- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

PROTOCOLLI DI STUDIO

Studio INVASY

Protocollo di studio clinico per la valutazione della stimolazione CLS (Closed Loop Stimulation) nella prevenzione delle sincopi neuromediate di tipo cardioinibitorio e misto (sincope vasovagale)

G Ital Aritmol Cardiostim 2001;1:28-36

Riassunto

La stimolazione Closed Loop (CLS), ideata dalla BIOTRONIK e utilizzata dal pacemaker Inos² CLS, estrapola le informazioni che consentono di regolare la frequenza cardiaca dalla misurazione delle variazioni dell'impedenza intracardiaca, che avvengono durante la fase sistolica ventricolare destra. La regolazione cronotropa artificiale è ristabilita in maniera fisiologica in quanto i centri nervosi medullari della circolazione sanguigna agiscono controllando l'inotropismo miocardico (contrattilità), con il quale l'impedenza interventricolare è strettamente correlata. Lo stimolatore diventa dunque parte integrante del sistema di regolazione circolatorio e, di conseguenza, il suo principio di funzionamento viene chiamato stimolazione Closed Loop.

Poiché nei pazienti che soffrono di sincope vasovagale maligna la dinamica contrattile del miocardio si modifica prima e durante l'evento, la stimolazione Closed Loop può dimostrare effetti positivi nel trattamento di questa patologia.

Durante questo studio clinico saranno valutati gli effetti della stimolazione Closed Loop nel prevenire l'insorgenza della sincope vasovagale sia durante la vita quotidiana sia tramite il test provocativo di head-up tilt test (HUTT).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio INVASY (INotropy controlled pacing in VAsovagal SYncope) è incentrato sulla validazione della seguente ipotesi: nella sincope vasovagale di tipo misto il volume centrale di sangue è ridotto. Ciò produce un aumento del tono compensatorio simpatico e, di conseguenza, della frequenza cardiaca e dello stato inotropico del miocardio. La vigorosa contrazione del ventricolo, riempito solo parzialmente, stimola i meccanocettori ventricolari. I segnali afferenti di questi ricettori, condotti dal nervo vago, raggiungono i centri di regolazione circolatoria, ove triggerano un aumento dell'attività vagale efferente e una riduzione della scarica simpatica efferente. Ciò si traduce nel paziente in una grave ipotensione arteriosa e bradicardia (riflesso di Bezold-Jarish). Le sincopi di tipo misto sono definite dalla combinazione data da una riduzione superiore al 60% della pressione arteriosa sistolica, con contemporanea riduzione della frequenza cardiaca a valori inferiori a 40 bpm. Queste sincopi de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

vono essere ripetitivamente inducibili al head-up tilt test (HUTT) con o senza ausilio farmacologico (nitroglicerina o isoproterenolo). Il pacemaker INOS2 CLS stimola con una frequenza che si modifica continuamente, in accordo con le necessità emodinamiche e metaboliche dello stesso, in quanto il pacemaker trasforma in una variazione di frequenza (cronotropismo) le variazioni della dinamica di contrazione (inotropismo). Quest'ultima è influenzata dai sistemi neurali (vagale, simpatico e parasimpatico), che ne alterano la risposta in funzione dei messaggi che i recettori periferici (meccanocettori) trasferiscono ai centri spinali di controllo. La stimolazione a frequenza elevata, indotta dall'aumento di contrattilità che avviene appena prima della sincope, può prevenire l'esaurimento della risposta simpatica e controbilanciare l'aumento del tono vagale, prevenendo così l'ipotensione arteriosa, la bradicardia e il conseguente episodio sincopale.

Questa ipotesi viene comprovata sottoponendo i pazienti (tutti con HUTT positivo nella fase di selezione) a un follow-up randomizzato, in singolo cieco, con modalità di stimolazione DDD-CLS e "non stimolazione" (DDI 40 bpm), con l'esecuzione di un HUTT di verifica dopo la ricorrenza di una recidiva sincopale, dopo i primi sei mesi di osservazione in caso di assenza di recidiva di sincope e al termine dell'anno di osservazione previsto dal protocollo di studio.

La mancata o ridotta ricorrenza di episodi sincopali nei pazienti con stimolazione DDD-CLS durante il periodo di osservazione costituirà la conferma all'ipotesi dello studio.

- **End-point primario:** Riduzione (di almeno il 50%) o soppressione della ricorrenza delle sincopi con la stimolazione DDD-CLS rispetto alla "non stimolazione" (DDI 40 bpm).
- **End-point secondario:** Verifica dell'affidabilità del HUTT nella predittività dell'efficacia della stimolazione DDD-CLS nella sincope vasovagale con componente cardioinibitoria.
- **End-point secondario:** Influenza della stimolazione DDD-CLS sul ritardo intercorrente tra l'inizio del HUTT e l'insorgenza della sincope in rapporto alla stimolazione di back up 40 bpm.
- **End-point secondario:** Influenza della stimolazione DDD-CLS sulla qualità della vita del paziente.

Potenza e durata dello studio

I presupposti statistici necessari al calcolo della potenza dello studio clinico INVASY richiedono di stabilire a priori le differenze, in termini percentuali, di ricorrenza sincopale nei due gruppi randomizzati, affinché si possa ritenere raggiunto l'*end-point primario* dello studio.

Occorre inoltre stabilire, sempre a priori, una realistica percentuale di pazienti sottoposti a "non stimolazione" che non presenterà recidive sincopali durante l'anno di osservazione, a causa dell'effetto placebo dovuto all'impianto dello stimolatore o a cause assimilabili.

Per entrambi i valori si è assunta una posizione molto cauta. Si è stabilito che la differenza percentuale di non recidiva sincopale durante la durata dello studio tra i pazienti "stimolati" e i pazienti "non stimolati" sia soltanto del 50% a favore del primo gruppo; si è inoltre ipotizzato che ben il 25% dei pazienti "non stimolati" non presenterà una recidiva sincopale durante la durata dello studio a causa dell'effetto placebo.

Assumendo nel calcolo un fattore α (errore di I Tipo, cioè di avere un risultato "falso positivo") pari a 0,05 e un fattore β (errore di II Tipo, cioè di avere un risultato "falso negativo") pari a 0,1, risulta che il numero di pazienti da arruolare per raggiungere la conferma dell'*end-point primario* è di circa 100.

Selezione dei Centri di studio

I criteri per l'approvazione dei centri di studio sono:

1. Accordo ad aderire al Piano di Studio, inclusa la sottomissione dei rapporti periodici di follow-up completi e accurati in accordo con le schede di follow-up.
2. Approvazione del progetto da parte del comitato etico del centro di impianto.
3. Disponibilità di adeguate attrezzature per le procedure d'impianto e dei follow-up (possibilità di eseguire HUTT).
4. Tempo sufficiente per essere personalmente coinvolti nello studio senza dover delegare ad altri il ruolo principale di studio.
5. Propensione a reclutare attivamente e iscrivere i pazienti in questo studio clinico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

I medici appartenenti ai Centri cui è affidato lo svolgimento dello studio clinico devono essere concordi a rispettare tutti i termini dell'Accordo di Helsinki.

Hanno dato disponibilità a partecipare all'arruolamento più di 50 Centri italiani. Ciascun Centro dovrà pertanto arruolare almeno 2 pazienti in un anno.

Il periodo di arruolamento pazienti avrà la durata di un anno dall'arruolamento del primo paziente. Lo studio relativo a ciascun paziente si esaurisce in un periodo temporale massimo di un anno. Conseguentemente i risultati dello studio dovrebbero essere disponibili dopo 2 anni dall'inizio dell'arruolamento (il primo paziente è stato arruolato a Novara nel giugno 2000) e comunque entro la fine del 2002.

La randomizzazione dei pazienti viene eseguita con procedura di casualità su due gruppi di ugual numero di pazienti.

Selezione dei pazienti

I pazienti vengono scelti all'interno della generica popolazione di pazienti afferenti ad ogni Centro. Le condizioni mediche del paziente devono essere stabili, con nessuna condizione coesistente che possa impedire la riuscita dei test richiesti.

Indicazioni. Pazienti con sincope neuromediata con significativa bradicardia (<40 bpm) o asistolia (>3") inducibili all'HUTT e con almeno 5 episodi sincopali pregressi (di cui almeno 2 nell'ultimo anno) e/o 3 episodi nell'ultimo anno e/o 2 episodi negli ultimi sei mesi.

Controindicazioni. a) Trattamento farmacologico con farmaci riducenti la risposta contrattile o già noti in letteratura per interferire positivamente o negativamente con la sincope vasovagale (ad es., β-bloccanti, disopiramide, ACE-inibitori, ecc.); b) diabete mellito con concomitante polineuropatia cronica; c) tutte le controindicazioni alla stimolazione DDD o DDDR.

Criteri di esclusione.

a) Pazienti che non rientrano nei criteri di inclusione.
b) Sincope da ipersensibilità del seno carotideo accertata.
c) Cardiopatia ischemica accertata.
d) Altre cause di sincope.
e) Pazienti con incidenza ectopica ventricolare (aritmica) superiore al 15%.
f) Pazienti con episodi ricorrenti di fibrillazione atriale (FA) sostenuta.
g) Pazienti coinvolti in altri studi di ricerca.
h) Pazienti con età inferiore a 18 anni.
i) Donne in stato di gravidanza.

Valutazione di screening

Tutti i pazienti oggetto di potenziale arruolamento nella studio INVASY saranno sottoposti alla seguente procedura di screening:

- Accurata valutazione da parte dal medico della storia anamnestica del paziente, con particolare riferimento all'incidenza degli episodi sincopali.
- Screening neurologico: Doppler TSA (obbligatorio), elettroencefalogramma (EEG) e TC cranio (facoltativi); questi test sono necessari per escludere un'origine neurologica della sincope.
- Screening cardiologico: massaggio del seno carotideo, Holter 24 ore ed ecocardiogramma (obbligatori), studio elettrofisiologico transesofageo o endocavitario (SEF) (facoltativi); questi test sono necessari per escludere patologie della conduzione e sincopi vasodepressive e/o cardioinibitorie di natura diversa da quella in esame.
- Head-up tilt test (HUTT) (secondo il protocollo italiano o di Westminster) con registrazione continua o a intervalli massimi di 2 minuti, della frequenza cardiaca e delle pressioni arteriose sistolica e diastolica, sino alla comparsa della sincope e durante la fase di recupero.

Se il tilt test risulterà positivo, con componente cardioinibitoria definita da una caduta di frequenza a livelli inferiori a 40 bpm o con una riduzione superiore al 30% della frequenza base o con pausa asistolica superiore a 3 secondi, il paziente potrà essere arruolato nello studio.

I pazienti verranno informati dal medico riguardo allo studio e verrà fatto loro firmare il modulo del consenso informato standard fornito con il protocollo; se arruolati compileranno un questionario sulla qualità della vita fornito con il protocollo di studio.

Descrizione del dispositivo

L'INOS2+ CLS è uno stimolatore bicamerale (DDD-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

CLS) che si basa sul principio della Stimolazione CLOSED LOOP (CLS). Lo stimolatore utilizza l'elettrodo ventricolare sia per stimolare che per misurare l'impedenza intracardiaca. L'andamento della curva d'impedenza contiene l'informazione (variazione dell'inotropismo) utile al controllo artificiale del cronotropismo cardiaco. La regolazione del sistema cardiocircolatorio viene ristabilita, nella sua integrazione inotropismo-cronotropismo, utilizzando questa informazione.

L'INOS2+ CLS è uno stimolatore cardiaco regolarmente approvato e provvisto di marcatura CE, per l'utilizzo in tutte le patologie del ritmo cardiaco che hanno come indicazione l'impianto di uno stimolatore permanente di tipo bicamerale rate-responsive.

L'impianto dello stimolatore non differisce da quello degli stimolatori convenzionali DDD. Non ci sono limitazioni relative agli elettrocateteri precedentemente impiantati. Informazioni dettagliate riguardo alle procedure e tecniche di impianto possono essere trovate nel Manuale Tecnico dell'INOS2+ CLS.

Durante l'impianto verranno determinate le soglie atriali e ventricolari, i valori di impedenza dell'elettrodo, l'ampiezza delle onde R e P e la posizione degli elettrodi.

Procedure predimissione

Poiché lo studio è di tipo randomizzato, dopo l'impianto il medico programmerà lo stimolatore in modalità DDD-CLS o in stimolazione back up di sicurezza (DDI 40 bpm, 5 V, 0,5 ms) secondo quanto previsto dalla scheda randomizzata di follow-up.

Nel caso la programmazione preveda la modalità CLS, durante il periodo di predimissione del paziente verrà attivata l'"autoinizializzazione" di tale modalità.

In nessun caso il paziente deve essere informato circa la modalità di stimolazione programmata, sia dopo l'impianto sia durante i follow-up successivi.

Alla dimissione del paziente verrà attivata la funzione di registrazione dei *Trend nelle 24 ore* dello stimolatore e si fornirà al paziente un modulo del *Diario del Giorno Prima* per consentirgli di registrare le sue attività il giorno prima del prossimo follow-up.

Procedura alla visita seguente una prima recidiva sincopale

I pazienti che subiranno una recidiva sincopale durante il periodo di osservazione saranno sottoposti a visita di controllo secondo le modalità qui descritte:

- HUTT di verifica (secondo la procedura rivelatasi efficace durante la fase di selezione), con stimolatore programmato nella modalità precedentemente prescelta.
- Valutazione dell'andamento della frequenza cardiaca sulla base della registrazione del trend interno allo stimolatore con registrazione predefinita nelle 24 ore; successiva riattivazione della funzione di registrazione dei *Trend nelle 24 ore* dello stimolatore.

Dopo la prima recidiva sincopale la programmazione dello stimolatore resterà comunque *inalterata* nella modalità precedentemente selezionata.

Procedura alla visita seguente una seconda recidiva sincopale

I pazienti che subiranno una seconda recidiva sincopale durante il periodo di osservazione saranno sottoposti a visita di controllo secondo le modalità precedentemente descritte (HUTT di verifica e valutazione dell'andamento della frequenza cardiaca).

Se lo stimolatore era programmato in DDI (back up pacing), il medico potrà:

- Lasciare inalterata la programmazione dello stimolatore nella modalità VVI e mantenere il paziente nello studio per la verifica di ulteriori ricorrenze sincopali.

  Oppure:
- Chiudere il caso e programmare lo stimolatore in modalità DDD-CLS attivando l'"autoinizializzazione" della stimolazione Closed Loop, programmando i limiti di frequenza minima e massima in funzione dei valori di frequenza spontanea registrati nel trend 24 ore precedentemente analizzato.

In tal caso comunicherà allo Steering Committee che il paziente è uscito dallo Studio per raggiungimento dell'*end-point primario*.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

Se lo stimolatore era programmato in DDD-CLS, il medico potrà:

- Lasciare inalterata la programmazione dello stimolatore nella modalità DDD-CLS e mantenere il paziente nello studio per la verifica di ulteriori ricorrenze sincopali.

  Oppure:
- Chiudere il caso e programmare lo stimolatore nella modalità che ritiene più opportuna.
- Sottoporre o meno il paziente a terapia farmacologica abbinata alla stimolazione.

In tal caso comunicherà allo Steering Committee che il paziente è uscito dallo Studio per raggiungimento dell'*end-point primario*.

Procedura al follow-up del 6° e 12° mese

Tutti i pazienti che non hanno accusato alcuna recidiva sincopale ritorneranno dopo sei mesi e dopo un anno dall'impianto per sottoporsi alla seguente procedura di follow-up:

- HUTT di verifica (secondo la procedura rivelatasi efficace durante la fase di selezione), con stimolatore programmato nella modalità precedentemente prescelta.
- Valutazione dell'andamento della frequenza cardiaca sulla base della registrazione del trend interno allo stimolatore con registrazione predefinita nelle 24 ore.
- Compilazione del Questionario sulla Qualità di Vita da parte del paziente e relativo ai precedenti sei mesi, con particolare attenzione circa le segnalazioni all'occorrenza di eventuali prodromi sincopali o di eventi (palpitazioni, ecc.) attribuibili all'azione interferente dello stimolatore con il ritmo spontaneo.
- Lasciare inalterata la programmazione dello stimolatore nella modalità precedentemente prescelta e mantenere il paziente nello studio per la verifica di eventuali ricorrenze sincopali.
- Riattivare la funzione di registrazione dei *Trend nelle 24 ore* dello stimolatore e dimettere il paziente dopo avergli dato un modulo del *Diario del Giorno Prima* per consentirgli di registrare le sue attività il giorno prima del prossimo follow-up.

Dopo il follow-up dell'anno, il caso verrà chiuso e si comunicherà allo Steering Committee che il paziente ha raggiunto L'*end-point primario* dello studio.

A questo punto il medico potrà:

1. Lasciare inalterata o modificare la programmazione dello stimolatore.
2. Sottoporre o meno il paziente a terapia farmacologica integrativa abbinata alla stimolazione.

Interruzione dello studio

Lo studio potrà essere interrotto, comunicando allo Steering Committee la chiusura del caso, quando sopravvenga una delle seguenti motivazioni:

- Raggiungimento dell'*end-point primario* (2ª recidiva sincopale o non recidive sincopali al 12° mese).
- Su decisione del medico in base a valutazioni cliniche specifiche.
- Su specifica richiesta del paziente.

Potenziali rischi

L'impianto di uno stimolatore INOS2$^+$ CLS non differisce da quello di un convenzionale stimolatore DDDR. Quindi nessun onere aggiuntivo viene caricato al paziente, né si creano ulteriori rischi oltre quelli associati con l'impianto di altri stimolatori oggi presenti sul mercato. Questi includono, ma non sono limitati a, fenomeni di rigetto, stimolazione di muscoli/nervi, infezione, aritmie indotte dallo stimolatore.

Possibili rischi legati alla caratteristica stimolazione Closed Loop (CLS) dello stimolatore INOS2$^+$ CLS includono la possibilità di un'inappropriata alta frequenza di stimolazione in pazienti che per altre ragioni mediche non possono tollerarla. Questo possibile rischio può essere minimizzato attraverso la riprogrammazione della Massima Frequenza in CLS, oppure in altra modalità, considerata più appropriata dal medico.

La durata della vita di servizio dello stimolatore, programmato in modalità CLS con un'ampiezza di stimolazione normale (<4,8 V), è di 5 anni.

Non esistono limitazioni sul tipo di elettrocateteri, fatta eccezione per quelli che presentano un'impedenza di stimolazione superiore a 1500 ohm.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

Studio INVASY Sequenza delle Fasi del Protocollo

Selezione paziente	• Valutazione da parte dal medico della storia anamnestica e sincopale del paziente. • Screening neurologico: Doppler TSA (obbligatorio), EEG (facoltativo) e TC cranio (facoltativo). • Screening cardiologico: massaggio del seno carotideo (obbligatorio), ECG Holter 24 ore (obbligatorio), ecocardiogramma (obbligatorio), Studio EF endocavitario o transesofageo (facoltativo). • HUTT, ripetuto a distanza di una settimana. • Compilazione del questionario sulla qualità della vita. • Firma del Consenso Informato.
Impianto	• Impianto dello stimolatore INOS2+ CLS. • Test standard (sensing, soglia, impedenze). • Programmazione secondo modalità di pacing prevista dalla randomizzazione.
Dimissione	• Test standard (sensing, soglia, impedenze). • Inizio della stimolazione automatica Closed Loop (DDD-CLS) se prevista dalla randomizzazione.
Follow-up alla prima recidiva sincopale	• HUTT nella modalità di pacing programmata. • Verifica del *Diario del Giorno Prima* compilato dal paziente. • Lasciare inalterata la programmazione del PM. • Test standard (sensing, soglia, impedenze). • Dimissione del paziente.
Follow-up alla seconda recidiva sincopale	• HUTT nella modalità di pacing programmata. • Verifica del *Diario del Giorno Prima* compilato dal paziente. • Prosecuzione dello studio con programmazione del PM inalterata o ***chiusura del caso*** con modifica della terapia e/o della programmazione del PM a giudizio del medico. • Test standard (sensing, soglia, impedenze). • Dimissione del paziente.
Follow-up al sesto mese	• HUTT nella modalità di pacing programmata. • Verifica del *Diario del Giorno Prima* compilato dal paziente. • Compilazione del Diario Qualità di Vita del paziente. • Lasciare inalterata la programmazione del PM. • Test standard (sensing, soglia). • Dimissione del paziente.
Follow-up a 1 anno	• HUTT nella modalità di pacing programmata. • Verifica del *Diario del Giorno Prima* compilato dal paziente. • Compilazione del Diario Qualità di Vita del paziente. • Test standard (sensing, soglia). • ***Chiusura del caso.*** • Dimissione del paziente con programmazione del PM inalterata o modificata a giudizio del medico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

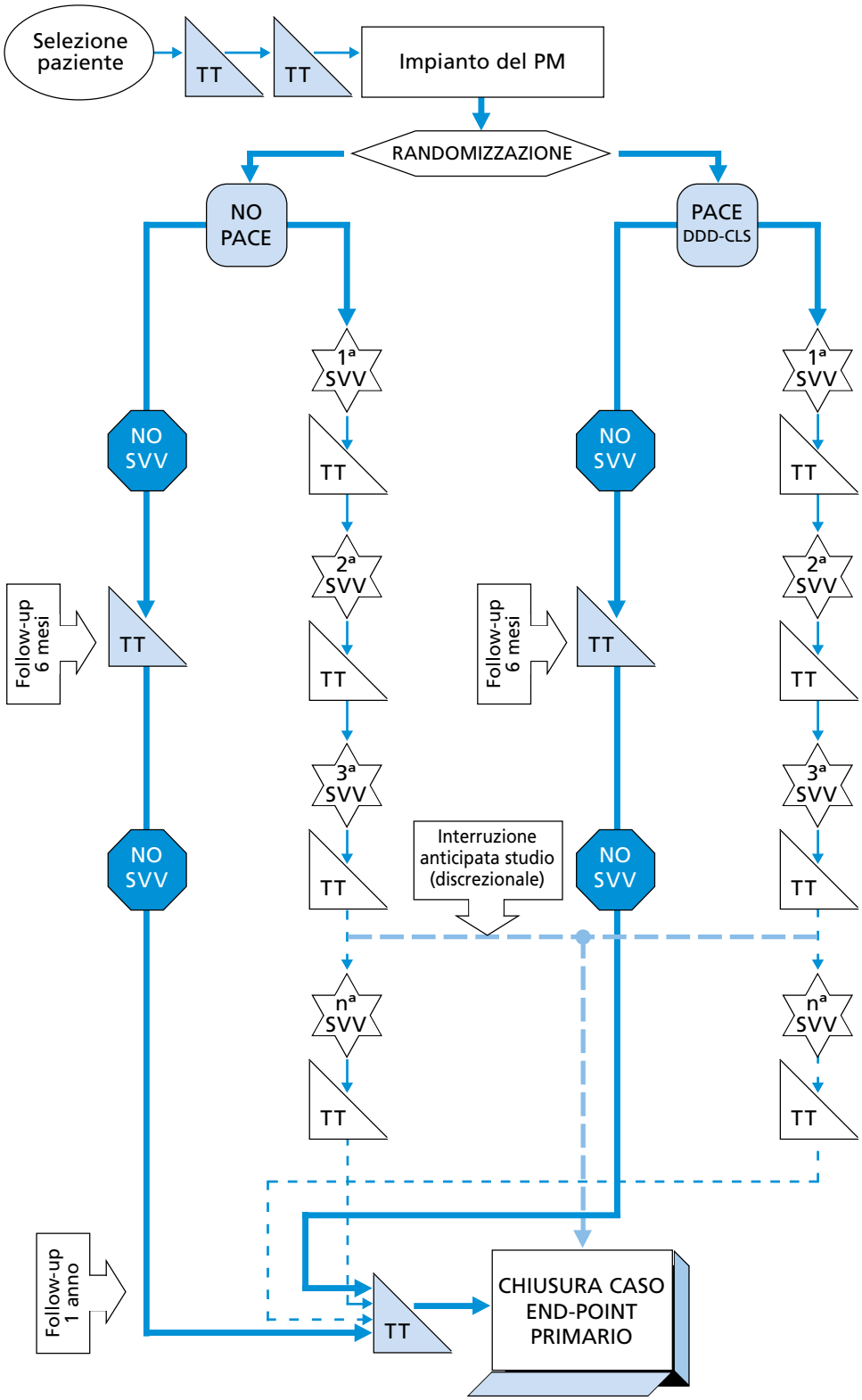

FIGURA 1

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

I possibili rischi associati al follow-up previsto dallo studio INVASY sono limitati alla partecipazione ai tilt test (occorrenza di una sincope vasovagale). Questi possibili rischi non sono specificatamente attribuibili al pacemaker INOS2+ CLS. Essi saranno minimizzati attraverso un attento monitoraggio della pressione sanguigna e del ritmo cardiaco da parte del medico durante lo svolgimento del tilt test.

Steering Committee: Dr. Eraldo Occhetta (*coordinatore clinico*), Novara;[1] Dr. Maria Grazia Bongiorni, Pisa; Dr. Leandro Chiodi, Firenze; Dr. Stefano Favale, Bari; Dr. Salvatore Romano, Milano; Dr. Roberto Audoglio (*coordinatore scientifico*), Pavia[2]

Comitato di Controllo: Prof. Alberto Malliani, Dr. Raffaello Furlan
Centro Ricerche Cardiovascolari, CNR
Medicina Interna II, Università di Milano, Osp. "L. Sacco", Milano

Sponsor:
BIOTRONIK-SEDA S.p.A.
Via L. Tolstoi, 7/B
20090 Trezzano S/N
Tel.: 02 48450.1
Fax: 02 48450390
E-mail: bs@biotronikseda.it

Monitor Statistico: Dr. Monica Audoglio, Torino

Bibliografia

1. Schaldach M, Hutten H: Intracardiac impedance to determine sympathetic activity in rate responsive pacing. *PACE* 1992; 15:1778-1786.
2. Pichlmaier AM, Braile D, Ebner E, et al.: Autonomic nervous system controlled closed loop cardiac pacing. *PACE* 1992; 15:1787-1791.
3. Osswald S: Correlation of intracardiac impedance and right ventricular contractility during dobutamin stress test. In: Raviele A (ed): *Cardiac arrhythmias. Fifth international workshop*. Venice 1997:89.
4. Witte J, Pichlmaier AM, Ebner E, et al.: ANS controlled rate adaptive pacing. A clinical evaluation. *Eur JCPE* 1996;6:53-59.
5. Fitzpatrick A, Theodorakis R, Ahmed R, et al.: Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60° tilt. *PACE* 1991;13:13-19.
6. Petersen MEV, Sutton R: Cardiac pacing for vasovagal syncope: a reasonable therapeutic option? *PACE* 1997;20(Pt.II):824-826.
7. Benditt DG, Sutton R, Gammge MD, et al.: Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *PACE* 1997; 20(Pt.II):832-839.
8. Deharo, J.C., et al.: A sensor-based evaluation of heart contractility in patients with head-up tilt-induced syncope *PACE* 1998;21:223-226.
9. Deharo JC: New pacing approach to neurocardiogenic syncope. *Eur JCPE* 1998;8:34-35.
10. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Travill C, Sutton R: Incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991;12:389-394.
11. Weissler AM, Warren JV: Syncope: pathophysiology and differential diagnosis. In: Hurst JW, Louge RB, Rackley CE, et al. (eds): *The Heart*. New York, Mc Graw Hill 1986:507-529.
12. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM: Neural circulatory control in vasovagal syncope. *PACE* 1997;20:753-763.
13. Thomson HL, et al: Failure of reflex venoconstriction during exercise in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1996;93(5):953-959.
14. Dietz NM, Joyner MJ, Shepherd JT: Vasovagal syncope and skeletal muscle vasodilatation: the continuing conundrum. *PACE* 1997;20(Pt.II):775-780.
15. Lee TM, Chen MF, Su SF, et al.: Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt. *Clin Cardiol* 1996;19:137-140.
16. Sra JS, et al.: Circulatory and catecholamine changes during head up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994;73(1):33-37.
17. Petersen MEV, Williams TR, Erickson M, Sutton R: Right ventricular pressure, dP/dt, and preejection interval during tilt induced vasovagal syncope. *PACE* 1997;20(Pt.II):806-809.
18. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Violante RF, et al.: Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest* 1997;99:2736-2744.
19. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, et al.: Neural monitoring of vasovagal syncope. *PACE* 1997;20(Pt.II):788-794.
20. Quan KJ, Carlson MD, Thames MD: Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. *PACE* 1997; 20(Pt.II):764-774.
21. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R: Head up tilt: a useful tool for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
22. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, et al.: Methodology of head-up tilt testing in unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990;17:125-130.
23. Sheldon R, Splawinski J, Killam S, et al.: Reproducibility of isoproterenol tilt-table test in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992;69:1300-1305.
24. Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al.: Proposed classifica-

[1] Divisione Clinicizzata di Cardiologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale
Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità" – Novara
Tel.: 0321 3733413
Fax: 0321 3733407
E-mail: mceccar@tin.it

[2] SRA – Pavia
Tel.: 0382 569154/0335 348386
Fax: 0382 569154

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Wed, 17 Apr 2024, 09:58:29

tion for tilt induced vasovagal syncope. *Eur JCPE* 1992;2:109-113.

25. Sheldon RS, Gent M, Roberts RR, et al.: North American vasovagal pacemaker study. Study design and organization. *PACE* 1997;20(Pt.II):844-848.
26. Deharo JC, et al.: Treatment of Malignant Primary Vasodepressive Neurocardiogenic Syncope with Rate Responsive Pacemaker Driven by Heart Contractility. *PACE* 1998;21:2688-2690.
27. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P: Pathological aspects of neurocardiogenic syncope: Current concepts and new perspectives. *PACE* 1995;18:716-724.
28. Da Costa A, Ostermeier M, Schaldach M, Isaaz K: Closed loop pacing in a young patient with vasovagal syncope during tilt test. (Abstract) *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1998;91(Spécial III):48.
29. Guyomar Y, Graux P, Nicolas E, et al.: INOS^2 DR and neurocardiogenic syncope: a first experience about four patients. In: Adornato E (ed): *Rhythm control from cardiac evaluation to treatment. Proceed of the VI Southern Symposium on Cardiac Pacing* (Taormina 1998). L. Pozzi ed., Roma 1998 (Vol. II):170-175.
30. Occhetta E, Bortnik M, Paffoni P, Vassanelli C, et. al.: Vasovagal Syncope and Closed Loop Stimulation: One year follow-up preliminary results. In: *Progress in Biomedical Research* 1999;4(Suppl. A):176-180.
31. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al.: Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *PACE* 1993;16:801-805.
32. Brignole M, Menozzi C, Corbucci G, et al.: Detecting incipient vasovagal syncope: intraventricular acceleration. *PACE* 1997;20(Pt.II):801-805.
33. Occhetta E, Bortnik M, Paffoni P, et al.: Neurohumoral effects on Closed Loop Stimulation. In: Santini M (ed): *Progress in Clinical Pacing*. Free Papers Textbook, CEPI ed. Roma 1998:39-43.