

FACTORII CE DETERMINĂ RĂSPUNSUL LA STRESUL ORTOSTATIC LA PACIENȚII CU MIGRENĂ SINCOPALĂ

**Galina Corcea – dr. în șt. med.,
Stela Odobescu – dr. hab. în șt. med., conf.,
Ion Moldovanu – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie**

Rezumat

Migrena sincopală pare a fi o nosologie separată cu particularități clinice și neurofiziologice specifice, criteriile diagnostice ale căreia sunt în curs de elaborare și care necesită a fi studiată mai profund. La un pacient cu migrenă, combinarea unui șir de factori așa ca: frecvența mai mare a acceselor de cefalee, intensitatea mai severă, caracterul constrictiv al acceselor migrenoase, frecvența majorată a crizelor sincopale, o durată mai scurtă a simptomelor premonitorii, un grad mai profund al pierderii de conștiință, un scor majorat al anxietății reactive și celei de personalitate cât și disfuncția respiratorie, sporește considerabil riscul declanșării sincopei în condiții de stres ortostatic.

Cuvinte-cheie: migrenă sincopală, tilt- test, disfuncție respiratorie

Summary. Factors that determine the response to the orthostatic stress in patients with syncopal migraine

Syncopal migraine appears to be a separate nosology with specific clinical and neurophysiologic features, which needs to be studied more detailed. The diagnostic criteria of syncopal migraine are still under development. In a migraine patients such factors as: increased frequency and severe intensity of migraine accesses, increased frequency of syncope, short duration of premonitory symptoms, deeper loss of consciousness, increased anxiety scores and the presence of respiratory dysfunction in patients with syncopal migraine determine the increasing risk of triggering a syncope by the orthostatic stress.

Key words: syncopal migraine, respiratory dysfunction, tilt-test

Резюме. Факторы определяющие ответ на ортостатический стресс у пациентов с синкопальной мигренью

Синкопальная мигрень может представлять собой самостоятельную нозологию со специфическими клиническими и нейрофизиологическими особенностями, диагностические критерии которой находятся в стадии разработки и которые нуждаются в более глубоком изучение. У пациентов с мигренью, такие факторы как: повышенная частота мигренозных приступов, более выраженная интенсивность, сжимающий характер головных болей, повышенная частота синкопальных приступов, более короткая продолжительность пресинкопальных симптомов, более глубокий уровень потери сознания, повышенная шкала реактивной и личностной тревожности, а также дыхательная дисфункция значительно повышают риск развития синкопы в условиях ортостатического стресса.

Ключевые слова: синкопальная мигрень, тилт-тест, респираторная дисфункция

Introducere. Migrena, sincopală, recent prezentată de D. Curfmann (2012), reprezintă un subgrup de pacienți la care accesele de migrenă și episoadele sincopale se produc concomitent, iar după caracteristicile clinice, vârstă, sex și comorbidități se aseamănă mai mult cu grupul pacienților cu migrenă fără sincope decât cu grupul sincope fără migrenă [1]. Astfel, migrena sincopală pare a fi o nosologie separată cu particularități clinice și neurofiziologice specifice, criteriile diagnostice ale căreia sunt în curs de elaborare și care necesită a fi studiată mai detaliat [2].

Este cunoscut faptul că testul cu înclinare ortostatică (tilt-test, TT) este o metodă de evaluare a reactivității hemodinamice și cardiovasculare la stresul ortostatic [3]. În timpul TT este aplicată ortostațiunea pasivă și poate fi reprodusă sincopa pentru a fi evaluată. Conform unor date până la 13% din populația generală răspunde pozitiv la TT, alte studii specifică 24-75% de răspuns pozitiv în dependență de protocolul aplicat, durata testului, utilizarea inducției medicamentose [1, 4].

Scopul studiului. Analiza factorilor ce ar putea influența răspunsul la tilt-test la subiecții cu migrenă sincopală prin compararea cu subiecții cu migrenă fără sincope și cei cu sincope fără migrenă.

Material și metodă. Au fost incluși în cercetare 155 persoane, distribuiți în loturile de studiu: lotul I – 65 pacienți cu migrenă sincopală (MgS), lotul II – 38 pacienți cu migrenă fără sincope (Mg), lotul III – 32 pacienți cu sincope fără migrenă (S) și lotul IV – 20 subiecți sănătoși (Săn).

În cadrul studiului clinic au fost evaluate: particularitățile clinice ale acceselor de migrenă și ale celor sincopale cu ajutorul chestionarului clinic structurat;

simptomele disfuncției respiratorii utilizând scala Nijmegen; gradul de anxietate reactivă și de personalitate prin aplicarea testului Spilberger, gradul de depresie prin intermediul chestionarului depresiei Beck.

Toți subiecții au efectuat TT în varianta statică. Criteriile de apreciere a răspunsului pozitiv la TT s-au considerat: reproducerea simptomaticii tipice sincopale sau presincopale a pacientului, însoțite de hipotensiune arterială (scăderea TA mai jos de 60 mmHg) sau bradicardie (scăderea FCC $\geq$ 20% de la valoarea inițială). Conform răspunsului la tilt test subiecții au fost stratificați în grupe cu răspuns pozitiv (TT+) și răspuns negativ (TT-) și analizați statistic cu ajutorul programului SPSS versiunea 17.

Rezultatele obținute au arătat că un răspuns pozitiv la TT au prezentat 51% pacienți din lotul I (MgS), 24% pacienți din lotul II (Mg) și 75% pacienți din lotul III (S). Vârsta medie a pacienților a constituit în lotul I - 36.15 ± 2.0 ani, lotul II – 31.56 ± 4.3 ani, lotul III- 34.67 ± 2.2 ani, grupele fiind omogene după criteriul dat. Astfel, prioritatea răspunsului pozitiv la TT îl dețin pacienții cu sincope (75%) dar și în grupul subiecților cu migrenă fără sincope au răspuns la stresul ortostatic în 23,7% cazuri.

În rezultatul divizării lotului de cercetare și a celor de referință după răspunsul la TT în subgrupe cu TT+ și TT-, am evaluat particularitățile clinice ale fenomenului cefalgic și sincopal, precum și aspectele psihovegetative ale pacienților cercetați.

Analiza lotului I (MgS) după răspunsul la tilt-test

Durata maladiei migrenoase la pacienții cu MgS TT+ a fost 16.26 ± 1.9 ani comparativ cu 14.90 ± 1.6 ani la pacienții cu MgS TT-. Frecvența acceselor de

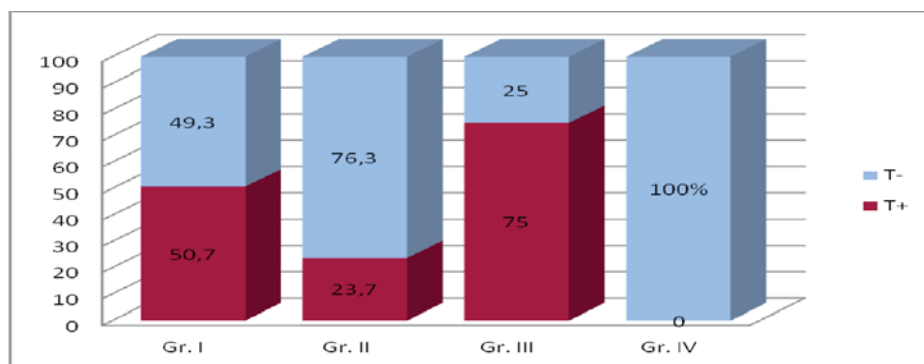


Fig. 1. Repartizarea subiecților din loturile cercetate în funcție de răspunsul la testul cu înclinare ortostatică (TT+ sau TT-)

migrenă la cei cu TT+ a fost 9.0 ± 1.1 zile/lună în raport cu 3.2 ± 0.6 zile/lună la pacienții TT- ($p < 0,001$). Localizarea cefaleei în ambele subgrupe a fost regiunea fronto-orbito-temporală: 50% TT+ și 71% cazuri cu TT-. Astfel, pacienții MgS TT+ comparativ cu MgS TT- au prezentat o frecvență mai mare a acceselor migrenoase (9.18 vs. 3.13 zile/lună, $p < 0,001$) și o intensitate a acceselor mai severă (73.5% vs. 63.5%).

Durata istoricului sincopal a constituit 19.12 ani la cei cu TT+ și 20.52 ani la cei TT- ($p > 0,05$). Pacienții cu TT+ au dezvoltat 16 accese de sincopă pe an în comparație cu 9 accese/an la cei cu TT- ($p < 0,001$). Majoritatea pacienților (97%) cu TT+ au prezentat simptomatice premonitoare scurtă (30-60 secunde) față de cei cu răspuns negativ (74%) ($p < 0,05$). Așadar, pacienții lotului I (MgS) cu TT+ au prezentat o frecvență mai mare a acceselor de sincopă în ultimul an ($16.97/\text{an}$ vs. $9.16/\text{an}$, $p < 0,001$), iar manifestările vegetative perisincopale erau determinate de fenomenul de disfuncție respiratorie.

Valori patologice pentru anxietatea reactivă (AR) au prezentat 76.5% pacienți cu TT+ în raport cu 35.5% pacienți cu TT- ($p < 0,01$). Anxietate de personalitate (AP) exagerată au prezentat 91.2% pacienți cu TT+ în raport cu 54.8% pacienți cu TT- ($p < 0,01$). Valorile medii ale AR pentru cei cu TT+ au fost de 36.35 ± 1.7 vs. 29.26 ± 1.7 puncte pentru cei cu TT- ($p < 0,01$). Valorile medii ale AP pentru cei cu TT+ au fost de 46.94 ± 1.8 vs. 36.84 ± 2.8 puncte la pacienții cu TT- ($p < 0,01$). Evaluarea gradului de depresie în subgrupa cu TT+ a constatat valori patologice în 76.5% vs. 67.7% cazuri din subgrupa cu TT-. Punctajul mediu acumulat pentru cei cu TT+ a fost 8.03 ± 0.9 vs. 5.1 ± 0.6 puncte pentru cei cu TT- ($p < 0,01$). Așadar, pacienții lotului I (MgS) cu TT+ au prezentat valori majorate pentru anxietatea reactivă, cea de personalitate și pentru depresie.

Analiza lotului II (Mg) după răspunsul la tilt-test

Durata maladiei migrenoase la pacienții lotului II a fost 12.22 ± 3.2 ani în cazul TT+ vs. 15.24 ± 1.8 ani –

la cei cu TT- ($p < 0,05$). Numărul acceselor de migrenă la pacienții cu TT+ a constituit 7.9 ± 2.2 în raport cu 2.1 ± 0.6 zile /lună cu cefalee la cei cu TT- ($p < 0,01$). Analiza duratei accesului de migrenă a constatat, că 77% pacienți cu TT+ și 55% pacienți cu TT- au prezentat o durată de 4-24 ore ($p < 0,05$). Un număr de 66% pacienți cu TT+ și 41% pacienți cu TT-, au remarcat o intensitate severă a accesului de migrenă ($p < 0,05$). Astfel, pacienții lotului II ce au răspuns pozitiv la tilt-test au prezentat o frecvență și o intensitate crescută ale acceselor de cefalee pe lună, în raport cu pacienții cu TT-. Pacienții cu MgTT+ au prezentat tendință pentru grad major al anxietății reactive și celei de personalitate, dar fără diferențe statistice semnificative. Evaluarea gradului de depresie în subgrupa cu TT+ a constatat valori patologice la 100% pacienți vs. 75% din subgrupa cu TT-, punctajul acumulat fiind 11.78 ± 1.7 la TT+ vs. 5.45 ± 0.5 puncte pentru cei cu TT- ($p < 0,01$). Conform datelor obținute, răspunsul pozitiv la TT la pacienții cu migrenă fără sincope a fost influențat de sindromul de disfuncție respiratorie asociat cu depresie și mai puțin - de anxietate.

Analiza lotului III (S) după răspunsul la tilt-test

Durata anamnesticalui sincopal la pacienții din lotul III cu TT+ a fost de 18.87 ± 2.1 ani față de 15.75 ± 4.6 ani la cei cu TT-, frecvența acceselor de sincopă în ultimul an la cei cu TT+ a fost 3.71 ± 0.5 vs. 2.38 ± 0.5 la cei cu TT-. Analiza factorilor declanșatori ai episodului sincopal a evidențiat prezență primordială a stresului ortostatic (41.7%) la pacienții cu TT+, iar la cei cu TT- a stresului psihoemoțional (50%). Testarea psihometrică a pacienților gr III stratificați conform parametrului TT+ vs. TT- a evidențiat valori patologice pentru ambele tipuri de anxietate: AR (62% vs. 75%) și AP (91% vs. 87%).

Evaluarea depresiei în subgrupele TT+ și TT- nu a constatat diferențe statistice (83% pacienți vs. 50% pts, respectiv).

Sindromul disfuncțional respirator în funcție de răspunsul la tilt-test

Sindromul disfuncțional respirator (SDR) este

bine elucidat cu ajutorul scalei Nijmegen. Pentru a evalua rolul disfuncției respiratorii în menținerea ortostațiunii și ponderea răspunsului pozitiv la TT, valorile acumulate pe scala Nijmegen de către subiecții cercetați au fost stratificate conform răspunsului pozitiv sau negativ la tilt-test. Datele obținute au fost comparate între loturile de pacienți.

Conform rezultatelor obținute în lotul I (MgS) ponderea valorilor patologice pe scala Nijmegen la pacienții cu TT+ a constituit 85.3% în raport cu 9.7% pacienții cu TT- ($p < 0,001$). Deci, pacienții din lotul I care au manifestat sincopă indusă de TT au prezentat în 85.3% cazuri simptome ale SDR, spre deosebire de pacienții fără sincopă indusă de TT. Valorile medii ale scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 31.56 ± 1.4 puncte vs. 15.29 ± 1.0 puncte în subgrupa cu TT- ($p < 0,001$).

Cercetarea psihometrică a pacienților cu MgS în urma divizării acestora în subgrupe cu TT+ și TT-, a scos în evidență faptul că în cazul răspunsului pozitiv la TT este mai manifest un sindrom psihorespirator decât unul psihovegetativ.

Utilizarea scalei Nijmegen la pacienții din lotul II a scos în evidență prezența valorilor patologice la pacienții cu TT+ în 77% cazuri vs. 3.4% la cei cu TT- ($p < 0,001$). Valorile scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 30.56 ± 3.2 vs. 14.76 ± 0.8 puncte în subgrupa cu TT- ($p < 0,01$).

Analiza scorului scalei Nijmegen la pacienții din lotul III a scos în evidență prezența valorilor patologice la pacienții cu TT+ în 95% cazuri vs. 5% cazuri cu TT- ($p < 0,001$). Valorile medii ale scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 36.38 ± 2.2 vs. 13.88 ± 1.3 puncte în subgrupa cu TT- ($p < 0,01$).

Prezența SDR la pacienții din grupele cu răspuns pozitiv la TT este confirmată prin rata înaltă a valorilor patologice obținute în rezultatul aplicării Scalei Nijmegen, ele constatându-se la 85% pacienți cu MgS TT+, la 77% pacienți cu Mg TT+ și la 95% pacienți cu S TT+. Punctajul acumulat la scorul Nijmegen pentru pacienții cu MgS TT+ a fost 31.56 ± 1.4 puncte, Mg TT+ 30.56 ± 3.2 și S TT+ 36.38 ± 2.2 puncte. După cum se vede, cel mai înalt punctaj a fost obținut de pacienții cu S TT+, dar care nu s-a deosebit statistic semnificativ de celelalte grupe.

Scorul Nijmegen la pacienții cercetați a fost următorul: 15.29 ± 1.0 puncte la pacienții cu Mg TT-, 13.88 ± 1.3 puncte la cei cu S TT- și 7.9 ± 0.5 puncte la subiecții sănătoși cu TT-, valorile prezentând diferențe statistic concludente ($p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$).

A fost efectuată analiza statistică corelațională dintre prevalența răspunsului la tilt-test și valorile medii ale scalei Nijmegen acumulate de pacienții din

studiul dat. S-a observat că pacienții din lotul I (MgS) au prezentat un indice de corelație foarte bun între probabilitatea de a răspunde pozitiv la TT și valorile patologice pe scala Nijmegen ($r = 0.73$). La fel și pacienții din lotul III (S) au prezentat corelație pozitivă bună dintre răspunsul pozitiv la tilt-test și valorile patologice pe scala Nijmegen ($r = 0.72$). În lotul II (Mg) corelația este mai puțin exprimată dar destul de bună ($r = 0.66$).

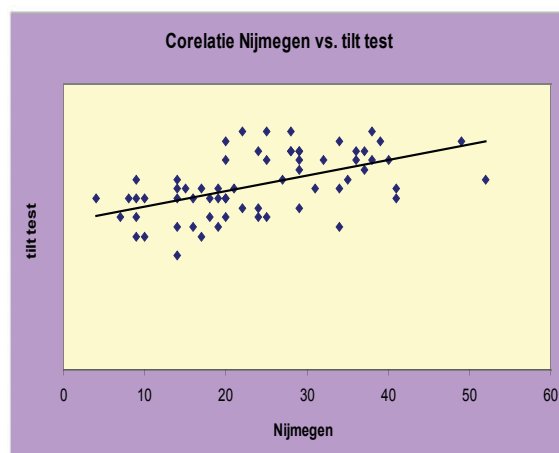


Fig. 2. Corelația dintre scala Nijmegen și răspunsul la tilt-test

Discuții: Testul cu înclinare ortostatică este considerat o metodă utilă de evaluare a mecanismelor de acomodare la stresul ortostatic [5]. În timpul răspunsului la stresul ortostatic are loc scăderea tensiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace ca rezultat al inhibiției sistemului nervos vegetativ (SNV) simpatic și activării funcției SNV parasimpatic [6]. Astfel, în cadrul unei sincope vasovagale, fie spontane, fie indusă de stres ortostatic pasiv (tilt-test), SNV are 2 direcții de acțiune: diminuarea tonusului simpatic și creșterea celui parasimpatic ce se direcționează către inimă și vasele periferice - ceea ce produce bradicardie și hipotensiune (component periferic) și creșterea tonusului simpatic îndreptat către vasele cerebrale ce provoacă vasoconstricția paradoxală și în consecință hipoperfuzia cerebrală (componentul central). Studiile anterioare efectuate la migrenosi cu utilizarea tilt-testului au sugerat hiperactivitate vagală și hipoactivitate simpatică [7].

Rezultatele studiului nostru coroborează cu datele de literatură, astfel, că procentual pacienții cu sincope au răspuns mai frecvent la TT. Este explicabil faptul de ce pacienții din grupul II (migrenă) fără antecedente de sincopă au răspuns pozitiv la TT. Sincoapa indusă de TT este slab reproductibilă, deci, la repetarea testului pacientul poate să nu manifeste sincopă. Procentul de răspuns pozitiv la TT variază cu vârsta: cei mai tineri sunt mai predispuși să răspundă pozitiv

și mai des femeile. Unele studii efectuate au demonstrat că până la vârsta de 65 de ani răspund pozitiv 58% pacienți, după 65 ani – 37%, iar după 80 de ani doar 20% [8]. În studiul nostru au predominat tineri, vârsta medie fiind 35.40 ± 2.3 ani, preponderent femei, de aceea procentul de TT pozitiv este corespunzător. Datele studiului nostru demonstrează că pacienții din lotul I (migrenă sincopală) ce au răspuns pozitiv la TT au prezentat frecvență crescută a acceselor de migrenă și sincopă în ultimul an, mai frecvent cefalee ca factor trigger, cefalee ca semn premonitoriu, cefalee postaccesuală (durerea activează stucturile centrale ce induc sincopa), durata simptomelor premonitiei mai scurtă (mai rapid se decompensează mecanismele de adaptare), gradul pierderii de conștiință este mai profund (implicare cerebrală), mai crescute valori pe scalele anxietății spre deosebire de pacienții care nu au răspuns la stres ortostatic și celelalte grupe.

Spre deosebire de gr. I (MgS) cei din grupul cu sincope au prezentat frecvență crescută a acceselor de sincopă în ultimul an (recurență rară), durata simptomatice premonitiei mai lungă (tolerează mai îndelungat stresul ortostatic), gradul pierderii de conștiință mai superficial (afectarea cerebrală mai ușoară), triggerat de stresul ortostatic (mecanism periferic) dar totuși au procentul cel mai mare de răspuns pozitiv la TT. Posibil este important rolul disfuncției respiratorii la acești pacienți care au acumulat cel mai mare punctaj pe scala Nijmegen dintre toate grupele.

Rezultatele similare studiului nostru se raportează și în literatura de specialitate. Recent, au fost studiați 248 subiecți cu sincopă, stratificați conform prezenței sau absenței acceselor migrenoase concomitent cu sincopa, ce confirmă aceste rezultate [1]. Pacienții care prezentau accese migrenoase și sincopale concomitente au fost denumiți migrenă sincopală ($n=127$) și au fost comparați cu 199 pacienți cu migrenă fără sincope. Se menționează prezența sincopei induse de tilt-test mai frecventă la pacienții cu migrenă sincopală -70% spre deosebire de 21% la pacienții cu sincopă și 9% la pacienții cu migrenă. De asemenea, perioada de inconștiință mai îndelungată cu recuperare mai dificilă, cefalee înainte de episodul sincopal mai frecvent decât la pacienții cu migrenă (57% vs. 26%) localizare occipitală, cefalee postsincopală mai frecvent decât la pacienții migrenoși (59% vs. 40%). Au fost prezente semnele asociate, așa ca: greață la 74% pacienți în grupul migrenă sincopală vs. 15% din grupul sincopă, fofofobie (74% vs. 9%), fonofobie (63% vs. 5%). Factorii declanșatori ai sincopei în grupul migrenă sincopală au fost: poziția verticală prelungită, exerciții, stres.

Relația dintre sistemul respirator și modificările de ortostațiune sunt bine cunoscute și relatate în

literatura de specialitate [9]. A fost descrisă modificarea respirației la schimbarea poziției corpului cu accelerarea și aprofundarea ei, în special, înainte de sincopă și după inițierea tilt-testului [10]. Testul de toleranță la ortostațiune (tilt-test) ca factor de provocare a hiperventilației a fost descris pentru prima dată de Sovijorvi în 1981, în care a demonstrat că schimbarea ortostațiunii provoacă la pacienții cu sindrom de hiperventilație răspunsuri ventilatorii patologice. Tulburările de respirație exprimate prin sindromul de hiperventilație sunt asociate cu sincopa. Studii efectuate la pacienți în timpul TT au demonstrat prezența hipocapniei și hiperpneei imediat înainte de apariția simptomelor sincopei [9]. Cercetările de ultimă oră demonstrează influența SDR, care înglobează în sine hipocapnia, hiperventilația, modificările paternului respirator și simptomele respiratorii, asupra sistemului cardiovascular și circulator responsabil de menținerea perfuziei cerebrale adecvate la modificarea poziției corpului [11].

În studiul nostru pacienții care au răspuns pozitiv la TT au prezentat valori înalte pe scala Nijmegen, sugestive pentru prezența sindromului disfuncțional respirator [12]. Prezența SDR la pacienții din studiul nostru ar putea cauza răspunsul pozitiv la TT, deoarece determină susceptibilitatea pentru sincope vasovagale. Analiza de corelație a demonstrat o legătură directă strânsă între probabilitatea de a răspunde pozitiv la TT și valorile patologice pe scala Nijmegen, mai pronunțat la pacienții cu migrenă sincopală și sincopă. Acest fapt poate fi atribuit interferenței centrale a sistemului nociceptiv și cardiovascular, în special, cu implicarea insulei, hipotalamusului, dar și baroreceptorilor [13].

Concluzii:

1. Pacienții cu migrenă sincopală au răspuns pozitiv la tilt-test în 51% cazuri comparativ cu 24% din grupul cu migrenă și 75% din grupul cu sincope. Cei care au răspuns pozitiv la tilt-test au prezentat: frecvență crescută, intensitatea mai severă, caracter constrictiv al acceselor migrenoase, frecvență majorată a crizelor sincopale, o durată mai scurtă a simptomelor premonitiei, un grad mai profund al pierderii conștiinței, un scor majorat al anxietății reactive și celei de personalitate.

2. Disfuncția respiratorie la pacienții cu migrenă sincopală, care au răspuns pozitiv la tilt-test, este asociată cu o frecvență mai mare a acceselor migrenoase și sincopale, perioada presincopală mai scurtă, iar cea postsincopală - mai prelungită în raport cu pacienții cu migrenă sincopală care au răspuns negativ la tilt-test. Astfel, prezența disfuncției respiratorii sporește considerabil riscul declanșării sincopei în condiții de stres ortostatic.

Bibliografie

1. Curfman D., Chilungu M., Daroff RB. *Syncopal migraine*. Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society. 2012;22:17-23.
2. Corcea G. *Stările sincopale la pacienții cu migrenă* (studiu clinic și neurofiziologic). Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, Republica Moldova, 2013.
3. Low P.A., Benarroch E.E. *Clinical autonomic disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. xii, 780 p., 16 p. of plates p.
4. Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P., et al. *Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope*. Journal of the American College of Cardiology. 1991;17(1):125-30.
5. Fouad F.M., Sitthisook S., Vanerio G., et al. *Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope*. Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 1993;16(3 Pt 1):394-400. Epub 1993/03/01.
6. Ulas U.H., McNeeley K., Zhang D., et al. *Implications of tilt-table induced faint time in patients with reflex syncope*. Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2011;11(8):674-7. Epub 2011/11/01.
7. Schroeder C., Tank J., Heusser K., et al. *Physiological phenomenology of neurally-mediated syncope with management implications*. PloS one. 2011;6(10):e26489. Epub 2011/11/03.
8. Giese A.E., Li V., McKnite S., et al. *Impact of age and blood pressure on the lower arterial pressure limit for maintenance of consciousness during passive upright posture in healthy vasovagal fainters: preliminary observations*. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2004;6(5):457-62; discussion 63. Epub 2004/08/06.
9. Taneja I., Medow M.S., Glover J.L. *Increased vasoconstriction predisposes to hyperpnea and postural faint*. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2008; 295:372-81.
10. Porta C., Casucci G., Castoldi S., et al. *Influence of respiratory instability during neurocardiogenic presyncope on cerebrovascular and cardiovascular dynamics*. Heart. 2008;94(11):1433-9. Epub 2007/10/20.
11. Odobescu S. *Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ*. Chisinau: Bibliograf, 2012. 264 p.
12. Moldovanu I., Vovc V. *Sindromul de hiperventilație cronică din perspectiva neurologiei funcționale: cine controlează hiperventilația „necontrolată”? Buletinul Academiei de Științe*, 2010;12:54-9.
13. Îlgin N., Olgunturk† R., Kula† S., et al. *Brain Perfusion Assessed by 99mTc-ECD SPECT Imaging in Pediatric Patients with Neurally Mediated Reflex Syncope*. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2005;28(6):534-9.