

Nevrokardiogene synkoper – indikasjoner for pacemaker?

**Even Holt, Medisinsk avdeling,
Sykehuset Asker og Bærum, Vestre Viken HF**

Den første kunstige eksterne pacemaker ble designet og konstruert av den canadiske ingeniøren John Hopps allerede i 1950 (1). Hopps banebrytende arbeid ga startskuddet for en kontinuerlig og rivende utvikling av moderne pacemakeraktivitet. Elmquist og Senning fulgte opp med å implantere den første humane pacemaker i 1958, men denne sviktet allerede etter tre timer! Pacemakerbehandling for bradyarytmier ble senere godt dokumentert og er nå en sentral virksomhet ved moderne sykehus. De siste 15 årene er det også publisert solid dokumentasjon for elektrisk terapi for takyarytmier (ventrikkeltakykardi/-flimmer). Parallelt med dette er også fremveksten av bi-ventrikulære pacemakere som indikasjon ved hjertesvikt. Videre dokumenterer nå MADIT-CRT-studien (2), presentert ved årets *European Society of Cardiology*-kongress i Barcelona, at behandling med CRT-D hos asymptomatiske hjertesviktspasienter eller pasienter med mild hjertesvikt (NYHA I-II) fører til en signifikant relativ reduksjon i mortalitet og tid til første hendelse med symptomatisk hjertesvikt (34 %) sammenliknet med standard ICD-behandling.

Bakgrunn

Til tross for et utvidet bruksområde for elektrisk hjerteterapi, er det fortsatt sentrale uavklarte indikasjonsstillinger der pacemakere fortsatt kan ha sin plass. Et område der tilgjengelig litteratur fortsatt gir noe sprikende resultater er nevrogene synkoper. Synkope defineres her som midlertidig tap av bevissthet uten fokale nevrologiske utfall (3). Disse anfallene er et resultat av kortvarig cerebral hypoperfusjon og krever ingen form for resuscitering. Omkring 40 % av befolkningen vil oppleve minst en synkope i løpet av livet, og 20 % vil minst ha et senere residiv. Synkoper er i dag en hyppig årsak til innleggelse ved våre sykehus. Amerikanske tall viser at ca. 4 % av alle konsultasjoner i akuttmottak skyldes synkoper og at 1-6 % av

alle innleggelse har samme årsak (4). Dette indikerer at riktig håndtering av denne pasientkategorien både er av stor faglig og samfunnsøkonomisk betydning. Til synkoper av mulig arytmodig årsak hører SA-blokk, AV-blokk grad II/III, taky/brady-syndrom med mer. Sammenhengen mellom aktuelle blokkeringer og symptomatologi er her så godt dokumentert at de faller inn under IA-indikasjon hos gjeldende europeiske og amerikanske retningslinjer. Imidlertid er synkoper under fellesbetegnelsen "nevrogene" også en betydelig gruppe. Det diagnostiske utredningsverktøyet inkluderer ofte standard 12-avlednings-EKG, Holterregistrering, AEKG, ekkokardiografi, tilt-test og i visse tilfeller implanterbar "loop-recorder". Muligheten for nevrogen mediert synkope er ofte en viktig differensialdiagnose ved normal Holterregistrering, EKG, AEKG og ekkokardiografi. Tilt-test kan ofte gi nyttig informasjon og er et viktig redskap for å differensiere varianter av nevrogene synkoper. Til tross for dette er ofte presisjonsnivået ved diagnosesetting lav, og mange pasienter blir sittende med en diagnose som det etter gjeldende retningslinjer ikke er holdepunkter for.

Fysiologi ved nevrogen mediert synkope

De fysiologiske mekanismer bak nevrogen synkope er komplekse. Det kardiovaskulære system har meget god evne til å opprettholde et stabilt blodtrykk i nærvær av stadig endret ytre påvirkning. Dette systemet evner på meget kort tid å redistribuere blodstrøm til prefererte organer. For å klare dette har evolusjonen sørget for refleksmekanismer som kontinuerlig tilpasser hjertets minuttvolum og tonus i karsengen. Dette kan illustreres ved det som skjer ved rask endring fra liggende til stående stilling. En slik endring i stilling vil medføre en betydelig reduksjon av blodvolum i ventrikler

grunnet redistribusjon fra thorax til abdomen og underekstremiteter. Redusert minuttvolum blir raskt sensed av baroreseptorer i sinus caroticus og aortabuen (5). Disse reseptorene sender signaler til sentralnervesystemet som resulterer i abrupt sympatisk aktivitet. I tillegg får man en perifer vaskulær respons i form av konstriksjon av kar i ikke-prefererte organer som hud og muskulatur som resulterer i en generell økt perifer motstand. Dette manifesterer seg som en økning i puls (økt sympatikustonus) og diastolisk BT (vasokonstriksjon) (6).

Nevrogen medierte synkoper er en samlebetegnelse som kjennetegnes ved raske endringer av pulsfrekvens og blodtrykk som følge av autonome reflekser (7). Nevrogen medierte synkoper kan videre klassifiseres som henholdsvis sinus caroticus-synkope og vasovagal synkope. Nevrogen medierte synkope er gjenstand for ytterligere klassifisering. I flere oversiktsartikler skiller det gjerne mellom kardioinhibitorisk og vasodepressiv synkope, der førstnevnte type kjennetegnes med frekvensfall før blodtrykksfall, mens sistnevnte kjennetegnes ved det motsatte. I nyere litteratur er man derimot forsiktig med dette skillet, da likhetene ofte kan være større enn forskjellene. Anamnestisk er det også et visst skille mellom sinus caroticus-synkope og vasovagale synkoper. Sinus caroticus-synkope opptrer typisk hos eldre individer og er ofte assosiert med hypertensjon. Debut av vasovagal synkope skjer ofte i yngre aldersgrupper uten at man påviser underliggende hjertesykdom.

Sinus caroticus-syndrom

Innsidens av sinus caroticus-synkope er lav, i et materiale så lavt som 35 per million per år (8). Sinus caroticus-synkope opptrer ofte plutselig uten egentlig prodromalfase. Utløsende årsaker kan være trang skjortehals, barbering, tunge løft og vridning av hodet. Symptomer på sinus caroticus-synkope varierer fra mild presynkope til plutselig tap av bevissthet med påfølgende mulige fysiske skader. Eldre pasienter kan ha positiv test ved carotismassasje, men dette innebærer nødvendigvis ikke at dette er direkte årsak til pasientens synkopetendens. Sinus caroticus-refleks spiller en sentral rolle i blodtrykksreguleringen. Økte trykk stimulerer mekaniske reseptorer som via afferente nervebaner sender signaler til hjernestammen. Efferente baner re-

sponderer med vagal stimuleringer av hjertet og perifert med inhibering av sympatisk aktivitet og dermed vasodilatasjon. En hypersensitiv reaksjon vil følgelig føre til abrupt frekvens- og blodtrykksfall.

Ved nydiagnostisert sinus caroticus-synkope er det viktig å prøve ut en enkel behandlingsstrategi først. Dette innebærer nøye informasjon til pasienten med henblikk på klassiske utløsende årsaker som nevnt ovenfor. Videre må pasienten informeres om betydningen av å unngå hypovolemi. Medikamentell behandling av sinus caroticus-synkope med f. eks. mineral-kortikoider (Florinef) er forsøkt, men effekten er ikke godt dokumentert. Ved veldokumentert klassisk sinus caroticus-synkope og betydelige symptomer er implantasjon av pacemaker hos mange kardiologer alminnelig akseptert. Det er likevel viktig å nevne at det finnes få placebo-kontrollerte studier av pacemakerbehandling for denne pasientkategorien. En italiensk studie fra 1992 randomiserte 60 pasienter med diagnosen symptomgivende alvorlig sinus caroticus-synkope til henholdsvis pacemaker (VVI+DDD: 32 + 14 pasienter) og ingen pacemaker (28 pasienter) (9). Pasienter ble fulgt opp over gjennomsnittlig 36 måneder. Residiv av synkope forekom i kun 9 % av pasienter med pacemaker, mens residiv av synkope i den ikke-behandlede gruppen var 57 %. En viktig detalj i denne studien var testing av sinus caroticus-refleks etter gjennomsnittlig 15 måneder hos 54 av pasientene. Denne delen av studien viste reproduserbar abnorm caroticus-refleks hos samtlige. Forfatterne konkluderer med at diagnostiserte sinus caroticus-synkope-pasienter ofte vil få residiv og at det således derfor er fornuftig å tilby pacemakerbehandling til disse.

En interessant studie fra Storbritannia studerte en mer standardisert gruppe pasienter med sinus caroticus-synkope av kardioinhibitorisk type (10). Målgruppen var selekterte pasienter fra akuttmottak som hadde innkommet grunnet fall uten naturlig forklaring. 88 pasienter fikk implantert tokammer-pacemaker, mens 87 pasienter inngikk som kontrollgruppe. Gjennomsnittsalder var 73 år. Primært endepunkt var antall akkumulerte fall i løpet av et år. Antall fall ble signifikant redusert med 67 % i behandlingsgruppen. Fall som resulterte i fysiske skader ble redusert med 70 % i behandlingsgruppen. Forfatterne poengterer den sterke assosiasjonen

mellom ikke-aksidentelle fall og kardioinhibitorisk sinus caroticus-synkope og anbefaler derfor å undersøke alle eldre pasienter med ikke-aksidentelle fall med tanke på dette fenomenet.

Valg av pacemakermodus i behandlingen av sinus caroticus-synkope har vært belyst av Morley og medarbeidere (11). 70 uselekterte pasienter med sinus caroticus-syndrom fikk implantert pacemaker i VVI-modus. Pasienter med persisterende symptomer var kjennetegnet med sinus caroticus-synkope av vasodepressiv type og fremviste en signifikant hypotensiv reaksjon på ren ventrikkelpacing (pacemakersyndrom). En gruppe bestående av 14 asymptomatiske pacede pasienter var kjennetegnet med en mindre uttalt vasodepressiv sinus caroticus-reaksjon og mindre grad av pacemakersyndrom. Sekvensiell atrioventrikulær pacing eliminerte den hypotensive effekten av VVI-pacing. Studiens forfattere konkluderte derfor med at sekvensiell AV-pacing (DDD) er å foretrekke hos pasienter med kardioinhibitorisk/ vasodepressiv type av sinus caroticus-synkope. I tillegg vil en del av denne gruppen pasienter statistisk kunne få AV-blokkeringer, og AAI-pacing må således også anses som en relativ kontraindikasjon hos pasienter med sinus caroticus-synkope. Andre pacemodi har vært lite studert. Siden denne pasientkategorien gjerne er eldre og dermed har en viss sannsynlighet for komorbiditet i form av syk sinus-syndrom og dårlig kronotropi, skulle det fra et teoretisk synspunkt være et rasjonale for sensordrevne pacemakere for denne gruppen.

Vasovagale synkoper

Vasovagale synkoper er den vanligste formen for nevrogen medierte synkoper. Denne formen for synkope består gjerne i en prodromalfase som ofte kjennetegnes med svimmelhet, kaldsvette, blekhet og kvalme. Varighet av bevisstløshet ved fulminant synkope er ofte i størrelsesorden et til to minutter. For mange av disse pasientene vil en prodromalfase gi varsel om hva som er forestående og på den måten selv kunne forhindre en reell synkope ved å kontrollert legge seg ned. Dessverre er det andre som kun opplever en kortvarig eller ingen prodromalfase og som dermed er mer utsatt for

traumatiske synkoper. For disse kan pacemaker være en av flere mulige behandlingsstrategier. Betegnelsen vasovagale synkoper stilles også ofte på bakgrunn av meget begrensede undersøkelser og ofte bare på bakgrunn av anamnesticke opplysninger. Imidlertid er det viktig her som ved all annen diagnostikk å være nøye med begrepene. Utredning bør inkludere ekkokardiografi, bl.a. for å utelukke klaffesykdom og annen strukturell hjertesyk-

dom. Videre må sinus caroticus-synkope og klassisk ortostatisk hypotensjon utelukkes. EKG og Holter/telemetri bør sannsynliggjøre at syk sinus-syndrom eller AV-blokkeringer ikke er årsak til symptomer. Som et ledd i utredning vil ofte tilt-test være et nyttig redskap for å stille denne diagnosen. Ved å studere forløpet av frekvens, EKG og BT gjennom en positiv tilt-test kan man klassifisere den aktuelle synkope som angitt i tabell 1. Ved vurdering av mulig pacemakerbehandling bør forhold mellom frekvens- og BT-fall studeres nøye. Et betydelig BT-fall før frekvensfall (vasodepressiv) vil redusere indikasjon for pacemaker, mens det motsatte fenomen (kardioinhibitorisk type) vil kunne være med på å legitimere indikasjon for pacemaker. Publiserte studier som omhandler bruk av tilt-test, viser at synkope ofte opptrer ved frekvens rundt 30 eller ved asystoli på mer enn 3 sekunder. Det er fra flere hold hevdet at pasienter med tilt-utløst bradykardi nødvendigvis ikke har bradykardi ved synkoper i dagliglivet. Det er derfor av vital betydning å ha sterke holdepunkter for bradykardi som klinisk utløsende faktor før pacemaker vurderes og ikke bare en positiv tilt-test. Det er her viktig å trekke fram muligheten for implanterbare "loop-recordere". Software og sensorteknologien i "loop-recordere" er i dag av høy kvalitet. Både "St. Jude Medical Confirm" og "Medtronic Reveal" gir gode muligheter til programmering og deteksjon av underliggende bradykardiepisoder. Ved *European Society of Cardiology's* kongress i Barcelona i år ble bruk av dette verktøyet diskutert livlig. Ut fra sesjoner som undertegnede var til stede ved, er mitt bestemte inntrykk at det er grunn til å anta at bruken av "loop-recordere" vil øke betydelig i årene som kommer.

AAI	Atriepacing som hemmes av spontan atrieaktivitet
VVI	Ventrikkelpacing som hemmes av spontan ventrikkelaktivitet
DDD	Pacer og senser både atriet og ventrikkel.

Tabell 1. Klassifisering av synkope ved tilt-testing. (Fra Hjerterforum suppl. 5 2004 s.78)

TYPE 1 Blandingstype	Blodtrykksfall kommer først, så frekvensreduksjon til lavere en 40, eller lavere for mindre enn 10 sek., evt. pauser <3 sekunder.
TYPE IIA Kardioinhibitorisk type uten asystoli	Hjertefrekvensfall til under 40 for mer en 10 sek. uten pause på mer enn 3 sek. Blodtrykksfall starter før frekvensfall.
TYPE IIB Kardioinhibitorisk type med asystoli	Asystoli på mer enn 3 sekunder. Blodtrykksfall starter samtidig eller før frekvensfall.
TYPE III Vasodepressiv synkope	Blodtrykksfall uten signifikant bradykardi, dvs. mindre enn 10 % i forhold til maks. blodtrykk før responsen.

Hos pasienter med distinkt vasovagal synkope må pacemakerimplantasjon i det minste vurderes hvis ingen annen behandling fører frem. Enkle råd som aktiv bruk av leggmuskulatur samt rikelig væske- og salttilskudd, er viktig. Medikamentell behandling av vasovagal synkope har vist begrensede resultater. Både α -agonister, serotonin reopptakshemmere, mineralkortikoider samt betablokkere har vært forsøkt. Ved norske sykehus er sannsynligvis betablokkere mest brukt. Fra et teoretisk synspunkt kan betablokkere ha en plass i behandling av vasovagale synkoper. Da eksperimentelle modeller tyder på at vasovagale reaksjoner delvis skyldes en hyperreaksjon av mekaniske baroreseptorer, burde betablokkere kunne dempe denne effekten og dermed forhindre alvorlige synkoper. Imidlertid er det flere studier som har studert effekten av betablokkere, og som til dels har vist meget sprikende resultater. Mahanonda og medarbeidere fulgte opp 42 pasienter med synkope og positiv tilt-test randomisert til atenolol eller placebo (12). I en oppfølgingsperiode over én måned rapporterte atenolol-gruppen mindre anfall av presynkope/synkoper (30 %) i forhold til kontrollgruppen (70 %, $P < 0,02$). På den annen side viste en studie av Madrid og medarbeidere (13) ingen forskjell i antall vasovagale synkoper hos 50 pasienter med og uten 50 mg Atenolol daglig. I dag foreligger det derfor ingen god dokumentert medikamentell behandling for vasovagale synkoper. Ved evt. foreskrivelse av betablokker til denne pasientkategorien bør det gis nøye informasjon om den betydelige usikkerheten av behandlingsformen.

Det teoretiske rasjonale for pacemaker som behandlingsform ved vasovagale synkoper synes fornuftig. Ved kardioinhibitoriske synkoper kan moderne pacemakere raskt sense frekvensfall og således sørge for opprettholdelse av minuttvolum ved en høyere frekvens og dermed kompensere for transient perifer vasodila-

tasjon. En av de tidlige og interessante publikasjoner som tar for seg denne problemstillingen, ble publisert i *British Heart Journal* i 1994

(14). Man inkluderte 37 pasienter med kardioinhibitorisk vasovagale synkoper påvist ved tilt-test. Pasientene hadde gjennomgått 6 episoder med synkoper i gjennomsnitt før inklusjon. Etter vanlig utredning foruten invasiv elektrofysiologisk undersøkelse hadde man etter standard retningslinjer ingen indikasjon for pacemaker. 35 pasienter fikk implantert tokammer-pacemaker (DDD). Over en oppfølgingsperiode på gjennomsnittelig 50 måneder ble det rapportert om subjektiv klinisk bedring hos 89 % av inkluderte pasienter. 62 % fikk intet residiv av synkoper, og 27 % ble helt symptomfri. Et interessant poeng var at pasienter som gjennomgikk asystoli på mer enn 4 sekunder ikke hadde større utbytte av pacemaker enn de andre i studien. Denne studien skulle indikere en klar rolle for pacemakerbehandling ved et utvalg av pasienter med vasovagal synkope.

De siste 15 årene har gitt oss meget nyttig viten om pacemakerbehandling ved vasovagale synkoper og har medført en betydelig holdningsendring hos viktige premissleverandører. Initialt var mange i fagmiljøet meget skeptiske. Dette skyldtes hovedsaklig overbevisningen om at fallende BT for sent lot seg sense av en konvensjonell pacemaker. Vår viten om pacemakerbehandling av vasovagal synkope har de siste 10-15 årene blitt vesentlig mer nyansert. En nøye utredning og diagnostikk av vasovagal synkope med vekt på differensiering av vasodepressiv og kardioinhibitorisk synkope kan bidra til å selekttere pasienter der pacemakerbehandling kan være aktuelt. Det er verdt å merke seg at denne pasientkategorien kan være betydelige plaget og med til dels signifikant redusert grad av livsutfoldelse og livskvalitet. Ofte har de også fått beskjed om at helsevesenet har lite å tilby dem.

Med utviklingen av avanserte software-algoritmer har pacemakerbehandling for denne gruppen pasienter også blitt mer aktuell. Tra-

disjonelt har aktuelle pasienter blitt tilbudt en konvensjonell pacemaker, gjerne med sekvensiell pacing programmert til DDD, der denne slo inn ved en predefinert laveste frekvens. Ved "lower rate limit" (LRL) satt til f.eks. 60, vil et fall i egenfrekvens under dette føre til konstant pacing på 60. Imidlertid ligger det implisitt i fenomenet vasovagal synkope at det medfølgende BT-fallet kan være av en slik grad at det midlertidig er behov for en kompensatorisk betydelig økt frekvens. Dette problemet ble først løst med såkalt hysteresealgoritmer. Som det fremkommer av figur 1, vil konvensjonell pacemakerbehandling (A) før til pacing hvis frekvens kommer ned i LRL. Klassisk hysterese-programmering fører til at pacemaker tillater senset aktivitet å falle til et predefinert nivå under LRL (B). Hvis dette nivået inntreffer, vil pacing umiddelbart opptre ved LRL. Denne algoritmen ble initialt laget for å hindre unødig pacing, og ikke primært til bruk i behandling av vasovagale synkoper. På bakgrunn av prinsippet og kunnskap om

hysterese-pacing samt vår viten om behovet for midlertidig kompensatorisk rask pacing ved vasovagale synkoper ble brady-respons-algoritmer introdusert. Disse algoritmene bærer i dag forskjellige navn og har visse nyanseforskjeller, men eksisterer hos de fleste store pacemakerprodusenter som f.eks. Medtronic og Boston Scientific. Prinsippet er

forsøkt vist i figur 1C. Pacemaker registrerer egenrytme over en viss tid (som kan settes av den enkelte programmerer). Hvis pacemaker registrerer et plutselig fall i frekvens, vil denne pace i et predefinert høyere nivå enn forut for fallet. Denne frekvensen settes av mange til ca. 20 over nivået før frekvensfallet opptrådte. Fall i rytme som registreres av pacemaker, kan defineres både som hvor stort dette fallet skal være (pulsfall/minutt) eller et antall slag under et predefinert bunnivå (ofte satt til 4 slag). Den enkelte programmerer kan selv bestemme om begge eller kun et av kriteriene må være til stede for at "sudden brady response" skal aktiveres. Egen

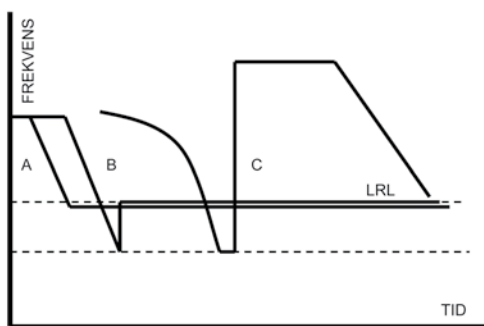
erfaring tilsier en viss fare for å gjøre kriteriene for liberale. Dermed kan man ende opp med pasienter som angir hyppige unødvendige episoder med palpitasjoner.

I 1999 ble North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS I) publisert (15). Formålet med denne studien var å undersøke om implantasjon av pacemaker med brady-respons-algoritme kunne redusere antallet synkoper hos pasienter med hyppige vasovagale synkoper. Inklusjonskriteriet var seks eller flere besvimelser før positiv tilt-test eller at det hadde vært registrert en episode med synkope etter en positiv tilt-test. Til sammen 54 pasienter ble randomisert til pacemaker med "brady-respons"-algoritme eller standard medikamentell terapi. Over oppfølgingsperioden på 15 måneder var det en signifikant reduksjon i nye synkopeanfall blant pacemakerpasientene sammenliknet med dem i kontrollgruppen (6/27 v. 19/27). Selv om VPS I var den første randomiserte studien som viste en signifikant bedring med pacing, kan det like-

vel stilles spørsmål om betydningen av denne. For det første var studien åpen uten blinding (kontrollgruppe uten pacemaker), og for det andre var pasientgruppen meget selektert. Alle hadde besvimt flere ganger og alle hadde en positiv tilt-test med bradykardirespons. Det bemerkes også at studien ikke inneholdt en konvensjonell DDD-arm, og man har derfor

i denne studien ikke noe holdepunkt for om det er den mer avanserte brady-response-algoritmen som er utslagsgivende. I en annen, men mindre studie ble 20 pasienter med vasovagale synkoper randomisert til pacemaker med henholdsvis hysterese-funksjon eller brady-respons-funksjon (16). Tre pasienter i hysteresegruppen erfarte nye synkoper etter implantasjon, ingen i den andre gruppen. Dette indikerer at valg av brady-indusert pacemakeralgoritme er av betydning hos denne pasientgruppen og at de moderne brady-response-algoritmene er å foretrekke.

I Vasovagal Syncope International Study (VAIS) ble 19 pasienter randomisert til to-



Figur 1. Forskjellige måter en pacemaker kan innstilles mht. å reagere på frekvensfall. Se teksten for detaljer.

kammer-pacemaker med hysteresefunksjon, og 23 pasienter ble fulgt opp på konvensjonell måte uten implantasjon (17). Pasienter hadde gjennomgått tre eller flere synkoper siste to år før inklusjon, og det hadde vært påvis vasovagal synkope av kardioinhibitorisk type ved tilt-test. Sammenliknet med VPS I-studien hadde pasientene et mindre antall hendelser før inklusjon. Pasienter ble fulgt opp over gjennomsnittelig 3,7 år, og man påviste også her en signifikant og markant lavere innsidens av synkoper i pacemakergruppen sammenliknet med kontrollgruppen (5 % vs 61 %, $P < 0,01$). I en større studie (Syncope Diagnosis and Treatment-SYDAT) ble 93 pasienter med vasovagal synkope randomisert til DDD-pacemaker med brady-respons-algoritme ($n=46$) eller medikamentell behandling med atenolol ($n=47$). I denne studien var det en stor og signifikant forskjell i residiv av synkope (pacemaker: 4 %, atenolol: 26 %). Samlet sett viser disse studiene en betydelig effekt av pacemakerimplantasjon hos selekterte pasienter med vasovagal synkope. Det er likevel et berettiget spørsmål hvor vidt disse åpne, dobbelt ublindede (både pasient og lege vet hvem som har fått pacemaker eller ikke!) studiene gir en god nok dokumentasjon og faglig tyngde til å kunne tilrå pacemakerimplantasjon til pasienter med residerende vasovagale synkoper.

For å kunne belyse nærmere den reelle effekten av pacemakerbehandling ved vasovagale synkoper ble North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS II) initiert (18). Denne studien var en prospektiv, dobbelt blind, randomisert studie som inkluderte 100 pasienter. Inklusjonskriteriene var minimum seks erfarne synkoper gjennom livet eller tre episoder de siste to årene før inklusjon. I tillegg skulle det være dokumentert positiv tilt-test hos alle pasienter. Samtlige pasienter fikk implantert tokammer-pacemaker og ble randomisert til DDD-pacing og brady-respons-algoritme eller kun sensing. Den kumulative risiko for synkope i oppfølgingsperiode var 31 % i gruppen med aktivt pacemakeralgoritme og 40 % i gruppen med kun sensing (>12 mnd). Denne relativt beskjedne forskjellen var ikke signifikant og viste således ingen signifikant utbytte av aktiv pacemakerterapi for å forebygge vasovagale synkoper!

I en annen mindre dobbelt-blind, randomisert prospektiv studie, Vasovagal Syncope and Pacing (SYNPACE) ble 29 pasienter med resi-

diverende synkoper randomisert til tokammer pacemaker med brady-respons eller tokammer pacemaker med kun sensealgoritmer (19). Heller ikke i denne studien ble det dokumentert signifikante forskjeller i de to pasientkategoriene.

Forskjellene som fremkommer mellom dobbelt blinde, randomiserte studier og de åpne, ikke blindete studiene er interessante. Den signifikante fordelene med aktiv pacemaker hos pasienter med vasovagal synkope som påvist ved flere åpne ublindete studier forsvinner i randomiserte prospektive dobbelt-blindede studier. Først og fremst gir dette oss en påminnelse om en sunn skepsis i fortolkningen av åpne studier med et begrenset antall pasienter. Videre må man gå nøye gjennom hver og enkelt publisering for å kunne påpeke evt. styrker og svakheter. Årsakene til forskjellene i de aktuelle studier nevnt her er sannsynlig multifaktoriell, men det kan være grunn til å tro at placeboeffekten i åpne studier her gjør seg gjeldende. Videre er pasienter med vasovagale episoder meget vanskelig å klassifisere. Dette kan også ha vært en faktor som har gitt betydelige utslag. Spesielt vil jeg trekke frem presisjonen i beskrivelsen av pasientgruppene med henblikk på om disse hadde primært en strikt kardioinhibitorisk synkope eller ikke. Det er åpenbart at en betydelig inklusjon av pasienter med et simultant fall i BT og puls eller der BT-fall kommer først vil redusere muligheten for å dokumentere en positiv effekt av pacemakerbehandling.

Oppsummering

Pasienter med synkope utgjør i dag en betydelig utfordring for det norske helsevesen, både hva angår det rent faglige og det store volum det representerer. Synkopepasienter har dessverre til en viss grad blitt stemoderlig fulgt opp, hvis man ikke har kunnet avdekke åpenbare årsaker som aortastenose, AV-blokkeringer, SA-blokk osv. Nevrogent medierte synkoper blir for ofte basert på eksklusjonsprinsippet, uten at utredning har kunnet gi eksplisitt grunnlag for denne diagnosen. Nevrogent medierte synkoper kan være svært plagsomt for den det gjelder og gi betydelig nedsatt livskvalitet. Behandlingstilbudet har og er meget begrenset og holdninger har i mange år vært preget av generelle råd vedrørende inntak av væske, salt og muskelmanøvre i underekstremiteter. Dokumentasjon for medikamentell behandling er også meget begrenset.

De siste 10 årene har gitt oss meget nyttig viten hva angår pacemakerbehandling for denne pasientgruppen. Selv om tilgjengelig data til dels er noe sprikende, er det etter hvert grunn til å tro at i det minste pasienter med hovedsakelig kardioinhibitorisk synkope eller sinus caroticus-synkope kan ha nytte av denne behandlingsformen. I siste reviderte og oppdaterte ESC-retningslinjer for "Diagnosis and Management of Syncope" (20) har dette og andre problemstillinger vedrørende synkope blitt behandlet. Hyggelig er det også at *Task Force* har vært representert med norsk deltagelse (Knut Gjesdal). Følgende anbefalinger er verdt å merke seg vedrørende behandling av synkoper:

- Pacemaker bør vurderes hos pasienter med hyppige synkoper, alder >40 år og dokumentert spontane kardioinhibitoriske episoder ved monitorering (klasse IIa, nivå B)
- Pacemaker bør bli vurdert hos pasienter med sinus caroticus-synkope av hovedsakelig kardioinhibitorisk type (klasse IIa, nivå B)

Til informasjon kan det nevnes at amerikanske forsikringsselskaper ofte aksepterer behandlingsprinsipper i generelle "Guidelines" både for klasse I og klasse IIa. Dette har derfor en stor betydning for mulig behandling innenfor et privatisert helsevesen. For norske forhold vil klasse IIa-anbefaling kunne gi faglig støtte og ryggdekning for å kunne tilby pacemakerbehandling for pasienter med hyppige alvorlige synkope-episoder der andre tiltak har vært forsøkt først.

Fremtidige visjoner

Den teknologiske revolusjon har betydd svært mye innenfor moderne kardiologi. Denne utviklingen vil også være med å prege behandlingsmulighetene for vasovagale synkopespasienter i årene fremover. Det er allerede utviklet pacemakerledninger som kan måle "online" små impedans-variasjoner, som igjen er korrelert til kontraktilitet i hjertet. Disse endringene er allerede i små studier vist å kunne predikere oppstart av synkope. Et videre raffinement av dette prinsippet vil kanskje være med på å ytterligere bedre aktuelle sense-/pace-algoritmer. Videre er det på tegnebordet, og også vist eksperimentelt, prinsipper for implanterbare systemer som leverer adrenalin ved abrupt fall i blodtrykk, som prinsipielt skulle være formålstjenelig for pasienter med vasovagal synkope av vasode-

pressiv karakter. Hvilke systemer som om 10 år vil være rådende på markedet, er vanskelig å bedømme, men muligheten for behandling av nevrogen medierte synkoper vil i det minste sikkert bli vesentlig bedre til glede for pasienter og rådvilte kardiologer!

Referanser

- 1 http://en.wikipedia.org/wiki/john_hopps. 2009.
- 2 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, III, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, The MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart failure events. *N Engl J Med* 2009 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 3 Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1741-51.
- 4 Chen LY, Benditt DG, Shen WK. Management of syncope in adults: an update. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1280-93.
- 5 Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, Vissing SF, Lange RA, Johnson N, et al. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress. *Circ Res* 1993;73:367-78.
- 6 Grubb BP, Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: an overview of classification, clinical evaluation, and management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:798-810.
- 7 Benditt DG, Remole S, Milstein S, Bailin S. Syncope: causes, clinical evaluation, and current therapy. *Annu Rev Med* 1992;43:283-300.
- 8 Morley CA, Sutton R. Carotid sinus syncope. *Int J Cardiol* 1984;6:287-93.
- 9 Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1992;12:1039-43.
- 10 Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1491-6.
- 11 Morley CA, Perrins EJ, Grant P, Chan SL, McBrien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. *Br Heart J* 1982;47:411-8.
- 12 Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate C, Wansanit K, Kulchot B, Nademanee K, Chaithiraphan S. Randomized double-blind, pla-

- cebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995;130:1250-3.
- 13 Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-9.
 - 14 Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274-81.
 - 15 Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
 - 16 Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104:52-7.
 - 17 Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-9.
 - 18 Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M, VPS II, I. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
 - 19 Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M, Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
 - 20 Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009 Aug 27. [Epub ahead of print]
-