- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

RASSEGNA

Origine ed evoluzione della sincope vasovagale

Paolo Alboni[1], Marco Alboni[2], Giorgio Bertorelle[3]

[1]Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento (FE), [2]Dipartimento di Zoologia e Antropologia, Università degli Studi, Sassari, [3]Dipartimento di Biologia ed Evoluzione, Università degli Studi, Ferrara

Key words:
Animal model; Evolution; Syncope; Tilt test; Vasovagal syncope.

Vasovagal syncope (VVS) is characterized by sudden hypotension and bradycardia, due to inhibition of the sympathetic system and activation of the vagal system, respectively. Major lines of evidence suggest that classical (emotional and orthostatic) VVS is not a disease, but a characteristic of the individual. It is, therefore, interesting to investigate the factors that can explain its origin and evolution and, to this purpose, we investigated the available literature data on the vasovagal reflex in animals, including humans.

We found two processes in vertebrates, which appear relevant to the investigation of VVS evolution: fear and threat bradycardia in animals and vasovagal reflex during hemorrhagic shock, both in animals and humans. The trigger of the latter is thoracic hypovolemia, the same of the vasovagal reflex occurring in humans during orthostatic stress (prolonged standing, tilt testing). During thoracic hypovolemia, the vasovagal reflex in humans seems to share physiological mechanisms similar to those observed in other mammals, that is an activation of the vagal system and an inhibition of the sympathetic system, preceded by an activation of the same system. Even emotional VVS in humans seems to share physiological mechanisms similar to those observed in other vertebrates during fear/threat bradycardia. Therefore, the vasovagal reflex appears to be predisposed in humans and other vertebrates with the same mechanisms and this may indicate a common evolutionary root. If the vasovagal reflex persisted for millions of years along the vertebrates evolutionary history, we can reasonably assume that it has (or it maybe had in the past) a function. Also, since this reflex is sporadically displayed, a role as a "defense mechanism" appears likely. The most likely hypothesis is a defense mechanism of the heart during stressful and possible dangerous heart conditions. The slowing of heart rate induced by the vasovagal reflex may constitute a beneficial break of cardiac pump (thereby reducing myocardial oxygen consumption) and permit better diastolic filling and coronary perfusion.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (1): 20-27)

© 2010 AIM Publishing Srl

Parzialmente riprodotto da "The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation?" (Clin Auton Res 2008; 18: 170-8), con il permesso di Springer-Verlag.

Ricevuto il 22 maggio 2009; nuova stesura il 21 luglio 2009; accettato il 22 luglio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)
E-mail p.alboni@ausl.fe.it

La sincope vasovagale (SVV) è secondaria ad un riflesso responsabile di ipotensione e bradicardia, con riduzione critica dell'apporto di ossigeno al cervello e conseguente perdita transitoria della coscienza. Tale sincope può essere classica o non classica[1]. La SVV classica viene diagnosticata quando è presente, oltre ai tipici sintomi prodromici (pallore, sudorazione, nausea, disturbi addominali), un *trigger* emozionale (spavento, forte emozione, dolore o sensazioni sgradevoli di varia natura) od ortostatico (prolungato ortostatismo)[1]. In soggetti con SVV emozionale la perdita di coscienza può essere indotta in oltre l'80% dei casi anche durante stress ortostatico (tilt test)[2]. La SVV non classica include episodi senza un *trigger* identificabile[1]. La SVV è benigna e molto frequente; inizia generalmente in giovane età[3] ed il suo decorso è estremamente variabile; alcuni soggetti accusano soltanto uno o pochi episodi nell'arco della vita mentre altri hanno frequenti episodi. Il meccanismo responsabile della SVV non è stato del tutto chiarito. Sappiamo pochissimo sulle vie afferenti e sul *central processing* mentre sono state individuate le vie efferenti: l'ipotensione arteriosa e la bradicardia sono in rapporto, rispettivamente, ad un'inibizione transitoria del sistema simpatico e ad un'attivazione di quello vagale. L'inibizione del sistema simpatico è stata documentata con la registrazione microneurografica[4-6] e con la diminuzione dei livelli plasmatici di noradrenalina durante tilt test, immediatamente prima della perdita di coscienza[7-9]. L'inibizione del sistema simpatico è preceduta da un'attivazione dello stesso sistema, come dimostrato da un marcato aumento dei livelli plasmatici di adrenalina e noradrenalina nei minuti che precedono la sincope, sia spontanea[10,11] che tilt-indotta[7-9]. Le variazioni del tono simpatico durante sincope tilt-indotta sono state indagate anche mediante analisi spettrale della variabilità dell'intervallo RR, tuttavia i risultati ottenuti sono estremamente discordanti, prevalentemente per limiti metodologici[12,13]. Nell'uomo l'ipotensione arteriosa e la bradicardia possono indurre una perdita di coscienza transitoria attraverso un'ipoperfusione cerebrale globale.

La sincope vasovagale classica è una malattia o una caratteristica dell'individuo?

La SVV è stata variamente interpretata ed a volte considerata una malattia. Tale interpre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La sincope vasovagale (SVV) classica è caratterizzata da una perdita transitoria della coscienza innescata da un *trigger* emozionale od ortostatico. È in rapporto ad un riflesso responsabile di ipotensione e bradicardia, con conseguente riduzione critica dell'apporto di ossigeno al cervello. La SVV è molto frequente nella popolazione generale ed è benigna. Svariate evidenze scientifiche suggeriscono che la SVV classica non rappresenta un'affezione patologica, ma una caratteristica dell'individuo. L'analisi di due processi quali la bradicardia da paura/spavento, osservata in tutti i vertebrati (dai pesci ai mammiferi) ed il riflesso vasovagale in corso di shock emorragico, osservato nei mammiferi, suggerisce che il riflesso vasovagale è predisposto in tutti i vertebrati e si manifesta con gli stessi meccanismi nell'uomo e negli altri animali: una inibizione del tono simpatico ed un aumento di quello vagale, entrambi preceduti da un aumento del tono simpatico. Tali similarità suggeriscono che il riflesso vasovagale ha un'origine evolutiva comune nei vertebrati.

Questioni aperte. Un'origine evolutiva comune suggerisce che il riflesso vasovagale rappresenta una risposta riflessa geneticamente determinata. Il substrato genetico di tale riflesso è stato fino ad ora poco indagato e al momento non ancora identificato. Merita un'indagine genetica anche un'ipersensibilità al riflesso vasovagale, espressa da un'alta frequenza di SVV in alcuni individui o da un'eccessiva risposta all'aumento del tono vagale (pause asistoliche).

Le ipotesi. La SVV è considerata comunemente una caratteristica dell'uomo in quanto negli animali una perdita di coscienza non si osserva (o solo eccezionalmente) durante stress emozionale od ortostatico. La spiegazione può risiedere in alcune caratteristiche evolutive dell'uomo, e cioè l'assunzione di una posizione eretta e lo sviluppo di un grosso cervello. Tali caratteristiche fanno sì che un'ipoperfusione cerebrale di entità tale da indurre una perdita di coscienza si realizzi molto più facilmente nell'uomo rispetto agli altri animali. Quest'ultima rappresenta uno svantaggio per le implicazioni psicologiche ed i possibili traumi. Se il riflesso vasovagale è persistito milioni di anni attraverso il lungo processo evolutivo dei vertebrati significa che svolge una funzione utile, altrimenti sarebbe stato eliminato dalla selezione naturale. Poiché tale riflesso interviene solo sporadicamente, rappresenta molto verosimilmente un meccanismo di difesa. L'ipotesi più probabile è una risposta vantaggiosa per il cuore; infatti l'inibizione del sistema simpatico in associazione all'aumento del tono vagale può rappresentare un utile *break* della pompa cardiaca, riducendo il consumo di ossigeno in un momento in cui quest'ultimo è molto elevato.

tazione è molto verosimilmente corretta per la SVV che insorge in soggetti di età avanzata, nei quali tale sincope si manifesta generalmente nella forma non classica (assenza di *trigger* e di sintomi prodromici) ed è spesso associata a disfunzioni autonomiche, in particolare un'ipersensibilità dei seni carotidei[14-16]. La SVV che insorge in età avanzata appare pertanto espressione di un processo degenerativo che coinvolge il sistema nervoso autonomo, non ancora ben inquadrata da un punto di vista nosologico[17,18]. Riteniamo invece che la SVV classica non sia una malattia ma una caratteristica dell'individuo[18]. A sostegno di questa interpretazione vi sono alcune evidenze scientifiche: a) la prevalenza della SVV spontanea è molto alta; è stato infatti riportato che circa il 40% di soggetti giovani (età media 21 anni) avevano accusato almeno un episodio di SVV[19]; b) il circuito riflesso responsabile della SVV è molto probabilmente predisposto in tutti (o quasi tutti) gli individui. Infatti, utilizzando uno stimolo ortostatico potente quale un tilt test a 80° in associazione ad una bassa dose di isoproterenolo, circa la metà dei soggetti senza storia di sincopi spontanee accusano una SVV[20,21]; c) circa il 20% degli astronauti, soggetti selezionati su una buona tolleranza allo stress ortostatico e che non possono essere considerati "persone malate", accusano sincope o presincope quando scendono dall'astronave, anche dopo un volo di breve durata[22]; d) i soggetti con SVV hanno una normale regolazione della pressione arteriosa (PA) al di fuori degli episodi sincopali. L'insieme di questi dati suggerisce che oltre il 40% degli individui di età >21 anni accusano SVV spontanee ed un'alta percentuale dei rimanenti accusano sincope qualora sottoposti a stress ortostatico. Considerando che lo stress ortostatico non è il solo *trigger* in grado di indurre una SVV, appare ragionevole concludere che il riflesso vasovagale, o per lo meno il suo arco efferente, sia predisposto nella quali totalità degli individui.

Se la SVV classica (emozionale ed ortostatica) non è una malattia ma una caratteristica dell'individuo appare interessante cercare di capire la sua origine e la sua evoluzione. Abbiamo esaminato tutta la letteratura disponibile sul riflesso vasovagale nell'uomo e negli animali al fine di valutare se emergevano elementi utili alla comprensione della SVV[23]. A tal scopo abbiamo condotto un'estensiva ricerca bibliografica utilizzando Medline e Current Contents.

Reazione vasovagale negli animali

Dall'analisi della letteratura abbiamo individuato nei vertebrati due processi che appaiono di utilità ai fini del presente studio: la bradicardia da paura/spavento, comunemente definita *alarm bradycardia* quando si associa alla *tonic immobility* e il riflesso vasovagale in corso di shock emorragico, osservato sia nell'uomo che negli animali. Prima di analizzare questi due processi abbiamo fatto un breve riferimento alla *attentional response*, che è stata a volte messa in rapporto, sia nell'uomo che negli animali, alla reazione vasovagale.

Attentional response

Uno stimolo intenso o fastidioso di natura uditiva o visiva induce nell'uomo un aumento della frequenza cardiaca (FC). Al contrario, uno stimolo uditivo di bassa intensità od uno stimolo visivo spiacevole o che comunque cattura l'attenzione dell'individuo può indurre un lieve rallentamento della FC, mediamente di 2-3 b/min[24-27]. Tale comportamento viene definito *attentional* o *alerting response*. Una risposta simile è stata osservata anche negli animali durante stimoli acustici di bassa intensità[28,29]. Il rapporto fra la *attentional response* e la reazione vasovagale non è stato chiaramente definito, ma contributi recenti sembrano suggerire che sono coinvolti differenti meccanismi. Infatti in uno studio condotto sul coniglio[30] è emerso che la *attentional response* è in rapporto ad un riflesso vagale e non vasovagale. In un altro studio la *attentional response*, indagata nell'uomo durante stimoli di natura visiva, presentava caratteristiche simili nei soggetti con o senza storia di SVV[31].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

Bradicardia da paura/spavento

Quando un animale viene aggredito da un predatore la risposta più frequente è *fight-or-flight*, combattere o fuggire, caratterizzata da un elevato tono simpatico, espresso da tachicardia, dilatazione dei vasi dei muscoli, aumentata forza fisica, ecc. Tuttavia la preda fugge se avverte il predatore quando è ancora ad una certa distanza; se invece viene colta di sorpresa o non vi è lo spazio fisico per una fuga, essa può reagire con l'immobilità, definita comunemente *tonic immobility*, che rappresenta una risposta di tipo riflesso. Durante tale risposta l'animale simula la morte, assumendo il profilo più piccolo possibile del corpo e riducendo marcatamente la frequenza degli atti respiratori. L'animale è cosciente, come evidenziato da registrazioni elettroencefalografiche[32]. Due aspetti della *tonic immobility* appaiono interessanti ai fini del presente studio: la *alarm bradycardia* che si può osservare durante tale comportamento ed un vantaggio selettivo.

La prevalenza della *alarm bradycardia* in corso di *tonic immobility* non è nota; rappresenta comunque una risposta incostante in quanto durante l'immobilità può essere osservata anche un'accelerazione del ritmo cardiaco[33-36]. La riproducibilità della *alarm bradycardia* durante *tonic immobility* non è stata indagata nelle varie specie animali; svariati contributi suggeriscono, tuttavia, che episodi di bradicardia durante la reazione di immobilità, documentati con sistema telemetrico, sono frequenti nei mammiferi e negli altri vertebrati.

In alcuni giovani cervi l'improvvisa comparsa di una persona estranea o di un cane induceva la *tonic immobility*, unitamente ad una diminuzione della FC fino al 68%; la durata della bradicardia variava fra 5 s e 2 min[37]. In un altro studio condotto sempre su cervi, l'improvvisa comparsa di una persona estranea induceva la reazione di immobilità, associata ad una riduzione della FC fino all'85%, con pause sinusali >3 s; gli episodi bradicardici si esaurivano generalmente entro 1 min[36]. La risposta bradicardica era più frequente negli individui giovani rispetto a quelli adulti[36,37]. In altri mammiferi (scoiattolo, criceto) la comparsa improvvisa di un predatore, generalmente un serpente, induceva la *tonic immobility*, unitamente ad un rallentamento della FC a volte associato a pause sinusali e/o blocchi atrioventricolari di secondo o terzo grado[34]. L'immobilità più marcata si osserva nell'opossum; all'avvicinarsi di un cane l'animale reagisce con una posizione prona ed una rigidità del corpo e la frequenza respiratoria diminuisce di ~30%. In alcuni individui l'immobilità si associa ad una diminuzione della FC (~50%) e ad altri sintomi da attivazione vagale quali salivazione intensa, perdita di urine e feci ed erezione del pene[38]. Se l'opossum veniva pre-trattato con atropina, all'avvicinarsi di un cane l'animale rispondeva con l'immobilità ma la risposta bradicardica non era presente e ciò suggerisce che la *tonic immobility* e la *alarm bradycardia* sottendono differenti meccanismi riflessi[38].

L'*alarm bradycardia* durante immobilità in risposta a paura/spavento è stata documentata non soltanto nei mammiferi ma in tutte le classi di vertebrati. In alcuni uccelli (pernice nordica) l'improvvisa comparsa di una persona induceva l'immobilità associata ad una diminuzione della FC da 120-140 a 30-40 b/min[35]. La FC durante immobilità in risposta a paura/spavento è stata indagata in un rettile, il caimano[39]. La FC dell'animale diminuiva da ~20 a ~15 b/min dopo immersione in acqua *(diving reflex)*; l'improvvisa comparsa di un uomo induceva poi la *tonic immobility*, associata in alcuni individui ad una riduzione della FC fino a 5 b/min. Un anfibio, la salamandra, quando spaventata da ombre in movimento, rispondeva con l'immobilità associata a bradicardia sinusale e/o blocchi atrioventricolari di secondo grado[33]. Alcuni pesci (merluzzo, salmone, platessa), quando spaventati dal lancio di oggetti, interrompevano il nuoto e l'ECG mostrava pause sinusali della durata di alcuni secondi[40].

La *tonic immobility* non è comunemente osservata nei primati e nei carnivori; a tal proposito Klemm[32] ha ipotizzato che l'espansione della corteccia cerebrale abbia inibito questa risposta riflessa. È stato condotto uno studio in un carnivoro, il gatto, nel quale è stata misurata, oltre alla FC, anche la pressione intrarteriosa durante una situazione emozionale quale il momento che precede l'attacco da parte di un altro gatto[41]. L'animale era immobile ma non simulava la morte come nella *tonic immobility* ed era cosciente. È stato osservato in alcuni individui un marcato rallentamento della FC associato ad un'improvvisa diminuzione della PA, quale espressione di una inibizione transitoria del sistema simpatico e di un'attivazione di quello vagale. Tale comportamento appare una chiara manifestazione di un riflesso vasovagale nell'animale innescato da un *trigger* emozionale.

Già Charles Darwin[42] aveva ipotizzato che la *tonic immobility* sia evoluta come un comportamento antipredatorio alternativo a quello *fight-or-flight* al fine di aumentare le probabilità di sopravvivenza. Infatti, quando il predatore considera la preda come morta è più propenso a perdere l'attenzione su di essa e quest'ultima, sfruttando il momento di distrazione, avrebbe maggiori probabilità di fuga. Inoltre alcuni animali non sono interessati al consumo se considerano la preda già morta. Successivi studi sperimentali hanno confermato che la *tonic immobility* aumenta realmente le probabilità di sopravvivenza[43-45].

Riflesso vasovagale durante shock emorragico

Un riflesso vasovagale in corso di shock emorragico è stato osservato non solo nell'uomo ma in altri mammiferi quali il ratto, il coniglio, il gatto, il cane e la scimmia[46-54]. Un'emorragia importante è responsabile di ipovolemia toracica e la risposta emodinamica si esplica in due fasi. Durante la prima fase la PA è mantenuta a valori accettabili, nonostante la diminuzione della portata cardiaca, per un'attivazione del sistema simpatico mediata dai barocettori, come evidenziato nel cane e nel coniglio con tecnica microneurografica e da un aumento dei livelli plasmatici di noradrenalina, responsabile della vasocostrizione e dell'accelerazione della FC[49,51,53]. Durante la seconda fase un riflesso vasovagale, caratterizzato da un'improvvisa diminuzione della PA associata ad un rallentamento della FC, è stato osservato in tutte le specie di mammiferi indagati quando il volume ematico è ridotto di ~30%[55]. È stato dimostrato con tecnica microneurografica che durante shock emorragico nel gatto e nel coniglio l'improvvisa diminuzione della PA è in rapporto ad un'inibizione transitoria del sistema simpatico[51,52,54,55]. Lo stesso tipo di risposta (ipotensione e bradicardia) osservata durante shock emorragico è stata riportata anche in studi sperimentali condotti nel coniglio e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

nel ratto, nei quali si induceva un'ipovolemia toracica mediante riduzione del ritorno venoso per progressiva occlusione della vena cava inferiore[5,56]. Dopo una prima fase caratterizzata da vasocostrizione e tachicardia, si osservava un riflesso vasovagale caratterizzato anche in questa situazione, da un'inibizione del sistema simpatico preceduta da un'attivazione dello stesso sistema[56].

In alcuni studi è stata indagata la risposta cardiovascolare in corso di emorragia in altri vertebrati. Una vasocostrizione durante perdita progressiva di sangue è stata osservata nel serpente, nell'iguana e negli uccelli[57-60]. Tale comportamento evidenzia che la funzione baroriflessa è attiva non soltanto nei mammiferi ma anche negli altri vertebrati. Un riflesso vasovagale non è stato riportato, ma non specificamente indagato.

Discussione

Precedenti interpretazioni

Sono state postulate recentemente due teorie per spiegare l'origine della SVV. La prima *(clotting theory)* suggerisce che il riflesso vasovagale rappresenta un meccanismo di difesa in presenza di una grave emorragia[61,62]. Questa teoria si basa sull'osservazione che l'ipertensione arteriosa peggiora l'emorragia e che la normalizzazione della PA mediante infusione di liquidi può essere dannosa, contrastando la formazione del coagulo[63]. Secondo questa teoria il riflesso vasovagale, riducendo la PA, consentirebbe la formazione del coagulo con effetti benefici sulla perdita di sangue. A tal proposito Casonato et al.[64] hanno riportato un aumento del fattore di von Willebrand e del fattore VIII, che facilitano la formazione del coagulo, in due soggetti con SVV spontanea. Queste osservazioni appaiono interessanti, ma poiché il riflesso vasovagale si osserva, sia nell'uomo che negli animali, anche in risposta a *trigger* emozionali si deve presumere una situazione altamente improbabile e cioè che due diverse forze selettive abbiano condizionato l'evoluzione dello stesso meccanismo fisiologico in modo indipendente. Riteniamo inoltre la teoria antiemorragica poco sostenibile in quanto un aumento della sopravvivenza in rapporto al riflesso vasovagale durante shock emorragico non è mai stato segnalato né nell'uomo né negli animali. Per di più tale riflesso si osserva nei mammiferi dopo una perdita di volume ematico di ~30%, quando le probabilità di sopravvivenza sono molto basse in assenza di un intervento terapeutico.

Nell'altra teoria *(conflict theory)* viene asserito che il riflesso vasovagale si è evoluto nell'uomo durante il paleolitico in occasione di battaglie fra vari gruppi[65]. Durante il lancio di pietre scheggiate i soggetti più deboli che non partecipavano alla battaglia, in particolare gli adolescenti e le donne, avrebbero avuto un vantaggio in termini di sopravvivenza con la perdita di coscienza e la conseguente caduta a terra, in una situazione cioè di maggior riparo dai pericolosi oggetti contundenti. A sostegno di questa teoria gli autori[65] riportano che la SVV è realmente più frequente nei giovani e nelle donne e che una perdita di coscienza durante situazioni emozionali non è comunemente osservata negli animali. Tale teoria non spiega tuttavia il riflesso vasovagale durante stress ortostatico (ipovolemia toracica) e valgono pertanto le stesse considerazioni fatte per la precedente teoria. Inoltre la *conflict theory* implica che qualsiasi similarità fra la SVV nell'uomo e le reazioni vasovagali negli animali siano il risultato di un'evoluzione convergente. Come nella maggior parte dei casi di evoluzione convergente in specie filogeneticamente distanti, tale similarità sarebbe piuttosto superficiale e probabilmente basata su differenti meccanismi fisiologici. Nelle successive sezioni dell'articolo dimostreremo che ciò non appare sostenibile.

Oltre a queste due teorie, alcuni autori[66,67] hanno ipotizzato, nell'ambito di rassegne sulla SVV, senza alcuna indagine o approfondimento, che la SVV emozionale dell'uomo sia assimilabile alla *alarm bradycardia* degli animali in situazioni di paura/spavento. Altri autori[66-68] hanno ipotizzato che la SVV rappresenti un meccanismo di protezione per il cuore in situazioni di stress, comportando una riduzione del consumo di ossigeno. Queste due ipotesi sono discusse nel contesto delle nostre analisi nelle sezioni successive.

Similarità fra la sincope vasovagale nell'uomo ed il riflesso vasovagale negli animali

Il risultato più importante della nostra analisi è che la SVV nell'uomo sembra sottendere agli stessi meccanismi fisiologici osservati durante la reazione vasovagale negli altri vertebrati.

Sincope vasovagale ortostatica nell'uomo versus riflesso vasovagale durante shock emorragico negli animali

Pur se l'arco afferente del riflesso vasovagale è poco conosciuto, vi è evidenza che in queste due situazioni il *trigger* è lo stesso e cioè l'ipovolemia toracica, responsabile del riflesso vasovagale durante prolungato ortostatismo o tilt test nell'uomo e durante shock emorragico, sia nell'uomo che negli animali. In presenza di ipovolemia toracica da qualsiasi causa le vie efferenti del circuito riflesso appaiono le stesse: una inibizione transitoria del sistema simpatico documentata da un'improvvisa diminuzione della PA e da registrazioni microneurografiche[51,52,54,55] ed un aumento del tono vagale documentato da un rallentamento della FC. L'inibizione del sistema simpatico è preceduta da un'aumentata attività dello stesso sistema. Il riflesso vasovagale durante shock emorragico è stato osservato, oltre che nell'uomo, nel ratto, nel coniglio, nel gatto, nel cane e nella scimmia, con gli stessi meccanismi fisiologici[46-54,69] e ciò significa che il riflesso vasovagale ortostatico è predisposto nei primati e negli altri mammiferi.

Sincope vasovagale emozionale nell'uomo versus bradicardia da paura/spavento negli animali

La risposta più tipica ad uno stimolo emozionale è un'accelerazione della FC. Tuttavia una risposta bradicardica può essere osservata nell'uomo durante la SVV emozionale e negli animali in situazioni di paura/spavento, sia nel contesto della *tonic immobility* che in assenza di tale comportamento. Riteniamo vi sia una similarità fra i meccanismi fisiologici responsabili della risposta bradicardica nell'uomo e negli animali per i seguenti motivi: 1) lo stesso *trigger* (emozione) induce lo stesso tipo di risposta (bradicardia);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

2) sia la SVV emozionale che la bradicardia da paura/spavento negli animali sono più frequenti negli individui giovani rispetto a quelli adulti[3,36,37]; 3) sia la SVV emozionale che la bradicardia da paura/spavento negli animali sono precedute da un'accelerazione della FC, quale espressione di un'aumentata attività simpatica[34-36,38,39,41].

Sfortunatamente la PA non è stata misurata durante *alarm bradycardia*, verosimilmente per difficoltà tecniche, e ciò rappresenta un grosso limite nell'analisi e nell'interpretazione della reazione vasovagale. Tuttavia nell'unico studio condotto nell'animale (gatto) nel qual è stata misurata, oltre alla FC, anche la PA durante una situazione di paura/spavento, il rallentamento della FC si associava ad un'improvvisa diminuzione della PA[41], quale dimostrazione che il riflesso vasovagale emozionale è presente non solo nell'uomo, ma anche nell'animale. Le similarità dei *trigger* e delle risposte efferenti nei vari tipi di reazione vasovagale sono riportate nella Tabella 1. Queste similarità suggeriscono che il riflesso vasovagale ha un'origine evolutiva comune nei vertebrati. Pertanto la SVV classica non è evoluta recentemente nell'uomo, come sostenuto nella teoria sopra riportata[65], ma rappresenta una risposta fisiologica che ha avuto origine in un passato molto lontano in un gruppo (o gruppi) ancestrale di vertebrati.

Vi è tuttavia una differenza fra l'uomo e gli animali che richiede una spiegazione: se il riflesso vasovagale è predisposto in tutti i vertebrati, dai pesci ai mammiferi, come mai nell'uomo tale riflesso può comportare la perdita di coscienza mentre questa appare assente (o estremamente rara) negli altri vertebrati?

Alcune spiegazioni appaiono possibili sulla base di certe caratteristiche anatomo-fisiologiche dell'uomo: 1) la posizione eretta comporta un maggior stress ortostatico e cioè un maggior ristagno venoso nella parte inferiore del corpo rispetto alla posizione quadrupede o sdraiata degli animali[70]; di conseguenza nell'uomo si può realizzare più facilmente un'ipovolemia toracica di entità tale da innescare il riflesso vasovagale; 2) la richiesta metabolica del cervello è più alta nell'uomo rispetto alle altre specie; per esempio, nell'uomo ~20% della portata cardiaca è destinata al cervello mentre nelle grosse scimmie antropomorfe (gorilla, scimpanzè) tale percentuale è soltanto del 4-7%[71]; di conseguenza un'ipoperfusione cerebrale di entità tale da indurre una perdita transitoria della coscienza si realizza più facilmente nell'uomo rispetto agli altri animali; 3) gli arti inferiori dell'uomo sono più grossi rispetto a quelli degli altri primati e dotati di una pompa muscolare meno efficiente[71]; ciò comporta un maggior ristagno di sangue negli arti inferiori e di conseguenza una più facile comparsa di un'ipovolemia toracica critica.

In altre parole, il riflesso vasovagale ortostatico appare predisposto nei primati e negli altri mammiferi ma, per i motivi sopra riferiti, è attivato meno spesso e quando attivato non è in grado di indurre un'ipoperfusione cerebrale di entità tale da causare una perdita di coscienza.

Nell'uomo, che ha assunto una posizione eretta e sviluppato un grosso cervello, il riflesso vasovagale può essere più facilmente attivato e, quando attivato, può indurre più facilmente una marcata ipoperfusione cerebrale con conseguente perdita della coscienza. A tal proposito, la SVV emozionale appare molto rara nell'uomo qualora sia in posizione supina, sebbene questo aspetto non sia stato specificamente indagato; è altamente probabile che in tale posizione i cambiamenti cardiovascolari indotti dal riflesso vasovagale non siano in grado di indurre una marcata ipoperfusione cerebrale.

Il riflesso vasovagale come "meccanismo di difesa"

Se il riflesso vasovagale è persistito milioni di anni attraverso il lungo percorso evolutivo dei vertebrati si può ragionevolmente sostenere che rappresenta (o ha rappresentato in passato) una funzione selezionata positivamente e pertanto utile. Inoltre, poiché tale riflesso compare sporadicamente, è altamente probabile che rappresenti un "meccanismo di difesa".

Il problema aperto è: quale vantaggio comporta il riflesso vasovagale? In altre parole, quale ipotesi meglio spiega la sua evoluzione? La reazione vasovagale è evoluta come una risposta vantaggiosa per la preda nelle situazioni in cui non era possibile la fuga o per il cuore, in situazioni in cui tale organo lavora in condizioni estremamente sfavorevoli?

Considerando la prima ipotesi, la SVV emozionale dell'uomo potrebbe rappresentare un residuo evolutivo di una risposta riflessa geneticamente determinata negli animali, legata alla condizione di preda. La *alarm bradycardia* non rappresenta una risposta costante durante la *tonic immobility*[34,35,38,72]; tuttavia, quando si manifesta potrebbe contribuire a simulare meglio la morte di fronte al predatore, riducendo i movimenti ed i rumori che accompagnano il battito cardiaco[37]; ciò potrebbe aumentare le probabilità di sopravvivenza. Considerando la seconda ipotesi, e

Tabella 1. Trigger e tipo di risposta delle vie efferenti nei vari tipi di reazione vasovagale nell'uomo e negli animali.

Reazione vasovagale	Trigger	Tipo di risposta delle vie efferenti	Comportamento della PA e della FC
Sincope vasovagale classica nell'uomo	Ortostatico	Inibizione del tono simpatico	Ipotensione
	Emozionale	Aumento del tono vagale	Bradicardia
Alarm bradycardia durante *tonic immobility* negli animali[a]	Emozionale	Inibizione del tono simpatico?[b]	Ipotensione?[b]
		Aumento del tono vagale	Bradicardia
Bradicardia da paura/spavento nei carnivori	Emozionale	Inibizione del tono simpatico?[c]	Ipotensione[c]
		Aumento del tono vagale	Bradicardia
Riflesso vasovagale durante shock emorragico[d]	Ortostatico	Inibizione del tono simpatico	Ipotensione
		Aumento del tono vagale	Bradicardia

FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa.

[a]osservata nei mammiferi (cervo, scoiattolo, topo, opossum, tamia), uccelli (pernice nordica), rettili (caimano), anfibi (salamandra), pesci (merluzzo, salmone, passera); [b]non indagata; [c]poco indagata; [d]osservato in mammiferi (topo, coniglio, cane, gatto, scimmia), incluso l'uomo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

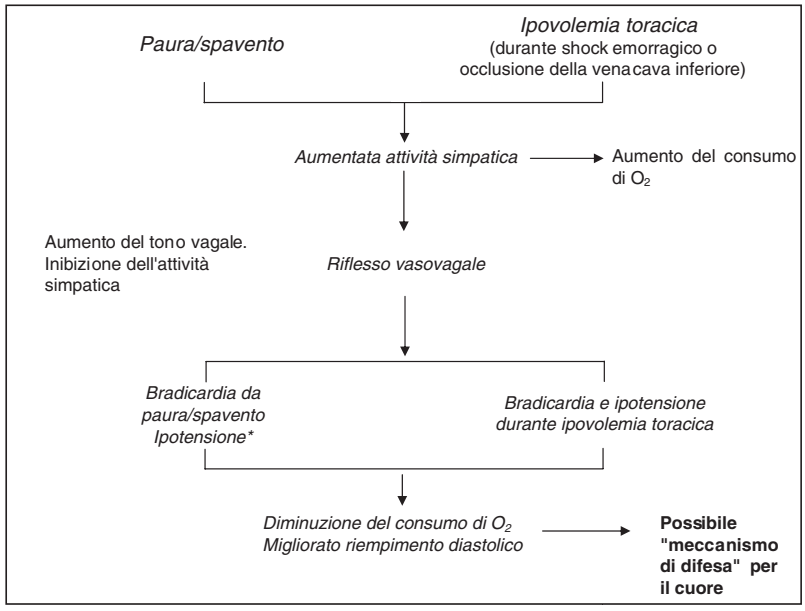

Figura 1. *Riflesso vasovagale negli animali quale possibile "meccanismo di difesa" per il cuore.*
**poco indagata durante bradicardia da paura/spavento.*

cioè una risposta vantaggiosa per il cuore, l'inibizione transitoria del sistema simpatico in associazione all'aumento del tono vagale può: a) rappresentare un utile *break* della pompa cardiaca, riducendo il consumo miocardico di ossigeno in situazioni in cui quest'ultimo è molto elevato; b) consentire un miglior riempimento diastolico ed una migliore perfusione coronarica; e c) verosimilmente, migliorare l'efficienza della pompa cardiaca anche se la PA è diminuita (Figura 1).

Pur se entrambe le ipotesi sembrano implicare un vantaggio selettivo, soltanto il "meccanismo di difesa" per il cuore emerge come una teoria unificante in grado di spiegare la comparsa del riflesso vasovagale ed il suo vantaggio selettivo sia durante stress emozionale che ortostatico. L'ipotesi che la *alarm bradycardia* possa aumentare la sopravvivenza nel contesto della *tonic immobility* appare affascinante, ma non spiega il riflesso vasovagale durante stress ortostatico.

Vi è un altro aspetto, pur se meramente speculativo, che deve essere considerato. Durante la SVV si realizza una "situazione unica", per lo meno sulla base delle conoscenze attuali, e cioè un marcato aumento dell'adrenalina plasmatica associato ad una inibizione del sistema nervoso simpatico, in sostanza un'aumentata attività del sistema simpatico che in qualche modo inibisce se stesso. Questo comportamento, di per sé, suggerisce un meccanismo di difesa.

Conclusioni

La nostra analisi dei dati offerti dalla letteratura suggerisce che la SVV classica nell'uomo ha la stessa origine della bradicardia da paura/spavento, osservata in tutte le classi di vertebrati e del riflesso vasovagale in corso di shock emorragico (ipovolemia toracica) osservato nei primati ed in altri mammiferi. L'ipotesi evolutiva più probabile del riflesso vasovagale è un meccanismo di difesa per il cuore. La differenza più importante fra il riflesso vasovagale nell'uomo e negli altri animali consiste nella perdita di coscienza che si osserva soltanto (o quasi soltanto) nel primo, in rapporto alla sua evoluzione anatomo-funzionale, in particolare la comparsa della posizione eretta e lo sviluppo di un grosso cervello. L'insorgenza della perdita di coscienza rappresenta un evidente svantaggio per le sue implicazioni psicologiche ed i possibili traumi. Sia nell'uomo che in altri vertebrati si osservano, a volte, pause asistoliche molto prolungate che appaiono interpretabili come un eccesso di difesa. È noto infatti che i meccanismi di difesa dell'organismo (per esempio la produzione di anticorpi), pur se di fondamentale importanza per la sopravvivenza, non sono perfetti ed una risposta eccessiva può essere responsabile di effetti negativi.

Riassunto

La sincope vasovagale (SVV) è caratterizzata da una diminuzione improvvisa della pressione arteriosa e da un rallentamento della frequenza cardiaca in rapporto, rispettivamente, ad un'inibizione transitoria del sistema simpatico e ad un aumento del tono vagale. Svariate evidenze suggeriscono che la SVV classica (emozionale od ortostatica) non sia una malattia ma una caratteristica dell'individuo. Appare pertanto interessante indagare i fattori che possono spiegare la sua origine e la sua evoluzione e a tal scopo abbiamo analizzato i dati offerti dalla letteratura sul riflesso vasovagale nell'uomo e negli animali.

Abbiamo identificato due processi che appaiono utili ai fini del presente studio: la bradicardia da paura/spavento negli animali ed il riflesso vasovagale in corso di shock emorragico, sia nell'uomo che negli animali. Quest'ultimo riconosce lo stesso *trigger* del riflesso vasovagale osservato nell'uomo durante stress ortostatico (prolungato ortostatismo, tilt test) e cioè un'ipovolemia toracica. Durante tale ipovolemia il riflesso vasovagale si manifesta con gli stessi meccanismi fisiologici nell'uomo e negli altri mammiferi (per

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

lo meno nella sua componente efferente) e cioè un aumento del tono vagale ed una inibizione transitoria del sistema simpatico, preceduta da un'aumentata attività dello stesso sistema. Anche la SVV emozionale nell'uomo e la bradicardia da paura/spavento negli animali sembrano presentare gli stessi meccanismi fisiologici. Il riflesso vasovagale appare pertanto predisposto, con gli stessi meccanismi fisiologici, nei mammiferi, incluso l'uomo e negli altri vertebrati (uccelli, rettili, anfibi, pesci); ciò suggerisce un'origine evolutiva comune. Se tale riflesso è persistito milioni di anni attraverso il lungo percorso evolutivo dei vertebrati significa che svolge (o ha svolto in passato) una funzione utile; poiché interviene solo sporadicamente è altamente probabile che rappresenti un "meccanismo di difesa". L'ipotesi più plausibile è un meccanismo di difesa per il cuore in un momento in cui tale organo lavora in condizioni molto sfavorevoli. Un rallentamento della frequenza cardiaca indotto dal riflesso vasovagale rappresenta un *break* benefico per la pompa cardiaca, riducendo il consumo di ossigeno e migliorando il riempimento diastolico e la perfusione coronarica.

Parole chiave: Evoluzione; Modello animale; Sincope; Sincope vasovagale; Tilt test.

Bibliografia

1. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al, for the Task Force on Syncope, European Society of CArdiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. Europace 2004; 6: 467-537.
2. Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzmam ASM, Wenzel A, Johnson AK, Somers VK. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. Circulation 2001; 104: 903-7.
3. Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 49-54.
4. **Wallin BG, Sundlöf G. Sympathetic outflow to muscle during vasovagal syncope. J Auton Nerv Syst 1982; 6: 287-91.**
   È stato dimostrato che il riflesso vasovagale è in rapporto ad una inibizione transitoria del sistema simpatico.
5. Waxman MB, Asta JA, Cameron DA. Localization of the reflex pathway responsible for the vasodepressor reaction induced by inferior vena cava occlusion and isoproterenol. Can J Physiol Pharmacol 1992; 70: 882-9.
6. Jardine DL, Melton IC, Crozier JG, et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H1804-H1809.
7. Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. Am Heart J 1982; 104: 1071-5.
8. Robinson BJ, Johnson RH. Why does vasodilatation occur during syncope? Clin Sci 1988; 74: 347-50.
9. Alboni P, Bondanelli M, Dinelli M, et al. Role of the serotoninergic system in the genesis of vasovagal syncope. Europace 2000; 2: 172-80.
10. Chosy JJ, Graham DT. Catecholamines in vasovagal fainting. J Psychosom Res 1965; 9: 1891-4.
11. Vingerhoets AJ. Biochemical changes in two subjects succumbing to syncope. Psychosom Med 1984; 46: 95-103.
12. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reaction in healthy humans. Circulation 1998; 98: 1756-61.
13. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. Circulation 2000; 102: 2898-906.
14. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. 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: 1644-51.
15. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. Am J Med 1993; 95: 203-8.
16. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1921-8.
17. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, et al. Epidemiology of reflex syncope. Clin Autom Res 2004; 14: 9-17.
18. **Alboni P, Brignole M, degli Uberti EC. Is vasovagal syncope a disease? Europace 2007; 9: 83-7.**
    Sono stati portati argomenti a favore della sincope vasovagale classica quale caratteristica dell'individuo.
19. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. Am J Cardiol 2003; 91: 1006-8.
20. **Kapoor WN, Bront N. Evaluation of syncope by upright tilt test with isoproterenol: a nonspecific test. Ann Intern Med 1992; 116: 358-63.**
    È stato dimostrato che il riflesso vasovagale è predisposto in gran parte degli individui senza storia di sincopi spontanee.
21. **Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. Circulation 1995; 92: 54-8.**
    È stato dimostrato che il riflesso vasovagale è predisposto in gran parte degli individui senza storia di sincopi spontanee.
22. Meck JV, Waters WW, Ziegler MG, et al. Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension low α1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H1486-H1495.
23. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? Clin Auton Res 2008; 18: 170-8.
24. Zimmer H, Vossel G, Fröhlich WD. Individual differences in resting heart rate and spontaneous electrodermal activity as predictors of attentional processes: effects on anticipatory heart rate deceleration and task performance. Int J Psychophysiol 1990; 8: 249-59.
25. Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. Psychophysiology 1993; 30: 261-73.
26. Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX. The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. Biol Psychol 2003; 63: 311-23.
27. Sanchez-Navarro JP, Martinez-Selva JM, Roman F. Uncovering the relationship between defence and orienting in emotion: cardiac reactivity to unpleasant pictures. Int J Psychophysiol 2006; 61: 34-46.
28. Powell DA, Kazis E. Blood pressure and heart rate changes accompanying classical eyeblink conditioning in the rabbit (Oryctolagus cuniculus). Psychophysiology 1976; 13: 441-7.
29. Sebastiani LD, Salomone P, Silvestri A, Simoni A, Ghelarducci B. Development of fear-related responses in neonatal rabbits. J Auton Nerv Syst 1994; 50: 231-8.
30. Sheldon RS, Wright CI, Duff HJ, Thakore E, Gills AM, Roach DE. Mechanism of hypotensive transients associated with abrupt bradycardias in conscious rabbits. Can J Cardiol 2007; 23: 721-6.
31. Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Pierangeli G, et al. Central and cardiovascular responses to emotional stimuli are normal in non-phobic subjects with reflex syncope. Clin Neurophysiol 2008; 119: 1966-72.
32. **Klemm WR. Neurophysiologic studies of the immobility reflex ("animal hypnosis"). Neurosci Res (NY) 1971; 4: 165-212.**
    Ampia rassegna sulla *tonic immobility* negli animali durante paura/spavento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.86 Tue, 13 Oct 2026, 06:03:25

33. Goodman DA, Weinberger NM. Possible relationship between orienting and diving reflexes. Nature 1970; 225: 1153-5.
34. Hofer MA. Cardiac and respiratory function during sudden prolonged immobility in wild rodents. Phychosom Med 1970; 32: 633-47.
35. Gabrielsen G, Kanwisher JW, Steen JB. "Emotional" bradycardia: a telemetry study on incubating willow grouse (Lagopus lagopus). Acta Physiol Scand 1977; 100: 255-7.
36. Espmark Y, Langvatn R. Cardiac responses in alarmed red deer calves. Behav Process 1979; 4: 179-86.
37. Jacobsen NK. Alarm bradycardia in white-tailed deer fawns (Odocoileus virginianus). J Mamm 1979; 60: 343-9.
38. Gabrielsen GW, Smith EN. Physiological responses associated with feigned death in the American opossum. Acta Physiol Scand 1985; 123: 393-8.
39. Gaunt AS, Gans C. Diving bradycardia and withdrawal bradycardia in caiman crocodilus. Nature 1969; 223: 207-8.
40. Kanwisher JK, Lawson K, Sundnes G. Acoustic telemetry from fish. Fisheries Bull 1974; 72: 251-5.
41. **Adams DB, Baccelli G, Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular changes during preparation for fighting behaviour in the cat. Nature 1968; 220: 1239-40.**
    È stato osservato nel gatto, durante una situazione emozionale, un tipico riflesso vasovagale caratterizzato da diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, senza perdita della coscienza.
42. Darwin C. A posthumous essay on instinct. In: Romanes GJ, ed. Mental evolution in animals. New York, NY: Appleton, 1900.
43. Hoagland H. On the mechanism of tonic immobility ("animal hypnosis"). J Gen Physiology 1928; 1: 426-77.
44. Gallup GG Jr. Animal hypnosis: factual status of a fictional concept. Psycho Bull 1974; 81: 836-53.
45. Sergeant AB, Eberhardt LE. Death feigning by ducks in response to predation by red foxes (Vulpes fulva). Am Midl Nat 1975; 94: 108-19.
46. Kenny RA, Neil E. The contribution of aortic chemoreceptor mechanisms to the maintenance of arterial blood pressure of cats and dogs after hemorrhage. J Physiol Lond 1951; 112: 223-8.
47. Chalmers JP, Corner PI, White SW. Effects of hemorrhage on the distribution of blood flow in the rabbit. J Physiol Lond 1967; 192: 561-74.
48. Öberg B, White S. The role of vagal cardiac nerves and arterial baroceptors in the circulatory adjustments to hemorrhage in the cat. Acta Physiol Scand 1970; 80: 385-403.
49. Schadt JC, Gaddis RR. Endogenous opiate peptides may limit norepinephrine release during hemorrhage. J Pharmacol Exp Ther 1985; 232: 656-60.
50. Sander-Jensen K, Secher NH, Bie P, Warberg J, Schwartz TW. Vasal slowing of the heart during hemorrhage: observations from 20 consecutive hypotensive patients. Br Med J 1986; 292: 364-6.
51. Burke SL, Dorward PK. Influence of endogenous opiates and cardiac afferents on renal nerve activity during haemorrhage in conscious rabbits. J Physiol Lond 1988; 402: 9-27.
52. Morgan DA, Thoren P, Wilczysnsky EA, Victor RG, Mark AL. Serotonergic mechanisms mediate moderate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. Am J Physiol 1988; 255: H496-H502.
53. Morita H, Nishida Y, Motochigawa H, Uemura N, Hosomi H, Vatner SF. Opiate receptor-mediated decrease in renal nerve activity during hypotensive hemorrhage in conscious rabbits. Circ Res 1988; 63: 165-72.
54. Victor RG, Thoren P, Morgan DA, Mark AL. Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. Circ Res 1989; 64: 686-94.
55. Schadt JC, Ludbrook AJ. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1991; 260: H305-H318.
56. Dorward PK, Riedel KW, Burke J, Gipps J, Korner PI. The renal sympathetic baroreflex in the rabbit: arterial and cardiac baroceptor influences, resetting, and effect of anesthesia. Circ Res 1985; 57: 618-33.
57. Djojosugito AM, Folkow B, Kowach AG. The mechanisms behind the rapid blood volume restoration after hemorrhage in birds. Acta Physiol Scand 1968; 74: 114-22.
58. Kovach AGB, Srasz E. Survival of pigeon after graded haemorrhage. Acta Physiol Acad Sci Hung 1968; 34: 301-9.
59. Hohnnke L. Regulation of arterial blood pressure in the common green iguana. Am J Physiol 1975; 228: 386-91.
60. Lillywhite HB, Smith LH. Haemodynamic responses to haemorrhage in the snake, Elaphe obsoleta obsoleta. J Exp Biol 1981; 94: 275-83.
61. Diehl RR. Vasovagal syncope and Darwinian fitness. Clin Auton Res 2005; 15: 126-9.
62. Levi M. Vasovagal fainting as an evolutionary remnant of the fight against hemorrhage. Clin Auton Res 2005; 15: 69-70.
63. Roberts I, Evans P, Bunn F, Kwan I, Crowhurst E. Is the normalization of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? Lancet 2001; 357: 385-7.
64. Casonato A, Pontara E, Bertomoro A, Cattini MG, Soldera C, Girolami A. Fainting induces an acute increase in the concentration of plasma factor VIII and von Willebrand factor. Haematologica 2003; 88: 688-93.
65. Bracha HS, Bracha AS, Williams AE, Ralston TC, Matsukawa JM. The human fear-circuitry and fear-induced fainting in healthy individuals. The paleolithic-threat hypothesis. Clin Auton Res 2005; 15: 238-41.
66. van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg DL. The vasovagal response. Clin Sci 1991; 81: 575-86.
67. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 572-84.
68. Abboud FM. Ventricular syncope: is the heart a sensory organ? N Engl J Med 1989; 320: 390-2.
69. Forsyth RP, Hoffbrand BI, Melmon KL. Redistribution of cardiac output during hemorrhage in the unanesthetized monkey. Circ Res 1970; 27: 311-20.
70. Alexander RM. Characteristics and advantages of human bipedalism. In: Rayer JMV, Wootton RJ, eds. Biomechanics in evolution. Cambridge: Cambridge University Press, 1991: 255-66.
71. **van Dijk JG. Fainting in animals. Clin Auton Res 2003; 13: 247-55.**
    Interessante rassegna sulle possibili cause di perdita della coscienza negli animali.
72. Henning CW. Tonic immobility in the squirrel monkey (Saimiri sciures). Primates 1978; 19: 333-42.