

Indicazioni all'utilizzo diagnostico del Loop Recorder impiantabile ed esterno

Traduzione, a cura di dott. Elena Vitale, del documento originale "Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders" pubblicato su *Europace* 2009;11: 671-687

Membri della Task Force: Michele Brignole (chairman), Lavagna, Italia; Panos Vardas (Co-chairman), Herakleion, Grecia; Ellen Hoffman, Munaco, Germania; Heikki Huikuri, Oulu, Finlandia; Angel Moya, Barcellona, Spagna; Renato Ricci, Roma, Italia; Neil Sulke, Eastbourne, Inghilterra; Wouter Wieling, Amsterdam, Olanda

EHRA Scientific Documents Committee: Angelo Auricchio (Presidente), Lugano, Svizzera; Gregory Y.H. Lip, Birmingham, Inghilterra; Jesus Almendral, Madrid, Spagna; Paulus Kirchhof, Muenster, Germania; Etienne Aliot, Nancy, Francia; Maurizio Gasparini, Milano, Italia; Frieder Braunschweig, Stoccolma, Svezia.

Revisori: Gregory Y.H. Lip, Birmingham, Inghilterra; Jesus Almendral, Madrid, Spagna; Paulus Kirchhof, Muenster, Germania; Gian Luca Botto, Como, Italia.

Indice

PREFAZIONE	pag. 1
I PARTE: Indicazioni	
1. Diagnosi e terapia della perdita di coscienza transitoria) (PdCT).....	pag. 5
2. Diagnosi delle palpitazioni inspiegate	pag. 18
II PARTE: Indicazioni in assenza di raccomandazioni e livelli di evidenza	
1. Fibrillazione atriale: osservazioni derivate dalla terapia guidata dal loop recorder.....	pag. 22
2. Loop recorder impiantabile nella stratificazione del rischio	pag. 26
PROSPETTIVE FUTURE	
Future esigenze cliniche e tecnologiche	pag. 27

Prefazione

I *loop recorders* sono dispositivi dotati di memoria retrospettiva (loop); sono in grado di registrare e cancellare continuamente la traccia elettrocardiografica (ECG). Questa caratteristica rende possibile la registrazione dell'ECG anche dopo l'insorgenza del sintomo.

Infatti, documentano la traccia dell'ECG non solo al momento del sintomo ma anche nel periodo antecedente e successivo ad esso.

I Loop Recorders oltre ad essere attivati manualmente dal paziente, in concomitanza del sintomo o subito dopo, possono attivarsi anche automaticamente in caso di un'aritmia cardiaca asintomatica. Esistono Loop recorders impiantabili (ILR) e Loop Recorder esterni (ELR). Nelle *Tablelle 1A e 1B (vedi allegato)* sono elencati i più comuni modelli e le loro caratteristiche.

Dispositivo Azienda	Durata massima batterie	Memoria totale	Memoria loop (attivazioni manuali)	Algoritmi per bradicardia (auto-attivati)	Algoritmi per tachicardia (auto-attivati)	Algoritmi di rilievo FA	Trasmissione remota dei dati	Aspetti aggiuntivi
Reveal DX Medtronic	3 anni	49,5 minuti	6 min. pre + 1 min. post ciascuno (x 3 episodi)	Asistolia e bradicardia (definite dal medico)	16 intervalli consecutivi e probabilistici per tachicardia veloce (12/16 intervalli), limite di frequenza programmabile	No	I dati registrati dal dispositivo sono inviati su richiesta attraverso una trasmissione telefonica analogica al server sul web. L'accesso dei medici ai dati avviene in sicurezza attraverso Internet	Algoritmi di sensing e di rilevamento
Reveal XT Medtronic	3 anni	49,5 minuti	6 min. pre + 1 min. post ciascuno (x 3 episodi)	Asistolia e bradicardia (definite dal medico)	16 intervalli consecutivi e probabilistici per tachicardia veloce(12/16 intervalli), limite di frequenza programmabile	Si	I dati registrati dal dispositivo sono inviati su richiesta attraverso una trasmissione telefonica analogica al server sul web. L'accesso dei medici ai dati avviene in sicurezza attraverso Internet	Algoritmi di sensing e di rilevamento. Variabilità FC, Burden FA, Frequenza giorno/notte Attività del paziente
Sleuth Transoma	3 anni	630 minuti	3 min. + 2 min.	Quando un intervallo R- R e maggiore della frequenza minima impostata	Quando 6 o 8 intervalli R-R consecutivi sono minori della frequenza cardiaca massima impostata	No	Wireless (tempo reale) al personale che gestisce i dati e quindi al centro Servizi per via rastelefonica. Quotidianamente + rilievi urgenti dal centro Servizi al medico	Trend FC ogni 4 ore
Confirm DM2100 St.Jude	3 anni	48 minuti (147 episodi)	1-4 min. pre+ 0,5- 1 min post	Asistolia e bradicardia (definite dal medico)	Tachicardia (definita dal medico)	No	I dati registrati dal dispositivo sono inviati su richiesta attraverso una trasmissione telefonica analogica al medico. Software locale per l'analisi	Dati sull'andamento della FC
Confirm DM 2102 St.Jude	3 anni	48 minuti (147 episodi)	1-4 min. pre+ 0,5- 1 min post	Asistolia e bradicardia (definite dal medico)	Algoritmi di discriminazione SVT e VT limite di frequenza programmabile	Si	I dati registrati dal dispositivo sono inviati su richiesta attraverso una trasmissione telefonica analogica al medico. Software locale per l'analisi	Valutazione degli episodi di FA

Dispositivo/ Azienda	Durata attesa del monitoraggio	Memoria totale	Memoria loop (attivazioni manuali)	Algoritmi per bradicardia (auto- attivati)	Algoritmi per tachicardia (auto- attivati)	Algoritmi di rilievo FA	Trasmissione remota dei dati	Dati aggiuntivi
MCOT Cardionet	Dipende dalla compliance del paziente	21 giorni di monitoraggio continuo	Note del paziente	Asistolia/Bradicardia di durata programmabile	Cambiamenti del ritmo e della morfologia	Si (se applicabile)	Memoria continua o loop di 24 ore; trasmissione wireless (tempo reale) al personale e quindi telefonica al Centro Servizi. Trasmissione quotidiana + reports urgenti dal Centro Servizi al medico	Dati su andamento FC
LifeStar ACT LifeWacth	Dipende dalla compliance del paziente	21 giorni di monitoraggio recuperabile	1 minpre+ 0,5min post (totale 20min) 1 minpre+	Asistolia/Bradicardia di durata programmabile	No	Si	Trasmissione quotidiana ECG(automatico/eventi predefiniti) Bluetooth al Centro Servizi+ reports urgenti dal Centro Servizi al medico	Possibilità di programmazione remota
Life Star LifeWact	Dipende dalla compliance del paziente	10 minuti	0,5min post (totale 9min)	Asistolia/Bradicardia di durata programmabile	No	Si (quando possibile)	Trasmissione al Centro servizi (ritardata/domanda) telefonica/fax /mail o alla resa del LRE. Software locale per l'analisi	
eValuon eCardio	Dipende dalla compliance del paziente	30 minuti	6 eventi (totale 9min)	Asistolia/Bradicardia di durata programmabile	No	Si	Trasmissione automatica ECG Bluetooth o via telefonica di eventi predefiniti. Accesso sicuro ai dati da parte dei medici.	
3300BT Vitaphone	Dipende dalla compliance del paziente	20 minuti	5 modalità pre- /post- programmabili	Asistolia/Bradicardia	Tachicardia	Si	Trasmissione automatica ECG Bluetooth o via telefonica di eventi predefiniti. Accesso sicuro ai dati da parte dei medici.	Display e feedback acustico
V-PACTCH Medical System	Dipende dalla compliance del paziente	30 ore	30 sec pre-/30 sec post	Asistolia/Bradicardia	Tachicardia	No	Trasmissione automatica ECG Bluetooth o via telefonica di eventi predefiniti. Accesso sicuro ai dati da parte dei medici.	
King of the Heart Instromedis	Dipende dalla compliance del paziente	6 minuti	1-60 eventi	Bradicardia (definita dal medico)	Tachicardia (definita dal medico)	Si	Trasmissione telefonica (ritardata o a domanda) o Attraverso Centro Servizi (fax, e-mail) o quando il LRE viene reso. Software locale per l'analisi.	
SpiderFlash Sorin	Dipende dalla compliance del paziente	Molte ore	Molte ore7,5- 15min pre+ 7,5- 15min post (x2 episodi)	No	No	No	Trasmissione telefonica (ritardata o a domanda) o quando il LRE viene reso. Software locale per l'analisi.	Auto-trigger ECG quotidiano
Cardiocal Reynolds Esaoate	Dipende dalla compliance del paziente	18 minuti	3-16min pre+ 1- 2min pos	No	No	No	Trasmissione telefonica (ritardata o a domanda) o quando il LRE viene reso.	
Super I- Cardia	Dipende dalla compliance del paziente	2 registrazioni	40 sec pre+ 4° sec post (x 2 episodi)	No	No	No	Trasmissione telefonica (ritardata o a domanda) o attraverso Centro Servizi (fax,e- mail).	Monouso
CardioPAL Medicamp	Dipende dalla compliance del paziente	nd	No	No	No	Si	Attraverso Centro Servizi (fax, e-mail)	Analisi entità FA (analisi in tempo reale)

La dotazione di memoria retrospettiva distingue questi dispositivi dai registratori di eventi, capaci di sola registrazione prospettica.

I registratori di eventi hanno dimostrato una certa utilità nei pazienti affetti da palpitazioni intermittenti ma non trovano indicazione per la diagnosi della sincope. Infatti, la comprensione del meccanismo sottostante l'evento sincopale spontaneo è considerato il *gold standard* nel percorso diagnostico della sincope.

In pazienti con sintomi ricorrenti e di breve durata, con manifestazioni settimanali o mensili, solitamente l'ECG Holter non è in grado di documentare il meccanismo responsabile della sincope poiché la probabilità di ottenere una correlazione sincope-ECG è considerata molto esigua. In questi pazienti, si potrebbe prendere in considerazione la possibilità di utilizzare un registratore di eventi, ma il risultato sarebbe infruttuoso in quanto si otterrebbe la traccia elettrocardiografica solamente dal momento in cui si verifica la ripresa della coscienza, senza poter documentare l'effettiva correlazione fra sintomo ed ECG.

In tali circostanze, invece, può essere impiegato un loop recorder impiantabile o esterno che consente di documentare la presenza o l'assenza di un'aritmia cardiaca al momento dell'evento sincopale. Per questo motivo, in un prossimo futuro, è prevedibile non solo una loro maggiore diffusione ma anche, un loro impiego nella fase precoce dell'iter diagnostico della sincope. Tuttavia, l'utilizzo del Loop recorder, nella fase diagnostica iniziale, comporta la

necessità di un'attenta stratificazione del rischio nonché l'esclusione di quei pazienti considerati ad alto rischio, i quali necessitano di ospedalizzazione immediata o di accertamenti diagnostici intensivi al fine di poter provvedere ad adeguato trattamento.

In generale, questi dispositivi sono indicati quando la probabilità pre-test di identificare un'aritmia è elevata. Queste condizioni saranno discusse in seguito.

Infine, è auspicabile che questi dispositivi possano permettere, in un prossimo futuro, la lettura di altri segnali (ad esempio pressione arteriosa o EEG) e l'invio 'wireless' (immediato ed automatico) dell'ECG ad un sistema centrale di monitoraggio informatizzato, che consenta una sua interpretazione tempestiva. Grazie a questi progressi sarà possibile documentare e caratterizzare meglio gli episodi sincopali spontanei. Al contrario, saranno meno utilizzati a scopo diagnostico gli attuali test che evocano la suscettibilità del meccanismo della sincope o delle palpitazioni.

Questa Task Force ha classificato sia l'utilità che l'efficacia delle procedure diagnostiche e terapeutiche secondo classi di raccomandazioni e livelli di evidenza sotto elencati.

A causa della mancanza di dati basati sui livelli di evidenza, questa Task Force, non ha potuto fornire classi di raccomandazioni riguardo la fibrillazione atriale e la stratificazione del rischio. In questi casi, i Loop Recorder sono da considerare molto interessanti per la ricerca.

Classi di raccomandazione

- Classe I:** evidenza e/o accordo generale per cui una procedura diagnostica o terapeutica risulta benefica, utile ed efficace
- Classe II:** evidenza conflittuale e/o divergenza di opinione sull'utilità/efficacia di una procedura diagnostica o terapeutica.
- Classe IIa:** il peso delle evidenze/opinioni è in favore dell'utilità/efficacia
- Classe IIb:** l'utilità/efficacia risulta meno definita da evidenze/opinioni
- Classe III:** evidenza o accordo generale che la terapia o procedura non sia utile/efficace e, in qualche caso potenzialmente dannosa.

Livelli di evidenza

Livello di evidenza A: dati derivati da molteplici studi clinici randomizzati o da metanalisi.

Livello di evidenza B: dati derivati da un singolo studio clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.

Livello di evidenza C: consenso di opinione di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri.

Parte I: Indicazioni

I- Diagnosi e Terapia della perdita di coscienza transitoria (PdCT)

Punti chiave per l'uso di ILR e ELR

- Nella maggior parte dei pazienti, la sola valutazione clinica è sufficiente a stabilire il meccanismo probabile della sincope.
- Escludere i pazienti ad alto rischio, vale a dire escludere quelli con chiara indicazione ad impianto di defibrillatore/pacemaker o ad altri trattamenti, indipendentemente da una diagnosi definita della causa della sincope.
- Essere consapevoli che i risultati registrati sono influenzati dalla corretta selezione dei pazienti, includendo quelli ad alto rischio di eventi aritmici.
- Considerare idonei i pazienti con alta probabilità di recidiva sincopale in un periodo di tempo ragionevole.
- A causa dell'imprevedibilità della recidiva sincopale, considerare che potrebbe essere necessario attendere un lungo periodo di tempo perché si possa stabilire una correlazione fra recidiva sincopale ed ECG.
- L'obiettivo ideale dovrebbe essere quello di ottenere una correlazione fra recidiva sincopale-ECG. Il rilievo di aritmie non sincopali è considerato un obiettivo minore.

Epidemiologia e probabilità di recidiva di sincope

La sincope è considerata un sintomo molto frequente; probabilmente più del 50% della popolazione generale, ha avuto un episodio di perdita di coscienza di sospetta natura sincopale.

Circa il 30-40% dei giovani adulti ha avuto almeno un episodio di perdita di coscienza, con picco massimo di incidenza compreso fra 10 e 30 anni. Inoltre, un netto incremento degli episodi si osserva dopo i 60 anni.

Nello studio Framingham, per esempio, indipendentemente dal sesso, è stato evidenziato un repentino rialzo di eventi sincopali dal 5,7eventi/1000/anno al

11,1eventi/1000/anno per fascia di età compresa rispettivamente fra i 60-69 anni e i 70-79 anni¹. Tuttavia solo un terzo dei soggetti affetti da sincope si rivolge all'osservazione medica mentre una proporzione ancora minore si sottopone ad una valutazione specialistica. Un'esaustiva revisione di questi dati è raccolta nelle recenti linee guida ESC 2009².

Considerando il periodo di autonomia delle batterie, circa 4 settimane per loop recorder esterno (ELR) e circa 3 anni per il loop recorder impiantabile (ILR), è cruciale conoscere la probabilità di recidiva sincopale al

fine di poter selezionare in maniera appropriata i pazienti candidabili a tale strategia diagnostica. I principali fattori predittivi di recidiva sincopale sono: il numero totale degli episodi di perdita di conoscenza transitoria (PdCT) e la frequenza di ricorrenza.

La *Tabella 2* illustra le percentuali di rischio di recidiva di PdCT in giovani adulti (<40 anni) senza cardiopatia strutturale³, mentre le *Tablelle 3 e 4* mostrano le percentuali di rischio di recidiva in un campione di pazienti di età >40 anni, definiti a basso rischio secondo le linee guida ESC (vedi in seguito), che sono stati

arruolati nello studio ISSUE 1 e 2 con diagnosi di sincope inspiegata o con diagnosi di sospetta sincope neuromediata^{4,7}. Al contrario, l'età, il sesso, la risposta positiva al tilt test, la severità della presentazione³ e la presenza o assenza di cardiopatia strutturale⁸ hanno mostrato valore predittivo minimo o assente riguardo la recidiva sincopale e pertanto non sono criteri utili per la selezione dei pazienti. Tuttavia, la presenza di cardiopatia strutturale aumenta la probabilità di registrare un'aritmia terapeuticamente trattabile.

Tabella 2 Rischio di recidiva in pazienti con età <40 anni con PdCT di sospetta natura sincopale (modificata da Sheldon e Rose³).

Numero di sincopi durante la vita	Rischio di recidiva sincopale dopo l'episodio indice	
	Rischio attuariale a 1 anno (%)	Rischio attuariale a 2 anni (%)
1	10	10
2	19	29
≤3	40	54
≤6	43	60

Tabella 3 Rischio di recidiva in pazienti con diagnosi incerta e basso rischio con età >40 anni in relazione al numero di sincopi durante la vita.

Numero di sincopi durante la vita	Rischio di recidiva di sincope dopo l'evento indice		
	Rischio attuariale a 1 anno (%)	Rischio attuariale a 2 anni (%)	Rischio attuariale a 4 anni*
1-2	15,4	19,7	28,2
3	36,5	41,7	52,2
4-6	37,0	43,8	57,4
7-10	37,5	43,7	56,2
>10	44,3	56,4	80,7

* assumendo un incremento lineare

Tabella 4 Rischio di recidiva in pazienti con diagnosi incerta e basso rischio con età >40 anni in relazione al numero di sincopi durante i due anni precedenti.

Numero di sincopi durante la vita	Rischio di recidiva di sincope dopo l'evento indice		
	Rischio attuariale a 1 anno (%)	Rischio attuariale a 2 anni (%)	Rischio attuariale a 4 anni*
1-2	22,8	27,5	37,1
3	29,1	35,7	48,9
4-6	43,0	50,8	66,3
7-10	43,2	48,8	59,9
>10	85,6	98,1	100

* assumendo un incremento lineare

Il Loop Recorder Impiantabile

Il valore del Loop Recorder Impiantabile per la diagnosi della sincope.

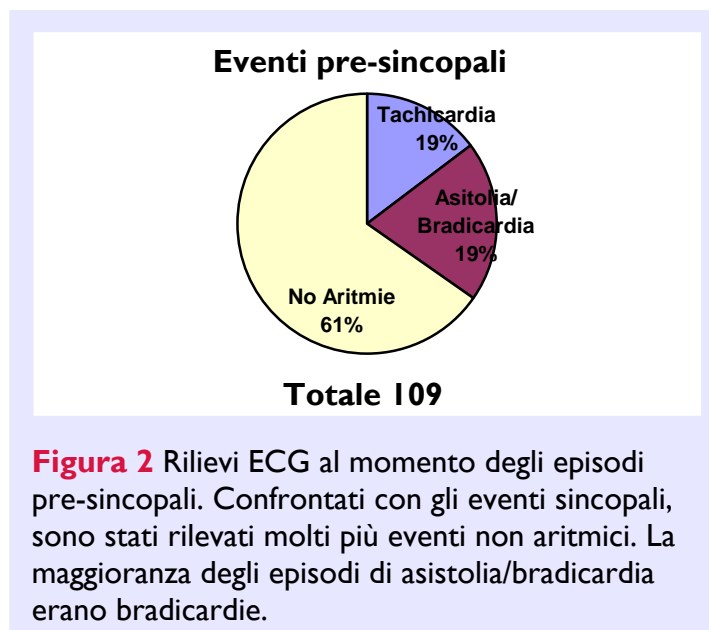
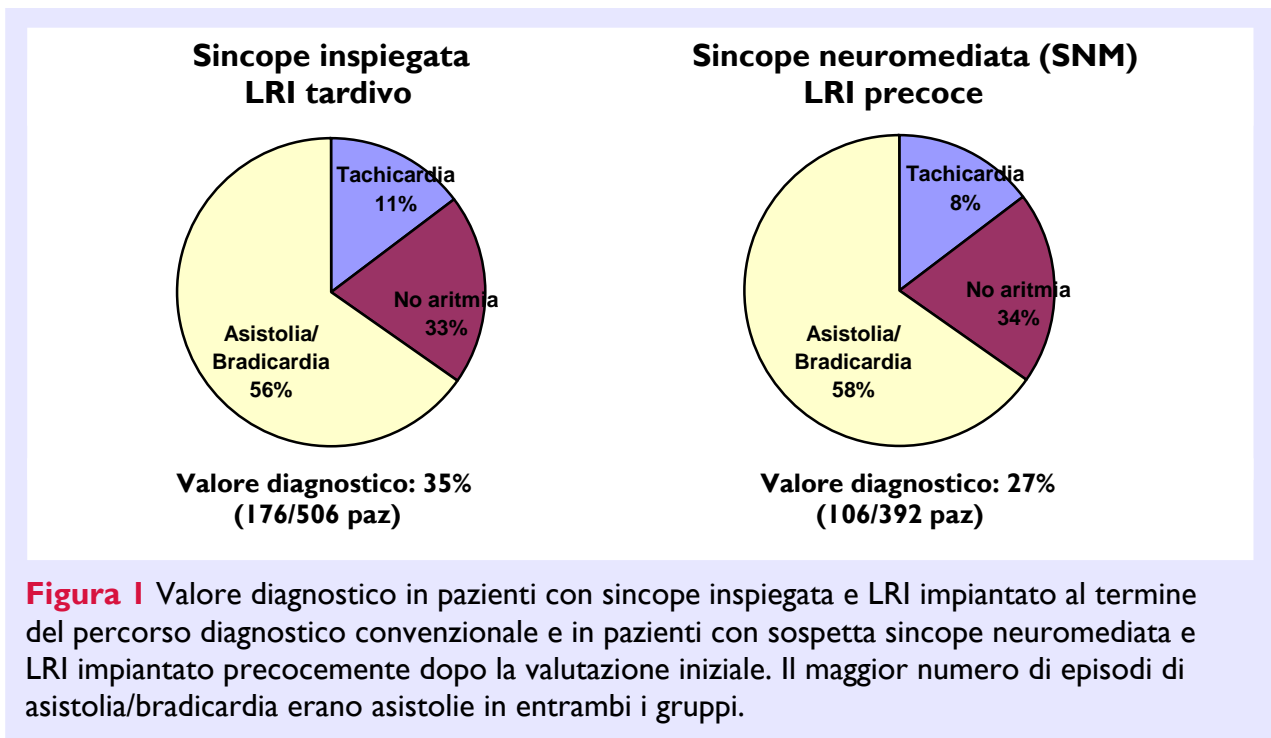
Nelle esperienze cliniche iniziali il Loop Recorder Impiantabile (LRI) è stato impiegato a scopo diagnostico in pazienti affetti da sincope inspiegata al termine di un iter diagnostico completo ed infruttuoso. In un piccolo gruppo di pazienti altamente selezionati, è stata raggiunta una correlazione fra sintomo ed ECG nell'88% dei casi, entro una media di 5 mesi dall'impianto⁸.

Dai dati raccolti dal raggruppamento di nove studi^{4,6,9,14}, per un totale di 506 pazienti con diagnosi di sincope inspiegata dopo valutazione completa e pertanto sottoposti ad impianto di LLR, una correlazione fra sincope-ECG è stata documentata in 176 pazienti (35%); di questi, nel 56% veniva registrata un'asistolia (in pochi casi bradicardia), nell' 11% tachicardia e nel

33% nessuna aritmia (Figura 1). Dai dati congiunti di sette studi^{4,6,10,13} la pre-sincope ha mostrato una capacità minore di correlazione con l'evento aritmico, sollevando alcuni dubbi riguardo la possibilità di poter considerare, ai fini diagnostici, questo sintomo come surrogato della sincope (Figura 2).

Molto raramente, in caso di pre-sincope, è stata registrata un'asistolia, suggerendo che essa è un riscontro abbastanza specifico della sincope.

Nonostante la dotazione di attivazione manuale e automatica, in una percentuale di pazienti compresa fra il 5 e il 9% (16% di eventi) il LRI non è stato in grado di fornire la diagnosi a causa di mancate registrazioni o per riscontro di false aritmie da parte dei dispositivi di ultima generazione^{4,6,10}.



La correlazione fra specifico reperto elettrocardiografico e sincope spontanea può essere considerata *gold standard* diagnostico, purchè sia riproducibile in episodi successivi. A tale proposito, dovrebbe essere sottolineato che sono pochi i dati che riguardano la riproducibilità delle aritmie LRI registrate, soprattutto *case report*. Raggruppando i dati forniti dallo studio ISSUE 1^{4,5} e dallo studio ISSUE 2⁷, 26 pazienti avevano almeno due episodi sincopali documentati mediante LRI, 9

dei quali dovuti ad un'aritmia: in 25 di questi il reperto durante la seconda sincope era identico al primo. Questi risultati indicano che, nella maggior parte dei pazienti, la presenza o l'assenza di un'aritmia durante il primo episodio sincopale documentato, potrebbe essere diagnostica e quindi potrebbe essere intrapresa la terapia idonea. Tuttavia, la casistica dello studio ISSUE è poco numerosa e pertanto i dati ottenuti non possono essere considerati conclusivi.

Dalle prime esperienze, è apparso evidente, nei pazienti con sincope inspiegata, che il LRI può essere considerato lo strumento diagnostico da adottare quando la causa aritmica della sincope viene sospettata, ma non provata, in modo da indicare il successivo trattamento eziologico. Il LRI è risultato utile nelle seguenti situazioni cliniche:

- *Sincope inspiegata in presenza di anormalità cardiache:*

1. Pazienti con blocco di branca, nei quali un blocco AV parossistico è probabile malgrado lo studio elettrofisiologico sia risultato negativo^{6,15}. In uno studio⁶ condotto in pazienti con blocco di branca e studio elettrofisiologico negativo, il LRI ha documentato un blocco AV intermittente nel 63% dei casi entro 48 giorni dall'impianto. Questi risultati sono stati recentemente confermati dallo studio B4¹⁵ con riscontro di blocco AV intermittente, nel 71% degli eventi documentati. Occorre comunque precisare che i pazienti dei due studi appena citati, costituivano rispettivamente il 33% ed il 34% dei pazienti impiantati con un LRI e che la natura del meccanismo della sincope è rimasta sconosciuta per quei pazienti che non hanno avuto recidiva sincopale durante il periodo di follow-up con il LRI.
2. Pazienti con cardiopatía strutturale, nei quali un'aritmia è probabile malgrado la valutazione cardiologica sia risultata negativa^{5,8,16}.
3. Pazienti con ipersensibilità seno carotidea cardioinibitoria quando è necessario comprendere esattamente il meccanismo sincopale spontaneo allo scopo di poter indicare una terapia specifica¹⁷.
4. Pazienti pediatrici nei quali è sospettata una causa cardiaca della sincope in presenza di malattia cardiaca strutturale o di anomalie elettrocardiografiche¹⁸. Dai dati provenienti da sei piccoli studi¹⁸, riguardanti 89 pazienti è stata ottenuta diagnosi nel 67%; il 33% di questi aveva bradicardia o asistolia al tempo della registrazione dell'evento sincopale, il 23% tachicardia ed il 43% nessuna aritmia.

- *Pazienti con diagnosi di verosimile sincope neuromediata* dopo la valutazione iniziale, tilt test positivo o negativo, al fine di documentare asistolia in quanto l'impianto di un pacemaker potrebbe essere giustificato dalla severità e dall'imprevedibilità della sincope nonché dalla mancanza di valida alternativa terapeutica⁷.

- *Diagnosi differenziale fra sincope e PdCT non sincopale:*

1. pazienti con diagnosi di sospetta epilessia che non hanno beneficiato della terapia anticomiziale¹⁹ e pazienti con diagnosi certa di epilessia, allo scopo di identificare aritmie cardiache indotte dalla crisi epilettica²⁰.
2. pazienti con sindrome depressiva maggiore e frequenti episodi inspiegati di PdCT al fine di escludere una causa aritmica della sincope¹⁶.
3. In pazienti anziani e cadute inspiegate per stabilire la natura sincopale delle stesse²¹.

Risultati sovrapponibili sono stati osservati quando l'LRI è stato impiegato in pazienti con sincopi inspiegate al termine della valutazione diagnostica convenzionale^{4,9-12,14} o in pazienti con sospetta sincope neuromediata nella fase iniziale della valutazione⁷(Figura 1). In entrambi i casi, l'evento aritmico più frequente riscontro è stata un'asistolia prolungata, dovuta ad arresto sinusale o a blocco AV, con una durata media di 10-15 secondi.

Il valore diagnostico è risultato simile in pazienti con o senza cardiopatía strutturale (incluso fra quest'ultimi anche quelli con ECG patologico): 58% vs 51% nello studio di Solano et al.⁸, 45% vs 51% nello studio di Pezawas et al.¹⁶ e 39% vs 50% nello studio di Pierre¹⁴. Tuttavia, il meccanismo responsabile è risultato differente: i pazienti con cardiopatía strutturale avevano più spesso un blocco AV parossistico o tachiaritmie mentre bradicardia sinusale/arresto sinusale o assenza di aritmia erano i reperti più comuni nei pazienti senza cardiopatía strutturale. I pazienti affetti da sindrome depressiva maggiore raramente avevano aritmie cardiache¹⁶. Più pazienti con cardiopatía hanno ricevuto una terapia ILR guidata.

Il valore diagnostico è risultato maggiore nei pazienti anziani. In uno studio²², i pazienti con età maggiore a 65 anni mostravano incidenza di recidiva sincopale 2,7 volte maggiore rispetto a quelli di età minore a 65 anni (56% vs 32%) e probabilità di aritmia cardiaca al momento della sincope 3,1 volte maggiore (44% vs 20%). L'incremento di incidenza di bradicardia con il progredire dell'età è stata notata anche da Krahn *et al*²³.

Solano *et al*⁸ hanno stimato che circa il 5% dei pazienti con sincope che afferiscono presso una struttura terziaria (pari al 28% dei pazienti con diagnosi finale di sincope inspiegata) mostrano

indicazione all'impianto di ILR; il corrispettivo fabbisogno numerico di impianti di ILR nella popolazione generale è risultato 34 per milione di abitanti per anno. Se a questo calcolo fossero inclusi i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelli arruolati nello studio ISSUE (sospetta sincope neuromediata, caratterizzata da storia di sincopi ricorrenti in età media-avanzata e concomitanza di frequenti traumi verosimilmente avvenuti per l'assenza di prodromi)⁷, probabilmente sarebbero necessari 135 impianti di ILR per milione di abitanti per anno.

Il valore diagnostico del Loop recorder impiantabile negli episodi non sincopali documentati

Questo argomento è di rilevante importanza pratica. Infatti, riconosciuta l'evidenza di buona capacità di correlazione fra la traccia ECG e la sincope, gli episodi non sincopali potrebbero essere considerati predittori alternativi riguardo il probabile sottostante meccanismo sincopale; questo potrebbe accrescere il potere diagnostico del LRI e/o anticipare il trattamento senza dover attendere la registrazione dell'evento sincopale stesso.

Pochi studi hanno indagato, nel medesimo paziente, gli episodi sincopali con quelli non sincopali al fine di valutare il valore predittivo positivo di questi ultimi. Nello studio di Krahn *et al*²⁴, 6 pazienti con registrazione di aritmia pre-sincopale (4 registrazioni di bradiaritmia e 2 di tachicardie) hanno avuto la stessa aritmia anche durante la sincope; al contrario 3 pazienti senza aritmia al momento della pre-sincope hanno manifestato, durante l'episodio sincopale, un'aritmia. Similmente, nello studio ISSUE2²⁵, di 32 pazienti con episodi non sincopali, tutti i 9 pazienti con un'aritmia registrata durante gli episodi non sincopali (definita come asistolia >3 sec o tachiaritmia \geq 160 bpm di durata \geq 32 battiti), hanno avuto la stessa aritmia durante la sincope; contrariamente, dei 23 pazienti senza aritmia, solamente 7 pazienti (30%) hanno avuto un'aritmia durante la sincope. Un basso valore predittivo è stato osservato anche per quanto riguarda la bradicardia sinusale non sincopale

(identificata come tipo 2 nella classificazione ISSUE).

Nello studio di Krahn²⁶ fra i quattro pazienti con registrazione di bradicardia asintomatica, due hanno avuto asistolia prolungata e due assenza di aritmia al tempo della sincope. Nello studio ISSUE 2²⁵, degli 11 pazienti con bradicardia non sincopale registrata, solo 5 (45%) hanno avuto al tempo della sincope bradicardia (tre bradicardia e due asistolia), mentre i restanti casi non hanno presentato bradicardia al tempo della sincope.

In sintesi, ai fini diagnostici riguardo la comprensione del meccanismo della sincope, l'assenza di un'aritmia significativa (compresa la bradicardia sinusale) durante gli episodi non sincopali (sintomatici o asintomatici) ha un valore predittivo basso. Al contrario il riscontro di una asistolia o di una tachiaritmia, registrata con attivazione manuale o automatica, predice generalmente il meccanismo della sincope, e rafforza la possibilità di considerare queste aritmie non sincopali come un segno ECG diagnostico. Il significato di questi reperti è in accordo ed è stato supportato da conclusioni analoghe riscontrate da altri tipi di monitoraggio elettrocardiografico prolungato ed è riportato nelle attuali linee guida^{2,27}. Nello studio ISSUE2, se fossero stati utilizzati i criteri di asistolia >3 sec o tachiaritmia primaria con frequenza

ventricolare ≥ 180 bpm e di durata di almeno 32 battiti, il valore diagnostico sarebbe aumentato del 9% (dal 26 al 35%), (M. Brignole, comunicazione personale): la diagnosi sarebbe stata anticipata in media di 137 giorni rispetto a

quella ottenuta attendendo l'evento sincopale²⁵. Comunque, è da sottolineare che il cut-off per l'asistolia e la tachicardia sono considerati criteri largamente arbitrari.

Aspetti tecnici

Nonostante la dotazione di autoattivazione del device accresca la potenzialità diagnostica, essa può essere compromessa a causa di registrazioni di false aritmie^{28,29} oppure per la mancanza di riconoscimento di aritmie vere^{30,31}.

Il LRI può documentare false aritmie a causa di: *undersensing* dovuto ad improvvisa riduzione del segnale di ampiezza dell'onda R sia durante il ritmo sinusale³² sia durante un'aritmia³¹, *undersensing* da transitoria perdita di segnale ECG per incapacità di amplificare il segnale²⁹, *undersensing* delle onde T²⁸ e *undersensing* in presenza di miopotenziali²⁸. Da un sistematica analisi effettuata in 2613 registrazioni, di 533 attivazioni automatiche (ILR modello Reveal Plus) il 71,9% erano false detenzioni; inoltre, nell'88,6% dei pazienti sono stati riscontrati uno o più riconoscimenti inappropriati³³.

Classificazione delle risposte

Riconosciuta l'eterogeneità dei rilievi e l'ampia variabilità dei disturbi del ritmo registrati dal LRI al momento della sincope, gli investigatori dello studio ISSUE, allo scopo di definire uno standard utile nella pratica clinica e per studi futuri, hanno proposto una classificazione delle registrazioni elettrocardiografiche ottenute con tali dispositivi in pattern omogenei (vedi *Tabella 5*)³⁴. Il tipo 1 (asistolia), il più comune reperto, è stato riscontrato nel 63% dei pazienti; il tipo 2 (bradicardia) nel 5%; il tipo 3 (assenza o minime variazioni del ritmo cardiaco) nel 18%; il tipo 4 (tachicardia) nel 14%; questa classificazione è stata utilizzata e validata anche da altri investigatori^{16,35-36}.

La classificazione ISSUE mostra differenti implicazioni fisiopatologiche che aiutano a distinguere le sincopi aritmiche in diverse forme

La maggior parte di queste false aritmie può essere facilmente diagnosticata ma appare utile ricordare che possono potenzialmente causare errore diagnostico a cui può far seguito un inutile trattamento. La prevalenza dell'errore diagnostico è sconosciuta. I corrispondenti dati riguardanti le nuove generazioni di ILR non sono ancora disponibili. Comunque, è un chiara priorità della ricerca evitare la registrazione di false aritmie.

Infine, come tutti i dispositivi impiantabili, anche il LRI comporta il rischio di infezione della tasca sottocutanea che si risolve con la sua rimozione. Questa complicanza si verifica nel 1-5% dei pazienti⁷⁻¹⁰ e può manifestarsi nella fase peri-procedurale o durante l'intero periodo del suo mantenimento.

che potenzialmente implicano atteggiamenti diagnostici, terapeutici e prognostici differenti. Nel tipo 1A, 1B e 2 la progressiva bradicardia sinusale, molto spesso seguita da asistolia ventricolare dovuta ad arresto sinusale oppure la progressiva tachicardia sinusale seguita da bradicardia con eventuale asistolia ventricolare dovuta ad arresto sinusale, suggerisce l'origine neuromediata della sincope. Nel tipo 1C, invece, la registrazione di una asistolia prolungata dovuta ad improvviso blocco AV parossistico con concomitante aumento della frequenza sinusale, suggerisce un meccanismo differente, cioè una malattia intrinseca del sistema di His-Purkinje come osservato negli attacchi di Stokes-Adam. Nel tipo 4B, 4C, 4D la causa della sincope è un'aritmia cardiaca primaria. Negli altri tipi non si rileva alcuna

aritmia significativa; in questi casi l'esatta natura della sincope rimane incerta a causa della mancanza di contemporanea registrazione della pressione arteriosa; comunque il concomitante riscontro di incremento e/o decremento della

frequenza cardiaca al momento della sincope suggerisce l'attivazione (primaria o secondaria) del sistema cardiovascolare con un possibile meccanismo di tipo ipotensivo.

Tabella 5 Classificazione ISSUE degli eventi ECG documentati da LR.

Tipo 1. Asistolia - Pausa RR > 3 secondi

- (a) Tipo 1A Arresto sinusale
 - Progressiva bradicardia sinusale o iniziale tachicardia sinusale seguita da progressiva bradicardia sinusale fino all'arresto sinusale.
- (b) Tipo 1B Bradicardia sinusale seguita da blocco AV
 - Progressiva bradicardia sinusale seguita da blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con concomitante riduzione della frequenza cardiaca.
- (c) Tipo 1C Blocco AV
 - Insorgenza improvvisa di blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con concomitante incremento della frequenza cardiaca.

Tipo 2. Bradicardia - Riduzione della frequenza cardiaca >30% o <40 bpm per >10 sec

- (a) Tipo 2A Riduzione della frequenza cardiaca >30%
- (b) Tipo 2B Frequenza cardiaca < 40 bpm per >10 secondi

Tipo 3. Nessuna o minime variazioni del ritmo cardiaco - Variazioni della frequenza cardiaca <30% e frequenza cardiaca >40 bpm

- (a) Tipo 3A No variazioni o variazioni <10% della frequenza cardiaca
- (b) Tipo 3B Incremento della frequenza cardiaca >10% ma <30% >40 bpm

Tipo 4. Tachicardia

- (a) Tipo 4A Tachicardia sinusale progressiva
- (b) Tipo 4B Fibrillazione striale
- (c) Tipo 4C Tachicardia sopraventricolare (eccetto tachicardia sinusale)
- (d) Tipo 4D Tachicardia ventricolare

ILR e sincope: in quale fase diagnostica?

Inizialmente il loop recorder impiantabile è stato considerato l'ultima riserva diagnostica nella valutazione diagnostica della sincope, quando tutti gli accertamenti effettuati non consentivano di giungere ad una diagnosi. Tuttavia, molti studi hanno dimostrato debole

correlazione fra tilt test^{4,37,38}, test all' ATP^{36,38} e studio elettrofisiologico^{6,15} ed l'ECG osservato al momento della sincope spontanea (che rappresenta lo standard di riferimento). In altri termini, la bassa sensibilità e specificità di molti dei più importanti test per la diagnosi aumenta

il dubbio sulla loro reale utilità nel percorso diagnostico. A causa del limitato valore diagnostico del monitoraggio ECG a breve termine (ECG Holter, *loop recorder* esterno)²⁷, molti investigatori hanno proposto un uso precoce del LRI nella fase iniziale della valutazione diagnostica.

Lo studio RAST³⁹ ha randomizzato 60 pazienti con sincope inspiegata mediante valutazione "convenzionale" con *loop recorder* esterno, *tilt test* e studio elettrofisiologico verso il monitoraggio prolungato mediante il LRI; i risultati ottenuti hanno dimostrato che la strategia di impianto di un *loop recorder* nella fase iniziale del percorso diagnostico della sincope aumenta la probabilità di successo rispetto ai test convenzionali (52 vs 20%), durante un periodo di follow-up di 12 mesi. Comunque i pazienti ad alto rischio di aritmie minacciose per la vita, come quelli con FE <35%, sono stati esclusi dallo studio. Questi risultati sono stati confermati dal *Eastbourne Syncope Assessment Study*⁴⁰: 201 pazienti dopo valutazione clinica iniziale sono stati randomizzati a ricevere impianto di LRI o indagini convenzionali. Durante il follow-up di 17 mesi, il gruppo di pazienti con il LRI ha avuto una probabilità 6,5 volte maggiore di beneficiare di una diagnosi rispetto a quello destinato alle

indagini convenzionali (43 vs 6%). Ci sono stati 8 decessi nel gruppo LRI e 9 nel gruppo convenzionale. Un impianto precoce di LRI, immediatamente dopo la valutazione iniziale, è stato effettuato anche nello studio ISSUE2, in 392 pazienti con sospetta sincope neuromediata⁷. I pazienti con cardiopatia strutturale severa sono stati esclusi. La diagnosi è stata raggiunta nel 26% dei pazienti, durante un follow-up mediano di 9 mesi. Durante lo studio, 7 pazienti sono deceduti, nessuno per cause aritmiche (2 per ictus e 5 per cause non cardiache). Traumi severi e traumi lievi correlati alla sincope spontanea si sono verificati rispettivamente nel 2% e nel 4% dei casi.

In conclusione, tutti gli studi precedentemente riportati, hanno dimostrato che l'impianto di LLR può essere ritenuto sicuro in una fase precoce del percorso diagnostico, ma a condizione che i pazienti a rischio di eventi minacciosi per la vita siano attentamente esclusi. In accordo con le linee guida della sincope della Società Europea di Cardiologia^{2,27}, sono considerati pazienti ad alto rischio quelli che, dopo la valutazione iniziale, necessitano di ospedalizzazione immediata o di valutazione diagnostica intensiva (*Tabella 6*).

- **Situazioni cliniche in cui vi è una chiara indicazione ad impianto di defibrillatore (ICD) o pacemaker**
(in base alle raccomandazioni delle Linee Guida correnti su ICD e pacemaker), indipendentemente dalla natura della sincope
- **Grave cardiopatia strutturale o coronarica** (scompenso cardiaco o bassa frazione di eiezione o infarto miocardico pregresso)
- **Segni clinici o elettrocardiografici che suggeriscono una sincope aritmica**
 1. Sincope durante sforzo o in posizione supina
 2. Sincope preceduta da palpitazioni
 3. Familiarità per morte improvvisa
 4. Tachicardia ventricolare non sostenuta
 5. Blocco di branca (durata del QRS $\geq 0,12$ sec)
 6. Bradicardia sinusale inadeguata (< 50 bpm) o blocchi seno-atriali in assenza di farmaci cronotropi negativi o allettamento fisico
 7. Complessi QRS pre-eccitati
 8. Intervallo QT prolungato o corto
 9. Quadro a tipo blocco di branca destro (BDD) con sopraslivellamento di ST nelle derivazioni V1-V3
 10. Onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali tardivi suggestivi di displasia aritmogena del ventricolo destro
- **Importanti comorbidità** (anemia severa, disturbi elettrolitici)

Tabella 6 Criteri di alto rischio a breve termine che richiedono ricovero immediato o valutazione intensiva secondo le Linee Guida sulla sincope della Società Europea di Cardiologia².

In particolare:

- pazienti con indicazione certa all'impianto di defibrillatore automatico (ICD) in accordo con le Linee Guida correnti⁶, dovrebbero essere sottoposti direttamente a questa terapia, prima della ricerca del meccanismo responsabile della sincope. La funzione di monitoraggio dell'ICD può successivamente essere utilizzata per studiare il meccanismo della sincope.
- pazienti con pregresso infarto del miocardio e tachicardia ventricolare non sostenuta dovrebbero essere sottoposti a studio elettrofisiologico con stimolazione ventricolare prematura. Il LRI potrebbe essere considerato solo al termine di una valutazione completa negativa.
- pazienti con segni clinici e ECG che suggeriscono una bradicardia intermittente, dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio telemetrico prolungato intra-ospedaliero ed eventualmente a studio elettrofisiologico. Dopo valutazione diagnostica completa e negativa, potrebbe essere considerato l'impianto di LRI. Quando questi rischi sono assenti, nei pazienti con sospetta sincope aritmica che hanno avuto una presentazione severa della sincope (a causa

dell'alto rischio di traumi o per l'alta frequenza degli episodi), l'impiego di una strategia di monitoraggio prolungato, in particolare con il LRI, può essere considerata con sicurezza perchè potrebbero beneficiare di una terapia guidata dal meccanismo della sincope.

Nelle forme di minor severità, la valutazione clinica è sufficiente, nella maggior parte dei casi, a stabilire il probabile meccanismo della sincope e non appaiono necessari ulteriori accertamenti.

Non sono candidati al monitoraggio con il LRI i pazienti a basso rischio di sincope aritmica. Sebbene il giudizio della sua utilità è largamente individuale, come regola generale, il LRI non appare indicato qualora la probabilità di recidiva sincopale risulti minore della durata della batteria (*Tabella 2-4*) e quando non è necessaria ai fini terapeutici l'esatta conoscenza di una precisa correlazione fra sincope ed ECG (*Figura 3*).

Le raccomandazioni diagnostiche e i criteri diagnostici sono stati elencati nelle specifiche sezioni.

La terapia guidata dal Loop recorder impiantabili

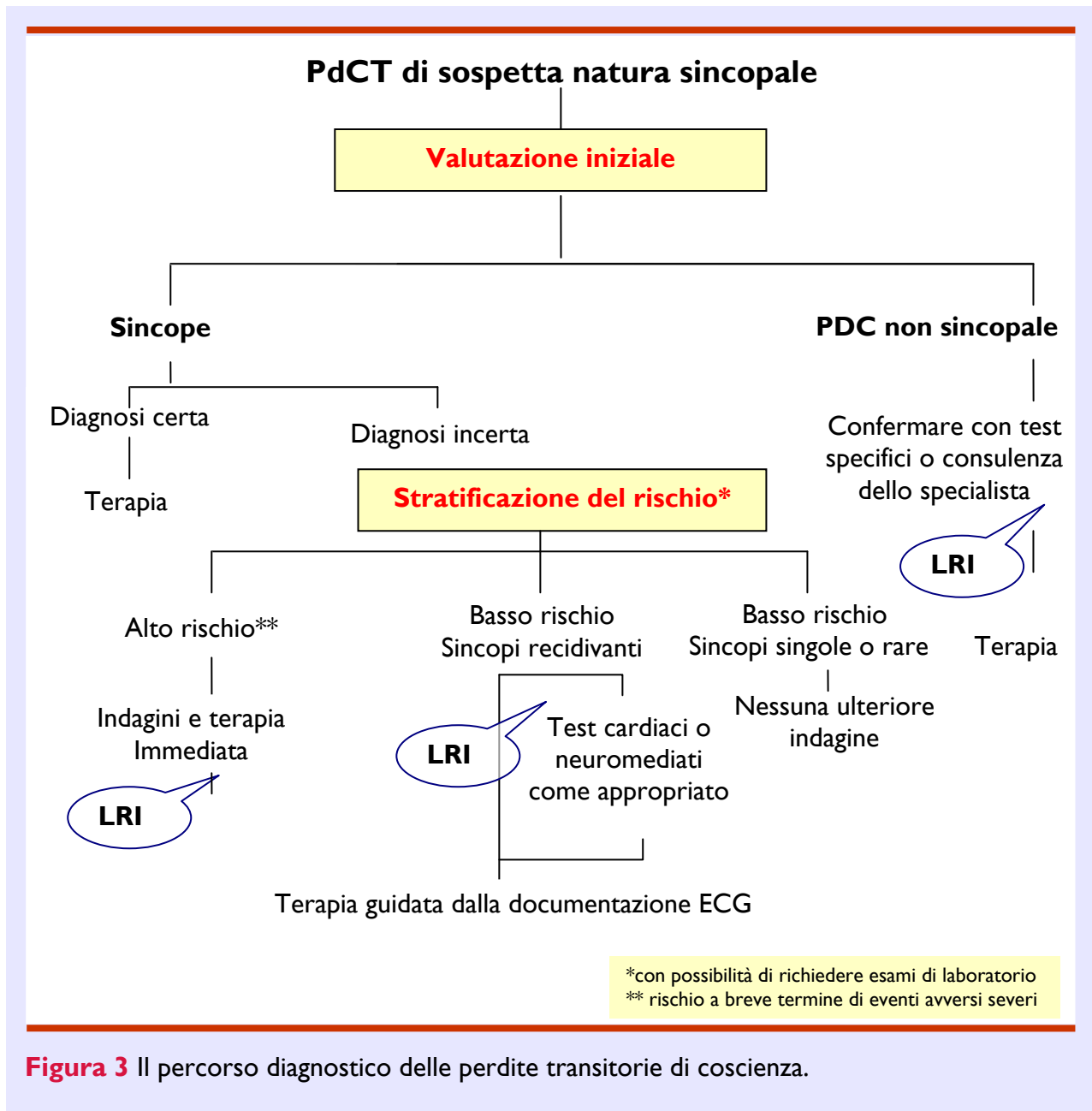
Attualmente, sono disponibili pochi dati riguardo l'outcome dopo terapia specifica guidata dal LRI. Nell'*Eastbourne Sincope Assessment Study*⁴⁰, effettuato in una tipica popolazione non selezionata, i pazienti randomizzati alla gestione con il LRI hanno dimostrato un incremento della diagnosi e delle terapie ECG-guidata rispetto al gruppo di sottoposto a valutazione convenzionale. Malgrado una terapia specifica ECG-guidata sia stata applicata solo ad una minoranza di pazienti, il follow-up a lungo termine, ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi sincopali con un miglioramento della qualità della vita.

Dal momento che una prolungata asistolia è il reperto di più frequente rilievo al momento della recidiva sincopale, la stimolazione cardiaca è la terapia specifica più utilizzata nei pazienti con il LRI.

Nell'esperienza iniziale, bradicardia sinusale che richiedeva impianto di pacemaker è stata riscontrata nel 17% dei 206 pazienti sottoposti ad impianto di LRI¹⁰. In un raggruppamento di dati, ottenuti da 8 studi successivi^{4-6,14,17,23,35,40}, in un totale di 1011 pazienti, 184 (18%) hanno ricevuto un pacemaker (il 50% di quelli che avevano avuto una documentazione di sincope mediante il LRI). Questo valore variava dal 12% nei pazienti con sospetta sincope riflessa⁷ al 44% nei pazienti con blocco di branca⁶. Sono disponibili pochi dati riguardanti il successivo follow-up. In generale la stimolazione cardiaca LRI-guidata è in grado di ridurre la frequenza delle recidive ("burden"), ma non elimina del tutto le recidive sincopali. Nel studio ISSUE2⁷, l'incidenza delle sincopi ad un anno diminuiva da 0.83 ± 1.57 episodi per paziente per anno nel gruppo di controllo senza alcuna terapia a $0,05 \pm 0,15$ episodi per paziente per anno nei

pazienti sottoposti a impianto di pacemaker (riduzione dell'87% del rischio relativo; $p=0,001$). Nello studio di *Sud et al.*³⁵, dopo l'impianto di pacemaker, l'incidenza di sincopi si riduceva da 2,17 per anno a 0,45 per anno nel gruppo di pazienti con sincopi del tipo IA o IB della classificazione ISSUE ($p=0,002$) e da 4,57 per anno a 0 per anno in quelli con sincope IC

($p=0,001$). In un pool di dati raccolti da 7 studi^{4- 6,8,14,17,40}, per un totale di 799 pazienti, il defibrillatore impiantabile e l'ablazione transcateretere sono stati utilizzati nell'1% dei casi con tachiaritmia ventricolare e atriale. Infine, in rari casi sono stati utilizzati farmaci antiaritmici in pazienti con fibrillazione atriale e flutter parossistici.



Il Loop Recorder Esterno

Il limite principale del Loop Recorder Esterno (LRE) nella diagnosi di sintomi imprevedibili e frequenti come la sincope, deriva dal fatto che i pazienti devono indossare continuamente gli elettrodi. Pertanto, il LRE appare più indicato in pazienti decisamente motivati, con pre-sincopi e sincopi recidivanti ogni 4-6 settimane. Questo è generalmente l'intervallo di tempo massimo tollerato dal paziente; una durata più breve del suo utilizzo si associa a una resa diagnostica più bassa⁴¹. Il LRE può essere anche utilizzato se la presentazione clinica suggerisce che un ECG correlato anche a presincope potrebbe chiarire il meccanismo della sincope. Le indicazioni al LRE sono simili a quelli per il LRI e dipendono dalla conoscenza della probabilità di ricorrenza sincopale (vedi Epidemiologia e storia naturale). Anche i criteri diagnostici sono gli stessi dell'ILR.

In studi di confronto randomizzati, il LRE ha dimostrato un valore diagnostico superiore rispetto alla valutazione convenzionale o al monitoraggio ECG Holter^{42,43}, ma inferiore rispetto al loop recorder impiantabile³⁹.

Poiché la sincope ricorre di solito in modo imprevedibile, nel corso di mesi o anni, le indicazioni sono limitate a pochi pazienti selezionati, con alta probabilità di recidiva in un tempo molto breve.

Il rendimento diagnostico in questi pazienti è ancora piuttosto basso. In uno studio⁴⁴ condotto in 24 pazienti senza cardiopatia strutturale, con una media di tre episodi sincopali in 6 mesi, è stato possibile registrare mediante il LRE un solo episodio sincopale che

mostrava tachicardia sinusale. In un altro studio⁴⁵, tra i 57 pazienti con una media di 10 sincopi nel corso dell'ultimo anno, il LRE ha permesso di raggiungere una diagnosi nel 25% dei casi mentre un'aritmia significativa è stata registrata in 5 casi (9%).

L'impiego del LRE è risultato più efficace se utilizzato in pazienti con episodi pre-sincopali e sincopali frequenti e soprattutto, quando vengono applicati criteri meno specifici di interpretazione, cioè non per confermare ma per escludere, una causa aritmica dell'evento. Per esempio, nel trial COLAPS⁴³, una correlazione sintomo ed ECG è stata ottenuta in 44 dei 78 pazienti (56%), in 1 solo paziente è stata identificata un'aritmia mentre nei restanti 43 è stata esclusa. In uno studio multicentrico⁴⁵, una correlazione fra sintomo ed aritmia è stata identificata nel 15% dei pazienti; tuttavia nel 25% dei 51 pazienti arruolati si sono manifestati sintomi in assenza di alterazioni ECG; inoltre le percentuali diventavano rispettivamente il 27 e il 14%, quando veniva utilizzato un dispositivo con modalità di registrazione automatica.

Con i nuovi dispositivi dotati di attivazione automatica, di solito, sono registrate un numero considerevole di tachiaritmie asintomatiche⁴⁶. E' necessario sottolineare che, in assenza di una correlazione tra tali rilievi e gli eventi sincopali, il valore predittivo positivo di questi reperti non è noto, e pertanto il monitoraggio dovrebbe essere continuato fino a quando la diagnosi non è confermata dalla documentazione dei sintomi.

Raccomandazioni - Indicazioni

ILR

Classe I. ILR è indicato:

- In pazienti con sincopi recidivanti ed origine incerta, in una fase precoce, cioè dopo la valutazione iniziale che hanno:
 - assenza di criteri di alto rischio che richiedono ricovero immediato o valutazione intensiva, vale a dire quelli elencati nella *Tabella 6*
 - buona probabilità di recidiva sincopale entro il tempo di funzionamento della batteria del dispositivo.

(Livello di evidenza A)
- In pazienti ad alto rischio (elencati nella *Tabella 6*) nei quali una valutazione completa non ha dimostrato la causa di sincope o non ha portato ad un trattamento specifico

(Livello di evidenza B)

Classe II A. ILR può essere indicato:

- In pazienti con sincopi neuromediate certe o sospette, frequenti o imprevedibili (a rischio di trauma), al fine di individuare il ruolo di una bradicardia prima di un impianto di un pacemaker

(Livello di evidenza B)

Classe II B. ILR può essere indicato:

- In pazienti con perdita di coscienza transitoria (PdCT) di origine sincopale incerta, al fine di escludere con sicurezza la genesi aritmica

(Livello di evidenza C)

LRE

Classe IIA. LRE può essere indicato nei pazienti con sincope o presincope ricorrente che presentano:

- un intervallo fra gli episodi ≤ 4 settimane,
- sospetta sincope di origine aritmica
- assenza di criteri di alto rischio che richiedono immediata ospedalizzazione o valutazione intensiva, vale a dire quelli elencati nella *Tabella 6*

(Livello di evidenza B)

Raccomandazioni

Interpretazione dei risultati del LRI e LRE nei pazienti con sincope

Classe I

- Il reperto ECG fornito da ILR e ELR è diagnostico quando:
 - è dimostrata una correlazione tra sincope ed aritmia (bradi o tachiaritmia) *(Livello di evidenza B)*
 - in assenza di tale correlazione, in caso di blocco AV Mobitz II o III parossistico o pausa ventricolare >3 s (con possibile eccezione per i giovani atleti allenati, durante il sonno, per pazienti in terapia con farmaci cronotropi negativi), o tachicardia parossistica sopraventricolare o ventricolare rapida (≥ 160 bpm per > 32 battiti) *(Livello di evidenza C)*
- Il reperto ECG fornito da ILR e ELR permette di escludere una causa aritmica quando
 - c'è correlazione tra sincope e nessuna variazione del ritmo cardiaco *(Livello di evidenza B)*

Classe III

Il reperto ECG fornito da LRI e LRE non è diagnostico ed il monitoraggio dovrebbe essere continuato in caso di:

- Pre-sincope (in assenza dei criteri diagnostici ECG sopra elencati) *(Livello di evidenza C)*
- Aritmie asintomatiche (con registrazione dei criteri diagnostici ECG sopra elencati) *(Livello di evidenza C)*
- Bradicardia sinusale (in assenza di sincope) *(Livello di evidenza C)*

Nota: Questa task force riconosce che, nella pratica clinica è raramente necessario intraprendere una decisione terapeutica quando sono presenti deboli criteri diagnostici. I medici dovrebbero essere consapevoli che l'efficacia della terapia non è ben documentata in questi casi.

2 - Diagnosi delle palpitazioni inspiegate

Punti chiave per l'uso di LRI e LRE

- Il LRE è molto più utile per la valutazione delle palpitazioni rispetto a quella della sincope.
- Il LRI, quindi, è meno spesso indicato.
- Il registratore di eventi può essere utile solamente quando la palpitazione dura un periodo di tempo sufficiente al paziente per attivare il registratore.
- Il valore diagnostico del loop recorder è superiore all' Holter.

Il monitoraggio loop recorder nei pazienti con palpitazioni

Le palpitazioni costituiscono un sintomo comune che molto spesso motiva la richiesta di intervento medico⁴⁷⁻⁴⁹.

Le palpitazioni possono riconoscere origine diversa; possono essere causate da aritmie cardiache (extrasistoli atriali/ventricolari isolate, tachiaritmie atriali/ventricolari sostenute) oppure da disturbi di origine non cardiaca ma responsabili tachicardia sinusale, ad esempio ansia, disturbi psichiatrici, febbre, anemia, ipertiroidismo ed altri ancora. In molti casi, nonostante un'accurata valutazione clinica comprendente ECG standard e ECG Holter⁵⁰, specialmente in pazienti con sintomi rari, la diagnosi è difficile da ottenere. L'utilità dei registratori di eventi, posizionati sul torace immediatamente dopo la comparsa del sintomo, è ostacolata da diversi fattori; infatti essi non sono in grado registrare il meccanismo responsabile (innesco) dell'esordio del sintomo o il sintomo stesso, non documentano episodi di breve durata e non sono dotati di rilevamento automatico.

Quando non è possibile stabilire la natura delle palpitazioni, chiamate "palpitazioni inspiegate", è possibile raggiungere una correlazione fra sintomo ed ECG utilizzando un LRE o un LRI.

Molti pazienti con sintomatologia caratterizzata da palpitazioni, possono essere gestiti in regime ambulatoriale, senza alcun bisogno di ricovero, ad eccezione di quelli ad alto rischio (vedi *Tabella 6* sezione sincope). I pazienti ad alto rischio possono richiedere valutazione intensiva che necessita di ricovero ed esecuzione di test invasivi al fine di escludere aritmie minacciose per la vita. D'altro canto, i pazienti con palpitazioni rare e ben tollerate, in assenza di cardiopatia organica, possono essere rassicurati senza necessità di essere sottoposti ad ulteriori accertamenti, anche se non è stata raggiunta una diagnosi finale.

Pertanto i pazienti a rischio basso con sintomi frequenti e/o gravi sono i migliori candidati ai loop recorders.

Il valore diagnostico del loop recorder esterno nei pazienti con palpitazioni

Dal punto di vista diagnostico, il loop recorder esterno è superiore ai comuni registratori di eventi, poiché è in grado di fornire, in seguito all'attivazione manuale da parte del paziente, registrazione sia retrospettiva che prospettica del sintomo. Inoltre, consente la registrazione automatica di aritmie asintomatiche. Tale monitoraggio richiede un'applicazione continua e pertanto non può essere tollerato per più di quattro settimane. Di conseguenza i pazienti con palpitazioni di breve durata e con ricorrenza settimanale sono i candidati ideali⁵¹⁻⁵⁶.

Naturalmente, come per i registratori di eventi, anche il LRE può essere utilizzato in modo intermittente per un tempo più lungo: quando la palpitazione dura un tempo. In 125 pazienti con palpitazioni ricorrenti, pre-sincope o sincope, tutti con sintomi recidivanti entro 4 settimane, è stato applicato un LRE

sufficiente da consentire al paziente, all'esordio del sintomo, il suo posizionamento. Negli studi clinici, condotti in pazienti con palpitazioni a ricorrenza almeno settimanale, il LRE, così come i registratori di eventi, hanno dimostrato una buona sensibilità, variabile fra il 66 e il 75%, superiore a quella del monitoraggio Holter convenzionale^{52,57-62}.

Nei pazienti a basso rischio i reperti ECG di più frequente riscontro sono state: extrasistoli atriali o ventricolari ripetitive e tachiaritmie atriali, mentre occasionalmente sono state documentate tachicardie ventricolari o pause.

Poiché le palpitazioni sono molto più frequenti delle sincope, il LRE è molto più utile per la valutazione dei pazienti con palpitazioni che in quelli con sincope.

rispettivamente nell'86, 8, e 6% dei casi⁶²; il valore diagnostico del dispositivo è risultato simile per tutti e tre i sintomi.

Il valore diagnostico del loop recorder impiantabile nei pazienti con palpitazioni

Il LRI assume un ruolo secondario nei pazienti con palpitazioni frequenti ed inspiegate rispetto a quello che svolge nei pazienti con sincope; i motivi potrebbero essere attribuiti alla necessità di una procedura invasiva per il posizionamento e al costo;

Il LRI potrebbe essere indicato in pazienti con palpitazioni rare (meno di un episodio al mese) ed instabilità emodinamica, quando tutti gli altri accertamenti diagnostici effettuati sono risultati inconcludenti.

Sono disponibili pochi dati riguardo l'utilizzo di LRI per la valutazione dei pazienti affetti da palpitazioni inspiegate⁶³. Nello studio RUP (Recurrent Unexplained Palpitations), sono stati arruolati 50 pazienti con palpitazioni rare (≤ 1 episodio al mese) e di durata prolungata (> 1 minuto), questi sono stati randomizzati a valutazione convenzionale (ECG Holter 24/h,

LRE per un periodo di monitoraggio di 4 settimane e studio elettrofisiologico) o a impianto di LRI, per un periodo di un anno. La diagnosi è stata raggiunta in 5 pazienti nel gruppo a valutazione convenzionale e in 19 nel gruppo con LRI (21 vs 73%, $p < 0,001$). Nonostante il maggior costo iniziale, il costo finale per il raggiungimento della diagnosi nel gruppo LRI è risultato minore rispetto al gruppo convenzionale⁶³. Il successivo follow-up, durato 12 mesi, dimostrava che tutti i 22 pazienti che avevano documentata un'aritmia mediante il LRI beneficiavano dei trattamenti: ablazione, pacemaker, terapia farmacologica con completa eliminazione dei sintomi.

Nella *Tabella 7* sono riassunte le indicazioni e i principali vantaggi/svantaggi del LRE e del LRI⁶⁴.

Tabella 7 Vantaggi, svantaggi ed indicazioni dei registratori di eventi, LRE e LRI (modifica di Giada et al.⁶³).

	Registratori di eventi	ELR	ILR
Vantaggi	Basso costo; facile uso.	Registrazione ECG retrospettiva e prospettica; possibilità di registrare automaticamente aritmia asintomatica.	Registrazione ECG retrospettiva e prospettica; ottima registrazione monitoraggio di oltre 36 mesi; possibilità di registrare automaticamente aritmia asintomatica.
Svantaggi	Le aritmie di breve durata non sono registrabili; trigger aritmici non rilevabili; traccia ECG scadente.	Durata del monitoraggio non oltre 3-4 settimane; continuo mantenimento del dispositivo; poco confortabile registrazione ECG scadente.	Metodica di impianto invasiva; rischio di complicanze locali nella sede di impianto; costo elevato.
Indicazioni	Ben tollerato dal paziente; palpitazioni frequenti e di durata piuttosto prolungata in assenza di instabilità emodinamica che potrebbe ostacolare l'uso del dispositivo.	Palpitazioni settimanali di breve durata con instabilità emodinamica in pazienti molto collaboranti.	Palpitazioni mensili con instabilità emodinamica, quando tutti gli altri accertamenti diagnostici sono risultati negativi.

Raccomandazioni - Indicazioni LRI e LRE nei pazienti con palpitazioni

Raccomandazioni – Indicazioni LRI e LRE nei pazienti con palpitazioni

Classe I:

LRE è indicato nei pazienti con palpitazioni frequenti e valutazione convenzionale negativa, con sintomatologia che ricorre mensilmente e assenza di criteri di alto rischio (Tabella 6), poiché se presenti è necessario il ricovero o la valutazione diagnostica intensiva.

(Livello di evidenza B)

Classe IIA:

LRI potrebbe essere indicato in casi selezionati, nei pazienti con palpitazioni rare e presentazione clinica severa, quando il monitoraggio con il LRE e altri sistemi di monitoraggio ECG non sono stati diagnostici

(Livello di evidenza B)

Raccomandazioni - Interpretazione dei risultati LRI e LRE nei pazienti con palpitazioni

Classe I

- I reperti elettrocardiografici LRI e LRE sono considerati diagnostici, quando è registrata una correlazione tra palpitazioni e aritmia.
- I reperti elettrocardiografici LRI e LRE escludono una causa aritmica quando non c'è alcuna correlazione tra palpitazioni e variazione del ritmo.

(Livello di evidenza B)

(Livello di evidenza B)

Classe II

Il risultato di aritmie asintomatiche rimane incerto.

Nota: Questa task force riconosce che, nella pratica clinica è raramente necessario intraprendere una decisione terapeutica quando sono presenti deboli criteri diagnostici. I medici dovrebbero essere consapevoli che l'efficacia della terapia non è ben documentata in questi casi.

Parte II: Indicazioni LRE e LRI in assenza di classi di raccomandazioni e livelli di evidenza

I- Fibrillazione atriale: osservazioni derivate dalla terapia guidata dal loop recorder

Punti chiave

- La correlazione tra i sintomi e fibrillazione atriale (FA) spesso risulta difficile, soprattutto se è stata intrapresa una terapia antiaritmica. Pertanto la ricerca di sintomatologia come indice di efficacia terapeutica è inattendibile.
- I due potenziali motivi per il monitoraggio dei pazienti con FA sono: in pratica clinica, per documentare l'efficacia del trattamento antiaritmico e negli studi clinici del ritmo cardiaco, quando lo scopo è dimostrare l'assenza di recidiva di FA.
- I sistemi di monitoraggio intermittenti molto spesso non documentano le recidive di FA poiché esse sono imprevedibili.
- Il monitoraggio continuo effettuato mediante dispositivi impiantabili, aumenta la probabilità di individuare la FA, ma talvolta è inficiato dal riscontro di riconoscimento di false FA o di artefatti.
- Sono necessari miglioramenti tecnologici per ridurre in modo significativo la registrazione di false detenzioni di aritmia. Tuttavia se la traccia elettrocardiografica memorizzata è resa disponibile all'interpretazione manuale, il valore diagnostico del LRI può essere migliorato. Sono attesi i risultati di alcuni studi in corso, effettuati con dispositivi di nuova generazione che potrebbero ridurre il riscontro dei riconoscimenti di false aritmie.
- la rilevanza clinica dell'uso del LRI per guidare la terapia medica o la stimolazione cardiaca deve ancora essere dimostrata.

Fibrillazione atriale: il razionale per il monitoraggio ECG

Nei pazienti in trattamento antiaritmico, il controllo del mantenimento del ritmo sinusale rispetto al controllo della frequenza cardiaca, è più difficile da valutare; di solito, il controllo della frequenza cardiaca, non richiede l'utilizzo di tecniche sofisticate; tuttavia il monitoraggio ECG gioca un ruolo cruciale per verificare se la terapia è efficace riguardo il mantenimento del ritmo sinusale. E' ormai noto che il numero e la durata degli episodi di recidive di FA si manifestano con andamento "a grappolo" e pertanto imprevedibile⁶⁷⁻⁷¹. Inoltre, la correlazione fra sintomi e rilievo di aritmia è poco significativa (Figura 4). Spesso la FA recidiva in assenza di segni o sintomi clinici anche in quei pazienti che in precedenza erano sintomatici.

Inoltre, in alcuni pazienti, palpitazioni dovute a extrasistoli o a tachicardia sinusale possono

essere interpretati erroneamente come episodi di FA ricorrente con conseguente sovrastima. La stessa terapia antiaritmica può modificare la percezione dell'aritmia. Durante un controllo effettuato in pazienti sottoposti a trattamento antiaritmico o ad ablazione transcateretere, è stato riscontrato un aumentato numero di episodi asintomatici di FA e pazienti in precedenza sintomatici, sono diventati asintomatici in caso di recidiva di FA⁷¹. Ci sono due potenziali ragioni per ritenere ragionevole il monitoraggio attento dell'aritmia:

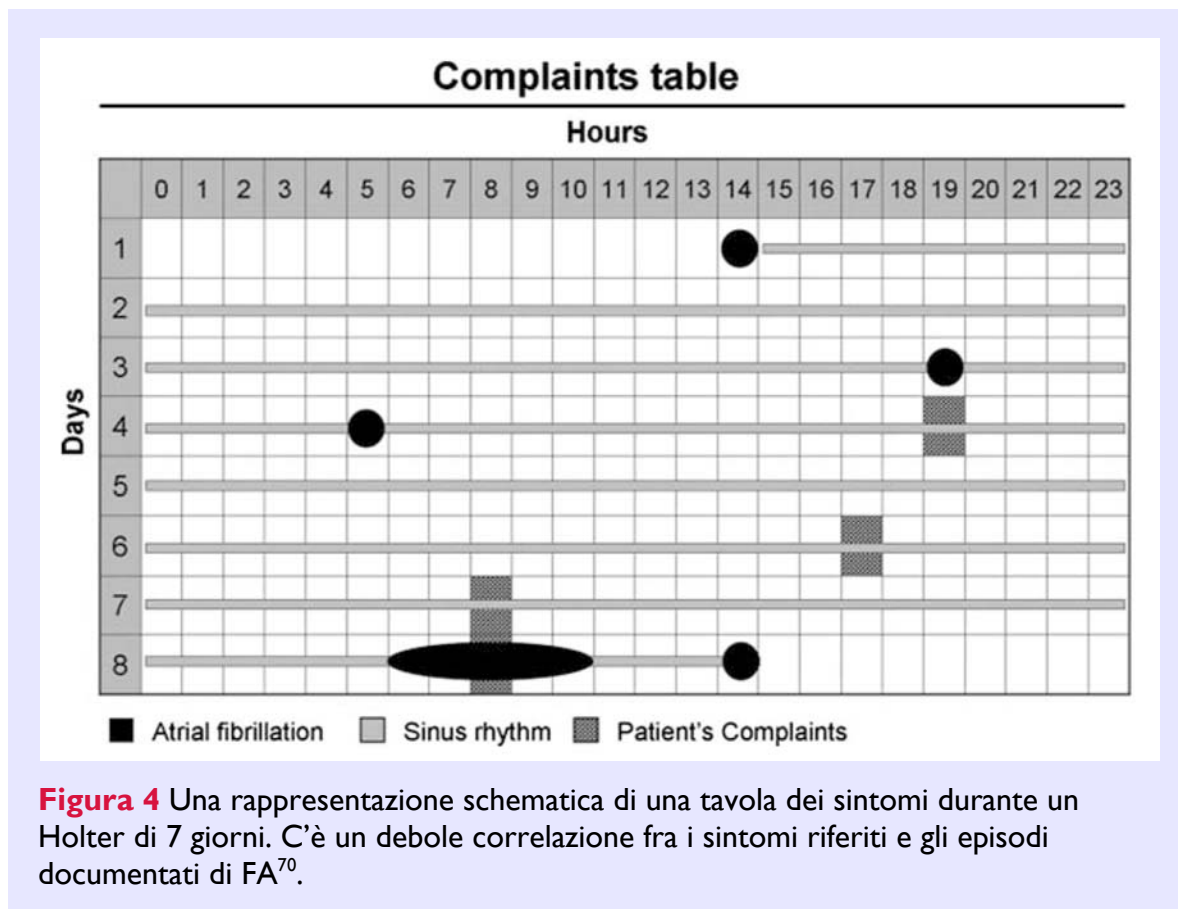
- in studi di controllo che riguardano il ritmo sinusale: l'assenza di FA è considerata un parametro di outcome e un requisito essenziale per stabilire la nuova strategia terapeutica.
- In pratica clinica: quando è opportuno correlare i sintomi con i corrispettivi reperti elettro-cardiografici soprattutto se la loro

natura è multifattoriale. Altre indicazioni potenziali sono: l'individuazione di pazienti asintomatici ma con fattori di rischio per le complicanze correlate alla FA e la valutazione dell'efficacia della terapia antiaritmica. Comunque non è ancora dimostrata la reale rilevanza clinica riguardo le indicazioni terapeutiche (per esempio il mantenimento della terapia anticoagulante dopo ablazione di FA). Alcuni recenti studi^{72,73} suggeriscono che il rischio trombo-embolico è in relazione alla presenza di FA e alla sua durata. In uno studio⁷², la FA di durata >24 ore, ma non quella di durata <24 ore, è stata indipendentemente associata al rischio embolico. Un altro studio⁷³ ha dimostrato che il rischio trombo-embolico stimato con il CHADS 2 Score può essere ulteriormente affinato se si considera la

presenza e la durata della FA. Infatti, questo studio ha identificato due sottopopolazioni con differenti percentuali di rischio cardioembolico: una con CHADS Score ≤ 2 e AF di durata <5 minuti con un rischio cardioembolico dello 0,8% ed un'altra con CHADS Score ≤ 1 e FA di durata da 5 minuti a 24 ore oppure CHADS Score = 0 e FA di durata >24/h con rischio cardioembolico del 5%.

L'andamento del ritmo cardiaco può essere valutato mediante un monitoraggio continuo (dispositivi impiantabili) o intermittente.

Il monitoraggio intermittente include l'ECG convenzionale, l'ECG Holter (a 24 ore e a 7 giorni), oppure può essere effettuato utilizzando i registratori di eventi con o senza memoria retrospettiva.



Monitoraggio intermittente nei pazienti con fibrillazione atriale

E' ben noto che la probabilità di individuare la FA sintomatica o asintomatica aumenta quando viene prolungata la durata del monitoraggio. Estendere la durata delle registrazioni Holter da 24 ore a 7 giorni rafforzata la sensibilità diagnostica riguardo la FA ricorrente⁷⁴.

Un altro possibile approccio è l'uso di un registratore di eventi per la registrazione quotidiana dell' ECG con l'aggiunta di una registrazione supplementare in caso di percezione del sintomo. Così possono essere registrati sia gli episodi sintomatici che quelli asintomatici.

La maggior parte dei sistemi trasmettono l'ECG via telefonica o tramite internet, mentre altri memorizzano le registrazioni in una scheda di memoria. I registratori di eventi non sono collegati costantemente al corpo ma vengono appoggiati al petto per la registrazione dell'ECG per un periodo di 30-60 secondi. La loro maneggevolezza rende possibile il monitoraggio del ritmo cardiaco per un lungo periodo, come necessario per la valutazione della FA. Uno svantaggio del registratore di eventi è legato all'impossibilità di fornire informazioni relative alla durata del singolo episodio di FA. Tuttavia, per l'individuazione di recidive FA, un minuto di monitoraggio domiciliare via telefonica al giorno, è risultato pari ad un monitoraggio ECG Holter di 24 ore al mese^{69,71,75}. Pertanto, l'attuale consenso di esperti riguardo la terapia di controllo del ritmo nella FA^{66,76,77}, consiglia di ricercare la recidiva di FA asintomatica con regolare monitoraggio Holter da 1 a 7 giorni o con una registrazione quotidiana di ECG

mediante un registratore di eventi. Inoltre, i pazienti sintomatici dovrebbero essere studiati con un registratore di eventi; tuttavia, si deve riconoscere che, utilizzando una strategia di monitoraggio di simile intensità, non potranno essere individuate più del 70% delle recidive di FA⁷⁴⁻⁷⁸.

Il LRE è l'ideale per registrare episodi di aritmia di breve durata, cioè quando l'episodio di FA è di durata inferiore al tempo richiesto per il posizionamento di un registratore di eventi, o quando sono associati sintomi invalidanti come la sincope. Quando il dispositivo riconosce l'aritmia (mediante un algoritmo predisposto nel dispositivo stesso), la registrazione ECG è attivata automaticamente ma può anche essere attivata manualmente in caso di FA sintomatica. Durante l'intero periodo di controllo, perché la memoria retrospettiva possa funzionare, è necessario che il mantenimento degli elettrodi cutanei sia continuo. Questo sembra essere tollerato solo da pazienti fortemente motivati e per un periodo di tempo limitato, solitamente da una settimana fino ad un massimo di quattro⁷⁹. Precedenti studi hanno indicato che, quando il periodo di monitoraggio con il LRE diviene troppo lungo, la sua tollerabilità si riduce⁸⁰. Tuttavia, un periodo di registrazione di tale durata non è adeguato per un controllo a lungo termine del ritmo cardiaco come quello necessario in pazienti sottoposti a trattamento antiaritmico. Pertanto il LRE non assume un ruolo di rilievo per questo scopo. Infine, in alcuni casi, il LRE può aiutare a correlare i sintomi con le recidive di FA di breve durata.

Monitoraggio continuo in pazienti con fibrillazione atriale

Precedenti esperienze riguardo il monitoraggio continuo di FA sono derivate dall'analisi dei dati memorizzati nei dispositivi impiantabili come pacemaker e ICD, dotati di algoritmi per il suo riconoscimento. Consentono il riconoscimento del numero e della durata degli episodi di recidiva di FA. Gli episodi di FA possono essere riconosciuti indipendentemente dalla loro durata e vengono individuati anche in assenza di sintomatologia. Nei pazienti portatori di PM,

l'analisi dei dati memorizzati ha dimostrato che la registrazione Holter intermittente rispetto a quella effettuata in modo continuo mediante algoritmi predisposti nel pacemaker sottostima significativamente l'incidenza di recidiva di FA dopo la procedura di ablazione. Tuttavia, l'affidabilità dei dati ottenuti dai rilevatori di aritmia integrati nel programma del pacemaker dipendono da una corretta rilevazione di FA. Infatti, under o oversensing possono inficiare

la corretta interpretazione di FA che il conteggio del numero e della durata degli stessi. In un'analisi dello scenario di inizio della FA⁸¹ è stato escluso il 37% di episodi rilevati a causa di falsi riconoscimenti. Pertanto, sono necessari ulteriori miglioramenti tecnici al fine di poter ridurre il riscontro di false aritmie. Tuttavia, solo un monitoraggio continuo è in grado di chiarire la reale entità di tutti gli episodi di FA sintomatica e asintomatica. Nella *Figura 5* è rappresentata una stima delle probabilità di riconoscimento di FA in funzione della durata del monitoraggio⁷⁰. Un recente studio⁷³ ha confrontato il monitoraggio Holter intermittente con quello continuo del PM, dimostrando che durante un mese di monitoraggio Holter, un terzo degli episodi di FA non è stato rilevato.

Tuttavia, questo metodo, più accurato per la valutazione di recidiva di FA, è disponibile solo per un numero limitato pazienti portatori di pacemaker o ICD.

Il LRI è indicato nei pazienti con sintomi poco frequenti e sospetta aritmia. Il dispositivo rappresenta un campo di studio emergente riguardo il monitoraggio del ritmo cardiaco. Inizialmente il device era rivolto ad analizzare i meccanismi di innesco di FA (82,83). In uno studio di sperimentazione condotto in 29 pazienti con FA parossistica, sono risultate adeguate per l'analisi 105 di 318 attivazioni sia

manuali, mostrando, nella maggior parte dei pazienti, una grande variabilità di modalità di innesco dell'aritmia. In analogia con gli studi condotti in pazienti portatori di pacemaker, è stata trovata una incongruenza significativa tra i sintomi e ed episodi di FA documentati elettrocardiograficamente⁸³, inoltre un certo numero di registrazioni ECG sono state escluse a causa di artefatti attribuibili alla interferenza di miopotenziali.

La mancanza di algoritmi per il riconoscimento automatico di FA ha costituito il principale limite dei primi modelli del LRI rendendo di fatto impossibile il riconoscimento di FA asintomatica. Pertanto, il LRI non ha giocato, finora ora alcun ruolo nel guidare la terapia della AF. I LRI di ultima generazione (*vedi Tabella 1*), sono dotati di un software per il rilevamento della FA basato sulla irregolarità del ciclo RR (*vedi Tabella 1*). Ulteriori indagini, come lo studio in corso XPECT, dovrebbero indicare l'efficacia del dispositivo per il riconoscimento di FA. Questo studio multicentrico e prospettico ha confrontato la documentazione ECG di FA del ILR modello Reveal XT con il monitoraggio Holter effettuato per 48 ore. Nei pazienti con ictus criptogenetico, lo studio CRYSTAL AF è stato progettato per definire l'incidenza di FA rilevata dal ILR rispetto alla valutazione convenzionale.

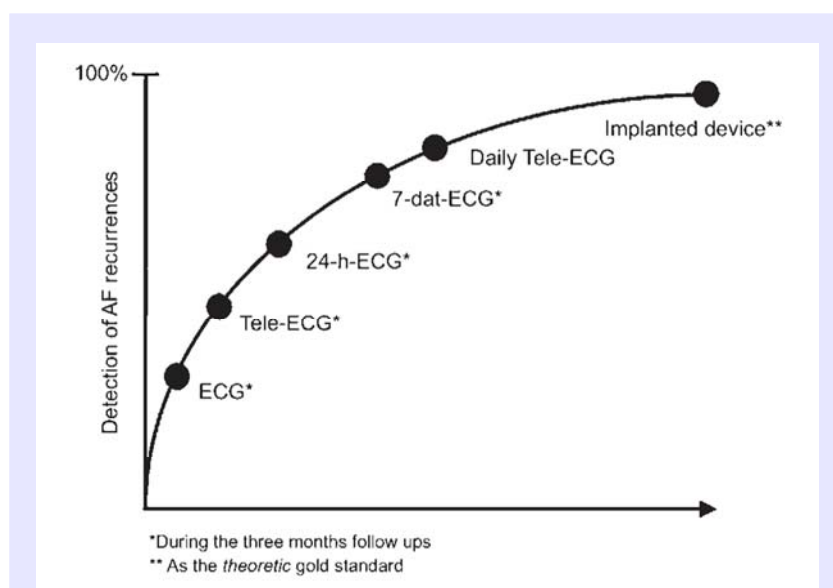


Figura 5 Diverse strategie di monitoraggio per rilievo di recidiva di AF dopo ablazione di AF (da Arya⁷⁰).

2- Il Loop recorder impiantabile nella stratificazione del rischio

Punti chiave:

- Le aritmie asintomatiche e soprattutto un blocco AV di alto grado sono relativamente frequenti nei pazienti con pregresso infarto del miocardio e funzione ventricolare depressa; i pazienti con blocco AV sono considerati ad alto rischio di morte
- I LRI sono strumenti utili per la ricerca clinica ed epidemiologica delle aritmie.
- L'utilità clinica del LRI come strumento per guidare la terapia medica e l'impianto di PM/ICD in pazienti che sopravvivono infarto del miocardio è ancora da dimostrare.
- I LRI potrebbero svolgere un potenziale ruolo nell'identificare una correlazione tra sintomi e sospetta tachiaritmia ventricolare in pazienti selezionati e ad alto rischio: Brugada pattern ECG, QT lungo o breve, cardiomiopatia ipertrofica e displasia aritmogena del ventricolo destro.

Pregresso infarto miocardio

Nella pratica clinica e nella ricerca, l'attenzione maggiore all'utilizzo del LRI è stata rivolta ai pazienti sintomatici, specialmente per sincope, allo scopo di documentare aritmie raramente sintomatiche. Infatti, il LRI è un dispositivo utile per diagnosticare aritmie anche in determinati gruppi pre-selezionati di pazienti asintomatici.

Lo studio CARISMA⁸⁴ è stato progettato allo scopo di documentare incidenza e significato prognostico delle aritmie che si manifestavano dopo infarto miocardio acuto, in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 40\%$. In questo studio, durato due anni, sono state registrate bradicardie e/o tachiaritmie in 137 (46%) dei pazienti, nell'86% dei casi mediante attivazione automatica del dispositivo poiché asintomatiche.

Il LRI ha documentato FA (≥ 125 bpm) di recente insorgenza nel 27% dei casi, TV non

sostenuta (≥ 160 bpm) nel 13%, blocco AV di alto grado (≤ 30 bpm, durata ≥ 8 s) nel 10%, bradicardia sinusale (≤ 30 bpm, durata ≥ 8 s) nel 7%, arresto sinusale ($\geq 4,5$ s) nel 5%, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare nel 3%. Il monitoraggio è stato ostacolato da false detenzioni e da artefatti. Inoltre un blocco AV parossistico di alto grado è stato associato ad un aumentato rischio di mortalità cardiaca durante il follow-up. Il LRI è stato, anche impiegato per documentare episodi di tachicardia ventricolare (endpoint primario) nella stratificazione del rischio effettuata 6 settimane dopo l'infarto acuto. L'esperienza dello studio CARISMA ha mostrato che il LRI è adatto alla ricerca clinica di aritmie cardiache in varie situazioni cliniche.

Cardiomiopatie ereditarie

In aggiunta alle indicazioni cliniche elencate, il LRI sembra essere potenzialmente indicato in specifiche cardiomiopatie ereditarie, sebbene non vi sia alcuna prova scientifica di questa indicazione. Ad esempio, un LRI potrebbe essere utilizzato per ricercare la causa aritmica in pazienti affetti da pre-sincope o sincope con cardiomiopatie ereditarie: sindrome di Brugada,

sindrome del QT lungo o corto, cardiomiopatia ipertrofica, o displasia aritmogena del ventricolo destro.

In questi casi, di solito, la sincope è considerata importante segno predittivo di morte cardiaca improvvisa e pertanto, spesso deve essere presa in considerazione la necessità di un impianto di un ICD. Tuttavia, il meccanismo

della sincope potrebbe essere eterogeneo, in alcuni casi causato da aritmie pericolose per la vita ma in molti altri casi potrebbe essere di origine benigna, ad esempio vasovagale.

In uno studio multicentrico⁸⁵ fra i 220 pazienti affetti da sindrome di Brugada ed impiantati con un ICD il 40% aveva storia di sincope e non risultò a maggior rischio di defibrillazione rispetto a quelli che avevano anamnesi muta per sincope. Allo stesso modo, in uno studio monocentrico⁸⁶, il 55% dei 47 pazienti portatori di un ICD, in concomitanza della sincope, non necessitò di scarica appropriata dell'ICD.

Queste osservazioni, permettono di dedurre che la diagnosi probabile fra coloro che avevano recidive sincopali dopo l'impianto di un ICD era quella di sincope vasovagale e non di un'aritmia potenzialmente pericolosa. Infine, in un grande metanalisi⁸⁷, comprendente 1217 pazienti, 275 (23%) che avevano storia di sincope risultarono a rischio intermedio per tachicardia ventricolare, significativamente inferiore rispetto ai pazienti che avevano un documentato arresto cardiaco

In un ampio studio multicentrico, prospettico, osservazionale⁸⁸ di 812 pazienti adulti affetti da sindrome del QT lungo (LQTS), in 192 (23%) si verificò uno dei seguenti eventi: sincope (transitoria ed improvvisa perdita di coscienza con suo rapido recupero), arresto cardiaco con necessità di defibrillazione, morte improvvisa correlata a QT lungo. Quando la sincope fu

esclusa dal calcolo dei risultati, gli altri due eventi si manifestarono in 50 (6%) pazienti, mostrando che sincope è tre volte più frequente rispetto agli altri outcome considerati. Pertanto, da questo studio è apparso che la sincope non comporta necessariamente un più elevato rischio di eventi cardiaci pericolosi per la vita. D'altra parte, in una minoranza di pazienti, la sincope è stata associata ad un rischio 5 volte superiore di arresto cardiaco o di morte improvvisa. In altre parole, la sincope indica un sintomo a bassa sensibilità per eventi considerati pericolosi per la vita.

Nell'ambito delle malattie cardiache ereditarie, la diagnosi differenziale fra forme benigne e maligne effettuata con le indagini usuali, di solito è molto difficile. Di conseguenza, per molti pazienti, appare razionale ricercare una più precisa diagnosi del meccanismo della sincope (ad esempio mediante un LRI) prima di un impianto di ICD. Tuttavia, questa ipotesi richiede di essere formalmente convalidata da studi clinici.

Infine, nei pazienti giovani, con caratteristiche di sindromi aritmiche ereditarie ma in assenza di documentata aritmia maligna, il loop recorder potrebbe fornire informazioni preziose riguardo la decisione clinica definitiva ad impianto di defibrillatore. Anche questa ipotesi richiede di essere validata.

Prospettive - Future esigenze cliniche e tecnologiche

Molto probabilmente, in un prossimo futuro, il monitoraggio elettrocardiografico diventerà una metodica di maggior interesse nella pratica clinica; le sue indicazioni si estenderanno anche alla fase precoce della valutazione diagnostica, senza il bisogno delle indagini attuali. La terapia ILR-guidata potrebbe ulteriormente ridurre le recidive sincopali, per esempio nei pazienti con sincopi ricorrenti, associate a traumi severi e a rischio di aritmie maligne.

Rimane da dimostrare se l'efficacia della terapia ILR-guidata sia effettivamente superiore alla strategia terapeutica convenzionale. Questo

gruppo di lavoro riconosce indubbiamente la necessità di studi futuri a riguardo.

Il monitoraggio elettrocardiografico continuo domiciliare a lungo termine diventa sempre più diffusamente accettato. I dati saranno trasmessi via telefonica ad un centro informatizzato, come avviene per i pacemaker e defibrillatori.

Inoltre, il LRI di nuova generazione è in grado di riconoscere, come precedentemente descritto, episodi di fibrillazione striale. Infatti, per questo scopo, è stato dotato di algoritmi che utilizzano criteri simili a quelli dei defibrillatori (analisi del ciclo RR e altri specifici algoritmi).

Il monitoraggio remoto domiciliare potrebbe risultare utile anche per la gestione dei pazienti affetti da malattie croniche. Grazie a questa tecnologia, sarà possibile, in futuro, disporre di monitoraggio ECG continuo e di altri parametri (es. la registrazione di elettroencefalogramma e della pressione arteriosa); questo permetterà al paziente non solo la trasmissione dei dati memorizzati dal dispositivo durante il periodico controllo ma anche la trasmissione, in seguito all'attivazione manuale, di sintomi inspiegati.

La registrazione della pressione arteriosa è cruciale nella maggior parte dei situazioni cliniche; questo potrebbe aggiungere importanti informazioni riguardo le scelte terapeutiche; sarà possibile una pronta risposta agli eventi clinici e un risparmio di tempo con conseguente probabile riduzione dei costi. Da tempo è attesa la dotazione di nuovi sensori per il monitoraggio di parametri vitali e emodinamici, come la misurazione intra-toracica dello stato dei liquidi nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e la determinazione della pressione arteriosa nei pazienti affetti da ipertensione. Essi saranno estremamente utili per l'impostazione della terapia farmacologica e per prevenire eventi avversi come ad esempio i ricoveri per insufficienza cardiaca.

La dotazione di allarmi acustici incorporati nel dispositivo e un collegamento telemetrico in rete potrebbero risultare molto utili ai sanitari, migliorando l'efficienza della gestione del paziente.

Le nuove strategie di monitoraggio, potrebbero trasformare l'uso dei dispositivi impiantabili dal

monitoraggio del rilievo di aritmie alla gestione strategica delle malattie cardiache.

I programmi dei dispositivi dovrebbero essere semplificati, rendendo possibile ovunque la loro interrogazione e la loro programmazione. In tal modo, l'accesso alle informazioni fornite dal dispositivo potrebbero essere a disposizione non solo degli elettrofisiologi, ma anche dei cardiologi, neurologi e internisti.

Questo semplificherebbe la comunicazione, consentendo una gestione integrata dei pazienti affetti da malattia cardiaca.

Un ulteriore passo potrebbe essere l'utilizzo del LRI per il rilievo di ischemia cardiaca, nella gestione dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Futuri miglioramenti riguardo il sensing, il filtraggio del segnale e la frequenza di campionamento (di almeno 256 Hz come per l'elettrocardiogramma di superficie standard) potrebbero permettere analisi morfologiche idonee all'individuazione rapida e adeguata dei cambiamenti del tratto ST in caso di episodi ischemici.

Infine, la riduzione in termini di dimensioni e di peso del dispositivo potrebbero semplificare la procedura d'impianto e rendere il dispositivo maggiormente gradito al paziente e al medico. La miniaturizzazione del dispositivo potrebbe aumentare l'uso di tali sistemi di monitoraggio, diventando il nuovo standard di cura per la prevenzione degli eventi avversi gravi e uno strumento di monitoraggio a lungo termine per i pazienti affetti da malattie cardiache croniche.

Ringraziamenti

Dr. Franco Giada, Mestre, Italia, per la sezione sulle palpitazioni e Dr. Uwe Dorwarth Monaco di Baviera, Germania, per la sezione sulla fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347:878–85.
2. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm J. ESC guidelines on syncope. *Eur Heart J* 2009. Nov; 30(21):2631-71
3. Sheldon R, Rose S. Components of clinical trials for vasovagal syncope. *Europace* 2001;3:233–40
4. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope

- and in patients with tilt positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261–7.
5. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2002;105:2741–5.
6. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M et al. The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test. *Circulation* 2001;104:2045–50.
7. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Moya A, Wieling W, Andresen D et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:1085–92.
8. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donateo P, Bottoni N, Lolli G et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1116–9.
9. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. *Circulation* 1995;92:1819–26.
10. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999;99: 406–10.
11. Nierop P, Vam Mechelen R, Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1532–8.
12. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. *Europace* 2004;6:70–76.
13. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, Marangoni E, Donato A, Rossi S et al. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. *Europace* 2005;7:19–24
14. Pierre B, Fauchier L, Breard L, Marie O, Poret F, Babuty D. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. *Europace* 2008;10: 477–81.
15. Moya A, Garcia-Civera R, Brugada J, Croci F, Menozzi C, Ammirati F et al. The management of syncope in patients with bundle branch block: a multi-center, prospective observational study (in press).
16. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. *Heart* 2008;94;17–24.
17. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R et al. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace* 2007;9:563–7.
18. Frangini P, Cecchin F, Jordao L, Martuscello M, Alexander M, Triedman J et al. How revealing are insertable loop recorders in pediatrics? *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:338–43.
19. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181–4.
20. Rugg-Gunn F, Simister R, Squirrel M, Holdright D, Duncan J. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004;364:2212–9.
21. Armstrong L, Lawson J, Kamper A, Newton J, Kenny RA. The use of implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003;32:185–8.
22. Brignole M, Menozzi C, Maggi R, Solano A, Donateo P, Bottoni N et al. The usage and diagnostic yield of the implantable loop-recorder in detection of the mechanism of syncope and in guiding effective antiarrhythmic therapy in older people. *Europace* 2005;7:273–279
23. Krahn A, Klein G, Fitzpatrick A, Seidl K, Zaidi A, Skanes A et al. Predicting the outcome of patients with unexplained syncope undergoing prolonged monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:37–41.

24. Krahn A, Klein G, Yee R, Skanes A. Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope. *Am Heart J* 2001;141:817–21.
25. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W et al. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 2008;102:1518–23.
26. Krahn AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. *Am Heart J* 2005;148:326–32.
27. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PE et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – Update 2004. *Europace* 2004;6:467–37.
28. Ng E, Stafford PJ, Ng GA. Arrhythmia detection by patient and autoactivation in implantable loop recorders. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:147–52.
29. Chrysostomakis SI, Klapsinos NC, Simantirakis EN, Marketou ME, Kambouraki DC, Vardas PE. Sensing issues related to the clinical use of implantable loop recorders. *Europace* 2003;5:143–8.
30. Krahn AD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Insertable loop recorder use for detection of intermittent arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:657–64.
31. Kothari DS, Riddell F, Smith W, Voss J, Skinner JR. Digital implantable loop recorders in the investigation of syncope in children: benefits and limitations. *Heart Rhythm* 2006;3:1306–12.
32. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Marketou ME, Vardas PE. Implantable loop recorder undersensing mimicking complete heart block. *Europace* 2002;4:211–3.
33. Brignole M, Bellardine Black C, Bloch Thomsen PE, Sutton R, Moya A, Stadler R et al. Improved arrhythmia detection in implantable loop recorders. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008;19:928–34.
34. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an Implantable Loop Recorder. *Europace* 2005;7:14–18.
35. Sud S, Klein G, Skanes A, Gula L, Yee R, Krahn A. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2007;9:312–8.
36. Deharo JC, Jengo C, Lanteaume A, Dijane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or ATP test. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:587–93.
37. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93–8.
38. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232–9.
39. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46–51.
40. Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006;27:351–6.
41. Gula L, Krahn A, Massel D, Skanes A, Yee R, Klein G. External loop recorders: determinants of diagnostic yield in patients with syncope. *Am Heart J* 2004;147: 644–8.
42. Hoefman E, vanWeert HC, Reitsma JB, Koster RW, Bindels PJ. Diagnostic yield of patient-activated loop records for detecting heart rhythm abnormalities in general practice: a randomized clinical trial. *Fam Pract* 2005;22:478–84.
43. Sivakumaran S, Krahn A, Klein G, Finan J, Yee R, Renner S et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitoring in patients with syncope or presyncope. *Am J Med* 2003;115:1–5.

44. Schuchert A, Maas C, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1837–40.
45. Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66:214–9.
46. Rothman S, Laughlin J, Seltzer J, Walia J, Baman R, Siouffi S et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multicenter randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:241–7.
47. Zimetbaum P, Josephson ME. Evaluation of patients with palpitations. *New Engl J Med* 1998;338:1369–73.
48. Brugada P, Gursoy S, Brugada J, Andriess E. Investigation of palpitations. *Lancet* 1993;341:1254–8.
49. Kroenke K, Arrington ME, Mangelsdroff AD. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:1685–9.
50. Weber BE, Kapoor WH. Evaluations and outcomes of patients with palpitations. *Am J Med* 1996;100:138–48.
51. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:16–20.
52. Zimetbaum PJ, Kim KY, Josephson ME, Goldberger AL, Cohen DJ. Diagnostic yield and optimal duration of continuous-loop event monitoring for the diagnosis of palpitations. *Ann Intern Med* 1998;28:890–5.
53. Brown AP, Dawkins KD, Davies JG. Detection of arrhythmias: use of a patient activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop. *Br Heart J* 1987;58:251–3.
54. Zimetbaum P, Kim KY, Ho KKL, Zebeda J, Josephson ME, Goldberger AL. Utility of patient-activated cardiac event recorders in general clinical practice. *Am J Cardiol* 1997;79:371–2.
55. Antman EM, Ludmer PL, McGowan N, Bosak M, Fredman PL. Transtelephonic electrocardiographic transmission for management of cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988;58:1021–4.
56. Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general practice. *Ann Intern Med* 1999;150:848–56.
57. Reiffel JA, Schulhof E, Joseph B, Severance E, Wyndus P, McNamara A. Optimum duration of transtelephonic ECG monitoring when used for transient symptomatic event detection. *J Electrocardiol* 1991;24:165–8.
58. Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999;100:886–89.
59. Schmidt SB, Jain AC. Diagnostic utility of memory equipped transtelephonic monitors. *Am J Med Sci* 1988;296:299–302.
60. Bhandari AK, Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL et al. Correlation of symptoms with occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am Heart J* 1992;124:381–6.
61. Martinez T, Sztajzel J. Utility of event loop recorders for the management of arrhythmias in young ambulatory patients. *Int J Cardiol* 2004;97:495–8.
62. Brignole M. Indications and utility of external loop recorders. *e-Journal Cardiol Practice* 2008;7:No.5. www.escardio.org
63. Giada F, Gulizia M, Francese M, Croci F, Santangelo L, Santomauro M et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study: comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1951–6.
64. Giada F, Raviele A. Diagnostic management of patients with palpitations of

- unknown origin. *Ital Heart J* 2004;5:581–6.
65. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:1445–50.
66. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007;9:1006–23.
67. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results from the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–94
68. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implication for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52.
69. Patten M, Maas R, Bauer P, Lu`deritz B, Sonntag F, Dlugniewski M et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395–404.
70. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, Kottkamp H, Hindricks G. Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:458–62.
71. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2005;112:307–13.
72. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913–20.
73. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20: 241–8
74. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Schirdewahn P, Dorszewski A, Gerds-Li JH et al. Time course and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial ablation: trigger elimination or substratomodification, early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 869–77.
75. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1286–92.
76. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace* 2007;9:335–79.
77. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haïssaguerre M et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560–80.
78. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:1445–52
79. Hoefman E, van Weert H, Boer KR, Reitsma J, Koster RW, Bindels PJ. Optimal duration of event recording for diagnosis of arrhythmias in patients with palpitations and light-headedness in the general practice. *Family Practice* 2007;24:11–13.
80. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:134–9.
81. Hoffmann E, Sulke N, Edvardsson N, Ruiter J, Lewalter T, Capucci A et al. New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual

- analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features. *Circulation* 2006;113:1933–41.
82. Montenero AS, Quayyum A, Franciosa P, Mangiameli D, Antonelli A, Barbieri L et al. Implantable loop recorders: a novel method to judge patient perception of atrial fibrillation. Preliminary results from a pilot study. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:2111–20.
83. Schwartzman D, Blagev DP, Brown ML, Mehra R. Electrocardiographic events preceding onset of atrial fibrillation: Insights gained using an implantable loop recorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:243–46
84. Huikuri HV, Raatikainen MJP, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J et al., for the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study group. Prediction of fatal or near fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. Results of the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study. *Eur Heart J* 2009; advance access publication 20 January 2009 doi:10.1093/eurheartj/ehn537.
85. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Ge´rard F et al. Outcome After implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada Syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2006;114:2317–24.
86. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T et al. Long-term follow-up of prophylactic ICD in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28:334–4.
87. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007;28:2126–33.
88. Sauer A, Moss A, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL et al. Long QT syndrome in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:329–37.