

G. Di Pasquale • B. Sassone

Le sincopi cardiogene

Riassunto La sincope ha un importante impatto socio-economico rappresentando quasi il 2% delle prestazioni in Pronto Soccorso, di cui circa la metà richiede l'ospedalizzazione. Nella popolazione generale la sincope riconosce una causa cardiaca nel 9–10% dei casi e si associa ad un aumentato rischio di mortalità complessiva e di eventi cardiovascolari. Quindi, il paziente con sincope cardiogena dovrebbe essere sempre ospedalizzato e sottoposto a ricerca per cardiopatia o aritmia, fondamentali per un'adeguata stratificazione del rischio. La valutazione iniziale, rappresentata da anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma, consente una diagnosi eziologica nel 45% circa dei casi. Successivamente, l'ecocardiografia e uno stress-test, oppure lo studio elettrofisiologico e il monitoraggio prolungato dell'elettrocardiogramma, possono completare l'approccio diagnostico. La terapia della sincope cardiaca raramente è di tipo farmacologico: il *pacemaker* nelle aritmie ipocinetiche, il defibrillatore automatico o l'ablazione

transcatetere, nelle forme ipercinetiche rappresentano la terapia elettiva; l'approccio cardiocirurgico rappresenta, invece, la terapia nelle sincopi da causa meccanica.

Parole chiave Sincope • Cardiopatia • Elettrocardiogramma • Aritmia • Studio elettrofisiologico

Definizione

La sincope è un fenomeno relativamente frequente, clinicamente caratterizzato dalla transitoria perdita di coscienza, associata all'incapacità di mantenere il tono posturale, di breve durata (raramente supera i 20 secondi) e seguita da uno spontaneo recupero con rapido e completo ripristino dell'orientamento. In alcune forme, la sincope è preceduta da una fase prodromica, durante la quale diversi sintomi premonitori (senso di testa vuota, stanchezza, nausea, sudorazione, disturbi visivi) forniscono uno stato di allerta verso l'evento sincopale imminente.

Con il termine pre-sincope, o lipotimia, si intende, invece, una manifestazione clinica eziologicamente simile, ma meno grave, caratterizzata dalla sensazione di imminente perdita di coscienza con o senza perdita completa del tono posturale, della durata di pochi secondi, che non evolve verso la sincope franca.

Fisiopatologia

Il meccanismo fisiopatologico alla base di ogni tipo di sincope è una transitoria ipoperfusione cerebrale globale. Nei soggetti giovani il flusso cerebrale minimo per mantenere lo stato di coscienza è circa il 15% della gittata cardiaca a riposo e può essere facilmente garantito, mentre meno agevole può risultare nei soggetti anziani o con cardiopa-

tia. È sufficiente un'interruzione del flusso cerebrale di 6–8 secondi, o una riduzione dell'apporto cerebrale di ossigeno del 20%, per causare una perdita completa della coscienza. Dall'esperienza derivata dal *tilt test* si è evidenziato che un calo medio della pressione arteriosa sistolica fino a 60 mmHg causa la sincope. Nelle sincopi da causa cardiaca i meccanismi che più frequentemente compromettono in maniera critica la gittata cardiaca sono le aritmie, l'ischemia miocardica acuta e le valvulopatie.

Epidemiologia

La sincope ha un importante impatto socio-economico, basti pensare che negli Stati Uniti circa 1 milione di persone all'anno vengono valutate in ambiente medico per sincope [1]. Gli studi OESIL ed ECSIT hanno dimostrato che in Italia la sincope è una causa estremamente frequente di accesso al Pronto Soccorso, rappresentando fino all'1.7% di tutte le prestazioni mediche fornite [2, 3]. Inoltre, come evidenziato anche dai dati preliminari del più recente studio italiano EGSYS, circa la metà di questi pazienti viene ospedalizzato [4].

Numerosi studi hanno esaminato gli aspetti epidemiologici della sincope analizzando popolazioni selezionate (popolazioni militari, soggetti pediatrici, anziani ricoverati in reparti di lungo degenza, atleti) [5, 6], mostrando un'incidenza variabile tra il 2% e il 6%. L'applicazione di questi risultati sulla popolazione generale è limitata sia per natura dell'ambiente estremamente selezionato da cui veniva arruolato il campione di studio, sia per l'estrema variabilità con cui venivano valutati i sintomi. Considerando, inoltre, che gran parte dei pazienti con sincope non si rivolge alle cure mediche, specialmente al primo episodio, l'incidenza nella popolazione generale è stata sicuramente per lungo tempo sottostimata.

Alcuni interessanti aspetti epidemiologici sulla sincope nella popolazione generale si ricavano da una recente analisi del *Framingham Heart Study*, eseguito su 7814 soggetti per un *follow-up* medio di 17 anni, che ha mostrato almeno un episodio sincopale nel 10% dei partecipanti, senza differenza tra maschi e femmine, ed un'incidenza globale del 6.2 per 1000 persone/anno, con un incremento significativo nei soggetti con oltre 70 anni e con malattia cardiovascolare [7].

Classificazione

Il primo importante problema è distinguere la sincope da altre condizioni "non-sincopali" che si associano a reale o apparente perdita transitoria di coscienza. Nel caso di disordini che simulano la sincope, provocando la reale perdita di

coscienza, i meccanismi sottostanti possono essere disordini metabolici (ipossia, iperventilazione con ipocapnia, ipoglicemia), epilessia e intossicazioni. In altri casi si assiste, invece, alla perdita solo apparente dello stato di coscienza, come nel caso dei disturbi psicogeni di somatizzazione, disturbi neurologici, come la cataplessia e la catalessia, o nel *drop-attack*. In tutti questi casi, però, la causa del disturbo dello stato di coscienza non è dovuto ad una riduzione critica del flusso cerebrale, come nel caso dell'attacco sincopale.

Una recente *Task Force* della Società Europea di Cardiologia ha proposto una classificazione delle sincopi su base fisiopatologica [8].

- *Sincopi neuromediate*: dovute a riflessi che provocano vasodilatazione e bradicardia, il cui contributo reciproco di queste due variabili all'ipotensione sistemica e all'ipoperfusione cerebrale può essere molto diverso. In questa categoria rientrano la sincope vasovagale, sincope senocarotidea, sincope situazionale (post-minzionale, da tosse, etc.) e da nevralgia (glossofaringea, trigeminale).
- *Sincopi ortostatiche*: dovute ad insufficienza neurovegetativa nel controllo della vasocostrizione responsabile dell'ipotensione ortostatica (sindrome di Shy-Drager, morbo di Parkinson, diabete mellito, amiloidosi, etc), oppure a condizioni che causano ipovolemia (emorragia, diarrea, morbo di Addison, etc.).
- *Sincopi aritmiche*: dovute a una bradiaritmia (disfunzione sinusale, blocco atrioventricolare) o tachiaritmia (tachicardie parossistiche sopraventricolari e ventricolari).
- *Sincopi da cardiopatia strutturale o cardiopolmonare*: dovute ad incapacità del cuore compromesso a adeguare in modo efficace la propria portata in rapporto al fabbisogno circolatorio (patologie valvolari, infarto miocardico acuto, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, mixoma atriale, dissezione aortica acuta, tamponamento pericardio, embolia polmonare).
- *Sincopi cerebrovascolari*: dovute a "sindromi da furto vascolare", nel caso in cui un ramo arterioso debba supportare il flusso ematico contemporaneamente verso il cervello e verso un braccio.

Prognosi

La sincope da causa cardiaca ha una prognosi sfavorevole se paragonata a sincope d'altra natura. Infatti, una serie di studi, eseguiti negli anni '80, mostrarono una mortalità totale a un anno del 18–33% nei pazienti con sincope di natura cardiaca, mentre risultò dello 0–12% e del 6% rispettivamente in pazienti con sincope di natura neuromediata e da causa indeterminata. L'incidenza della morte improvvisa ad un anno risultò del 24% nei pazienti con sincope di natura cardiaca e del 3% negli altri due gruppi [9].

Nei più recenti dati del *Framingham Heart Study* la presenza di almeno un episodio sincopale, di qualunque origi-

ne, ha aumentato la mortalità di circa il 30% rispetto ai soggetti senza sincope; questo incremento è risultato correlato principalmente ad un aumentato rischio di morte per infarto miocardico. L'origine cardiaca della sincope, responsabile del 13% e 7% delle sincopi rispettivamente nei maschi e nelle femmine, ha raddoppiato il rischio di mortalità totale aumentando in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari. Le cause principali di sincope cardiogena sono risultate: aritmie (51%), infarto miocardico (31%), arresto cardiaco (9%), patologia valvolare (7%).

Per una stratificazione del rischio, nel paziente con sincope, la ricerca di una cardiopatia (malattia coronarica, scompenso cardiaco, valvulopatia, cardiopatia congenita) è fondamentale in quanto rappresenta, indipendentemente dalla causa della sincope, il fattore predittivo più importante per rischio di morte ed eventi aritmici maggiori [10].

Un recente studio ha tentato di stratificare il rischio di pazienti che si presentavano al Pronto Soccorso per sincope, utilizzando un *end-point* composto dalla comparsa di morte o di un'aritmia cardiaca maggiore entro un anno. L'analisi multivariata ha mostrato quattro predittori di tali eventi: età ≥ 45 anni, storia di scompenso cardiaco o aritmie ventricolari, alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) [11].

Se al termine delle indagini clinico-strumentali non viene definita una diagnosi eziologica, il paziente dovrebbe essere rivalutato e sottoposto a controlli clinici ravvicinati, in quanto numerosi studi hanno sovvertito il concetto di benignità delle sincopi ad origine indeterminata, dimostrando, invece, un'aumentata mortalità in questi pazienti rispetto alla popolazione generale [7]. È probabile che la maggior parte di questi pazienti abbia sincopi da causa cardiaca non diagnosticata, infatti, lo studio elettrofisiologico (SEF) ed il monitoraggio ECG prolungato hanno dimostrato, in numerosi studi, l'origine cardiaca di sincopi inizialmente classificate come ad origine sconosciuta [12].

Da numerosi dati di letteratura sembra emergere una maggiore tendenza alla recidiva nelle sincopi di origine cardiaca, rispetto all'incidenza relativamente bassa delle sincopi neuromediate o da causa indeterminata che varia tra il 10–30% per anno.

Diagnosi

Valutazione iniziale: anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma

Un'anamnesi ed un esame obiettivo accurati sono essenziali nella valutazione iniziale del paziente con sincope. L'anamnesi può fornire utili informazioni riguardanti i fattori precipitanti (ad esempio, dolore e ansia), la situazione durante la quale l'evento è accaduto (ad esempio, post-minzionale), la presenza concomitante di sintomi

neurologici, di una cardiopatia o di malattia psichiatrica, l'uso di farmaci e una familiarità per morte improvvisa. La probabilità di avere una sincope di origine cardiaca in un paziente cardiopatico aumenta in alcune circostanze, quali: l'attacco sincopale da posizione supina o durante lo sforzo fisico; la sincope convulsiva; una durata relativamente breve dei sintomi (non superiore ai 4 anni); l'assenza di prodromi.

Durante l'esame obiettivo, particolare attenzione dovrebbe essere posta sulla ricerca di un'ipotensione ortostatica e di segni cardiovascolari e/o neurologici.

L'ECG consente la diagnosi in meno del 5% dei pazienti con sincope, comunque dovrebbe essere sempre eseguito perché, oltre a mostrare aritmie che richiedono un trattamento immediato (ad esempio, l'impianto di un *pacemaker* per un blocco atrioventricolare), può evidenziare anomalie (blocco di branca, necrosi miocardica) che suggeriscono una cardiopatia sottostante e indirizzare, quindi, la pianificazione di ulteriori test specifici. Con questo approccio, la valutazione iniziale consente di raggiungere una diagnosi certa nel 45% circa dei pazienti [13].

Ricerca di una cardiopatia sottostante

Quando la valutazione iniziale non è conclusiva, la presenza di sintomi o segni specifici associati all'episodio sincopale possono suggerire la diagnosi. Nel caso di una correlazione con palpitazioni, o precordialgie associate o meno ad alterazioni ECG, ci si può orientare rispettivamente verso un'origine aritmica o ischemica della sincope, oppure il riscontro di un soffio valvolare che può rivelare una stenosi aortica misconosciuta, che spesso ha nella sincope il sintomo d'esordio. Poiché la presenza di una cardiopatia organica in pazienti con sincope incide in maniera fortemente negativa sulla prognosi, un esame ecocardiografico e/o uno *stress-test* dovrebbero essere eseguiti quando una cardiopatia non può essere clinicamente diagnosticata con certezza.

Ricerca di aritmie

Nel caso di un paziente cardiopatico, o con anomalie ECG, e sincope senza causa evidente dopo la valutazione iniziale, il sospetto più forte ricade su un'origine aritmica. In questi casi la valutazione cardiologica comprende anche:

- *ECG-Holter di 24 ore*: durante il monitoraggio ECG la comparsa del sintomo correlato o meno ad un evento aritmico è cruciale per confermare o smentire la causa aritmica della sincope. Anche prolungando fino a 72 ore il monitoraggio ECG, circa l'80% dei pazienti non mostra

aritmie significative [14]. Comunque, visto il carattere episodico di molte aritmie, in questi pazienti una sincope aritmica non può essere esclusa con certezza.

- *Studio elettrofisiologico (SEF)*: è indicato in pazienti con ECG-Holter non diagnostico, quando ci sia un'alta probabilità pre-test di sincope aritmica. In pazienti con cardiopatia, o con alterazioni dell'ECG, il SEF è positivo per indicibilità di tachiaritmie o per bradiaritmie, rispettivamente nel 55% e 22%, mentre solo l'11% dei soggetti con sincope senza cardiopatia sottostante e con ECG normale presentano un SEF positivo [15]. Un SEF dovrebbe essere inoltre eseguito in pazienti con sincope preceduta da palpitazioni, oppure in presenza di specifiche alterazioni ECG che suggeriscano sindromi aritmiche ereditarie (QT lungo, Brugada, displasia aritmogena del ventricolo destro), in presenza di una pre-eccitazione ventricolare o in caso di familiarità positiva per morte improvvisa.
- *Monitoraggio ECG prolungato (loop-recorder)*: oggi l'impianto sottocute di un *loop-recorder* (LRI) consente un monitoraggio continuo dell'ECG fino a 18 mesi, ovviando ai problemi dei sistemi non impiantabili, principalmente rappresentati da scarsa *compliance* del paziente, e da disturbi tecnici di registrazione. I motivi che spesso spingono all'impiego del LRI sono: la bassa sensibilità e specificità del SEF per le bradiaritmie, la scarsa probabilità di registrare un evento sincopale spontaneo durante la valutazione diagnostica iniziale, e il carattere meramente presuntivo della relazione causale tra le alterazioni rilevate durante i test diagnostici e la sincope indotta. Si è recentemente concluso lo studio multicentrico ISSUE che aveva fra i diversi *end-points* primari quello di definire il valore diagnostico del LRI in pazienti con episodi recidivanti sincopali ad origine sconosciuta, durante un periodo di osservazione di 3–15 mesi. Nel sottogruppo caratterizzato dalla presenza di un blocco di branca all'ECG ed un SEF negativo, la sincope è recidivata nel 42% dei pazienti, e il meccanismo principale è stato quello di una pausa asistolica secondaria a blocco atrioventricolare (AV) (71%) o arresto sinusale (29%). Quindi, in questo sottogruppo di pazienti, un SEF negativo non esclude una bradiaritmia dal momento che circa il 45% dei pazienti ha mostrato episodi di blocco atrioventricolare, stabile o intermittente, o di arresto sinusale [16]. In maniera sorprendente, nel sottogruppo caratterizzato da una severa cardiopatia strutturale (pregresso infarto miocardico o cardiomiopatia associati a disfunzione contrattile e/o aritmie ventricolari) e SEF negativo, la sincope è recidivata nel 17% dei pazienti e in nessun caso il meccanismo è stato una tachiaritmia ventricolare; i meccanismi, infatti, sono risultati prevalentemente di natura bradiaritmica o neuromediata. Questi risultati conferiscono un ottimo valore di sensibilità del SEF in questa categoria di pazienti [17].

Ospedalizzazione

Il paziente con sincope cardiogena, sia certa che sospetta, dovrebbe essere sempre ricoverato. Il motivo dell'ospedalizzazione può essere duplice:

- diagnostico: se il paziente presenta una cardiopatia strutturale clinicamente rilevante, ma non chiaramente correlabile alla sincope, sintomi suggestivi di aritmie o ischemia (palpitazioni o dolore toracico), alterazioni dell'ECG oppure familiarità per morte improvvisa;
- terapeutico: se il paziente presenta una sincope secondaria a una cardiopatia strutturale (ad esempio, stenosi aortica o cardiopatia ipertrofica), ad infarto miocardico acuto, ad aritmie cardiache oppure ad embolia polmonare.

Terapia

Sincopi aritmiche

Lo scopo della terapia delle sincopi aritmiche è duplice: prevenire la recidiva sincopale ed incidere in senso positivo sulla prognosi di questi pazienti ad elevato rischio di mortalità.

- *Malattia del nodo del seno*: una volta esclusa una causa estrinseca di disfunzione del nodo del seno o un meccanismo neuromediato alla base delle pause sinusali sincopali, la terapia consiste nell'impianto di un *pacemaker* definitivo.
- *Malattia del sistema di conduzione atrioventricolare (AV)*: una volta esclusa una causa estrinseca di disfunzione del sistema di conduzione AV, la terapia consiste nell'impianto di un *pacemaker* definitivo. Nei pazienti con sincope e blocco bi-trifascicolare (blocco di branca sinistro, emiblocco anteriore o posteriore sinistro + blocco di branca destro + eventuale blocco AV di I grado) la riproduzione di un blocco AV avanzato (II o III grado) durante SEF rappresenta anch'essa un'indicazione all'impianto di *pacemaker*. In questi casi, infatti, vi è un elevato rischio di progressione verso il blocco AV completo.
- *Tachicardie sopraventricolari*: possono causare sincope attraverso un'elevata risposta di frequenza ventricolare, oppure attraverso un riflesso neuromediato innescato dall'improvvisa dilatazione atriale. La maggior parte delle tachicardie regolari, quali la tachicardia da rientro giunzionale, la tachicardia reciprocante AV da via anomala tipo Kent, il *flutter* atriale istmico e la tachicardia atriale focale, possono essere trattate con l'ablazione transcateretere con radiofrequenza, e in seconda istanza con i farmaci antiaritmici. Nel caso di fibrillazione atriale parossistica ad elevata risposta ventricolare, l'impiego di farmaci capaci di controlla-

re la risposta in frequenza del ventricolo in caso di recidive rappresenta l'approccio iniziale. In caso d'inefficacia può essere indicata la tecnica dell'*ablate and pace* che consiste nel provocare un blocco permanente a livello del nodo AV mediante ablazione transcatetere, previo impianto di un *pacemaker* definitivo munito di *switch* automatico della modalità di stimolazione, capace, cioè, di sganciarsi dall'elevata frequenza atriale in caso di recidiva di fibrillazione e mantenere il ventricolo stimolato ad una frequenza regolare.

- *Tachicardie ventricolari*: nei pazienti con sincope da tachicardia ventricolare sostenuta, *flutter* o fibrillazione ventricolare o torsione di punta, (escluso l'effetto collaterale di farmaci o turbe elettrolitiche) è indicato l'impianto di un defibrillatore automatico (ICD). In particolari forme di tachicardia ventricolare, quali la tachicardia originante dal tratto di efflusso del ventricolo destro, la tachicardia da rientro branca-branca e la tachicardia fascicolare, è indicata come prima scelta terapeutica l'ablazione transcatetere con radiofrequenza per l'elevata percentuale di successo.
- *Malfunzionamento di pacemaker e di ICD*: una recidiva sincopale in pazienti portatori di un *pacemaker* o ICD, una volta esclusa la causa neuromediata, deve far pensare ad un esaurimento delle batterie o ad un malfunzionamento del generatore, oppure ad una dislocazione o frattura degli elettrocatteteri. In questo caso la terapia consisterà nella sostituzione o riprogrammazione del *pacemaker* o dell'ICD, oppure nella sostituzione o riposizionamento degli elettrocatteteri.

Sincope cardiache meccaniche

In questo caso la terapia è eziologica, finalizzata, cioè, alla rimozione dell'anomalia strutturale che costituisce un ostacolo all'efflusso sanguigno o alla correzione del *deficit* contrattile. Anche in questi pazienti, una terapia efficace coincide con un miglioramento della prognosi generale, indipendentemente dalla prevenzione della sincope.

- *Patologie cardiache chirurgiche*: l'intervento chirurgico è risolutivo nella stenosi valvolare aortica o mitralica di grado severo, nel mixoma atriale occludente l'annulus AV, nel malfunzionamento di protesi valvolari ed in alcune forme di cardiopatia congenita.
- *Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva*: nel caso di ostruzione dinamica del tratto di efflusso ventricolare sinistro l'obiettivo è quello di ridurre a valori sub-critici il gradiente sotto-valvolare responsabile della sincope. In prima scelta possono essere impiegati farmaci beta-bloccanti o calcio-antagonisti. Quando il trattamento farmacologico risulta inefficace si può ricorrere a tecniche alternative, quali l'impianto di un *pacemaker* bicamerale con programmazione breve dell'inter-

vallo AV, alla resezione chirurgica o all'ablazione alcolica del setto interventricolare. In caso di sincope in corso di aritmie sopraventricolari sono indicati farmaci antiaritmici e/o l'ablazione transcatetere con radiofrequenza. In caso di aritmie ventricolari, o familiarità per morte improvvisa, è indicato l'impianto di un ICD.

- *Sindromi coronariche acute*: la sincope in corso di infarto miocardico acuto può essere dovuta, sia ad aritmie cardiache ipo- o ipercinetiche, sia a riflessi neuro-mediati. In questi casi i farmaci anti-ischemici e/o la rivascolarizzazione miocardica rappresentano la terapia appropriata.

Bibliografia

1. Manolis AS, Linzer M, Salem D et al (1990) Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med* 112:850–863
2. Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G et al (1999) The management of syncope in the hospital: the OESIL study. *G Ital Cardiol* 29:533–539
3. Del Greco M, Cozzio S, Scilleri M et al (2001) Hospital diagnostic pathway (HDP) of syncope: guidelines impact analysis. *Europace* 2[Suppl B]:B190
4. Lunati M, Di Camillo T, Disertori M et al (2002) la fotografia della realtà italiana nel 2002: Lo studio EGSYS (Evaluation of Guidelines in Syncope Study). In: Klugmann S (ed) *Cardiologia* 2002. Associazione Amici del Centro di Cardiologia e Cardiochirurgia "Angelo De Gasperis", pp 186–188
5. Dermkasian G, Lamb LE (1958) Syncope in a population of healthy young adults. *JAMA* 168:1200–1207
6. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY et al (1985) Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med* 55:45–54
7. Elpidoforos S, Soteriades MD, Jane C et al (2000) Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347(12):878–885
8. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al (2001) Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 22:1256–1306
9. Kapoor W (1990) Evaluation and outcome of patient with syncope. *Medicine* 69:169–175
10. Kapoor W, Hanusa B (1996) Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med* 100:646–655
11. Martin TP, Hanusa B, Kapoor W (1997) Risk stratification of patients with syncope. *Annals Emerg Med* 29:459–466
12. Moazez F, Peter T, Simonson J et al (1991) Syncope of unknown origin: clinical, noninvasive, and electrophysiologic determinants of arrhythmia induction and symptom recurrence during long-term follow-up. *Am Heart J* 121:81–88
13. Linzer M, Yang EH, Estes NA III et al (1997) Diagnosing syncope. 1. Value of history, physical examination and electrocardiography: Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 126:989–996
14. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC et al (1990) The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 150:1073–1078

15. Linzer M, Yang EH, Estes NA III et al (1997) Diagnosing syncope. 2. Unexplained syncope: Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 127:76–86
16. Brignole M, Menozzi C, Moya A et al (2001) Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 104:2045–2050
17. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R et al (2002) Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 105:2741–2745