

ERFARINGER FRA BRUK AV VIPPETEST I UTREDNING AV REFLEKS- SYNKOPE

Jan Hysing, Einar Søyland** og Niels Kristian Thybo**. *Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark HF, **Medisinsk avdeling, Vestre Viken HF*

European Society of Cardiology (ESC) kom i 2009 med reviderte retningslinjer for utredning og behandling av synkoper (1). Retningslinjene og norske kardiologers implementering av disse har vært omtalt i to artikler i Hjerteforum (2,3). I de nye retningslinjene er definisjonen av synkope revidert og lyder nå: Synkope er forbigående bevisstløshet på grunn av global cerebral hypoperfusjon og kjennetegnes ved å være hurtig innsettende, kortvarig og med komplett restitusjon (2). Retningslinjene legger vekt på et individualisert utredningsprogram for hver enkelt pasient, på bakgrunn av grundig anamneseopptak og klinisk undersøkelse. Risikostratifisering for å finne pasientene med alvorlige kardiale synkoper fremheves. De nye retningslinjene forenkler terminologien, og en rekke betegnelser som vasovagal synkope, miksjonssynkope osv. klassifiseres som reflekssynkoper. Betegnelsen reflekssynkope overtar for begrepet nevromediert synkope. Flertallet av synkoper er av benign art, og en stor del av disse er reflekssynkoper. Reflekssynkopene forekommer ofte som enkeltstående episoder, eventuelt med mange års mellomrom.

Synkope er et svært vanlig fenomen, og publiserte data dokumenterer at synkope kan være den bakenforliggende årsaken til så mye som seks prosent av alle innleggelsene i en indremedisinsk avdeling (4). Det er økt risiko for opptreden av reflekssynkoper i forbindelse med ubehagelige sanseinntrykk, som blodprøvetaking på legekontor, overfylte rom med dårlig luft, emosjonelt engasjerende situasjoner (kirker og forsamlinger), inntak av alkohol og langvarig oppreist positur (sangkor, militære oppstillinger og lignende) (4). Reflekssynkoper innbefatter i varierende grad blodtryksfall og/eller bradykardi med lange intervaller mellom hvert av hjerteslagene som ved SA-blokk og tredjegrads AV-blokk.

Fenomenet har vært gjenstand for betydelig forskning både av hensyn til diagnostikk og behandling. I denne sammenheng har vippetest (tilt test) lenge vært en sentral diagnostisk metode (4-8). Erfarne klinikere i dette felt mener i dag at de ut fra sykehistorie og kliniske funn like gjerne kan stille diagnosen reflekssynkope uten informasjon fra vippetesten (9). For pasienten som ikke har denne erfaringen, kan opplevelsen av bevissthetstapet under kontrollerte betingelser likevel være av betydning. Testen går i korthet ut på at pasienten anbringes på en vippeseng, hvor hodeenden kan heves til 66 grader. Pasienten skal under prosedyren være tilkoblet kontinuerlig EKG-monitor. Blodtrykkovervåkingen skal også helst være kontinuerlig måling av blodtrykket fra slag til slag. Testen skal gjennomføres i et rom med dempet belysning, i en støysvak atmosfære, uten samtaler, telefoner eller andre forstyrrende lyder (4,5). Ved en positiv vippetest opplever man at pasienten mister bevisstheten ledsaget av et brått fall i pulsfrekvens, blodtrykk eller begge deler. Bruk av metoden ble første gang publisert i 1945 (6).

Vippetest har vært gjenstand for en rekke studier for validering av metoden. Et av problemene her er hvilken standard en skal validere mot, men sensitiviteten er i litteraturen angitt til mellom 35 og 80 % avhengig av måten testen utføres på (7). Angivelsene til spesifisitet må tolkes med større forsiktighet spesielt i yngre aldersgrupper, men angivelser i litteraturen ligger mellom 60 og 90 % (7). På bakgrunn av den betydelige erfaring som er opparbeidet med metoden klassifiseres de vanligste reaksjoner pasientene får ved vippetesten, etter VASIS-klassifikasjonen (8) relatert til puls og blodtryksfall.

Betydningen av vippetest er tonet ned i de siste retningslinjene fra 2009, og

tidligere implantasjon av "loop-recorder" er fremhevet som et godt utredningsalternativ ved gjentatte uforklarte synkoper (1,10). Retningslinjene markerer imidlertid fortsatt flere indikasjoner av klasse I og IIa for gjennomføring av vippetesten. Vippetesten listes også som en av flere metoder som hører med til en "synkopeenhet" (1). Metoden har vært brukt i relativ beskjeden grad i Norge, og bare et fåtall norske sykehus har større erfaring med testen. Sykehuset Asker og Bærum er et av de sykehus i Norge som har brukt metoden mest.

Vi ønsket nå med denne studien i lys av de nye retningslinjene å evaluere våre erfaringer med bruk av vippetesten på Sykehuset Asker og Bærum. Tre forhold var av interesse:

- Pasientenes opplevelse av nytte ved testen
- Forholdet mellom alder og sjansen for positiv vippetest
- Andelen av kardioinhibitoriske synkoper blant de positive testene

Materiale og metode

I perioden fra august 1997 til september 2005 ble det ved medisinsk avdeling ved Sykehuset Aker og Bærum i alt utført 190 vippetester. Dette var et ledd i avdelingens løpende praksis. Pasientene var på tidspunktet for testen enten inneliggende i medisinsk avdeling etter en aktuell synkope eller de var henvist elektivt til vippetest som ledd i utredningen. To timer forut for testen fikk pasientene anlagt arteriell kanyle i arteria radialis for invasiv blodtryksmåling. Alternativt fikk pasientene fra testens start av målt blodtrykk automatisk hvert tredje minutt. Pasientene ble videre kort før testens oppstart tilkoblet elektroder for EKG-overvåking. Kontinuerlig EKG samt blodtrykkkurver ble lagret elektronisk i HP 64S overvåkingssystem. Etter gjennomført test ble puls og blodtrykkkurver skrevet ut grafisk og i tabellform. I de tilfellene hvor pasientene fikk blokkeringer på EKG ut over to sekunder ble også det aktuelle EKG skrevet ut og lagret i pasientjournal.

Testen ble gjennomført i samarbeid mellom lege i spesialisering innen indremedisin og intensivsykepleier fra medisinsk

overvåkningsavdeling. Informasjon til pasienten om resultatet av testen og de terapeutiske anbefalinger ble meddelt pasienten ved hjemreise. Ved hjelp av prosedyrebok ble alle vippe-tester gjennomført fra august 1997 til september 2005 identifisert. I perioden mars til juni 2006 ble alle journaler til de respektive pasienter gjennomgått retrospektivt, og data ble hentet ut etter et standardisert skjema. Videre ble det i september 2007 sendt ut et spørreskjema til alle 79 pasientene som synkoperte ved vippetest og hadde positiv test. Pasientene ble spurt om hvilke terapeutiske konsekvenser testen hadde for dem og om de synes de hadde hatt nytte av testen.

Resultatene av vippetest ble klassifisert etter VASIS-klassifikasjonen (8) slik at pasienter som i forbindelse med synkopen hadde fall i både puls og blodtrykk ble klassifisert som pasienter med synkope type 1. Pasienter som synkoperte med bradykardi, ble klassifisert som type 2A dersom intervallene mellom to hjerteslag ikke oversteg 2,9 sekunder og type 2B dersom intervallene var tre sekunder eller mer. Pasienter som synkoperte med blodtryksfall, men som hadde pulsendringer på mindre enn ti prosent ble klassifisert som type 3. Prosjektet var godkjent av ledelsen ved medisinsk avdeling ved Sykehuset Asker og Bærum. Opprettelsen av et lokalt vippetest-register og utsending av spørreskjema til pasientene var forut for undersøkelsen meldt til Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste AS.

Resultater

Beskrivelse av pasientgruppen som ble undersøkt

Det ble i nevnte 8-års-periode i alt gjennomført 190 vippetester (tilt tester) på 168 pasienter. 12 pasienter hadde fått utført testen to ganger, og fem pasienter hadde fått utført testen tre ganger. En pasient fikk i løpet av utredningsprogrammet påvist epilepsi. Fire pasienter hadde på 24-timers-EKG fått påvist intermitterende blokkeringer som eventuelt kunne forklare synkopen. To av disse hadde AV-blokk grad 3, og to hadde SA-blokk av mer enn tre sekunders varighet. Således var det i materialet 163 pasienter hvor en annen plausibel forklaring til syn-

kopen ikke var tilstede. Tabell 1 framstiller summarisk pasientkarakteristika, relevant sykehistorie og komorbiditet på total materialet. De videre data her refererer seg til totalmaterialet. Median alder var 49 år (spredning 14 til 91 år). 80 pasienter hadde opplevd 1-3 synkoper, 50 pasienter hadde opplevd 4-10 synkoper, 26 pasienter hadde hatt mer enn ti synkoper, 12 pasienter hadde ikke opplevd totalt bevissthetstap, men kun nærsynkope. Median antall synkoper før vippetest var tre. 87 pasienter angav at de hadde merket prodromer før synkopen.

Måleresultater fra testen

Måleresultater fra vippetesten er oppsummert i tabell 2, og VASIS-klassifisering av synkopetypene er oppsummert tabell 3. Testen ble utført med invasiv arteriell blodtrykksmåling hos 137 pasienter og med automatisk manskjett hos 31. Alle pasientene var tilkoblet EKG-overvåkning. Av de 168 pasientene synkoperte 79 i forbindelse med testen. Tid fra prosedyrestart (vipping til 66°) til synkope var median 20 minutter (4-43). Av pasientene som synkoperte hadde i henhold til VASIS-klassifikasjonen

Tabell 1. Pasientkarakteristika, relevant sykehistorie og komorbiditet på totalmaterialet.

Beskrivelse	Antall
Pasienter totalt	168
Undersøkelser totalt	190
Median alder	48,9
Pasienter med pacemaker før testen	11
Pasienter som bare hadde hatt nærsynkope	12
Pasienter som hadde hatt 1-3 synkoper	80
Pasienter som hadde hatt 4-10 synkoper	50
Pasienter som hadde hatt mer enn 10 synkoper	26
Median tid siden første synkope (mnd.)	24
Pasienter med prodromer	87
Komorbiditet:	
Pasienter med kjent tidligere nevrologisk sykdom	15
Pasienter med kjent tidligere psykiatrisk sykdom	3
Pasienter med kjent tidligere diabetes	7
Resultater fra 24-timers-EKG:	
Pasienter som fikk påvist AV-blokk grad 3	2
Pasienter som fikk påvist SA-blokk med pauser over 3 sekunder	2

53 pasienter en blandet respons av type 1. Fire pasienter hadde en kardio-depressiv reaksjon av type 2A, og 17 pasienter hadde en kardio-depressiv respons type 2B. Fem pasienter hadde en vaso-depressiv reaksjon type 3. Hos de 17 pasientene med kardio-depressiv synkope type 2B ble det observert fravær av ventrikelaksjon (SA-blokk eller AV-blokk) som varte fra 3,1 til 20 sekunder. Hos pasienter hvor blodtrykksfall spilte en avgjørende rolle i synkopen ble det observert et fall i systolisk blodtrykk fra median 140 til median 64 mmHg. Diastoliske blodtrykksverdier ved synkopen var ofte ikke registrerbare. Av de 87 pasientene som forut for synkopene merket prodromer, synkoperte 45 ved vippetesten. I gruppen av pasienter yngre enn 25 år synkoperte 15 av 20 (75 %), og 6 av disse hadde kardioinhibitorisk synkope med blokkeringer over 3 sekunder.

Terapeutiske anbefalinger som ble gitt og videre oppfølging

Som følge av observasjonene ved vippetest fikk 23 pasienter forskrevet medikamentell behandling med betablokkere. 15 pasienter

fikk som følge av observasjonene ved vippetest tilbud om implantasjon av permanent pacemaker, og 13 aksepterte tilbudet om pacemaker.

Pasientene som synkoperte fikk tilsendt et skjema med spørsmål relatert til resultater og oppfølging. 50 av 79 pasienter som synkoperte ved vippetesten responderte på spørreskjemaet (63 %). 14 av 50 pasienter (28 %) synes at de hadde fått nyttig informasjon om årsaken til synkopen ved at testen ble gjennomført, 36 av 50 synes ikke det. 32 av 50 pasienter (64 %) svarte at de hadde fått informasjon om øvelser og egentrening, mens bare 13 av 38 husket at de hadde fått informasjon om rikelig hydrering. 32 av 50 (64 %) svarte at de fortsatt av og til hadde problemer med besvimelser og bevissthetstap.

Tabell 2. Resultater fra 190 vippetester

Beskrivelse	Antall/verdier
Antall tester med invasiv blodtrykksmåling	138
Antall pasienter som synkoperte en eller flere ganger	79
Tid til synkopen min. (median og spredning)	20 (43-4)
1. målte BT (median og spredning)	137/75 (200-100)/(105-50)
Høyeste BT	140/80 (250-100)/(123-60)
Laveste BT	86/50 (200-35)/(105-10)
Laveste systoliske BT hos dem som synkoperte	64 (130-0)
Gjennomsnittlig puls ved oppstart	70 (140-39)
Gjennomsnittlig maksimalpuls	90 (170-50)
Antall pasienter med blokkeringer på mer enn 3 sekunder	17
Antall pasienter som fikk tilbud om pacemakerimplantasjon	13

Tabell 3. Fordelingen av ulike synkopetyper hos 79 pasienter som synkoperte i henhold til alder og VASIS-klassifisering

VASIS klassifisering av positive tester:	Antall totalt	Under 25	25-40	Over 40
Antall pasienter som ble testet totalt og i aldersrelaterte grupper:	168	20	36	112
Antall pasienter med type 1, blandet respons, puls ikke lavere enn 40	53	8	12	33
Antall pasienter med type 2A, pulsfall til under 40, men blokkering under 3 sekunder	4	0	1	3
Antall pasienter med type 2B, pulsfall og asystole/blokkering over 3 sekunder	17	6	3	8
Antall pasienter med type 3, BT-fall men pulsfall under 10 % av maksimalpuls	5	1	0	4
Antall pasienter som synkoperte alle typer	79 (47 %)	15 (75 %)	16 (44 %)	48 (43 %)

Diskusjon

Indikasjonene for gjennomføring av vippe-test er i de nyeste retningslinjene innsnevret i forhold til den liberale indikasjon som ble brukt i perioden for vårt materiale. (1,2). Vi har derfor drøftet våre funn i lys av de nye retningslinjer. Studien gir dessuten interessante opplysninger om hyppigheten av stadig residiverende synkoper. Mens det i samme tidsperiode ved Sykehuset Asker og Bærum ble gjennomført over 1000 24-timers EKG og R-tester på indikasjon synkope og nærsynkope var det i vår studie 76 pasienter som hadde gjentakende problemer med fire synkoper eller mer. Av disse 76 var det 38 pasienter som synkoperte uten forvarsel. Tallene belyser det forhold at bare et mindre antall av synkopepasientene har det problemet det er å ha residiverende synkoper uten forvarsel. Vippetesten er i

følge de nye retningslinjene indisert dersom det for pasienter med multiple synkoper er av klinisk betydning å fastslå tilbøyelighet til reflekssynkope. Dersom det av yrkesmessige forhold eller livssituasjon er forhold som tilsier at en enkelt reflekssynkope kan få alvorlige konsekvenser, så kan vippetesten være indisert etter kun én synkope (1).

Vi fant ved vår undersøkelse positiv vippetest med bevissthetstap og fall i hemodynamiske parametere på 79 av 168 pasienter (47 %). Testen har således en klar evne til å utløse refleks-synkope. På denne indikasjonen kan vippetesten, forutsatt at pasienten har en typisk sykehistorie og manglende funn av annen patologi, også ha terapeutiske konsekvenser. Ikke-farmakologisk behandling står fremst i rekken av behandlingstiltak for pasienter med refleks-synkope. Dette innbefatter informasjon om fenomenets benigne natur og informasjon

om å unngå situasjoner som allerede har eller typisk kan utløse reflekssynkoper. Her kan eksempelvis nevnes varme overfylte rom, utmattelse og dehydrering, ubehagelige og ekle scener, det å måtte stå over lengre tid og aksentuering av disse forhold etter alkoholinntak og matinntak. Pasientene skal instrueres i å sørge for rikelig hydrering, og de som merker prodromer, kan lære isometriske pressmanøvre (eksempelvis knytte nevene, legge lårene i kors og presse osv.). Ved opplevelse av prodromer er det samtidig viktig å innta sittende eller liggende stilling for å redusere faren for skade ved eventuelt bevissthetstap (1). Flere studier har dokumentert effekt av slike tiltak (11-14), og styrken i dokumentasjonen klassifiseres i retningslinjene til I B.

Medikamentell behandling har vært forsøkt med betablokkere, disopyramid, skopolamin, teofyllin, efedrin, etilefrin, midodrin, klonidin og SSRI (1). Felles for alle studiene var at resultatene virket lovende i åpne ukontrollerte studier, men når konseptet ble prøvet ut i blindede placebokontrollerte studier, hadde ingen av substansene bedre effekt enn placebo.

Råd om medikamentell behandling som ble gitt pasientene i vår studie, må i dag regnes som foreldet. Med dagens viten skulle disse pasientene heller ha mottatt strukturert informasjon om livsstilsendringer, hydrering og øvelser.

Kun 28 % av pasientene som svarte på vårt spørreskjema synes de hadde fått noen nytte av vippetesten og informasjonen som fulgte, dagens retningslinjer innsnevrer indikasjonsstillingen, og vi ville i dag utføre færre tester. Resultatene gjenspeiler likevel et betydelig forbedringspotensial når det gjelder informasjon og terapeutisk opplegg. Eksempelvis ble det ikke gitt noen skriftlig informasjon, og det var i perioden mange leger som gjennomførte et mindre antall tester og informasjonssamtaler hver. Det ble heller ikke organisert noen oppfølgingskonsultasjon for repetisjon og forbedringer med spesialtrenet personell for å gjennomføre opplæringen. Bevisstheten om betydningen av livsstilsendringer og øvelser burde også heves blant de legene som informerte pasientene. I ettertid ser man flere forbedringsmuligheter vedrørende denne opplæringen

som sykehuset burde kunne arbeide videre med.

I vår studie ble det funnet 17 pasienter med kardioinhibitoriske synkoper av VASIS-gruppe 2B, med asystole over 3 sekunder. 13 av disse fikk tilbud om pacemakerimplantasjon. Pacemakerbehandling har ingen fremtredende plass i behandlingen av reflekssynkoper. Hos flertallet av pasientene er mekanismen bak den reduserte cerebrale perfusjonen redusert blodtrykk og ikke bradykardi. Imidlertid har et mindretall av pasientene denne type (2B) kardioinhibitorisk reflekssynkoper med asystole på over 3 sekunder. For denne pasientgruppen pågår det fortsatt internasjonale studier som vil bli avgjørende for fremtidige anbefalinger. Det er likevel interessant at man i tre studier har fulgte opp disse pasientene som hadde type 2B reaksjon, med implanterbar loop-recorder. Med loop-recorder kunne man da dokumentere spontan asystoli hos 70 % av type 2B-pasientene i oppfølgingstiden (15-17). Sensitiviteten for å oppdage intermitterende SA- og AV-blokk med denne metoden er lav, ca 35 % (16). Dersom man imidlertid først har påvist en type 2B-synkoper, så bør dette i hvert fall styrke indikasjonen for implantasjon av loop-recorder, alternativet er å tilby pasienten pacemaker umiddelbart (anbefaling klasse IIb, bevisnivå C i retningslinjene) (18).

Spesifisiteten av vippetesten i de yngste aldersgrupper nevnes som et problem blant de klinikere som har brukt testen mye (19). Ved å dele erfaringsmaterialet inn i tre aldersrelaterte grupper ønsket vi å belyse dette forhold. Et av mange problemer med vippetesten er at man ikke har noen gull-standard å måle spesifisitet og sensitivitet opp imot. Men vi ser også i vårt materiale at testen har en betydelig økt tilbøyelighet til å utløse reflekssynkoper hos de yngste pasientene. Dette er også et forhold som må tas med i betraktning når indikasjonen for vippetest skal vurderes. Når tre av fire tester er positive hos de yngste, vil testen hovedsakelig være nyttig som ledd i et pasient- pedagogisk opplegg.

De nyeste retningslinjene for utredning og behandling av synkoper oppsummerer en lang rekke kliniske studier og lang klinisk erfaring, og retningslinjene representerer et betydelig fremskritt i diagnostikk

og behandling av denne pasientgruppen. Samtidig krever retningslinjene en betydelig kunnskap og erfaring av dem som møter pasientene for at omsorgen skal bli god. Spørsmålet er hvor god denne omsorgen blir uten at tilbudet organiseres som spesialhelsetjeneste med egne synkopeenheter.

Vår undersøkelse er forbundet med en del svakheter som ofte forekommer i retrospektive registre. Det ville eksempelvis vært av interesse med detaljerte prospektive data vedrørende omstendighetene rundt pasientenes synkoper og prodromer. Videre ble spørreskjemaundersøkelsen gjennomført flere år etter vippetesten, og det hadde vært ønskelig med en høyere svarprosent. Prosedyrrelatert data fra vippetesten med eksakte verdier for puls, blodtrykk og blokkeringenes lengde lot seg imidlertid i høy grad hente ut av journalene. Informasjon om pasientene synkoperte ved testen var også komplett.

Oppsummering

Reflekssynkoper er et relativt hyppig forekommende fenomen, men de fleste pasientene opplever disse som enkeltsynkoper eller synkoper med års mellomrom. Ved omlag halvparten av synkopetilfellene opplever pasientene prodromer, og har muligheter for å redusere skader og ubehag ved synkopen. Pasienter med multiple residiverende synkoper utgjør en mindre gruppe, som i den grad de hemmes av tilstanden, må kunne tilbys en grundigere utredning. En positiv vippetest, som i vårt materiale forekom hos 47 % av pasientene, dokumenterer at pasienten disponerer for en vegetativ dysregulasjon som kan føre til blodtrykksskall og/eller ekstrem bradykardi med blokkeringer og bevissthetstap. Denne informasjonen kan i stor grad være viktig for treningsprogram og motøvelser som gjør at pasientene lettere kan mestre situasjonen. Hos en mindre andel av pasientene, her 9,4 %, vil testen avdekke asystole på over 3 sekunder, noe som utgjør en mulig indikasjon for implantasjon av loop-recorder eller pacemaker.

Hovedpunkter

- Vippetest er en diagnostisk prosedyre for utredning av utvalgte pasienter med reflekssynkope.
- I vårt materiale på 168 pasienter fremprovoserte vippetest synkope hos 79 pasienter (47 %).
- 17 pasienter fikk fremprovosert asystole på over tre sekunder, dette er en mulig indikasjon for loop-recorder eller pacemaker.
- Pasienter under 25 år har hyppigere synkoper ved vippetest enn de over 25 år.
- En positiv vippetest hos pasienter med residiverende synkoper bør kombineres med strukturert informasjon om øvelser og livsstilsendringer for å redusere risiko for fremtidige synkoper.
- Indikasjonen for å gjennomføre vippetest er i dagens retningslinjer vesentlig innsnevret i forhold til den i vår undersøkelse.

Oppgitte interessekonflikter med relevans til artikkelens tema: Forfatterne har alle mottatt støtte til kurs og konferansereiser fra følgende firma: Medtronic, Guidant, Astra-Zeneca, MSD, Pfizer.

Arbeidet med studien ble støttet økonomisk fra Forskningsstiftelsen ved Sykehuset Asker og Bærum. Vi takker Camilla Johanson for kvalifisert sekretærhjelp til arbeidet med pasientregister og spørreskjemaundersøkelse.

Litteraturliste

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J 2009; 30: 2631-71.
2. Gjesdal K, Steen Torkel. Utredning og behandling av synkoper: Behov for forbedringer. Hjerteforum 2010; 23: 27-31
3. Gjesdal K. Synkoper - et norsk perspektiv. Hjerteforum 2010; 23: 78-79
4. Grupp BP. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med. 2005; 352: 1004-10.
5. Aksnes TA, Nodenes K, Gjesdal K. Bruk av vippetest ved utredning av synkope. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2118-23.
6. Allen SC, Taylor CR, Hall VE. A study of orthostatic insufficiency by the tiltboard method. Am J Physiol 1945; 143: 11-20.
7. Lamarre-Cliche M, Cusson JC. The fainting patient: value of the head-upright tilt-table test in adult patients with orthostatic intolerance. CMAJ. 2001; 163 372-76.

8. Brignole M, Vardas P, Hoffmann E, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009; 11: 671-687.
9. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. *Europace* 2000; 2: 66-76.
10. Strikberger SA, Benson W, Biaggioni I. AHA/ACCF Scientific statement on the evaluation of syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 473-84.
11. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2053-59.
12. Krediet CTP, Van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or abort faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; 106: 1684-1689.
13. Van Dijk N, de Bruin IGJM, Gisolf J, et al. Hemodynamic effects of leg crossing and skeletal muscle tensing during free standing in patients with vasovagal syncope. *J Appl Physiol* 2005; 98:584-90.
14. Van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope. The physical counterpressure manoeuvres trial (PC-trail). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1652-57.
15. Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001; 104: 1261-67.
16. Brignole M, Sutton R, Menozzi C et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006; 27: 2232-39.
17. Deharo J-C, Jego C, Lanteaume A et al. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 587-93
18. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: Executive summary *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2085-105.
19. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90: 1094-100