

Protocollo di studio Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: "Il Protocollo Italiano"

Angelo Bartoletti (Coordinatore), Paolo Alboni*, Fabrizio Ammirati**, Michele Brignole***, Attilio Del Rosso§, Giovanni Foglia Manzillo§§, Carlo Menozzi§§§, Antonio Raviele§§§§, Gruppo di Lavoro sulla Sincope AIAC-Area Aritmie ANMCO

*Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Santa Maria Annunziata, Firenze, *Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento (FE), **Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma, ***Centro Aritmologico, Ospedali Riuniti, Lavagna (GE), §Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Pietro Igneo, Fucecchio (FI), §§Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Valduce, Como, §§§Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, §§§§Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile Umberto I, Mestre (VE)*

Key words:
Syncope; Head-up tilt test; Nitrates.

The head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin, devised by an Italian group, is a simple, safe and powerful, but still not a standardized, diagnostic tool. In fact, owing to its rapid diffusion, the original protocol received, often arbitrarily, subsequent modifications. Thus a task force of experienced cardiologists defined the best methodology for the test on strictly evidence-based criteria. Particular attention was reserved to some controversial topics, such as the tilting angle, the duration of the passive and pharmacological stages of the test, the type and dosage of the drug utilized. We hope that the enclosed protocol, named by us as "The Italian Protocol", will be accepted as the standard methodology of the head-up tilt testing potentiated with oral nitrates.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 226-231)

Il Gruppo di Lavoro sulla Sincope è stato nominato dall' Area Aritmie dell' Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e dall' Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia (AIAC) con lo scopo di definire un protocollo di esecuzione del tilt test potenziato con nitroglicerina che sia condiviso ed accettato dai cardiologi italiani. Il Gruppo di Lavoro si è riunito una prima volta a Firenze il 30 maggio 1999, successivamente a Rimini il 24 settembre 1999. La versione definitiva è stata approvata il 31 ottobre 1999.

Ricevuto l'8 novembre 1999; accettato il 16 dicembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Angelo Bartoletti

Costa dei Magnoli, 28
50125 Firenze

E-mail:
bartoletti@dada.it

Premessa

L'introduzione nella pratica clinica del tilt test, avvenuta da poco più di un decennio¹, ha consentito una sostanziale riduzione delle diagnosi di sincope da causa indeterminata ed ha fatto definitivamente assumere al cardiologo aritmologo il ruolo di medico specialista della sincope². Nonostante il suo crescente successo, la metodica risulta tuttora non completamente standardizzata ed un test con ortostatismo passivo a 60° della durata di 45 min, in accordo con quanto proposto da Fitzpatrick e Sutton³ nel 1989, rappresenta lo standard tuttora consigliato dall'American College of Cardiology⁴. Questa modalità di esecuzione del test, conosciuta come protocollo di Westminster, ha consentito tassi iniziali di positività fino al 75% in pazienti con sincope vasovagale maligna⁵⁻⁷. A partire dall'inizio degli anni '90 però, di pari passo con la diffusione del tilt test per la diagnosi differenziale della sincope, il tasso di positività dell'esame eseguito secondo il protocollo di Westminster è risultato progressivamente inferiore⁸⁻¹¹. Le cause di tale comportamento non sono del

tutto chiare, ma quella più probabile è l'arruolamento nei diversi studi di pazienti con una minore probabilità pre-test di risposta positiva rispetto a quelli delle casistiche precedenti in quanto meno severi dal punto di vista clinico^{10,12}.

Contemporaneamente si è avuta l'osservazione che l'aggiunta all'ortostatismo passivo di uno stressor farmacologico era in grado di incrementare il numero delle risposte positive senza compromettere la specificità del test: a tale scopo sono state proposte diverse sostanze farmacologiche, tra cui isoproterenolo¹³, edrofonio¹⁴, nitroglicerina^{9,15,16}, adenosina¹⁷. Il test alla nitroglicerina è stato messo a punto da ricercatori italiani^{15,16} ed ha subito conosciuto una notevole diffusione in Italia e in Europa in quanto più sicuro e meglio tollerato rispetto al test con isoproterenolo¹⁸⁻²⁰, oltre che di più semplice esecuzione grazie alla somministrazione orale del farmaco^{9,16}. In conseguenza della sua rapida diffusione, il protocollo proposto originariamente⁹ è stato però sottoposto a successive modifiche, spesso arbitrarie¹⁹⁻²⁶. Si è pertanto giunti alla convinzione che fosse necessario provvedere a una standardizza-

zione della metodica, in particolare tentando di rendere omogenei alcuni punti di maggiore controversia:

- la durata della fase passiva del test^{9,10,21-25};
- il tipo e il dosaggio del farmaco impiegato per il potenziamento^{9,10,19,22-24};
- la durata dell'ortostatismo dopo il potenziamento farmacologico^{9-11,19-26}.

Per tale motivo si è costituito un gruppo di lavoro, composto da cardiologi italiani autori di articoli originali sul tilt test potenziato con nitroglicerina e dunque ritenuti esperti della materia, con lo scopo di definire la più appropriata metodologia del test sulla base delle rispettive esperienze e dell'evidenza scientifica disponibile.

Si auspica che il protocollo che segue sia condiviso ed accettato dai cardiologi italiani e sia conosciuto in Italia e all'estero come "Il Protocollo Italiano".

Misure generali

Laboratorio diagnostico. Il tilt test deve essere eseguito in un ambiente tranquillo, con temperatura confortevole ed illuminazione ridotta al minimo. Particolare attenzione deve essere rivolta ad evitare ogni rumorosità superflua (telefono, conversazione a voce alta, ecc.) o ad eseguire movimenti che possano modificare lo stato del paziente^{4,27,28}.

Letto da tilt test. Per l'esecuzione del test è necessario un letto inclinabile, con escursione tra 0 e +60°*, dotato di predella e di cinghie avvolgenti per il torace e gli arti inferiori allo scopo di facilitare l'assunzione passiva della posizione eretta^{4,28-30}. Il letto può essere a comando sia elettrico che manuale, con un tempo di discesa il più rapido possibile, preferibilmente non superiore a 10 s. Il grado di costrizione delle cinghie deve essere ridotto al minimo sufficiente per impedire la caduta dei pazienti dal letto in caso di sincope. Dispositivi diversi finalizzati al mantenimento dell'ortostatismo passivo, quali supporti a sella^{3,30} o imbracature^{31,32} non risultano indicati in quanto causa di risposte falsamente positive con conseguente riduzione della specificità del test⁷.

Monitoraggio elettrocardiografico. Il ritmo cardiaco deve essere monitorizzato per tutta la durata del test, con possibilità di stampare su carta il tracciato elettrocardiografico. Questo consente la più corretta valutazione della frequenza cardiaca al momento della comparsa dei sintomi^{4,26,27}.

Monitoraggio pressorio. La pressione arteriosa può essere misurata mediante uno sfigmomanometro a cuffia

acquisendo almeno una misurazione ogni 5 min, o più spesso in caso di comparsa dei sintomi²⁷. Risulta comunque preferibile il monitoraggio battito-battito con metodica non invasiva, sia di tipo fotopletiografico³³ che tonometrico³⁴. Si rammenta che è indispensabile che il punto di misurazione della pressione arteriosa sia all'altezza del cuore. Data la particolare posizione del paziente durante tilt test, se necessario dovrà essere usato un sostegno per mantenere il braccio su cui viene effettuata la misurazione sempre all'altezza del cuore. In nessun caso va eseguito un monitoraggio invasivo dei valori pressori durante l'esecuzione della normale attività diagnostica dato che tale manovra strumentale di per sé potrebbe alterare il risultato del test^{4,35,36}.

Preparazione dei pazienti. Gli esami sono eseguiti preferibilmente al mattino tra le ore 8.00 e le ore 12.00, per evitare le fisiologiche oscillazioni circadiane del tono neurovegetativo³⁷. I pazienti devono essere digiuni da almeno 12 ore per prevenire il rigurgito di materiale gastrico in caso di sincope. L'assunzione di bevande a base acquosa è invece libera fino a 60 min prima dell'esame. Conseguentemente non è necessaria la somministrazione di liquidi per via endovenosa prima del test⁴ allo scopo di correggere un'eventuale ipovolemia favorita dal digiuno. Eventuali protesi dentarie mobili devono essere rimosse preliminarmente all'esecuzione del test. Il tilt test potenziato con nitroglicerina prevede la somministrazione orale del farmaco^{9-11,19-26}. Non è pertanto necessario l'allestimento di una via venosa. Per le ragioni dette sopra tale procedura è anzi controindicata e va evitata^{4,35,36}. L'uso della via venosa non trova giustificazione neppure per motivi di sicurezza in quanto il tilt test alla nitroglicerina, al contrario di quello all'isoproterenolo^{12,16}, non ha mai causato complicanze tali da richiedere la somministrazione di farmaci per via endovenosa in emergenza. Analogamente non è necessario, anzi è controindicato, l'impianto di un pacemaker temporaneo a scopo profilattico. Se il paziente, al momento della sincope spontanea, assumeva farmaci cardio o vasoattivi potenzialmente in grado di favorire le reazioni vasovagali^{38,39} è preferibile che il tilt test sia eseguito senza sospensione del trattamento, allo scopo di riprodurre nel modo più fedele le condizioni esistenti al momento dell'evento spontaneo^{9-11,21-25}. Qualora si voglia valutare la riflessività del paziente disgiunta dall'effetto di tali farmaci, il test potrà essere ripetuto in assenza di terapia⁴⁰.

Personale. Il tilt test potenziato con nitroglicerina orale rappresenta una metodica sicura, per la quale non sono descritti effetti collaterali gravi^{9-11,16,19-25}. Pertanto, al pari del test non potenziato, può essere eseguito da un singolo infermiere professionale/tecnico di cardiologia, purché con esperienza specifica della metodica e con medico immediatamente disponibile⁴.

* È fortemente raccomandato che il letto possa essere inclinabile fino a -15° (posizione Trendelenburg) per facilitare il recupero della coscienza in caso di positività del test.

Modalità di esecuzione del test

Il tilt test potenziato con nitroglicerina orale si compone di una fase iniziale di stabilizzazione, di una fase passiva o non farmacologica e, in caso di negatività, di una fase farmacologica (potenziamento con nitroglicerina orale).

Fase di stabilizzazione. Contrariamente ad altri protocolli⁴ in cui questa fase è di più lunga durata, l'eliminazione di qualunque manovra invasiva preliminare al test ne consente la riduzione a 5 min. Tale periodo (durante il quale il paziente è monitorizzato sul lettino da tilt in posizione supina) è in tali condizioni generalmente sufficiente per il conseguimento della stabilizzazione emodinamica.

Fase passiva. L'angolo di tilt più adatto e più utilizzato^{1,3,4,8-11,21-25} risulta quello di 60°. Angoli minori hanno infatti comportato una minore sensibilità del test^{1,41}, mentre angoli maggiori⁴², in particolare se di 80°⁴³, ne hanno ridotto la specificità. Pertanto anche nel presente protocollo, come nella maggior parte degli studi pubblicati relativamente al tilt test potenziato con nitroglicerina, l'angolo di tilt raccomandato rimane quello di 60°. La durata del test, originariamente stabi-

lita in 60 min dal gruppo di Westminster¹, era stata dagli stessi autori ridotta a 45 min dopo l'osservazione che il tempo medio della sincope indotta dal tilt era di 25 ± 10 min³. Il tilt test potenziato con nitroglicerina orale è stato effettuato inizialmente come prosecuzione del protocollo di Westminster, risultando pertanto composto di una fase passiva della durata di 45 min alla quale faceva direttamente seguito, in caso di negatività dell'esame, la somministrazione di nitroglicerina sublinguale con il proseguimento del test fino alla comparsa dei sintomi o per un massimo di ulteriori 20 min⁹. Tale protocollo si è però rivelato eccessivamente oneroso in termini di durata e questo ha portato a valutare gli effetti clinici di una riduzione della fase passiva del test. Sulla base delle evidenze disponibili si deve anzitutto osservare come la riduzione di tale fase dagli originali 45 a 20 min comporti una significativa riduzione del numero delle risposte positive (mediamente da 24 a 11%; Tab. I e II)^{9-11,20,21,23-25}. Questo appare d'altra parte compensato da un più elevato numero di risposte positive durante la fase farmacologica, in particolare qualora venga utilizzata la formulazione spray del farmaco (in media da 45 a 58%; Tab. I), così che il tasso di positività globale del test rimane invariato. I motivi di questo possono essere molteplici, in particolare la nitroglicerina mantiene (e verosimilmente anti-

Tabella I. Risultati del tilt test potenziato con nitroglicerina spray 400 µg.

Autore	N. pazienti	Durata fase passiva (min)	Positivi			Risposte esagerate
			Base	TNG	Totale	
Bartoletti et al. ¹⁰ , 1999	84	5	1 (1%)	28 (33%)	29 (35%)	12 (14%)
Natale et al. ²⁰ , 1998	33	20	4 (12%)	22 (67%)	26 (78%)	–
Del Rosso et al. ²¹ , 1998	202	20	22 (11%)	119 (59%)	141 (70%)	8 (4%)
Del Rosso et al. ²⁴ , 2000	69	20	7 (10%)	36 (52%)	43 (62%)	3 (4%)
Totale fase passiva 20 min	304	20	33 (11%)	177 (58%)	210 (69%)	23 (8%)*
Bartoletti et al. ¹⁰ , 1999	84	45	15 (18%)	28 (33%)	43 (51%)	18 (21%)
Foglia Manzillo et al. ¹¹ , 1999	48	45	9 (19%)	25 (52%)	34 (71%)	2 (4%)
Del Rosso et al. ²⁴ , 2000	31	45	3 (10%)	21 (68%)	24 (77%)	2 (6%)
Totale fase passiva 45 min	163	45	27 (17%)	74 (45%)	101 (62%)	22 (13%)

TNG = nitroglicerina. * su 271 pazienti.

Tabella II. Risultati del tilt test potenziato con nitroglicerina confetti sublinguali 300 µg.

Autore	N. pazienti	Durata fase passiva (min)	Positivi			Risposte esagerate
			Base	TNG	Totale	
Raviele et al. ²⁵ , 2000	71	20	9 (13%)	26 (37%)	35 (49%)	3 (4%)
Raviele et al. ⁹ , 1995	235	45	59 (25%)	60 (26%)	119 (51%)	33 (14%)
Kurbaan et al. ²³ , 1999	102	45	35 (34%)	38 (37%)	73 (72%)	–
Totale fase passiva 45 min	337	45	94 (28%)	98 (29%)	192 (57%)	33 (14%)*

TNG = nitroglicerina. * su 235 pazienti.

cipa) le risposte positive della fase passiva tardiva (oltre il ventesimo minuto), oltre ad assicurare un'ulteriore quota di positività farmaco-indotta. Inoltre, la riduzione della fase passiva da 45 a 20 min ha consentito una riduzione delle cosiddette risposte esagerate⁹ al farmaco (Tabb. I e II). Infine, la specificità del test non è significativamente modificata dalla durata della fase passiva (Tab. III)^{9,10,19-22,24,25}. Non sembra d'altra parte possibile ridurre ulteriormente o abolire la fase passiva. Infatti, in un recente studio randomizzato eseguito *ad hoc*¹⁰, la sua riduzione a 5 min ha determinato, rispetto a una durata di 45 min, una significativa riduzione del tasso di positività globale dell'esame.

Per tutti i motivi enunciati la durata ottimale della fase passiva del test è di 20 min. Tale valore è pertanto quello raccomandato nel presente protocollo.

Fase farmacologica. La nitroglicerina è stata proposta quale possibile stressor farmacologico per il tilt test da un gruppo di ricercatori italiani¹⁵, sulla base di precedenti osservazioni di ipotensione e bradicardia di natura vasovagale indotte dalla somministrazione del farmaco a scopo terapeutico⁴⁴⁻⁴⁷. Inizialmente il farmaco è stato somministrato per via endovenosa¹⁵, ma successivamente da parte degli stessi autori ne è stata proposta la somministrazione sublinguale, in quanto associata ad una sovrapponibile performance diagnostica del test⁹. Inizialmente il protocollo prevedeva, in caso di negatività del tilt basale, la somministrazione del farmaco sotto forma di confetti sublinguali al dosaggio di 300 µg (Trinitrina, Erba, Farmacia & Upjohn, Milano, Italia) con il test proseguito allo stesso angolo fino alla comparsa della sincope o per un massimo di ulteriori 20 min⁹. In realtà questo tipo di formulazione farmacologica ha rivelato fin dall'inizio alcuni problemi metodologici, legati alla necessità della disintegrazione e solubilizzazione dei confetti come passo preli-

minare all'assorbimento del principio attivo. Questo infatti rappresenta un fattore di potenziale variabilità dell'effetto farmacologico, subordinato alle capacità individuali di masticazione e salivazione, in particolare per i pazienti in età avanzata¹⁸. Per tale motivo negli studi successivi^{10,11,21,24,48} è stata generalmente preferita la formulazione spray al dosaggio di 400 µg (Natispray, Teofarma, Pavia, Italia). Tale metodo di somministrazione consente infatti di aumentare il tasso di positività della fase farmacologica (Tabb. I e II) sia per l'aumentato dosaggio^{10,23} che per la migliore biodisponibilità del farmaco⁴⁹, mentre la specificità del test rimane invariata^{10,23} (Tab. III).

L'uso di nitroglicerina in formulazione spray consente inoltre una riduzione del tempo di insorgenza della sincope. Infatti, mentre con la formulazione confetto sublinguale il tempo medio di sincope dopo potenziamento è stato di 7 ± 8 min (range 3-17 min)⁹, nei lavori con nitroglicerina spray il tempo medio di sincope è stato di 5 ± 4 min^{10,21,24}. Questo consente di abbreviare la durata della fase farmacologica del test dagli iniziali 20 min a 15 min senza significativa riduzione della sensibilità.

Da parte di alcuni autori è stato utilizzato, in luogo della nitroglicerina, isosorbide dinitrato in dose variabile da 1.25 a 5 mg^{19,22}. L'esperienza limitata non consente di trarre conclusioni definitive su questo stressor alternativo. Nel presente protocollo pertanto viene raccomandato l'utilizzo di nitroglicerina in formulazione spray 400 µg, con una durata della fase farmacologica del test di 15 min.

Criteri di interruzione del test

Il test viene interrotto, ed il paziente viene riportato rapidamente in posizione supina, nei seguenti casi:

Tabella III. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale in soggetti di controllo.

Autore	N.	Età media (anni)	Protocollo	Positività
Raviele et al. ⁹ , 1995	35	54 ± 19	60° × 45 + 20 min TNG 0.3 mg	2 (6%)
Aerts et al. ¹⁹ , 1997	20	27 ± 4	70° × 45 + 15 min ISDN 5 mg	6 (30%)*
Natale et al. ²⁰ , 1998	16	67 ± 9	70° × 20 [5] + 15 min TNG 0.4 mg	2 (12%)
Del Rosso et al. ²¹ , 1998	34	45 ± 17	60° × 20 + 25 min TNG spray 0.4 mg	2 (6%)
Ammirati et al. ²² , 1998	23	36 ± 12	60° × 30 + 15 min ISDN 1.25 mg	0
Bartoletti et al. ¹⁰ , 1999	25	49 ± 17	60° × 5 + 20 min TNG spray 0.4 mg	1 (4%)
Del Rosso et al. ²⁴ , 2000	47	52 ± 20	60° × 20 + 20 min TNG spray 0.4 mg	2 (4%)
Raviele et al. ²⁵ , 2000	30	44 ± 10	60° × 20 + 20 min TNG 0.3 mg	3 (10%)
Totale	230	-	-	18 (8%)

ISDN = isosorbide dinitrato; TNG = nitroglicerina. * incluse risposte esagerate.

1. completamento del protocollo in assenza di sintomi (test negativo);
2. comparsa di sincope (test positivo per sincope vasovagale). Il test viene definito positivo quando si osserva la comparsa di sincope in associazione ad ipotensione, bradicardia o entrambe, a rapida insorgenza (< 5 min)^{9,27,35,36}. Un tale tipo di risposta infatti può essere considerato espressione tipica di un riflesso vasovagale attivato dal tilt. Il momento preciso di interruzione è quando il paziente perde conoscenza con contemporanea perdita del tono posturale. La classificazione del tipo di risposta si determina in base al comportamento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca fino a quel momento. In particolare, ai fini della classificazione delle risposte positive come cardioinibitorie, non si tiene conto di eventuale bradicardia osservata più tardivamente²⁶;
3. ipotensione ortostatica progressiva sintomatica protratta per più di 5 min senza causare sincope. Il significato clinico di questa risposta è tuttora incerto dato che spesso è stata osservata anche nei soggetti di controllo senza sincope^{9-11,15,16,21,22,24,25}. È possibile che essa sia indicativa di disfunzione del sistema neurovegetativo piuttosto che di sincope vasovagale⁵⁰.

Riassunto

Il tilt test potenziato con nitroglicerina orale, messo a punto da un gruppo di ricercatori italiani, rappresenta una metodica diagnostica semplice, sicura ed efficace. Il test risulta però tuttora non standardizzato in quanto, a causa della sua rapida diffusione, il protocollo originale è stato sottoposto a ripetute modifiche. Per tale motivo una task force di cardiologi esperti nella materia ha definito, sulla base delle evidenze disponibili, la migliore modalità di esecuzione del test, con particolare riferimento ad alcuni punti di maggiore controversia: angolo di tilt, durata delle fasi passiva e farmacologica del test, tipo e dosaggio del farmaco usato per il potenziamento. Si auspica che il protocollo seguente, denominato "Il Protocollo Italiano", sia accettato in Italia e all'estero come la modalità standard di esecuzione del tilt test potenziato con nitroderivati orali.

Parole chiave: Sincope; Tilt test; Nitrati.

Bibliografia

1. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful tool for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352-5.
2. Brignole M. Perché il cardiologo aritmologo è diventato lo specialista della sincope? *G Ital Cardiol* 1999; 29: 460-1.
3. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 658-60.
4. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table test-

- ing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-75.
5. Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, et al. The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. *Am Heart J* 1989; 118: 923-7.
6. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1332-7.
7. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-30.
8. 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.
9. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267-72.
10. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace* 1999; 1: 183-6.
11. Foglia Manzillo G, Giada F, Beretta S, Corrado G, Santarone M, Raviele A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 284-8.
12. Kapoor W. Syncope: how should it be evaluated today? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 1997. Proceedings of the 5th International Workshop on Cardiac Arrhythmias*. Venice: Springer, 1997: 393-401.
13. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol infusion and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-51.
14. Lurie KG, Dutton J, Mangat R, Newman D, Eisenberg S, Scheinman M. Evaluation of edrofonium as a provocative agent for vasovagal syncope during head-up tilt table testing. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1286-90.
15. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 103-11.
16. Raviele A, Themistoclakis S, Gasparini G. Value of nitroglycerin as provocative agent during head-up tilt test. In: Blanc JJ, Benditt D, Sutton R, eds. *Neurally mediated syncope: pathophysiology, investigations and treatment*. New York, NY: Futura Publishing Company, 1996; 11: 91-4.
17. Shen W-K, Hammill SC, Munger TM, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 146-54.
18. Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: a nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992; 116: 358-63.
19. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133: 504-7.
20. Natale A, Sra J, Akhtar M, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt table testing in patients > 60 years of age. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1210-3.
21. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.
22. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving ap-

- proach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 671-6.
23. Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ, et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 665-70.
 24. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000, in press.
 25. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. A comparative study. *Am J Cardiol* 2000, in press.
 26. Del Rosso A, Bartoletti A. Nitrate-stimulated test. (letter) *Am Heart J* 1999; 137: 575-6.
 27. Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Brignole M, Guaragna RF. Linee guida alla diagnosi e alla valutazione delle sincope mediate dal sistema nervoso autonomo. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 659-63.
 28. Chen XC, Chen MY, Remole S, et al. Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 755-60.
 29. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999; 84: 3Q-9Q.
 30. Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, et al. Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* 1986; 251: R743-R749.
 31. Gilbert CA, Stevens PM. Forearm vascular responses to lower body negative pressure and orthostasis. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1265-72.
 32. Stevens PM. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentations. *Am J Cardiol* 1966; 17: 211-8.
 33. Friedman DB, Jensen FB, Matzen S, Secher NH. Non-invasive blood pressure monitoring during head-up tilt using the Penaz principle. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 519-22.
 34. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999; 84: 10Q-19Q.
 35. Alboni P, Raviele A, Vecchio C, et al. Orientamenti sulla valutazione diagnostica dei pazienti con sincope. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 937-48.
 36. Raviele A, Alboni P. Sincope: un aggiornamento sulla fisiopatologia, diagnosi e terapia. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 1227-60.
 37. Malik M, Farrel TG, Camm AJ. Evaluation of receiver operator characteristics: optimal time of day for assessment of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Int J Biomed Comput* 1991; 27: 175-92.
 38. Davidson E, Fuchs J, Rotemberg Z, Weinberger I, Agmon J. Drug-related syncope. *Clin Cardiol* 1989; 12: 577-80.
 39. Wynne H, Schofield S. Drug-induced orthostatic hypotension. In: Kenny RA, ed. *Syncope in the older patient*. London: Chapman & Hall, 1996: 137-54.
 40. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1092-4.
 41. Murray RH, Bowers JA, Goltra ER. Comparison of footboard and saddle supports for orthostatic tests on a tilt table. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1409-11.
 42. Davies R, Slater JDH, Forsling ML, Payne N. The response of arginine vasopressin and plasma renin to postural change in normal man, with observations on syncope. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 267-74.
 43. 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.
 44. Prodger SH, Ayman D. Harmful effects of nitroglycerin. With special reference to coronary thrombosis. *Am J Med Sci* 1932; 184: 480-91.
 45. Lueth HC, Hanks TG. Unusual reactions of patients with hypertension to glyceryl trinitrate. *Arch Intern Med* 1938; 62: 97-102.
 46. Russek HI, Urbach KF, Zohman BL. Paradoxical action of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in coronary patients. *JAMA* 1955; 158: 1017-21.
 47. Come PC, Pitt B. Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1976; 54: 624-8.
 48. Bartoletti A, Gaggioli G, Oddone D, Gianfranchi L, Costa S, Brignole M. Is there a relationship between tilt-induced vasovagal syncope and carotid sinus syncope in the elderly? *Heartweb* 1998; 4: 004.
 49. Blumethal HP, Fung HL, Mc Niff EF, Tap SK. Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 241-2.
 50. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* 2000, in press.