

ARTICOLO

# Come viene studiata la sincope negli ospedali italiani?

## Risultati del secondo “Censimento Nazionale dei Centri per lo Studio della Sincope”

### Introduzione

Il Working Group sulla *Syncope Unit* è stato istituito nel luglio 2002 dall'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) allo scopo di correggere le carenze, documentate da diversi studi clinici, nella gestione ospedaliera del paziente con sincope.<sup>1-6</sup> Relativamente alla problematica in oggetto, negli ospedali italiani gli aspetti di maggiore criticità risultavano: una carenza di ambulatori dedicati, cui conseguiva un'insufficiente offerta di test specifici;<sup>7</sup> una notevole difformità sia nelle indicazioni cliniche ai singoli accertamenti<sup>4,5</sup> sia nelle modalità di esecuzione degli stessi;<sup>7</sup> una scarsa osservanza delle linee guida specifiche.<sup>4,5,8</sup> Sulla base di queste osservazioni l'AIAC ha avviato un impegnativo processo di educazione e formazione che, oltre all'allestimento di un gruppo di studio dedicato, ha comportato la traduzione in lingua italiana delle linee guida sulla sincope della Società Europea di Cardiologia (ESC).<sup>9</sup>

Inoltre, poiché la sincope rappresenta un argomento per definizione multidisciplinare, la cui corretta gestione non può prescindere dall'intervento integrato e coordinato di specialisti tra loro molto diversi, con il contributo di Società Scientifiche internistiche, geriatriche, neurologiche e di Pronto Soccorso, è stato istituito un ulteriore organismo multidisciplinare (GIMSI, Gruppo Italiano Multidisciplinare sulla Sincope), al quale si deve l'organizzazione di un Congresso biennale dedicato,<sup>10</sup> ormai giunto alla terza edizione. Infine, sono stati condotti ulteriori studi di validazione delle Linee Guida ESC<sup>11-13</sup> che hanno fornito indicatori clinici di riferimento per l'inquadramento diagnostico e il trattamento del paziente con sincope.<sup>14-15</sup>

Scopo del presente lavoro è stato di valutare, in seguito alle suddette iniziative, eventuali cambiamenti nella gestione clinica della sincope negli ospedali italiani.

### Metodi

Nel mese di gennaio 2006, appositi questionari sono stati inviati per via postale ai referenti di circa 600 ospedali italiani. I questionari sono stati inoltre distribuiti nell'ambito dell'8° Corso di Aggiornamento Multidisciplinare in Cardiologia (Santa Margherita Ligure, feb-

braio 2006) e del 6° Congresso Nazionale AIAC (Cernobbio, aprile 2006).

Come nel precedente censimento,<sup>7</sup> i questionari erano composti da una sezione generale dove venivano richieste informazioni relativamente a tipologia della struttura sanitaria, dimensioni del bacino di utenza e presenza o meno di un'attività diagnostica dedicata alla sincope (definita come Ambulatorio o altra attività dedicata con almeno una seduta/settimana). In caso di risposta affermativa all'ultimo quesito, veniva richiesto di specificare la tipologia dell'attività, la sua periodizzazione e la tipologia professionale del Responsabile e dell'Unità Operativa erogante. Seguivano ulteriori sezioni dedicate alle singole procedure diagnostiche: massaggio del seno carotideo, tilt test, test all'adenosina, loop recorder impiantabile. Per ciascuno dei test considerati erano richieste informazioni relativamente a protocollo di esecuzione, attrezzature impiegate, numero di procedure effettuate nel corso dell'anno 2005 ed eventuali complicanze osservate.

La raccolta dei questionari è proseguita sino alla fine di giugno 2006. I dati sono stati inseriti in un database dedicato e in tale forma analizzati.

## Risultati

Alla data del 30/06/2006 sono state acquisite risposte da 126 ospedali (vedi Appendice), con un bacino di utenza compreso tra 10.000 e 600.000 abitanti (valore mediano 150.000, moda 200.000).

### Ambulatori dedicati

Un ambulatorio dedicato alla sincope con almeno una seduta/settimana è risultato operativo in 86 dei 126 ospedali (Fig. 1). Di questi 86 ambulatori dedicati, 36 erano stati già censiti nella precedente rilevazione relativa all'anno 2002, mentre i rimanenti 50 (58,1%) risultano attivati successivamente a tale data.

L'ambulatorio dedicato alla sincope risulta gestito da un'Unità Operativa di Cardiologia in 79 casi (91,9%), da un'Unità Operativa di Geriatria in 2 (2,3%) e da un'Unità Operativa di Medicina Interna in 5 (5,8%). In 39 dei 79 ospedali (49,4%) dove l'ambulatorio della sincope è gestito da cardiologi, il Responsabile dell'ambulatorio per la sincope è anche Responsabile dell'attività di Elettrofisiologia.



**FIGURA 1** Centri italiani per lo studio della sincope.

L'ambulatorio per la sincope effettua due o più sedute settimanali in 34/86 ospedali (39,5%).

### Massaggio del seno carotideo

Il massaggio del seno carotideo viene eseguito sistematicamente nei pazienti con sincope in 95 dei 126 ospedali (75,4%) che hanno compilato il questionario.

*Modalità di esecuzione.* Un limite inferiore di età per l'esecuzione della manovra è previsto in 39 dei 95 ospedali (41%). Detto limite risulta di 40 anni in 18 Centri. Un Doppler carotideo è richiesto preliminarmente alla procedura in 10 Centri. La procedura viene eseguita utilizzando un lettino da tilt test in 47/95 Centri. In tutti i casi viene usato il monitoraggio elettrocardiografico. In 34 casi viene impiegato anche un monitoraggio pressorio, manuale o automatico. In 6 casi si applicano piastre per la stimolazione cardiaca transcutanea. La manovra viene eseguita solo in clinostatismo in 31 Centri, mentre in altri 61 (64,2%) viene ripetuta anche in ortostatismo (dato non dichiarato: 3 Centri). Presso 36 Centri la manovra viene eseguita solo in condizioni basali, mentre in 16 viene ripetuta dopo atropina in caso di positività basale (Tab. I).

Come viene studiata la sincope negli ospedali italiani?

**Metodologia di esecuzione del MSC negli Ospedali italiani (95 Centri)**

**TABELLA I**

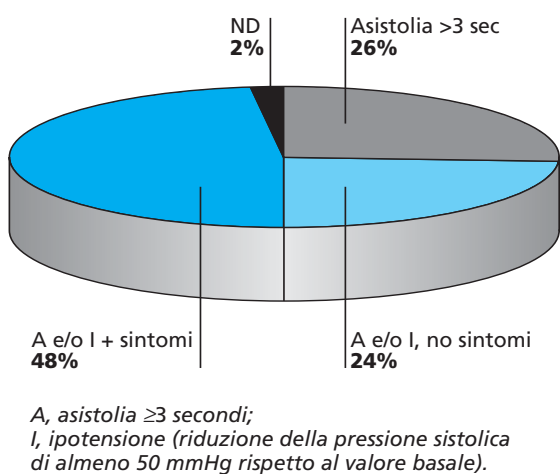
	<b>N. Centri (%)</b>
Doppler carotideo preliminare	10 (11)
Lettino da tilt	47 (49)
Monitoraggio ECG	95 (100)
Monitoraggio PA	34 (36)
Piastre per pacing	6 (6)
MSC in clino- e ortostatismo	61 (64)
MSC anche dopo atropina	16 (17)

ECG, elettrocardiogramma; PA, pressione arteriosa; MSC, massaggio del seno carotideo.

**Criteri di positività.** Semplice asistolia  $\geq 3$  secondi: 25 Centri (26%); asistolia e/o ipotensione anche asintomatiche: 23 Centri (24%); asistolia e/o ipotensione + riproduzione dei sintomi: 46 Centri (48%) (Fig. 2). Dato non dichiarato: 1 Centro.

**Controindicazioni.** Nessuna: 1 Centro; soffio carotideo: 54 Centri; Doppler carotideo patologico: 66 Centri; pregresso TIA/stroke: 61 Centri (per alcuni Centri è stata riportata più di una controindicazione).

**Numero di procedure eseguite nel 2005.** Mediana 60 (moda: 20, range: 10-400, Centri con >100 procedure: 26).



**FIGURA 2** Criteri di positività per il MSC negli Ospedali italiani (95 Centri).

**Complicanze.** Su un totale di 9318 test eseguiti sono stati osservati: asistolia protratta (3 casi); TIA (5 casi); stroke (1 caso).

**Tilt test**

Il tilt test è effettuato in 109 dei 126 ospedali (86,5%) che hanno risposto al questionario (Fig. 3).

**Struttura erogante.** La procedura è effettuata presso: UO di Cardiologia in 98 casi (89,9%), di Medicina Interna in 5, di Geriatria in 3, di Neurologia in 1 e in 1 caso presso una UO dedicata alla sincope (dato non dichiarato: 1 Centro).

**Personale dedicato.** Il test è eseguito da: medico + infermiere in 91 Centri (83,5%); solo medico in 14; solo infermiere in 3 (dato non dichiarato: 1 Centro).

**Attrezzature.** Un lettino dedicato è disponibile in 100 Centri: di tipo motorizzato in 67 casi, manuale in 19, sia motorizzato sia manuale in 13 (dato non dichiarato: 1 Centro). Nei rimanenti 9 casi il test viene effettuato utilizzando un letto motorizzato della Radiologia. Il tempo di discesa, in caso di lettino solo motorizzato, risulta  $\geq 15$  secondi in 8 casi.



**FIGURA 3** Ospedali italiani che eseguono il tilt test.

*Preparazione dei pazienti.* Il test viene eseguito in corso di monitoraggio elettrocardiografico presso tutti i 109 Centri. Per quanto riguarda la valutazione della pressione arteriosa durante il test, questa viene determinata in modo manuale in 53 Centri (intervalli di determinazione compresi tra 1 e 5 minuti) e mediante un dispositivo automatico in 14 (con intervalli tra 1 e 5 minuti); in 38 Centri viene utilizzato un sistema per la determinazione non invasiva battito-battito, di tipo fotoplestisografico in 30 casi (dato non dichiarato: 4 Centri).

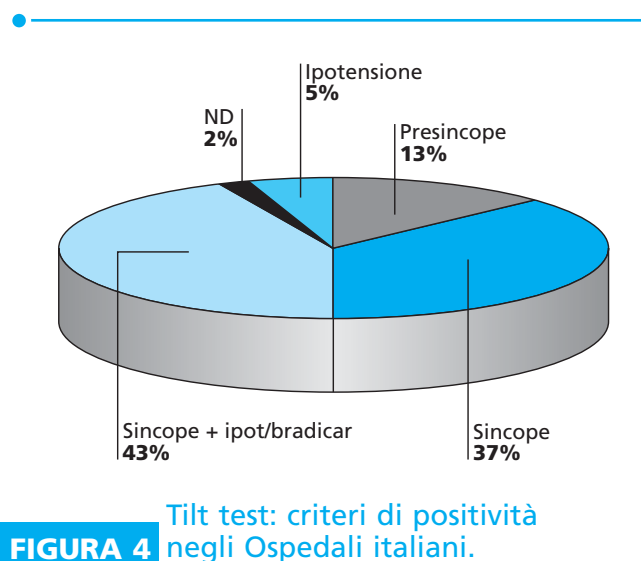
Preliminarmente al test, un accesso venoso è allestito sistematicamente in 50 Centri; mai in 42; solo occasionalmente in 15 (dato non dichiarato: 2 Centri).

*Protocollo del test.* La fase di stabilizzazione risulta di 5 minuti in 52 Centri; di 10 minuti in 48; di 15 minuti in 3; di 20 minuti in 4; variabile in base al protocollo utilizzato in 1 Centro. Limitatamente ai 50 Centri che usano un accesso venoso in modo sistematico, la fase di stabilizzazione è risultata: 5 minuti in 21 Centri; 10 minuti in 25; 15 minuti in 1; 20 minuti in 3 (dato non dichiarato: 1 Centro). Il test viene effettuato con un angolo del lettino di 60° presso 77 Centri (70,6%); di 65° in 1; di 70° in 21; di 75° in 1; di 80° in 5; con angoli tra 60° e 70° in 2 (dato non dichiarato: 2 Centri).

La durata della fase passiva è risultata: 20 minuti in 75 Centri (68,8%); 30 minuti in 15; 40 minuti in 1; 45 minuti in 14; tra 20 e 45 minuti in 1 (dato non dichiarato: 3 Centri). Un potenziamento farmacologico è utilizzato: sistematicamente in 94 Centri (86,2%); mai in 14 (dato non dichiarato: 1 Centro). Per il potenziamento viene impiegato un nitroderivato (nitroglicerina o isosorbide) in tutti i 94 Centri. La durata della fase farmacologica è risultata: 10 minuti in 2 Centri; 15 minuti in 71 (75,5%); 20 minuti in 19; 40 minuti in 1 (dato non dichiarato: 1 Centro). Per l'interpretazione del test vengono utilizzati i seguenti criteri di positività: ipotensione, anche asintomatica (6 Centri); presincope (14 Centri); sincope (40 Centri); sincope + ipotensione e/o bradicardia (47 Centri) (dato non dichiarato: 2 Centri) (Fig. 4).

Al quesito su quale sia il protocollo più frequentemente utilizzato sono state fornite le seguenti risposte: protocollo italiano (92 Centri); protocollo di Westminster (9 Centri); altro (7 Centri) (dato non dichiarato: 1 Centro) (Fig. 5).

Novantuno dei 102 Centri (89,2%) che hanno fornito dati sufficientemente completi eseguono il test in accor-

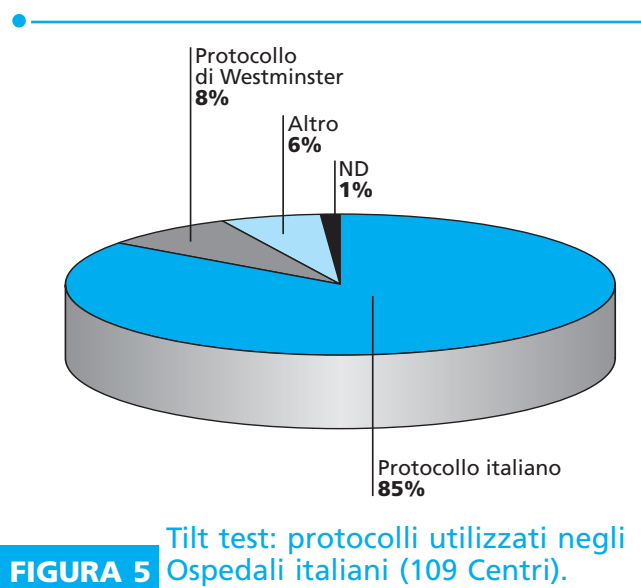


**FIGURA 4** Tilt test: criteri di positività negli Ospedali italiani.

do con i criteri di accettabilità definiti dall'aggiornamento 2004 delle linee guida ESC sulla sincope.<sup>16</sup>

*Numero di procedure eseguite durante il 2005.* Inferiore a 25: 23 Centri; tra 25 e 49: 21 Centri; tra 50 e 99: 37 Centri; tra 100 e 199: 13 Centri; ≥200: 10 Centri (dato non dichiarato: 5 Centri). Numero minimo di test eseguiti 5, numero massimo 577.

*Complicanze.* Su un totale di 8461 test effettuati sono stati osservati: asistolia protratta (8 casi); ipotensione sistemica protratta (1 caso); fibrillazione atriale persistente (2 casi); schiacciamento accidentale di un dito della mano (1 caso).



**FIGURA 5** Tilt test: protocolli utilizzati negli Ospedali italiani (109 Centri).

Come viene studiata la sincope negli ospedali italiani?

### Test all'adenosina

Il test all'adenosina risulta eseguito presso 40 Centri. *Sede di effettuazione.* Il test viene eseguito nell'Ambulatorio dedicato alla sincope in 16 casi, in Sala di Elettrofisiologia in 19 casi, sia in Ambulatorio sia in Sala di Elettrofisiologia in 4 casi, in reparto in 1.

*Preparazione dei pazienti.* Il test viene eseguito sotto monitoraggio ECG in 39 Centri (dato non dichiarato: 1 Centro) e con monitoraggio pressorio in 13. Preliminarmente al test, presso 4 Centri viene posizionato un elettrocattetero stimolatore temporaneo in ventricolo destro (in questi casi il test viene eseguito in Sala di Elettrofisiologia), mentre in 9 casi vengono posizionate piastre per stimolazione cardiaca temporanea trans-toracica (Tab. II).

*Tipo di farmaco.* Per l'esecuzione del test vengono usate adenosina (Krenosin® fiale da 6 mg, Sanofi Synthelabo) presso 39 Centri e adenosina o ATP (Striadyne® fiale da 20 mg, Wyeth) presso 1.

*Dosaggio del farmaco.* Adenosina 6 mg: 7 Centri; adenosina 12 mg: 11 Centri; adenosina 18 mg: 15 Centri; adenosina 20 mg: 3 Centri; ATP 20 mg: 1 Centro (dato non dichiarato: 3 Centri).

*Criteri di positività.* Asistolia  $\geq 6$  secondi: 39 Centri (dato non dichiarato: 1 Centro).

*Numero di procedure effettuate nell'anno 2005.* Fino a 10 test: 26 Centri; tra 11 e 20: 9 Centri; tra 21 e 30: 1 Centro; tra 31 e 50: 2 Centri (dato non dichiarato: 2 Centri; range 0-50).

*Complicanze.* Su un totale di 504 test effettuati è stato riportato solo 1 caso di asistolia protratta.

### Impianto di loop recorder sottocutaneo

Ottantotto Centri hanno dichiarato di effettuare la procedura.

*Numero di impianti effettivamente eseguiti durante l'anno 2002.* Nessuno: 11 Centri; fino a 5: 51 Centri; tra 6 e 10: 15 Centri; oltre 10: 10 Centri (dato non dichiarato: 1 Centro; range 0-27).

*Indicazioni.* Nei 76 Centri che hanno effettivamente eseguito impianti, le indicazioni sono state: solo sincope (61 Centri); sincope e palpitazioni (11 Centri); sincope e altro (4 Centri).

*Complicanze.* Su un totale di 462 procedure eseguite è stato osservato 1 caso di decubito tardivo della tasca chirurgica del dispositivo.

### Test all'adenosina: modalità di effettuazione negli Ospedali italiani (40 Centri)

TABELLA II

	N. Centri (%)
Monitoraggio ECG	39 (100)
Monitoraggio PA	13 (32,5)
PMT	4 (10)
Piastre per pacing	9 (22,5)

## Discussione

I dati raccolti suggeriscono, relativamente alla gestione della sincope negli ospedali italiani, una situazione decisamente migliorata rispetto a quanto osservato in precedenza.<sup>7</sup>

### Quadro generale

Rispetto alla precedente rilevazione relativa all'anno 2002,<sup>7</sup> deve essere anzitutto sottolineato il notevole incremento numerico degli Ambulatori dedicati alla sincope sul territorio nazionale (Tab. III).

Va notato, inoltre, che la maggioranza degli Ambu-

### Confronto tra i principali risultati del 1° (2002) e del 2° (2005) censimento italiano dei Centri per lo Studio della Sincope

TABELLA III

	2002	2005	Delta %
Centri per la sincope	59	86	+46
Centri MSC	71	95	+34
N. MSC	6376	9318	+46
Centri tilt test	72	109	+51
N. tilt	5755	8461	+47
% aderenza L-G ESC	38	89	+134
Centri test adenosina	26	40	+54
N. test adenosina	555	504	-9
Centri impianto loop recorder	48	88	+83
N. impianti loop recorder	174	462	+166



latori attualmente censiti non risultava operativa nell'anno 2002. Pertanto, tenendo conto anche dei Centri precedentemente censiti e che non hanno fornito dati per il 2005, appare realistico ipotizzare che negli ospedali italiani attualmente operino oltre 100 Ambulatori dedicati allo studio della sincope. È probabile che la maggior parte dei rimanenti ospedali del territorio nazionale ancora non disponga di un servizio strutturato e non adotti protocolli standardizzati per lo studio della sincope. Nondimeno la situazione generale pare molto più soddisfacente se rapportata a quella del 2002. A riprova di ciò (e limitandosi agli Ambulatori attualmente censiti), si deve notare come anche la distribuzione regionale dei singoli Centri sia più uniforme rispetto al 2002, cosicché al momento attuale nessuna area del territorio nazionale risulta totalmente scoperta (Fig. 1).

Infine, all'incremento degli Ambulatori dedicati alla sincope corrisponde un notevole incremento anche del numero di procedure diagnostiche effettuate (Tab. III). Viene pertanto, almeno in parte, sanata la carenza offerta di test diagnostici per la sincope, precedentemente indicata come uno dei principali fattori di scostamento dalle linee guida specifiche nell'attività degli ospedali italiani.<sup>7</sup>

#### **Chi studia la sincope negli ospedali italiani?**

Dai dati rilevati risulta chiaramente come, al di là delle procedure per definizione specialistiche come lo studio elettrofisiologico intracavitario o l'impianto di loop recorder sottocutaneo, anche i test non invasivi<sup>4</sup> continuano a essere eseguiti nella quasi totalità degli ospedali italiani da cardiologi. Questo è in accordo con il dato storico che gli stessi test sono stati introdotti nella pratica clinica<sup>17-21</sup> e successivamente perfezionati<sup>22-27</sup> da cardiologi. In definitiva, questi dati confermano la constatazione precedentemente espressa che lo specialista cardiologo, e in particolare quello che si interessa di aritmie cardiache, rappresenta la figura professionale con maggiore esperienza specifica per quanto riguarda la valutazione diagnostica del paziente con sincope.<sup>28</sup>

#### **La difformità tende a ridursi**

Un elemento che emergeva chiaramente dai dati rilevati in precedenza era rappresentato dall'estrema variabilità tra i diversi Centri ospedalieri, non solo nel numero di procedure eseguite, ma anche nei protocolli di ese-

cuzione delle stesse. Paradossalmente, il maggiore grado di difformità era stato riscontrato proprio relativamente ai test di meno recente introduzione nella pratica clinica, quali il massaggio del seno carotideo e, in particolare, il tilt test.<sup>7</sup> Ciò appariva ancor meno comprensibile in considerazione della disponibilità di documenti di consenso finalizzati alla standardizzazione di tali procedure<sup>24,25</sup> e dell'osservazione (confermata anche nel presente censimento) che il tilt test è, almeno in Italia, gestito quasi esclusivamente da specialisti in Cardiologia. I dati del presente censimento evidenziano una situazione in deciso miglioramento anche relativamente a quest'ultimo aspetto. Infatti, è stato evidenziato un tasso di aderenza di quasi il 90% ai criteri di accettabilità per il tilt test definiti dalle più recenti linee guida specifiche della Società Europea di Cardiologia.<sup>16</sup>

#### **Le complicanze**

In letteratura, specifiche complicanze correlate alla valutazione ambulatoriale della sincope sono riportate infrequentemente. D'altra parte, tali dati provengono da Centri a elevata specializzazione e potrebbero non rispecchiare la realtà clinica generale. In quest'ottica, il basso tasso di complicanze osservato nel presente censimento, pur con la riserva della natura retrospettiva della raccolta dei dati, suggerisce come i suddetti test possano essere effettuati con sicurezza anche in Centri ospedalieri non strettamente specialistici e, più in generale, risulta in accordo con l'auspicato incremento del numero degli Ambulatori dedicati alla sincope negli ospedali italiani.

## **Conclusioni**

I dati del presente censimento suggeriscono un impatto positivo degli sforzi di educazione e formazione compiuti negli anni più recenti da parte delle Società Scientifiche nazionali e in particolare dall'AIAC.

Sulla base di quanto sopra, appaiono senz'altro auspicabili ulteriori iniziative di standardizzazione e ottimizzazione sia dei percorsi diagnostici sia dei principali accertamenti relativi alla valutazione del paziente con sincope. I promotori di tali iniziative dovrebbero essere le Associazioni Mediche Scientifiche, e in particolare quelle Cardiologiche, visto che, almeno in Italia, la valutazione diagnostica della sincope continua a

## Come viene studiata la sincope negli ospedali italiani?

risultare un'attività clinica di chiara pertinenza cardiologica. È infine presumibile che, per garantire al più elevato numero possibile di pazienti percorsi diagnostici compatibili con le raccomandazioni delle linee guida, sarà necessario pianificare assetti organizzativi differenziati sulla base della tipologia delle diverse realtà locali. Proprio questo dovrebbe essere uno dei compiti futuri della Task Force AIAC sulla *Syncope Unit*.

## Bibliografia

1. Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G, et al. Hospital management of syncope: the OESIL study. *G Ital Cardiol* 1999;29:533-539.
2. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000;21:935-940.
3. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, et al. Management of syncope referred in emergency to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-291.
4. Brignole M, Disertori M, Menozzi C, et al. Management of patients with syncope referred in emergency to general hospitals with and without syncope units. *Europace* 2003;5:293-298.
5. Del Greco M, Cozzio S, Scillieri M, et al. Diagnostic pathway of syncope and analysis of the impact of guidelines in a district general hospital. The ECSIT study (Epidemiology and Costs of Syncope In Trento). *Ital Heart J* 2003;4:99-106.
6. Bartoletti A, Del Rosso A. Cosa potrebbero fare le Associazioni Cardiologiche per migliorare la gestione del paziente con sincope? *G Ital Aritmol Cardiol* 2003;1:11-16.
7. Bartoletti A, Brignole M, Proclemer A, et al. How is syncope studied in the Italian Hospitals? *Ital Heart J* 2004;5:272-279.
8. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al.; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-1306.
9. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Linee guida per la diagnosi e il trattamento della sincope. *G Ital Aritmol Cardiol* 2002;5:1-54.
10. Bartoletti A, Del Rosso A. Notizie dal 1° Congresso Multidisciplinare sulla sincope. *G Ital Aritmol Cardiol* 2003;2:94-95.
11. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006;27:76-82.
12. Bartoletti A, Fabiani P, Adriani P, et al. Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope. A single-hospital prospective study based on the application of the European Society of Cardiology Guidelines on Syncope. *Eur Heart J* 2006;27:83-88.
13. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, et al. Standardized care pathway versus usual management of syncope referred in emergency to general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
14. Bartoletti A. Gestione ospedaliera del paziente con sincope: che cosa è cambiato dopo le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia? *Recenti Prog Med* 2006;97:363-368.
15. Maggi R, Bartoletti A, Brignole M. Sincope: linee guida e studio sul campo. *Tempo Medico* 2006, in stampa.
16. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
17. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful tool for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
18. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:125-130.
19. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991;122:1644-1651.
20. Brignole M, Menozzi C. Carotid sinus syndrome: diagnosis, natural history and treatment. *Eur JCPE* 1992;4:247-254.
21. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope. The diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;98:3921-3927.
22. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-111.
23. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-272.
24. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace* 1999;1:183-186.
25. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1007-1011.
26. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: “Il Protocollo Italiano”. *Ital Heart J Suppl* 2000;1(2):226-231.
27. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. “The Italian Protocol”: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-342.
28. Brignole M. Perché il cardiologo aritmologo è diventato lo specialista della sincope? *G Ital Cardiol* 1999;29:460-461.

## Appendice

### Elenco dei Centri partecipanti

Ospedale S.S. Antonio e Biagio, Alessandria; Ospedale S. Croce, Cuneo; Ospedale Maggiore della Carità, Novara; Ospedale S. Trinità, Borgomanero; Ospedale Gonzaga, Orbassano; Ospedale E. Agnelli, Pinerolo; Clinica Pinna Pintor, Torino; Ospedale F. Tappeiner, Merano; Ospedale Regionale, Bolzano; Ospedale Civile Montebelluna; Ospedale S. Chiara, Trento; Ospedale S. Polo, Monfalcone; Ospedale S. Maria degli Angeli, Pordenone; Spedali Civici di Brescia; Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo; Ospedale Valduce, Como; Ospedale Maggiore, Crema; Casa di Cura Figlia di San Camillo, Cremona; Ospedale Civile, Desenzano; Ospedale Civile, Desio; Ospedale Civile Fornaroli, Magenta; Ospedale Carlo Poma, Mantova; Ospedale Maggiore-Policlinico, Milano; Ospedale San Paolo, Milano; Ospedale L. Sacco, Milano; Ospedale Predabissi, Melegnano; Ospedale Civile Vimercate; Clinica S. Carlo, Paderno Dugnano; Ospedale Civile Sesto S. Giovanni; Ospedale Civile, Sondalo; Ospedale Civile, Sondrio; Ospedale Maggiore, Lodi; Ospedale Civile, Rho; Ospedale Bolognini, Seriate; Ospedale Civile, Tradate; Ospedale Civile, Legnano; Ospedale Cazzavillari, Arzignano; Ospedale Civile, Camposampietro; Ospedale Civile, Conegliano Veneto; Ospedale S. Maria del Prato, Feltre; Ospedale Umberto I, Mestre; Ospedale Civile, Mirano; Clinica Cardiologica Universitaria, Padova; Policlinico G.B. Rossi, Verona; Ospedale Civile, Cittadella; Ospedale Ca' Foncello, Treviso; Ospedale Sampierdarena, Genova; Ospedale Civile, Imperia; Ospedale del Tigullio, Lavagna; Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure; Ospedale Civile, Bentivoglio; Ospedale Bellaria, Bologna; Ospedale Civile, Cento; Ospedale M. Bufalini, Cesena; Ospedale degli Infermi, Faenza; Ospedale S. Maria della Scaletta, Imola; Casa di Cura Morcé, Castiglione dei Pepoli; Policlinico, Modena; Ospedale Civile, Mirandola; Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; Ospedale degli Infermi, Rimini;

Ospedale Civile, Sassuolo; Ospedale S. Croce, Castelnovo Garfagnana; Ospedale Nuovo S. Giovanni di Dio, Firenze; Clinica Villa Ulivella, Firenze; Istituto di Gerontologia Careggi, Firenze; Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze; Ospedale S. Maria Nuova, Firenze; Ospedale S. Pietro Igneo, Fucecchio; Ospedale della Misericordia, Grosseto; Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore; Ospedale S.S. Giacomo e Cristoforo, Massa; Ospedale S. Maria alla Gruccia, Montevarchi; Ospedale S.S. Cosma e Damiano, Pescia; Ospedale, Pistoia; Ospedale F. Lotti, Pontedera; Ospedale Silvestrini, Perugia; Ospedale G.M. Lancisi, Ancona; Ospedale Augusto Murri, Fermo; Ospedale S. Salvatore, Pesaro; Casa di Cura Di Lorenzo, Avezzano; Ospedale Colle dell'Ara, Chieti; Ospedale Giuseppe Mazzini, Teramo; ; Ospedale Ferdinando Veneziale, Isernia; Ospedale S. Giuseppe, Albano Laziale; Ospedale Umberto I, Frosinone; Clinica Casa del Sole, Formia; Ospedale Parodi Delfino, Collesferro; Ospedale Civile, Gaeta; Ospedale S. Filippo Neri, Roma; Ospedale S. Camillo, Roma; Casa di Cura Villa Tiberia, Roma; Complesso Integrato Columbus-Gemelli, Roma; Azienda Ospedaliera Moscati, Avellino; Ospedale D. Cotugno, Napoli; Policlinico Federico II, Napoli; Ospedale Santobono, Napoli; Ospedale S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; Ospedale Maria S.S. Addolorata, Eboli; Ospedale L. Bonomo, Andria; Ospedale di Venere, Bari; Ospedale F. Ferrari, Casarano; Ospedale G. Tatarella, Cerignola; Ospedale Civile, Lecce; Ospedale S. Maria, Putignano; Centro Ospedaliero di Riabilitazione, Rutigliano; Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo; Ospedale Sarcone, Terlizzi; Ospedale S. Luca, Vallo di Lucania; Ospedale M. Santo, Cosenza; I.N.R.C.A. I.R.C.C.S., Cosenza; Ospedale Garibaldi, Catania; Ospedale Vittorio Emanuele, Gela; Policlinico Paolo Giaccone, Palermo; A.R.N.A.S. Ospedale Civico, Palermo; Ospedale Antonio Abate, Trapani; Ospedale S. Giovanni di Dio, Cagliari; Ospedale S. Michele, Cagliari; Ospedale S.S. Trinità, Cagliari; Ospedale S. Francesco, Nuoro; Ospedale S. Martino, Oristano.