

## КАРДИОНЕВРОАБЛАЦИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРАЩ ВАЗОВАГАЛЕН СИНКОП И ФУНКЦИОНАЛНА СИНУСОВА БРАДИКАРДИЯ: КЛИНИЧНА СЕРИЯ

Ч. Шалганов<sup>1</sup>, М. Стоянов<sup>1</sup>, И. Байрактарова<sup>2</sup>, Л. Бърдарска<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение по инвазивна електрофизиология,

<sup>2</sup>Отделение по неинвазивна диагностика,

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница – София

<sup>3</sup>Отделение по детска кардиология, Национална кардиологична болница – София

## CARDIONEUROABLATION FOR RECURRENT VASOVAGAL SYNCOPE AND FUNCTIONAL SINUS BRADYCARDIA: A CASE SERIES

T. Shalghanov<sup>1</sup>, M. Stoyanov<sup>1</sup>, I. Bayraktarova<sup>2</sup>, L. Bardarska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of invasive electrophysiology,

<sup>2</sup>Department of non-invasive diagnostics, Cardiology clinic, National Heart Hospital – Sofia

<sup>3</sup>Department of pediatric cardiology, National Heart Hospital – Sofia

### Резюме.

При пациенти с рецидивиращ вазовагален синкоп с кардиоинхибиторен или смесен механизъм, или при пациенти със симптомна функционална синусова брадикардия или AV блок може да се приложи кардионевроаблация. Материал и методи: Представяме серия от 5 пациенти – четирима от тях с рецидивиращи синкопи и/или симптомна синусова брадикардия, а петият – с пристъпно предсърдно мъждене и рецидивиращи синкопи. След потвърждение на механизма на синкопа с тилт-тест и след положителен атропинов тест беше извършена радиочестотна катетърна кардионевроаблация (при пациента с предсърдно мъждене като добавка към изолация на белодробните вени). При краткосрочно проследяване при нито един от пациентите няма рецидив на синкоп. Заключение: Катетърната невромодулация в тази първа в България клинична серия показва много добри краткосрочни резултати и липса на сериозни усложнения.

### Ключови думи:

синкоп; синусова брадикардия; невромодулация; предсърдно мъждене

### Адрес

Проф. д-р Чавдар Шалганов, дм, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“

### за кореспонденция:

№ 65, 1309 София, тел.: 02/9211-411; e-mail: icd@hearthospital.bg

### Abstract.

Patients with recurrent vasovagal syncope with cardioinhibitory or mixed mechanism, or with symptomatic functional sinus bradycardia or AV block can be treated with cardioneuroablation. Material and methods: A case series of 5 patients is presented – four with recurrent syncope and/or symptomatic sinus bradycardia, and one with paroxysmal atrial fibrillation and recurrent syncope. After a confirmation of the syncope mechanism with tilt table test, and after positive atropine test, radiofrequency catheter cardioneuroablation was performed (this was adjunctive procedure for the patient with atrial fibrillation who received pulmonary vein isolation). During short-term follow-up none of the patients had syncopal recurrence. Conclusion: Catheter neuromodulation provided very good short-term results and lack of serious complications in this first case series in Bulgaria.

### Key words:

syncope; sinus bradycardia; neuromodulation; atrial fibrillation

### Address

Prof. Tchavdar Shalghanov, MD, PhD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., BG – 1309

### for correspondence:

Sofia, tel: +359-2-9211-411; e-mail: icd@hearthospital.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Синкопът представлява краткотрайна преходна самоограничаваща се загуба на съзнание в резултат на глобална мозъчна хипоперфузия [1]. Един от най-честите подвидове на рефлекторния (неврално медиран) синкоп е вазовагалният синкоп (ВВС). При част от пациентите ВВС рецидивира и може значително да влоши качеството на живот. В зависимост от механизма се разделя на кардиоинхибиторен, смесен и вазодепресорен. Според настоящите Европейски препоръки за намаляване на синкопалните рецидиви при кардиоинхибиторен синкоп трябва да се обмисли имплантация на постоянен пейсмейкър DDD(R) (по възможност с closed-loop stimulation или поне с rate-drop response) [2]. Показани за кардиостимулация са пациенти на възраст > 40 години, с тежък, рецидивиращ, непредсказуем (без продромни) синкоп и спонтанни документиранни симптомни паузи > 3 s или асимптомни паузи > 6 s поради синусов арест или AV блок, или с кардиоинхибиторен синдром на каротидния синус, или с асистоличен синкоп при тилт-тест. Индикацията за кардиостимулация е от клас IA в Препоръките за кардиостимулация [2] и от клас IIaB в Препоръките за поведение при синкоп [1]. При пациенти на възраст ≤ 40 години обаче в Препоръките практически липсва разумна терапевтична алтернатива.

През последните години усилено се проучва възможността за елиминиране или намаляване на синкопалните рецидиви чрез радиочестотна катетърна невромодуляция (кардионевроаблация) на епикардните ганглийни плексуси (ГП) при пациенти с ВВС, функционален AV блок и функционална синусова брадикардия [3-8].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Описани са последователни пациенти с ВВС и/или функционална синусова брадикардия, при които е направена радиочестотна катетърна невромодуляция. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за процедурата, след обсъждане на алтернативните терапевтични варианти. Подготовката и самата процедура са извършени по протокол, утвърден от местната Комисия по етика, и включват образна диагностика на сърцето с мултидетекторна компютърна томография с контраст, тилт-тест (само при пациенти със синкоп) и атропинов тест. Тилт-тестът е отчитан като положителен при индукция на синкоп с кардиоинхибиторен или смесен механизъм. Атропиновият тест е отчитан като положителен при увеличаване на изходната сърдечна честота с поне 25%. Самата процедура включва електроанатомичен мепинг със система

## INTRODUCTION

Syncope is defined as short transitory self-terminating loss of consciousness caused by global cerebral hypoperfusion [1]. One of the most common subtypes of the reflex (neurally mediated) syncope is vasovagal syncope (VVS). VVS can recur and impair seriously the quality of life. Syncope is classified according to its mechanism as cardioinhibitory, mixed, and vaso-depressor. Current European Society of Cardiology guidelines recommend implantation of a permanent pacemaker DDD(R) (with closed-loop stimulation or rate-drop response) for decreasing syncopal recurrences [2]. The indication for pacing includes patients > 40 years, with severe recurrent syncope without prodromes and documented spontaneous pauses > 3 sec. or asymptomatic pauses > 6 sec. due to sinus arrest or AV block, or with cardioinhibitory carotid sinus syndrome, or with tilt-induced asystolic syncope. The indication for pacing is rated class IA in the Guidelines for cardiac pacing [2] and class IIaB in the Guidelines for management of syncope [1]. However, in patients ≤40 years there is no viable guideline-directed therapeutic alternative.

In recent years, the possibility of eliminating or reducing syncopal recurrences by radiofrequency catheter neuromodulation (cardioneuroablation) of the epicardial ganglionated plexi (GP) in patients with VVS, functional AV block and functional sinus bradycardia has been intensively investigated [3-8].

## MATERIAL AND METHODS

Consecutive patients with VVS and/or functional sinus bradycardia who underwent radiofrequency catheter neuromodulation, are reported here. All patients had signed informed consent for the procedure after discussion on the alternative treatment options. The preprocedural preparation and the ablation were done following a protocol approved by the local Ethics committee and consisted of cardiac imaging by contrast-enhanced multidetector computed tomography, tilt-table test (only for patients with syncope), and atropine test. The tilt test was deemed positive if syncope with cardioinhibitory or mixed mechanism was induced. Atropine test was deemed positive if the baseline heart rate increased by at least 25%. The procedure itself consisted of electroanatomic mapping using EnSite Precision system and irrigat-

EnSite Precision и иригирана аблация в лявото и/или дясното предсърдие на места, определени по анатомични репери. Прилага се радиочестотна енергия с мощност 35-50 W и продължителност до 30 s. Горният ляв и предният десен ГП се аблират винаги, а останалите – по преценка на оператора. При аблация на левите ГП целта е да се провокира и елиминира вагусов рефлекс, а при аблация на десните – да се постигне трайно ускоряване на сърдечната честота (и подобряване на AV провеждане, ако е необходимо). Процедурата се прекратява при достигане на 75% от пиковата сърдечна честота при атропиновия тест. Проследяването включва клиничен преглед, ЕКГ и холтер-ЕКГ, а когато е възможно – и повторен тилт-тест.

## РЕЗУЛТАТИ

При всички пациенти с положителен тилт-тест е индуциран синкоп, чийто механизъм е определен според модифицираната класификация VASIS [9]. При всички пациенти с атропинов тест той е бил положителен. В таблица 1 са показани някои изходни характеристики и предпроцедурни изследвания на пациентите. По-долу за всеки пациент са представени допълнителни детайли.

### Случай 1

Девојка на 15 години, с рецидивиращи синкопи (общо 9 през последната година, от които 3 през последните два месеца), еутиреоидна, с нормален неврологичен статус и електроенцефалограма. Сърцето е структурно здраво. ЕКГ в синусов ритъм и амбулаторното холтер-ЕКГ мониториране са напълно нормални. Липсва фамилна анамнеза за аритмии или внезапна смърт. При електрофизиологичното изследване (ЕФИ)

ablation within the left and/or the right atrium at sites defined by anatomical landmarks. Radiofrequency energy was delivered with a power of 35-50W and duration of up to 30 seconds. The superior left and the anterior right GPs were targeted always, while the remaining GPs were ablated only at the discretion of the physician. The ablation of the left-sided GPs aimed to elicit and abolish vagal reflex, while the ablation of the right-sided GPs aimed to increase durably the heart rate (and improve the AV conduction if deemed necessary). The procedure is completed when the heart rate attains 75% of the peak heart rate during the atropine test. The follow-up consists of a clinical visit, ECG and Holter-ECG, and when possible – repeat tilt-test.

## RESULTS

All patients with positive tilt table test had a syncope induced with a mechanism defined according to the modified VASIS classification [9]. In all patients with an atropine test performed, it was positive. Several preprocedural characteristics and test results of the patients are shown on Table 1. Additional details are presented below for each patient.

### Case 1

A 15-year-old girl with recurrent syncope (a total of 9 episodes during the last year, of which 3 in the last two months), euthyroid, with normal neurological status and electroencephalogram. The heart was structurally normal. The ECG in sinus rhythm and ambulatory Holter-ECG were completely normal. There was no family history for arrhythmias or sudden death. During

Таблица 1. Предпроцедурни характеристики на пациентите // Table 1. Preprocedural characteristics of the patients

Пациент Patient	Пол/възраст (год.) Sex/age (years)	Показания за аблация Indication for ablation	Тилт тест, тип отговор Tilt table test, type of response	Промяна на СЧ при атропинов тест (%) Change of HR during atropine test (%)
1	Ж/15 F/15	Синкоп Syncope	(+), 1	+65
2	Ж/43 F/43	Синкоп Syncope	(+), 2B	+50
3	Ж/38 F/38	Синкоп, синусова брадикардия Syncope, sinus bradycardia	(+), 1	+60
4	Ж/49 F/49	Синусова брадикардия Sinus bradycardia	NA	+60
5	M/76	Предсърдно мъждене Atrial fibrillation	(+), 3	NA

СЧ – сърдечна честота; Ж – женски; М – мъжки; (+) - положителен; NA – не е правен.

HR – heart rate; F – female; M – male; (+) – positive; NA – not done.

изходната синусова честота беше 58 уд./min, проводните времена и ефективният рефрактерен период на AV възела (ЕРП AV) бяха нормални. Извърши се аблация на горния ляв и предния десен ГП. При аблацията на горния ляв ГП се индуцира тежък вагусов рефлекс с брадикардия до 30 уд./min. След елиминирането на вагусовия рефлекс се извърши аблация и на предния десен ГП с увеличаване на сърдечната честота до 77-81 уд./min. След маркиране на хода на френикусовия нерв се приложиха две консолидиращи лезии за предния десен ГП от дясната страна на септума с ускоряване на честотата до 100 уд./min. Финално задържаната синусова честота е 86 уд./min на фона на венозна анестезия с пропофол и фентанил. На контролен преглед един месец по-късно съобщава за интермитентно усещане за ускорен пулс и леко замаяване при рязко изправяне, но няма синкопални рецидиви. При телефонен контакт 6 месеца след аблацията също няма синкопални рецидиви.

### Случай 2

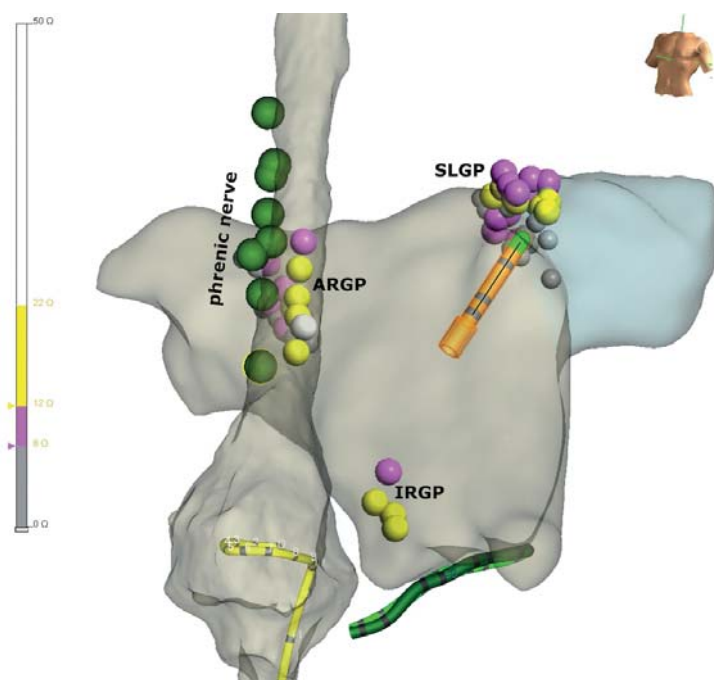
Жена на 43 г., с 3 синкопални епизода без продроми (последният е постмикционен, с травма на главата при падането). Сърцето е структурно здраво. ЕКГ и холтер-ЕКГ не показват отклонения. Електроенцефалограмата също е в норма. При тилт-теста се индуцира кардиоинхибиторен синкоп с асистолия с продължителност 17.8 секунди. При ЕФИ синусовата честота беше 60 уд./min, АН интервалът беше удължен до 130 ms, ЕРП AV също беше удължен до 470 ms, а Венкебаховата точка беше понижена до 520 ms. Извърши се аблация на горния ляв и на двата десни ГП (фиг. 1). При аблацията на горния ляв ГП се индуцира вагусов рефлекс със забавяне на сърдечната честота без пауза, последван от ускоряване до 90 уд./min. След аблацията на предния десен ГП синусовата честота нарасна допълнително до 107 уд./min. След аблацията на долния десен плексус ЕРП AV се нормализира, а точката на Венкебах нарасна. Финално задържаната синусова честота е 83 уд./min на фона на аналгоседация с фентанил и мидазолам. Един месец по-късно пациентката съобщава единствено за усещане за по-ускорен пулс вечер в покой, което не е лимитиращо, а на контролния холтер-ЕКГ сърдечната честота варира от 74 до 125 уд./min, със средна честота през деня 89 уд./min, през нощта 80 уд./min. Месец и половина след аблацията при контролен тилт-тест след провокация с нитроглицерин сублингвално се индуцира вазодепресорен синкоп без никаква кардиоинхибиторна компонента – синусовата честота трайно остана над 95 уд./min, вкл. по време на синкопалния епизод. На пациентката бяха дадени препоръки за по-обилен прием на течности и избягване на дълги периоди на неподвижно право положение, бяха й показани и мерките за физикално противоналягане.

the electrophysiological (EP) study the baseline heart rate was 58 bpm, conduction intervals and effective refractory period of the AV node (ERPAV) were normal. Ablation of the superior left and anterior right GPs was done. The ablation of the superior left GP induced severe vagal reflex with bradycardia down to 30 bpm. After the reflex was abolished, ablation of the anterior right GP was also done with an increase of the heart rate up to 77-81 bpm. The phrenic nerve was tagged and two consolidating lesions for the anterior right GP were applied on the right atrial aspect of the septum leading to additional increase of the heart rate to 100 bpm. The final heart rate was 86 bpm under i.v. anesthesia with propofol and fentanyl. At the follow-up visit one month later the patient reported intermittent feeling of increased heart rate and light dizziness at brisk standing up, but there were not syncopal recurrences. During a telephone contact 6 months after the ablation, she still did not report syncopal recurrences.

### Case 2

A 43-year-old woman with 3 syncopal recurrences without prodromes (the last one was micturition syncope with head trauma after the fall). The heart was structurally normal. The ECG and ambulatory Holter-ECG were also normal, as was the electroencephalogram. The tilt-table test induced cardioinhibitory syncope with asystole of 17.8 sec. At EP study the heart rate was 60 bpm, the AH interval was prolonged to 130 ms, the ERPAV was also prolonged to 470 ms, while the Wenckebach point was decreased to 520 ms. Ablation of the superior left and of the right-sided GPs was done (Fig. 1). The ablation of the superior left GP induced a bradycardic vagal reflex without asystole, followed by increase of the heart rate to 90 bpm. The ablation of the anterior right GP caused additional increase of the sinus rate to 107 bpm. After the ablation of the inferior right GP the ERPAV became normal, and the Wenckebach point increased. The final heart rate was 83 bpm under i.v. analgesia/sedation with fentanyl and midazolam. One month later she is feeling faster pulse in the evening at rest, which is not limiting her. The follow-up Holter-ECG showed a heart rate of 74 to 125 bpm, with an average heart rate of 89 bpm at daytime and 80 bpm at night. The follow-up tilt-test done 45 days after the ablation induced a pure vasodepressor syncope after sublingual nitroglycerin challenge – the lowest heart rate was 95 bpm even during the syncope. The patient was given recommendations for liberal fluid intake and avoidance of long periods of immobile upright standing, and she was also shown the physical counter-pressure maneuvers.





**Фиг. 1.** Изглед на двете предсърдия в плитка лява коса проекция. Зелените сфери обозначават хода на десния френикусов нерв до горната празна вена. Сферите в други цветове показват местата на аблация. ARGP – преден десен ГП, SLGP – горен ляв ГП, IRGP – долен десен ГП

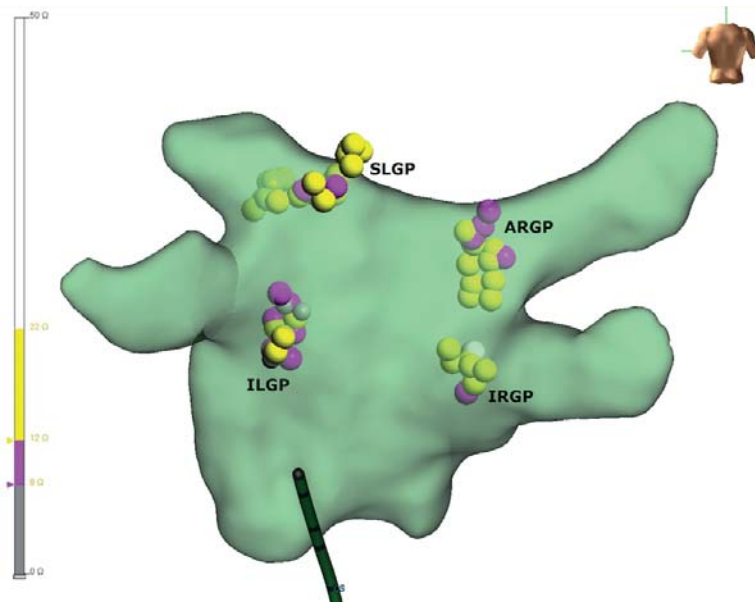
**Fig. 1.** Shallow left anterior oblique view of both atria. The green spheres denote the course of the right phrenic nerve close to the superior caval vein. The spheres in other colors denote the ablation sites. ARGP – anterior right GP, SLGP – superior left GP, IRGP – inferior right GP

### Случай 3

Жена на 38 г. с медикаментозно компенсирани лек хипотиреоидизъм, с рецидивиращи синкопи между 18- и 32-годишна възраст, след което с постоянна синусова брадикардия (до 38-40 уд./min през деня), адинамия, сериозно намален физически капацитет, дневна сънливост, хронична умора. Установи се структурно нормално сърце, а на холтер-ЕКГ сърдечната честота варира от 40 до 92 уд./min. При ЕФИ се установиха силно удължени време на възстановяване на синусовия възел (ВВСВ) и коригирано ВВСВ – съответно 3130 и 1685 ms, както и патологични показатели на AV провеждане с точка на Венкебах 840 ms и ЕРПАВ 540 ms. Извърши се кардионевроаблация на левите и на предния десен ГП (фиг. 2). При аблацията на двата леви ГП се индуцира тежък асистоличен рефлекс с последваща тежка синусова брадикардия до 28-32 уд./min. Рефлексът беше елиминиран с повторни радиочестотни апликации. При аблацията на предния десен ГП настъпи рязко увеличаване на синусовата честота първоначално до 72 уд./min, а по-късно и до 90 уд./min. Точката на Венкебах нарасна, без да се нормализира, поради което се извърши аблация и на долния десен ГП. Финално задържаната синусова честота е 84 уд./min (фиг. 3). Постигна се пълно нормализиране на показателите за синусова функция и AV провеждане – ВВСВ 1275 ms, коригирано ВВСВ 485 ms, точка на Венкебах 380 ms, ЕРПАВ 340 ms. На контролния преглед след един месец е в много подобро състояние, без адинамия и сънливост, с повишен физически

### Case 3

A 38-year-old woman with medically compensated mild hypothyroidism and history of recurrent syncope between 18 and 32-year-old age. In the following years she had persistent sinus bradycardia (38-40 bpm during daytime), adynamia, severely compromised physical capacity, daytime sleepiness, chronic fatigue. The heart was structurally normal. On Holter-ECG the heart rate fluctuated between 40 and 92 bpm. At the EP study the sinus node recovery time (SNRT) and the corrected SNRT were very prolonged – 3115 and 1685 ms respectively. The AV conduction parameters were also abnormal with a Wenckebach point of 840 ms and ERPAV of 540 ms. Cardioneuroablation of the left-sided and the anterior right GPs was done (Fig. 2). During the ablation of the left-sided GPs a severe asystolic reflex was induced with subsequent sinus bradycardia of 28-32 bpm. The reflex was abolished by repeat radiofrequency applications. During the ablation of the anterior right GP a sudden increase of the sinus rate ensued – initially up to 72 bpm, and later on – up to 90 bpm. Wenckebach point also increased without reaching normal values, so the inferior right GP was also ablated. The final sinus rate was 84 bpm (Fig. 3). The parameters of the sinus node function and the AV conduction completely normalized – SNRT shortened to 1275 ms, corrected SNRT – to 485 ms, Wenckebach point increased to 380 ms, the ERPAV shortened to 340 ms. At the follow-up visit one month later she was in highly improved clinical condition, without adynamia or sleepiness, with improved physical capacity in daily activi-



**Фиг. 2.** Изглед на лявото предсърдие отзад. Групираните цветни сфери показват местата на аблация. ILGP – долен ляв ГП. Другите съкращения са както на фиг. 1

**Fig. 2.** Posterior view of the left atrium. The grouped colored spheres denote the ablation sites. ILGP – inferior left GP. Other abbreviations are as in Fig. 1



**Фиг. 3.** Синусова честота преди (А) и след невромодулацията (В)

**Fig. 3.** Sinus heart rate before (A) and after (B) the neuromodulation

капацитет в ежедневните дейности. Холтер-ЕКГ показва синусов ритъм с фр. 62-113 уд./min, средна честота през деня 88 уд./min, през нощта 70 уд./min, без брадикардии или паузи, без ектопия. Контрол-

ties. The follow-up Holter-ECG showed sinus rhythm at a rate of 62 to 113 bpm, average heart rate of 88 bpm at daytime and 70 bpm at night, without bradycardia, pauses or ectopy. The follow-up tilt test was

ният тилт-тест е негативен, вкл. след провокация с нитрат – не се предизвиква синкопална/пресинкопална симптоматика, няма брадикардии или паузи.

#### Случай 4

Жена на 49 г., с пресинкопи, хронична умора и адинамия при отдавна известен „бавен пулс“. Преди една година е установена мономорфна камерна екстрасистолия при структурно здраво сърце, за която е предписан бизопролол 2.5 мг дн., но независимо от това в различни холтер-ЕКГ записи броят на екстрасистолите варира от 7000 до 20 000/24 часа. ЕКГ е нормална, с изключение на синусова брадикардия до 41/min. Придружаващите заболявания са артериална хипертония, аутоимунен тиреоидит (еутиреоидна при заместително лечение с левотироксин 50 mcg дн.), преболедувана Covid-19 инфекция, хроничен колит и нефролитиаза. Първоначалното предположение беше, че „бавният“ пулс вероятно е резултат от пулсов дефицит при камерна ектопия, но впоследствие установихме, че оплакванията от отпадналост и умора са постоянни, вкл. в дълги периоди без никаква ектопична активност. Синусовата брадикардия също се оказва постоянна – дори след прекратяване на лечението с бета-блокери синусовата честота не надхвърли 48-53 уд./min. След положителен атропинов тест беше планирана за катетърна аблация на ектопичното огнище и невромодуляция. По време на ЕФИ синусовият базален цикъл варираше от 1240 до 1440 ms (фр. 48-42 уд./min). При предсърдна стимулация се установиха силно удължени ВВСВ (4307 ms) и коригирано ВВСВ (2540 ms), с изява на дълги периоди на заместителен нодален ритъм с цикъл 1100-1520 ms (фр. 54-39 уд./min). Поради изключително редки камерни екстрасистоли, вкл. след фармакологично потенциране с хексопреналин и електрическа стимулация, се извърши само невромодуляция на горния ляв и предния десен ГП. При радиочрекувентни приложения в областта на горния ляв ГП се индуцира вагусов рефлекс с паузи от 2 секунди, който беше елиминиран. При приложения в областта на предния десен ГП синусовият цикъл трайно се скъси до 900 ms (фр. 67 уд./min) и епизодите на нодален ритъм изчезнаха напълно. След маркиране на хода на френикусовия нерв бяха нанесени допълнителни лезии на предния десен ГП от страната на дясното предсърдие и горната празна вена, при което синусовият цикъл се скъси допълнително и се задържа на 850 ms. ВВСВ и коригираното ВВСВ се нормализираха, съответно на 1205 ms и 355 ms, без никакви паузи, нито заместителен нодален ритъм или дори единични нодални съкращения. След процедурата с оплаквания от преходна болка и подуване на корема, преодолени със спазмолитик. Един месец

negative, incl. after nitrate challenge – no syncope/presyncope was provoked, there were not bradycardia nor pauses.

#### Case 4

A 49-year-old woman with recurrent presyncope, chronic fatigue and adynamia together with known for many years “slow pulse rate”. One year earlier monomorphic ventricular premature beats were detected in structurally normal heart and bisoprolol was started at a daily dose 2.5 mg. Nevertheless, at several Holter recordings the number of premature beats varied between 7000 and 20000/24 hours. The ECG was normal except for sinus bradycardia of 41 bpm. She had also arterial hypertension, autoimmune thyroiditis (she was euthyroid while substituted with 50 mcg levothyroxine daily), previous Covid-19 infection, chronic colitis and nephrolithiasis. Our initial suspicion was that the “slow pulse rate” was due to pulse deficiency during ventricular premature beats. However, subsequently we found that the complaints of exhaustion and fatigue were constant, incl. during long periods without any ectopic activity. Sinus bradycardia also proved constant – even after stopping the beta-blocker treatment the sinus rate did not exceed 48-53 bpm. After a positive atropine test she was scheduled for catheter ablation of the ectopic focus and concomitant neuromodulation. At the time of the EP study the sinus cycle length varied between 1240 and 1440 ms (48-42 bpm). During atrial pacing we found severely prolonged SNRT of 4307 ms and corrected SNRT of 2540 ms, with long periods of escape nodal rhythm at a cycle length of 1100-1520 ms (54-39 bpm). The ventricular premature beats were exceedingly rare and not potentiated by infusion of hexoprenaline and pacing, so only neuromodulation of the superior left and anterior right GPs was performed. Radiofrequency applications at the superior left GP provoked a vagal reflex with pauses of 2 seconds which was abolished. The applications at the anterior right GP persistently shortened the sinus cycle length to 900 ms (67 bpm), while the nodal rhythm completely disappeared. After tagging the phrenic nerve additional lesions were delivered on the right atrial aspect and within the superior caval vein, thus decreasing and stabilizing the sinus cycle length to 850 ms. SNRT and corrected SNRT became normal – 1205 and 355 ms respectively, and there were neither pauses, nor escape nodal rhythm or even single nodal beats. After the procedure she complained of transient abdominal pain and distension, resolved with spasmolytic drug treatment. One

по-късно е в значително подобро състояние, без адинамия, а от контролния холтер-ЕКГ запис се отчете синусова честота между 57 и 132 уд./min и 4000 камерни екстрасистоли/24 часа без антиритъмна терапия. Съвместно с пациентката се реши да остане без терапия и да се проследява с периодични амбулаторни мониторираня за значително зачестяване на камерната ектопия.

### Случай 5

Мъж на 76 г., с рецидивиращо пристъпно предсърдно мъждене, честа предсърдна екстрасистолия, и рецидивиращи синкопи (2 за последния месец) и пресинкопи, явяващи се непосредствено преди пристъпите на аритмия. Епизодите на предсърдно мъждене обичайно възникват предимно вечер, в покой, след нахранване, и се предшества от усещане за подуване на корема с оригване и газове. Тилт-тест, проведен една година по-рано, е провокирал вазодепресорен синкоп. Придружаващите заболявания са артериална хипертония, захарен диабет тип II на диетолечение, лекостепенен анемичен синдром след полипектомия от сигмата, хроничен гастрит. Няма сигнификантна коронарна или каротидна болест. Извърши се изолация на белодробните вени и аблация на ектопичен фокус в пода на лявото предсърдие задносептално, точно над проксималната част на коронарния синус. С цел намаляване на риска от рецидив на предсърдно мъждене се извърши и невромодуляция от страната на дясното предсърдие с непрекъсната линия от горната празна вена по задния септум до устието на коронарния синус. При това синусовата честота нарасна от 57 на 74 уд./min, точката на Венкебах – от 480 на 360 ms, а ЕРП AV се скъси от 410 на 340 ms. Холтер-ЕКГ на 30-ия ден показва синусов ритъм с фр. 48-109 уд./min и средна честота 61 уд./min през деня и 59 уд./min през нощта. В следващите 6 месеца няма рецидив на предсърдно мъждене, нито синкопи или пресинкопи.

На табл. 2 са показани някои показатели непосредствено преди и веднага след невромодуляцията, както и прицелните места за аблация при всички пациенти.

### Обсъждане

За разбиране на теоретичната основа и ефектите на кардионевроаблацията е добре да се припомни анатомията на автономната нервна система на сърцето и механизмът на неврално медиран синкоп. Собствената автономна нервна система на сърцето включва симпатиковата и вагусова инервация. Симпатиковата инервация се осъществява директно от торакалните паравертебрални симпатикови ганглии посредством дълги постганглийни

month later she was in improved condition, without exhaustion, with a sinus heart rate of 57 to 132 bpm on Holter-ECG and 4000 ventricular premature beats/24 hours without any antiarrhythmic therapy. A shared decision was made to not institute antiarrhythmic treatment and to follow her for a significant increase of the ventricular ectopy with periodic ambulatory monitoring.

### Case 5

A 76-year-old male patient with recurrent paroxysmal atrial fibrillation, frequent atrial ectopic beats, and recurrent syncope (2 episodes during the last month) and presyncope occurring just before the arrhythmia bouts. The atrial fibrillation recurred usually at the evenings, at rest, after meals, and was preceded by feeling of bloating, belching and flatulence. One year earlier a vasodepressor syncope was induced during tilt-test. The patient had also arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, mild anemia after sigmoidal polypectomy, and chronic gastritis. He had no significant coronary or carotid disease. A pulmonary vein isolation was done, followed by ablation of the ectopic focus located on the left atrial floor posteroseptally, just over the proximal part of the coronary sinus. With the aim to reduce the risk of atrial fibrillation recurrence we performed neuromodulation from the right atrial side – a continuous line was created extending from the superior caval vein along the posterior septum and down to the coronary sinus ostium. The sinus rate increased from 57 to 74 bpm, the Wenckebach point – from 480 to 360 ms, while ERPAV shortened from 410 to 340 ms. One month later the Holter-ECG showed sinus rhythm with a heart rate of 48 to 109 bpm, and average heart rate of 61 bpm at daytime and 59 bpm at night. Six months later there were neither recurrences of atrial fibrillation, nor syncope or presyncope.

Table 2 shows some parameters just before and immediately after the neuromodulation, as well as the targeted sites in all patients.

### DISCUSSION

To understand the rationale and effects of cardioneuroablation, it is necessary to recall the anatomy of the autonomic nervous system of the heart and the mechanism of neurally mediated syncope. The intrinsic autonomic nervous system of the heart includes sympathetic and vagal innervation. Sympathetic innervation is effectuated directly from the thoracic paravertebral sympathetic ganglia by means of long postganglionic axons that form a



Таблица 2. Някои процедурни параметри непосредствено преди и след аблацията, и прицелни места

Table 2. Some procedural parameters immediately before and after the ablation, and target sites

Пациент Patient	СЧ преди/след (уд./мин.) HR before/after (bpm)	СЧ след (% от пиковата СЧ при атропиновия тест) HR after (% of the peak HR during atropine test)	Точка на Венкебах преди/след (мс) Wenckebach point before/after (ms)	ЕРП AV преди/ след (мс) ERP AV before/ after (ms)	Прицелни ГП Targeted GP
1	58/86	60	400/400	340/330	ЛГ, ДП LS, RA
2	60/83	88	520/460	470/300	ЛГ, ДП, ДД LS, RA, RI
3	42-51*/84	104	840/380	540/340	ЛГ, ЛД, ДП, ДД LS, LI, RA, RI
4	41-48*/70	86	400/380	360/320	ЛГ, ДП LS, RA
5	57/74	-	480/360	410/340	ДП, ДД RA, RI

\* Изходно синусовата честота показва големи спонтанни вариации. СЧ – сърдечна честота; ЕРП AV – ефективен рефрактерен период на AV възела, ЛГ – горен ляв ГП, ЛД – долен ляв ГП, ДП – преден десен ГП, ДД – долен десен ГП.

\* The baseline sinus heart rate showed large spontaneous variations. HR – heart rate; ERP AV – effective refractory period of the AV node, LS – superior left GP, LI – inferior left GP, RA – anterior right GP, RI – inferior right GP

аксони, които оформят неврална мрежа по епикарда и се свързват пряко с епикардните ГП и кардиомиоцитите. Парасимпатиковата инервация се осъществява от дълги преганглийни вагусови влакна, които се свързват с ганглийни неврони с къси постганглийни израстъци. Тези ганглийни неврони са групирани в сърдечни ГП в масните възглавнички по епикардната повърхност, като всеки такъв ГП може да включва от няколко десетки до над 1000 невронни клетъчни тела. ГП са концентрирани в определени участъци до местата на свързване на белодробните вени с лявото предсърдие и осигуряват автономната инервация на синусовия възел (горен ляв и преден или горен десен ГП) и AV възела (преден десен и долен десен ГП) [10]. При неврално медиран синкоп най-често продължителен ортостатичен стрес води до намалено венозно връщане към сърцето, намален сърдечен дебит, активиране на камерните механорецептори и отключване на рефлекс на Bezold-Jarisch с потискане на симпатиковия тонус, което води до вазодилатация, и усиление на вагусовия тонус, което предизвиква брадикардия или асистолия [11]. В зависимост от това дали преобладава брадикардията или вазодилатацията и как се комбинират, ВВС може да има кардиоинхибиторен, вазодепресорен или смесен механизъм [1, 9, 12]. Кардионевроаблацията уврежда термично парасимпатиковите амитотични невронни клетъчни тела в ГП (еферентната част на рефлексната дъга), както и части от аксонната постганглийна симпатиковата мрежа. Крайният резултат е вагусова денервация с увеличаване на сърдечната честота, скъсяване на PQ- и

neural network over the epicardium and connect directly to epicardial GPs and cardiomyocytes. Parasympathetic innervation is effectuated by long preganglionic vagal fibers that connect to ganglionic neurons with short postganglionic processes. These ganglionic neurons are grouped into cardiac GPs in the fat pads on the epicardial surface, and each one GP may contain from a few dozen to over 1000 neuronal cell bodies. GPs are concentrated in certain areas near the pulmonary vein-to-left atrium junctions and provide the autonomic innervation of the sinus node (superior left and anterior or superior right GP) and the AV node (anterior right and inferior right GP) [10]. In neurally mediated syncope, most often prolonged orthostatic stress causes reduced venous return to the heart, reduced cardiac output, activation of ventricular mechanoreceptors, and triggering of the Bezold-Jarisch reflex with inhibition of the sympathetic tone, leading to vasodilation, and enhancement of the vagal tone, causing bradycardia or asystole [11]. Depending on the prevalence of bradycardia or vasodilatation and how they combine, VVS may have a cardioinhibitory, vasodepressor, or mixed mechanism [1, 9, 12]. Cardioneuroablation inflicts thermal damage to the parasympathetic amitotic neuronal cell bodies in the GP (the efferent part of the reflex arc), as well as to parts of the axonal postganglionic sympathetic network. This results in vagal denervation with an increase of the heart rate, shortening of PQ and

QTc-интервалите, скъсяване на BCB и на ЕРП AV, увеличаване на точката на Венкебах, а от клинична гледна точка – значимо намаление на рецидивите на синкоп и пресинкоп [5-8, 13, 14].

С тази серия случаи представяме за пръв път в България прилагането на кардионевроаблация при пациенти с рецидивиращ синкоп или симптомна функционална синусова брадикардия. Предпроцедурната подготовка и самата аблация при пациенти 1-4 бяха осъществени по протокол, изготвен от нас и утвърден от местната Комисия по етика. Задължителните предпроцедурни изследвания включват образна диагностика на сърцето, тилт-тест за изясняване на механизма на синкопа и атропинов тест за оценка на потенциалния ефект от аблацията. Кардионевроаблацията имитира ваголитичните ефекти на атропина и се извършва само при положителен атропинов тест. Пациенти с вазодепресорен синкоп, синкоп с неизяснен механизъм или негативен атропинов тест не подлежат на аблация. Тестът се прави поне 24 часа преди самата аблация, за да е сигурно, че медикаментозният ефект е напълно изчерпан и няма да маскира ефекта на кардионевроаблацията.

Освен много добрите непосредствени резултати по отношение на параметрите на синусовата функция и AV провеждането, краткосрочното проследяване при описаните пациенти също е много окуражително. При всички има отчетливо клинично подобрене, изразяващо се в липса на синкопални рецидиви и/или в значително подобрене на физическия капацитет. При пациент 2 при контролния тилт-тест се индуцира синкоп, вече с изцяло вазодепресорен механизъм. Вероятно още при първия тилт-тест индуцираният синкоп е бил със смесен механизъм, който поради дългата асистолична пауза е бил интерпретиран като изцяло кардиоинхибиторен. В такива случаи няма смисъл от повторна аблация, нито от имплантация на постоянен пейсмейкър, тъй като кардиоинхибиторната компонента е елиминирана. Необходимо е на пациентите да се дадат препоръки за поведение и лечение като за изолиран вазодепресорен синкоп. За отбелязване е, че в съвсем скорошно проучване с медианно проследяване от 8 месеца, при контролен тилт-тест след кардионевроаблация е отчетена сравнително висока честота на вазодепресорен синкоп, вкл. при пациенти с изходен асистоличен тилт-индуциран синкоп, но много ниска честота на клинично изявиени симптоми – само при двама от 17 пациенти [15]. Следователно тилт-индуцираният вазодепресорен синкоп след кардионевроаблация може би не предсказва клиничен рецидив и дори в тези случаи прогнозата изглежда е благоприятна.

Извършваме невромодулацията на анатомичен принцип, защото независимо от използвания метод

QTc intervals, shortening of the SNRT and the ERP AV, an increase in Wenckebach point, and from a clinical point of view – a significant decrease of syncope and presyncope recurrences [5-8, 13, 14].

With this case series, we report for the first time in Bulgaria the implementation of cardioneuroablation in patients with recurrent syncope or symptomatic functional sinus bradycardia. The pre-procedural preparation and the ablation in patients 1-4 were carried out following a protocol designed by us and approved by the local Ethics Committee. Mandatory preprocedural investigations include cardiac imaging, a tilt table test to elucidate the mechanism of syncope, and an atropine test to evaluate the potential effect of ablation. Cardioneuroablation mimics the vagolytic effects of atropine and is performed only after a positive atropine test. Patients with vasodepressor syncope, syncope with an unclear mechanism, or a negative atropine test are not eligible for ablation. The test is done at least 24 hours before the ablation to be sure that the drug effect has completely worn off and will not mask the effect of the cardioneuroablation.

Besides the very good acute results regarding the sinus node function and AV conduction parameters, the short-term follow-up in these patients is also very encouraging. In all of them, there was a manifest clinical improvement, as demonstrated by the absence of syncopal recurrences and/or in a significant improvement of the physical capacity. In patient 2, the follow-up tilt test induced a syncope, now with a pure vasodepressor mechanism. Probably already during the preprocedural tilt-test the induced syncope had a mixed mechanism, which was interpreted as cardioinhibitory due to the long asystolic pause. In such cases, there is no point in repeat ablation, nor in implantation of a permanent pacemaker, since the cardioinhibitory component is eliminated. It is necessary the patients to receive recommendations for management as for isolated vasodepressor syncope. Of note, in a very recent study with a median follow-up of 8 months, a relatively high incidence of tilt-induced vasodepressor syncope after cardioneuroablation was reported, incl. in patients with baseline asystolic tilt-induced syncope, but at the same time the incidence of clinically apparent symptoms was very low – in only two of 17 patients [15]. Therefore, tilt-induced vasodepressor syncope after cardioneuroablation may not predict clinical recurrence, and even in these cases the prognosis seems to be favourable.

We perform the neuromodulation on an anatomical basis, because, regardless of the method used

за локализиране на ГП разлика в крайните точки няма [14], но времетраенето на процедурата се съкращава. Първоначалните ни впечатления са, че аблацията на горния ляв ГП предизвиква и после елиминира вагусов рефлекс с последващо краткотрайно и бързопреходно повишаване на сърдечната честота, докато аблацията на предния десен ГП предизвиква незабавно и трайно повишаване на честотата. При възможност предпочитаме по-ограничена аблация, насочена към горните ГП, защото влиянието на автономната нервна система върху синусовия възел се осъществява основно от тях – от предния десен ГП директно и от горния ляв ГП опосредствано чрез предния десен ГП. Същите два ГП повлияват и AV провеждането посредством долния десен ГП [10].

Случай 5 е интересен с това, че при него предсърдното мъждене имаше клинични белези на т.нар. „вагусово“ мъждене [10] и невромодулацията всъщност беше направена основно с цел намаляване на риска от рецидив на аритмията, още повече, че тилт-индуцираните симптоми са били интерпретирани като резултат от вазодепресорен механизъм. Вероятно при смесен механизъм с много изразено преобладаване на едната компонента е трудно да се долови „малката“ компонента и интерпретацията може да е неправилна, както при случай 2. Така или иначе, при пациент 5 клиничният резултат е отличен не само по отношение на пристъпната аритмия, но и по отношение на синкопалните рецидиви. Интересно е, че в цитираното проучване ELEGANCE един от пациентите с извършена кардионевроаблация изходно е бил с вазодепресорен тилт-индуциран синкоп, но повторният тилт-тест след аблацията е бил негативен [15].

При една от пациентките няколко часа след процедурата възникнаха оплаквания от болка и подуване на корема. Бяха изключени усложнения, свързани със съдовия достъп, както и остър хирургичен корем. Оплакванията бяха овладени консервативно, впоследствие при пролежаване в гастроентерологично отделение е поставена диагноза „изострен хроничен колит“. Не стана ясно дали има причинна връзка с аблацията.

Други усложнения не бяха регистрирани. Потенциалните рискове са обичайните за всяка катетърна интервенция и са свързани със съдовия и транссепталния достъп. По отношение на самата невромодулация процедурата изглежда безопасна и в повечето доклади се съобщава само за преходна немотивирана синусова тахикардия при малка част от пациентите [14]. В малка серия от пациенти е докладван и един случай на преходна гастропареза след кардионевроаблация [16].

В представената клинична серия проследяването е кратко и с някои ограничения. Немалка част от

to localize the GPs, there is no difference in the end points [14], however, the duration of the procedure is shortened with this approach. Our initial impression is that ablation of the superior left GP induces and then abolishes vagal reflex with a subsequent short-lived and transient increase of the heart rate, whereas ablation of the anterior right GP produces an immediate and sustained increase of the heart rate. When possible, we prefer a more limited ablation directed to the superior GPs, because the influence of the autonomic nervous system on the sinus node is mainly carried out by them – from the anterior right GP directly and from the superior left GP mediated through the anterior right GP. The same two GPs also influence the AV conduction through the inferior right GP [10].

Case 5 is interesting in that his atrial fibrillation had signs of the so-called “vagal” fibrillation [10] and neuromodulation was actually done primarily to reduce the risk of arrhythmia recurrence, especially since the tilt-induced symptoms were interpreted as the result of a vasodepressor mechanism. Probably, in a mixed mechanism with a very pronounced predominance of one component, it is difficult to detect the “minor” component and the interpretation may be incorrect, as in case 2. However, in patient 5, the clinical outcome was excellent not only with respect to the paroxysmal arrhythmia but also with respect to syncopal recurrences. Interestingly, in the above-cited ELEGANCE study one of the patients undergoing cardioablation had vasodepressor tilt-induced syncope at baseline, but the repeat tilt test after ablation was negative [15].

One of the patients had abdominal pain and distension a few hours after the procedure. Complications related to vascular access and surgical abdominal emergency were excluded. Symptoms were managed conservatively, and subsequently during hospitalization in a gastroenterology department, a diagnosis of “exacerbated chronic colitis” was made. It is not clear whether there was a causal relation to the ablation.

Other complications were not registered. Potential risks are common to any catheter intervention and are associated with vascular and transeptal access. In terms of the neuromodulation itself, the procedure appears to be safe, and most publications report only transient inappropriate sinus tachycardia in a minority of patients [14]. In a small clinical series, there was also one case of transient gastroparesis after cardioablation [16].

In this case series the follow-up is short and with some limitations. A significant part of the patients

пациентите са от други населени места и контролните холтер-ЕКГ се правят от амбулаторни кардиолози, които представят в заключенията различни параметри по неунифициран начин. Това не позволява да се направи валидно сравнение на амбулаторното мониториране преди и след аблацията при всички пациенти. Контролен тилт-тест също липсва при част от пациентите. Изследването се планира предварително и не винаги е възможно да се осъществи непосредствено преди контролния преглед, а освен това не се реимбурсира от НЗОК, което също възпрепятства редовното му извършване. Независимо от това клиничното проследяване на представените пациенти показва наистина добър ефект върху синкопалните рецидиви и върху симптомите, свързани със синусова брадикардия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящата серия от случаи на катетърна невромодуляция при рецидивиращи вазовагални синкопи и функционална синусова брадикардия е първата докладвана в България и показва много добри краткосрочни резултати след необходимата предварителна подготовка, и липса на сериозни усложнения.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография/ References

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364
3. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13(9):1231-1242. doi: 10.1093/europace/eur163
4. Sun W, Zheng L, Qiao Y, et al. Catheter ablation as a treatment for vasovagal syncope: long-term outcome of endocardial autonomic modification of the left atrium. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):e003471. doi: 10.1161/JAHA.116.003471
5. Debryne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(6):e009747. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009747
6. Calo L, Rebecchi M, Sette A, et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;61(3):499-510. doi: 10.1007/s10840-020-00840-9
7. Aksu T, Guler TE, Bozyel S, et al. Medium-term results of cardioneuroablation for clinical bradyarrhythmias and vasovagal syncope: effects on QT interval and heart rate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60(1):57-68. doi: 10.1007/s10840-020-00704-2
8. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A et al. Cardioneuroablation for reflex syncope: efficacy and effects on autonomic cardiac reg-

live in the countryside and the follow-up Holter-ECG recordings are performed by local outpatient cardiologists reporting different parameters in an inconsistent manner. This precludes a valid comparison of the ambulatory monitoring before and after the ablation in all cases. A follow-up tilt-test is also lacking in part of the patients. This test needs scheduling in advance and it is rarely possible to be done closely before the follow-up visit. Besides, it is not reimbursed, which also prevents its regular performance. Nevertheless, the clinical follow-up of this case series showed really good effect on the syncope recurrences and the symptoms related to sinus bradycardia.

## CONCLUSION

This case series of catheter neuromodulation in recurrent vasovagal syncope and functional sinus bradycardia is the first reported in Bulgaria and demonstrated very good short-term results after appropriate preparation, and lack of serious complications.

*No conflict of interest was declared*

ulation – a prospective randomized trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(1):85-95. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.011

9. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification: Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *EP Europace*. 2000;2(1):66-76. DOI: 10.1053/eupc.1999.0064

10. Karatela MF, Fudim M, Mathew JP, Piccini JP. Neuromodulation therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2023;20(1):100-111. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.08.011

11. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):90-102. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80014-x

12. Stavrakis S, Po S. Ganglionated plexi ablation: physiology and clinical applications. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2017;6(4):186-90. doi: 10.15420/aer2017.26.1

13. Rivarola EW, Hachul D, Wu T, et al. Targets and end points in cardiac autonomic denervation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(2):e004638. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004638

14. Vandenberk B, Lei LY, Ballantyne B, et al. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2022;19(11):1804-1812. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.06.017

15. Francia P, Viveros D, Falasconi G, et al. Clinical impact of aging on outcomes of cardioneuroablation for reflex syncope or functional bradycardia: Results from the cardioneuroablation: patient selection, image integration and outcomes – The ELEGANCE multicenter study. *Heart Rhythm*. 2023;20(9):1279-1286. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.06.007

16. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-885. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633560.