con queste caratteristiche è peraltro tipica dei pazienti giovani mentre in quelli più anziani, come di solito sono i pazienti con blocco di branca¹¹ (Tab. I), i suddetti elementi anamnestici sono raramente riconoscibili. Ad esempio in uno studio recente⁶ che ha esaminato 55 pazienti con sincope e blocco di branca, nessuno dei 22 pazienti con diagnosi finale di sincope neuromediata presentava elementi anamnestici diagnostici per sincope vasovagale, mentre 3 dei 25 pazienti con diagnosi finale di sincope cardiogena avevano presentato prodromi neurovegetativi (nausea e vomito) comunemente ritenuti indicativi di sincope vasovagale. Anche nel recente studio EGSYS, che ha valutato un'ampia popolazione non selezionata di pazienti afferiti al Dipartimento d'Emergenza-Urgenza, gli elementi anamnestici necessari per la diagnosi di sincope vasovagale erano presenti solo nel 5% dei pazienti con blocco di branca (EGSYS, data on file). D'altra parte anche i criteri anamnestici ritenuti orientativi per sincope aritmica (transitorio obnubilamento del visus prima della perdita di coscienza, sincope occorsa in posizione supina o durante esercizio fisico) risultano poco frequenti nel paziente anziano^{4,6} e comunque l'anamnesi non consente di differenziare con sufficiente livello di certezza le cause bradi- da quelle tachiaritmiche¹².

In conclusione, nella maggioranza dei pazienti con sincope e blocco di branca i rilievi anamnestici non esimono da un approfondimento diagnostico motivato dalle ovvie implicazioni terapeutiche derivanti dalla dimostrazione del meccanismo della sincope (e, anche nel caso di sospetta sincope aritmica, da quelle derivanti dalla documentazione dell'esatto tipo di aritmia causa dei sintomi).

Per quanto riguarda i reperti ECG il blocco bifascicolare (nella presente trattazione il blocco di branca sinistro viene considerato equivalente ad un blocco bifascicolare¹³) risulta maggiormente predittivo di sincope cardiogena rispetto al blocco di branca destro isolato⁶. Pertanto nel paziente con blocco di branca destro isolato, in particolare se di giovane età, dovrebbe essere data priorità agli accertamenti per sincope neuromediata, a meno che le caratteristiche cliniche della perdita di coscienza o la coesistenza di ulteriori alterazioni ECG (ad esempio sopralivellamento del tratto ST in V₁-V₃ compatibile con sindrome di Brugada) non facciano sospettare una sincope cardiaca. In ogni modo, se la valutazione strumentale per sincope neuromediata risulta inconclusiva, e soprattutto in caso di recidive sincopali, è necessario escludere una causa aritmica della perdita di coscienza.

L'ecocardiogramma raramente fornisce una diagnosi diretta della causa della sincope (in tal senso è diagnostico in non più del 4% dei casi), ma risulta ugualmente di importanza fondamentale per la definizione del tipo e della severità di un'eventuale cardiopatia associata. Sulla base di quest'ultimo elemento è infatti possibile pianificare il successivo percorso diagnostico. In caso di disfunzione ventricolare sinistra (particolarmente nei pazienti con cardiopatia ischemica) dovrebbe risultare prioritaria l'esclusione di una tachiaritmia ventricolare, mentre in assenza di cardiopatia strutturale " clinicamente rilevante"¹ sarà sufficiente l'esclusione di una causa bradiaritmica.

L'ECG dinamico secondo Holter risulta uno dei test maggiormente utilizzati per l'inquadramento diagnostico della sincope, nonostante che la resa diagnostica in pazienti non selezionati sia estremamente bassa^{14,15}. Infatti, dato che il razionale dell'esame consiste nell'identificazione di una causa aritmica della sincope, questo può essere considerato appropriato solo per la valutazione dei pazienti con cardiopatia¹. In questo contesto clinico la resa diagnostica dell'esame è sicuramente più elevata⁶ in particolare se tra i criteri di positività vengono accettati non solo la concomitanza tra sintomi ed eventuali aritmie^{16,17} ma anche reperti ECG asintomatici quali il blocco AV di II grado Mobitz 2 o il blocco di branca alternante¹. Si deve peraltro tenere presente che

Tabella I. Prevalenza, nei diversi gruppi di età, dei principali tipi di ritardo della conduzione intraventricolare in 679 pazienti consecutivi osservati per perdita transitoria di coscienza presso il Dipartimento d'Emergenza-Accettazione del Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio di Firenze nel periodo 1 settembre 2002-30 agosto 2003 (Bartoletti A., dati personali).

	Gruppi di età			Totale (n=679)
	≤ 40 anni (n=199)	41-64 anni (n=135)	≥ 65 anni (n=345)	
BBD	2	4 (3%)	16 (4.6%)	22 (3%)
BBD + EAS	0	2 (1.4%)	10 (2.9%)	12 (1.7%)
BBS	0	1 (0.7%)	8 (2.3%)	9 (1.3%)

BBD = blocco di branca destro; BBS = blocco di branca sinistro; EAS = emiblocco anteriore sinistro.

per i pazienti con sincope, cardiopatia e/o alterazioni ECG le linee guida raccomandano anche l'ospedalizzazione¹. In tale contesto clinico, sia per motivi di sicurezza dei pazienti che per ottimizzazione dei tempi di degenza, risulterebbe a giudizio degli scriventi più appropriato il monitoraggio ECG in ambiente "protetto"¹⁸, con la contestuale programmazione di test provocativi (incluso il SEF) in caso di mancato conseguimento diagnostico entro 24-48 ore.

La resa diagnostica del SEF nei pazienti con sincope e blocco di branca non è elevatissima. D'altra parte anche la sola registrazione basale dell'intervallo H-V permette di individuare tra questi pazienti un sottogruppo con maggiore rischio di progressione verso il blocco AV totale: infatti ad un follow-up di 4 anni tale rischio passa dal 4% se l'intervallo H-V basale è < 55 ms al 24% se l'intervallo H-V è ≥ 100 ms¹⁹. Quest'ultimo reperto è peraltro non comune in quanto viene riscontrato solo nel 6% dei pazienti con sincope¹⁹. È tuttavia possibile incrementare la sensibilità del SEF mediante il ricorso a test provocativi (pacing atriale, studio elettrofarmacologico) in grado di evidenziare anche deficit latenti della conduzione infrahisiana. In uno studio che ha valutato la storia naturale di 192 pazienti con sincope e blocco di branca, il blocco AV sottolisiano durante pacing atriale identificava un sottogruppo con il 78% di progressione a blocco AV di II o III grado, in confronto al 9% degli altri casi²⁰. Anche l'induzione di blocco AV durante test farmacologico (con ajmalina, disopiramide o procainamide) è risultata altamente predittiva della successiva evoluzione a blocco AV totale²¹. In 5 studi che hanno valutato il valore diagnostico dei test farmacologici su un totale di 333 pazienti, un blocco AV di alto grado veniva indotto nel 15% dei casi²²⁻²⁶. Pertanto, combinando la misurazione dell'intervallo H-V basale, il pacing atriale ed i test farmacologici, la sensibilità del SEF relativamente alla documentazione di una bradiaritmia secondaria ad un deficit della conduzione AV a livello sottolisiano incrementa fino al 20-25%^{6,15}. Nonostante questo un SEF negativo non permette di escludere in modo assoluto un blocco AV quale causa della sincope²⁷. Ad esempio, nel braccio sincope inspiegata e blocco di branca dello studio ISSUE²⁸ si è avuta una recidiva sincopale nel 42% dei pazienti, nella maggior parte dei casi dovuta a blocco AV parossistico.

Per quanto riguarda la stimolazione ventricolare programmata, una tachiaritmia ventricolare sostenuta risulta inducibile in una percentuale non trascurabile dei pazienti con sincope e blocco di branca^{25,29-31}. Peraltro il valore predittivo della stimolazione ventricolare programmata risulta basso nei pazienti con cardiopatia "non ischemica"³²⁻³⁴. In questi pazienti la sincope è un predittore di morte improvvisa ed il significato prognostico del SEF in questo contesto clinico è stato ridimensionato. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa e sincope sottoposti a impianto di cardioverter-defibrillatore hanno un'alta incidenza di aritmie ven-

tricolari spontanee che determinano intervento appropriato del device. Tali osservazioni derivano tuttavia da studi retrospettivi³⁴ o non randomizzati³⁵ che hanno arruolato pazienti con funzione ventricolare sinistra severamente depressa che non rappresentano necessariamente la popolazione osservata nella pratica clinica quotidiana. D'altra parte nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e severa disfunzione ventricolare, contrariamente a quelli con cardiopatia ischemica, neppure l'impianto sistematico di un cardioverter-defibrillatore ha consentito un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento medico convenzionale³⁶. Peraltro anche in questo particolare sottogruppo di pazienti il rilievo mediante SEF di un deficit della conduzione AV a livello sottolisiano o l'inducibilità di una tachicardia da rientro branca-branca (osservata nel 16-33% dei casi³⁷) possono condizionare scelte terapeutiche diverse dall'impianto "diretto" di un defibrillatore automatico.

L'inducibilità di una tachicardia ventricolare sostenuta è invece ritenuta una risposta altamente specifica nei pazienti con sincope e cardiopatia ischemica post-infartuale¹, nei quali assume un significato prognostico sovrapponibile a quello della tachiaritmia ventricolare spontanea³⁸. La definizione del ruolo del SEF nei pazienti con sincope e cardiopatia è ulteriormente complicata da un lato da recenti osservazioni che sembrano avvalorare, almeno relativamente ai pazienti con funzione ventricolare maggiormente compromessa, l'efficacia di una stratificazione del rischio aritmico su base esclusivamente clinica^{39,40}, dall'altro da studi che mettono in dubbio la specificità di un tachicardia ventricolare monomorfa inducibile nei pazienti con blocco bifascicolare³⁰. L'argomento rimane controverso e sicuramente necessita di ulteriori osservazioni. Il SEF permette comunque di individuare sottogruppi di soggetti a rischio aritmico particolarmente elevato⁴⁰⁻⁴⁴, e inoltre la definizione del meccanismo dell'aritmia può orientare verso scelte terapeutiche specifiche nei singoli pazienti^{35,42-46}.

La non completa sistematizzazione della materia ha indotto a prospettare strategie alternative basate sull'impianto diretto di un loop recorder automatico in caso di negatività della valutazione iniziale⁴⁷. Anche se la resa diagnostica di tale strategia appare elevata sul piano teorico, l'opinione degli scriventi è contraria ad un approccio metodologico di questo tipo. Non si deve infatti dimenticare che il contributo diagnostico del loop recorder automatico è limitato alla documentazione *a posteriori* dell'evento spontaneo; e che, qualora il sospetto diagnostico iniziale sia rappresentato (come nei pazienti oggetto della presente trattazione) da un'aritmia cardiaca potenzialmente letale questo rischia di trasformarsi in una "diagnosi per i superstiti"⁴⁸. Tale considerazione è sostenuta da precedenti osservazioni relative alla possibilità di una storia naturale non favorevole per i pazienti sintomatici con intervallo H-V lungo⁴⁹, e non appare sminuita dalla bassa letalità osservata nel-

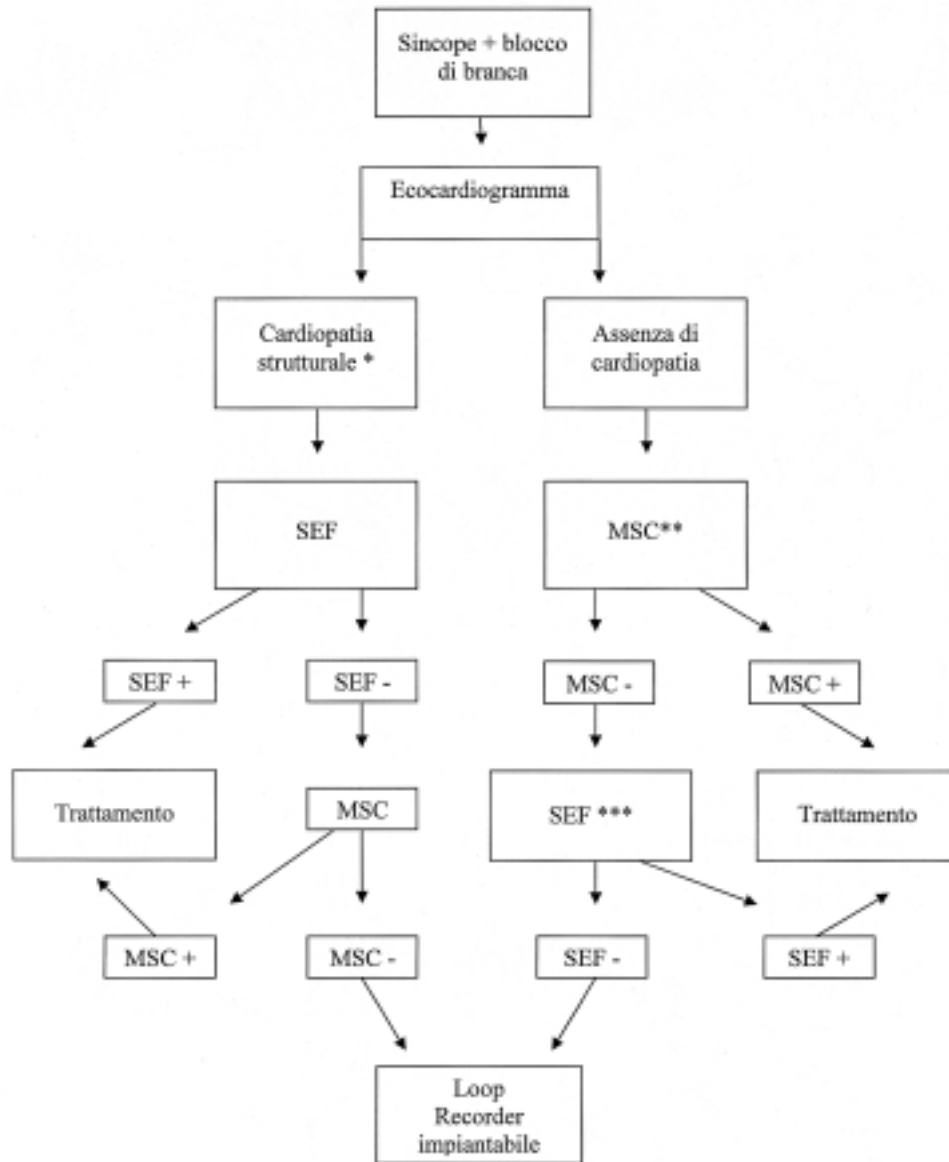


Figura 1. Algoritmo diagnostico suggerito per la valutazione diagnostica dei pazienti con sincopa e blocco di branca. MSC = massaggio dei seni carotidi; SEF = studio elettrofisiologico endocavitario. * in caso di severa riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione < 30%) elevato rischio di morte improvvisa indipendentemente dall'esito del SEF; ** solo se età > 40 anni; *** in caso di blocco di branca destro isolato solo se sospetto clinico di sincopa cardiaca, oppure se sincopi ricorrenti e valutazione per sincopa neuromediata inconclusiva.

lo studio ISSUE²⁸ in quanto questo riguardava una popolazione già selezionata (pazienti con SEF negativo) e pertanto presumibilmente a minore rischio aritmico. Inoltre la recidiva sincopale, soprattutto nel paziente anziano, può essere associata a traumi gravemente invalidanti⁵⁰; pertanto attendere sistematicamente un ulteriore episodio sincopale per formulare la diagnosi eziologica non appare comunque raccomandabile. Sulla base delle predette considerazioni, e limitatamente ai pazienti oggetto della presente trattazione riteniamo pertanto appropriato l'impianto di un loop recorder solo in caso di negatività del SEF.

Un aspetto tuttora controverso in questi pazienti è quello relativo al ruolo dei test di valutazione neuroautonomica (massaggio dei seni carotidi e tilt test). Le linee guida della Società Europea di Cardiologia preve-

donano che in un paziente con sincopa e cardiopatía o ECG patologico i test di valutazione neuroautonomica debbano essere eseguiti solo in caso di sincopa ricorrente e dopo che gli accertamenti cardiologici abbiano dato esito negativo¹.

È opinione di chi scrive che nei pazienti con blocco di branca e assenza di cardiopatía strutturale il massaggio dei seni carotidi possa essere eseguito fin dalla fase della valutazione iniziale. In questo sottogruppo risulta infatti bassa la probabilità pre-test di una tachiaritmia ventricolare quale causa della sincopa¹. D'altra parte i pazienti con sincopa, blocco di branca e positività del massaggio dei seni carotidi presentano una non trascurabile tendenza alla progressione verso il blocco AV totale anche in caso di negatività del SEF⁵¹. Pertanto in tali pazienti si porrebbe indicazione all'e-

lettrostimolazione cardiaca definitiva a prescindere dal risultato di eventuali ulteriori accertamenti aritmologici. Per i pazienti con cardiopatia strutturale rimane invece prioritaria l'esclusione di una tachiaritmia ventricolare e l'esito del massaggio dei seni carotidei dovrebbe essere considerato solo subordinatamente a quello del SEF¹.

Sicuramente più controverso è in questi pazienti il ruolo del tilt test. La reale utilità dell'esame nei pazienti con blocco di branca è stata messa in discussione sulla base di una scarsa specificità in questo particolare contesto clinico⁵². In effetti nei pazienti di età avanzata (come sono in genere quelli portatori di blocco di branca¹¹), anche indipendentemente dall'ECG basale, la specificità dell'esame risulta scarsa⁵³ soprattutto a causa dell'elevato numero di risposte di tipo vasodepressivo puro ("risposta esagerata") dopo potenziamento farmacologico con nitroglicerina⁵⁴. A conferma di quanto sopra, nello stesso studio ISSUE²⁸ su 52 pazienti con sincope, blocco di branca e SEF negativo, 7 avevano una risposta positiva di tipo vasodepressivo al tilt test, ma nonostante questo nei 4 pazienti con recidiva sincopale il dispositivo documentava un blocco AV parossistico. In conclusione, anche in caso di risposta positiva al tilt test in un paziente con sincope e blocco di branca la diagnosi di sincope neuromediata dovrebbe essere considerata con estrema prudenza. In tale senso si muovono studi clinici imminenti (la cui filosofia trova il consenso di chi scrive) che prevedono nei pazienti di questo tipo l'impianto di un loop recorder automatico indipendentemente dall'esito del tilt test (Garcia-Rivera R, et al., BB4 Study: bradyarrhythmia detection in bundle branch block, dati non pubblicati).

Indicazioni all'elettrostimolazione cardiaca permanente

L'elettrostimolazione cardiaca permanente risulta indicata nei pazienti con sincope e blocco di branca nelle seguenti condizioni¹:

- 1) presenza all'ECG o al monitoraggio ECG di: a) blocco di branca alternante o b) blocco AV di II grado Mobitz 2 o avanzato;
- 2) sindrome seno carotidea cardioinibitrice o mista;
- 3) presenza al SEF di: a) intervallo H-V ≥ 100 ms o b) blocco di II o III grado durante pacing atriale o c) blocco di II o III grado durante test farmacologico.

Divergenza di opinioni esiste in caso di un intervallo H-V > 70 ms ma < 100 ms. È inoltre controverso il ruolo dell'elettrostimolazione cardiaca permanente nei pazienti nei quali la causa della sincope resti indeterminata dopo un completo work-up diagnostico. Rimane infatti da stabilire se una terapia guidata dal monitoraggio ECG prolungato con loop recorder impiantabile abbia un rapporto costo/efficacia più vantaggioso rispetto all'impianto "diretto" di un pacemaker²⁸.

Conclusioni

I pazienti con sincope e blocco di branca risultano nella quasi totalità dei casi di età adulta o avanzata. In questi pazienti un meccanismo cardiogeno è responsabile della perdita di coscienza in circa la metà dei casi. Ci permettiamo qui di illustrare la linea operativa che adottiamo in questi pazienti (Fig. 1) fermo restando che questa non intende e non può sostituirsi alle attuali linee guida. L'anamnesi è spesso di scarso aiuto nel differenziare, in questa particolare popolazione, le sincope cardiache da quelle di altra natura. Pertanto nella valutazione diagnostica di questi pazienti deve essere data precedenza agli accertamenti di tipo cardiologico, con la possibile eccezione dei soggetti privi di cardiopatia strutturale, nei quali il massaggio dei seni carotidei rappresenta il primo test al quale ricorrere (nei pazienti di età > 40 anni). Nei pazienti con cardiopatia clinicamente rilevante risulta invece indicato un SEF principalmente finalizzato all'esclusione di una tachiaritmia ventricolare. Un SEF negativo non permette di escludere in modo assoluto un'aritmia cardiaca quale causa della sincope ma in ogni caso seleziona un sottogruppo a prognosi relativamente favorevole che (con l'eccezione dei pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra) può essere indagato con accettabile grado di sicurezza mediante impianto di un loop recorder automatico. Il risultato del tilt test in questo contesto clinico deve essere sempre interpretato con cautela, in particolare nei soggetti di età più avanzata.

Bibliografia

1. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al, for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22: 1256-306.
2. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson J, Levey G. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 309: 197-204.
3. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-85.
4. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1921-8.
5. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 459-66.
6. Donato P, Brignole M, Alboni P, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace* 2002; 4: 357-60.
7. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1983; 26: 333-54.
8. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E. Natural history of "high risk" bundle-branch block. *N Engl J Med* 1982; 307: 137-43.
9. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed

- in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555-73.
10. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Appropriateness of the diagnostic instrumental investigations for the evaluation of syncope. (abstr) *Giornale Italiano di Medicina Interna* 2003; 2 (Suppl 1): 22.
 11. Sagristà-Sauleda J, Romero-Ferrer B, Moya A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin. *Eur Heart J* 2001; 22: 857-65.
 12. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, et al. The value of clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995; 98: 365-78.
 13. Sgarbossa E, Wagner G. *Electrocardiography*. In: Topol E, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA: Lippincott Raven, 1998: 1545-90.
 14. Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1013-7.
 15. Linzer M, Yang EH, Estes M, et al. Clinical guideline: Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. *Ann Intern Med* 1997; 127: 76-86.
 16. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 912-48.
 17. Bartoletti A. Elettrocardiogramma dinamico e sincope: una coppia definitivamente in crisi? *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 155-7.
 18. Bartoletti A. Monitoraggio elettrocardiografico nello studio della sincope: i problemi sono tutti risolti nell'era del loop recorder impiantabile? *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 2002; 3: 150-5.
 19. Scheinman MM, Peters RW, Sauvé MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of the prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1316-22.
 20. Petrac D, Radic B, Birtci K, Giurovic J. Prospective evaluation of intrahis second-degree block induced by atrial pacing in the presence of chronic bundle branch block and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 784-92.
 21. Englund A, Bergfeldt L, Rosenqvist M. Pharmacological stress testing of the His-Pukinje system in patients with bifascicular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1979-87.
 22. 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: 1129-32.
 23. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiologic study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. *G Ital Cardiol* 1984; 14: 768-73.
 24. Dini P, Ialongo 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: 515-22.
 25. Kaul U, Dev V, Narula J, et al. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 289-97.
 26. Twidale N, Hedde W, Tonkin A. Procainamide administration during electrophysiologic study - utility as a provocative test for intermittent atrio-ventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1388-97.
 27. Link M, Kim KM, Homoud M, Estes M 3rd, Wang P. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a non diagnostic electrophysiologic evaluation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1334-7.
 28. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al, for the International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001; 104: 2045-50.
 29. Click R, Gersh B, Sugrue D, et al. Role of invasive electrophysiologic test in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987; 59: 817-23.
 30. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study in patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1508-15.
 31. Morady F, Higgins J, Peters R, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984; 54: 587-91.
 32. Bigger JT, Reiffel JA, Livelli FD, Wang PJ. Sensitivity, specificity and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 1986; 73 (Suppl II): 73-8.
 33. 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: 110-6.
 34. 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: 1964-70.
 35. Fonarow G, Feliciano Z, Boyle NG, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000; 85: 981-5.
 36. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-8.
 37. Saeed M, Homoud MK, Wang PJ, et al. Role of invasive electrophysiologic testing in risk stratification for sudden cardiac death. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 758-62.
 38. 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: 878-86.
 39. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
 40. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 780-7.
 41. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. *Circulation* 1989; 79: 256-70.
 42. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, Colburn CD, Estes NA, Wang PJ. High incidence of appropriate implantable-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 370-5.
 43. Mittal S, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. 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: 1082-9.

44. 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: 2023-30.
45. Cohen T, Chien W, Lurie K, et al. Radiofrequency catheter ablation for treatment of bundle branch reentrant ventricular tachycardia: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1767-72.
46. Brilakis ES, Shen WK, Hammill SC, et al. Role of programmed ventricular stimulation and implantable cardioverter-defibrillators in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1623-30.
47. 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; 99: 406-10.
48. Olshansky B. Syncope study at a crossroad: for which patients? *Circulation* 2001; 104: 7-8.
49. Atshuler H, Fisher JD, Furman S. Significance of isolated H-V interval prolongation in symptomatic patients without document heart block. *Am Heart J* 1979; 97: 19-26.
50. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol* 1991; 46: M164-M170.
51. Gaggioli G, Bottoni N, Brignole M, et al. Progression to second and third grade atrioventricular block in patients after electrostimulation for bundle-branch block and syncope: a long-term study. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 409-16.
52. Englund A, Fredrikson M, Rosenqvist M. Head-up tilt test. A nonspecific method of evaluating patients with bifascicular block. *Circulation* 1997; 95: 951-4.
53. Del Rosso A, Ungar A, Bartoli P, et al. Usefulness and safety of shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual glyceryl trinitrate in older patients with recurrent unexplained syncope. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1324-8.
54. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. The tilt test enhanced with oral nitroglycerin in patients with unexplained syncope: the Italian protocol. The Working Group on Syncope of the Associazione Italiana di Aritmologia e Cardios- timolazione - the Arrhythmia Area of the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 226-31.