

Test Cardiovascolari

I test neurovegetativi valutano la funzione del **Sistema Nervoso Vegetativo (SNV)** riproducendo condizioni di “stress” a cui normalmente viene sottoposto il sistema cardiovascolare durante le attività quotidiane e registrandone poligraficamente le transitorie modificazioni adattive, dette riflessi cardio-vascolari.

Basi anatomico-funzionali del SNV

Il SNV rappresenta il sistema di integrazione tra informazioni provenienti dal corpo e dall'ambiente e le risposte adattive stato-dipendenti finalizzate al mantenimento dell'omeostasi. Ha azione regolatoria su numerose ed importanti funzioni vitali come l'attività cardio-circolatoria, gastro-enterica, sudomotoria, genito-urinaria. Da un punto di vista anatomico-funzionale il SNV è costituito da circuiti neuronali topograficamente localizzati in numerose aree e nuclei cerebrali (Central Autonomic Network o CAN) e da due sistemi efferenti rappresentati dal Sistema Simpatico e Sistema Parasimpatico. Il Central Autonomic Network è coinvolto nel controllo tonico, fasico ed adattivo stato-dipendente delle funzioni vegetative. Da un punto di vista anatomico include l'insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale ventro-mediale, amigdala, ipotalamo, nucleo del tratto solitario, porzione ventrolaterale e ventromediale del bulbo. Questo sistema riceve ed integra informazioni viscerali, ormonali ed ambientali. Gli effettori principali sono i neuroni autonomi pregangliari nonché i motoneuroni, respiratori e sfinterici. I nuclei viscer-effettori del Sistema Simpatico sono localizzati nella parte toracica e lombare del midollo spinale. I nuclei parasimpatici si trovano invece a livello del tronco dell'encefalo e nella parte sacrale del midollo spinale. Dalle cellule effettrici simpatiche nascono fibre pre-gangliari dirette ai gangli del simpatico posti ai lati o anteriormente ai corpi vertebrali. I nuclei parasimpatici cranici sono di pertinenza del III, VII, IX, X, XI nervo cranico sul cui percorso si trovano i gangli del sistema parasimpatico. La porzione sacrale si localizza invece a livello delle colonne parasimpatiche sacrali laterale e mediale poste in corrispondenza della base del corno anteriore da cui originano le fibre pre-gangliari dirette ai gangli pelvici. Da un punto di vista biochimico, mentre le fibre pre-gangliari di entrambi i sistemi sono di tipo colinergico, le fibre post-gangliari del parasimpatico sono sempre colinergiche, mentre quelle del simpatico sono noradrenergiche.

Basi fisiologiche del controllo dell'apparato cardiovascolare

Le modificazioni della pressione arteriosa sono legate da un lato alla quantità di volume ematico circolante e dall'altro dalla gittata cardiaca (GC) e dalle resistenze periferiche totali (RPT). Mentre la regolazione della volemia è prettamente a carico del rene e per essere modificata richiede risposte a lunga latenza, GC e RPT sono regolate dall'attività del SNV. I meccanismi di regolazione della funzione cardiocircolatoria possono essere distinti in:

- Meccanismi a breve termine (secondi o minuti) sono essenzialmente legati al SNV; influiscono sulla GC (simpatico e parasimpatico con effetto cronotropo positivo e negativo rispettivamente) ed RPT (simpatico) sono legate a meccanismi di natura barocettiva, chemocettiva e volumetrica;
- Meccanismi a medio e lungo termine (minuti-ore-giorni): soprattutto di origine endocrina e renale.

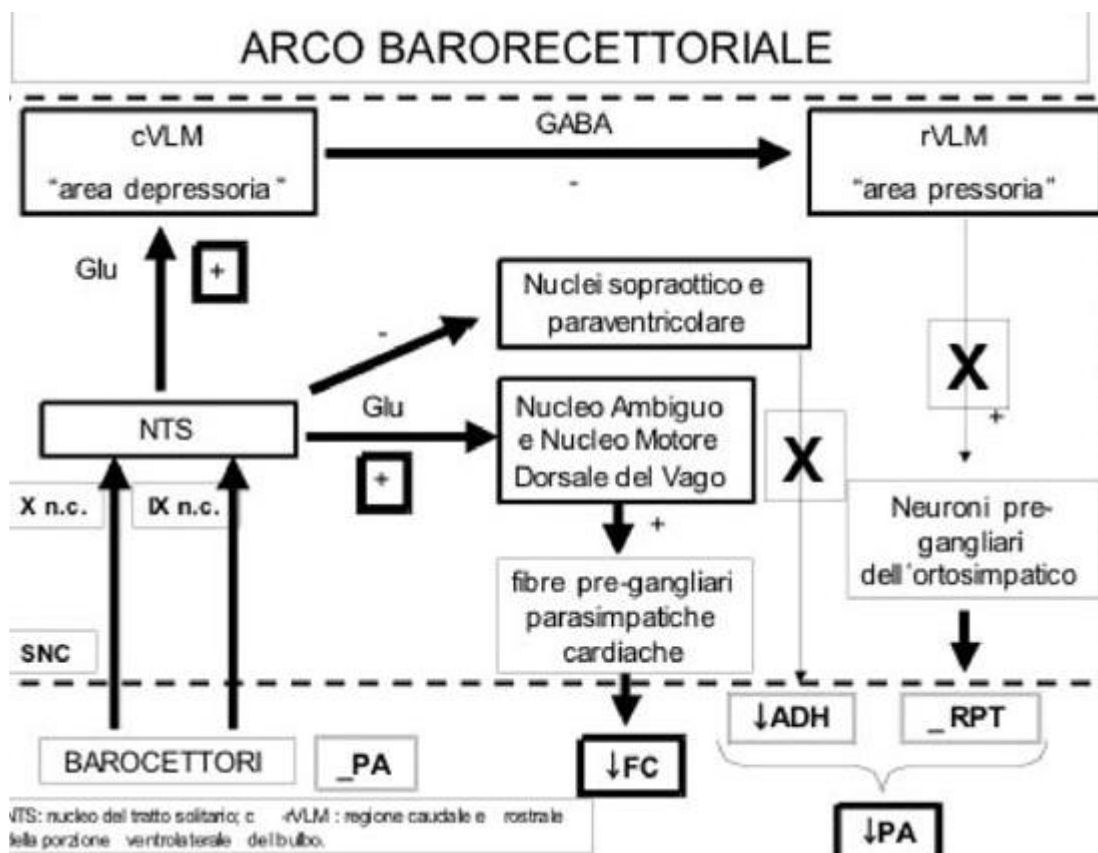


Figura 1: Arco Barorecettoriale

La *regolazione chemocettiva* origina a livello dei chemocettori localizzati nel glomo aortico e carotideo. I glomi, altamente vascolarizzati, misurano le pressioni parziali dei gas arteriosi senza modificarle e rispondono selettivamente a riduzioni della pO_2 con conseguente azione su centri respiratori (iperventilazione) associata a marcato aumento delle RPT.

La *regolazione barocettiva* (fig.1) origina dai meccanicettori localizzati nel seno carotideo e nell'arco aortico. Le fibre afferenti, raccolte dal IX e X nervo cranico giungono a livello bulbare dove terminano nel Nucleo del Tratto Solitario (NTS) dove esercitano azione eccitatoria su neuroni che proiettano alla parte caudale ed intermedia della porzione ventro-laterale del bulbo. Da qui una via inibitoria proietta alla parte rostrale della porzione ventro-laterale del bulbo da cui originano fibre discendenti che vanno ad eccitare i neuroni pregangliari del simpatico a livello delle colonne intermedio-laterali del midollo spinale. Dal Nucleo del Tratto Solitario originano anche fibre eccitatorie dirette al Nucleo Ambiguo ed al Nucleo Motore Dorsale del Vago da cui nascono fibre parasimpatiche dirette al cuore. Un incremento quindi della PA proverà una riduzione della GC provocata dal vago e un decremento delle RPT dovuta ad inibizione del simpatico.

La *regolazione volumetrica* nasce invece dai recettori cardio-polmonari di volume. La loro azione è quella di ridurre sia GC che RPT associata ad incremento della diuresi legato ad inibizione del tono simpatico renale. L'organizzazione centrale del riflesso è sovrapponibile a quella barocettiva.

Indicazioni allo studio dei riflessi cardiovascolari

Le principali indicazioni allo studio del controllo vegetativo dei riflessi cardiovascolari sono:

- Insufficienza vegetativa generalizzata (autonomic failure)
- Disfunzioni vegetative benigne che possono mimare malattie a prognosi grave (sincope riflessa, sindrome da esagerata tachicardia ortostatica. PoTS)
- Neuropatia distale delle piccole fibre
- Neuropatie vegetative (diabete)
- Ipotensione ortostatica

- Intolleranza ortostatica (sintomi in ortostatismo in assenza di ipotensione ortostatica)
- Evoluzione di una sindrome disautonomica
- Efficacia della terapia
- Rilevazione di disfunzione simpatica nel dolore cronico.

Gli obiettivi principali dello studio della funzione del SNV sono:

1. Evidenziare la **presenza** di disautonomia;
2. Quantificare la **severità** della disautonomia;
3. Valutare la **distribuzione** della disfunzione vegetativa (sudomotoria, adrenergica, cardiovagale);
4. Determinare il **sito della lesione** del SNG.

Preparazione del paziente

Prima dell'esecuzione dell'esame di laboratorio è importante che il paziente rispetti alcune regole al fine di eliminare o comunque limitare la presenza di fattori di confondimento dei risultati:

- Non assumere caffè, Tè, nicotina nelle 3 ore prima dell'esame;
- Non assumere la terapia che normalmente assume al mattino; anticolinergici, antistaminici e prodotti da banco per tosse e raffreddore, fludrocortisone, diuretici, simpaticomimetici, parasimpaticomimetici non dovrebbero essere assunti da 48 ore prima dell'esame; analgesici (inclusi oppiacei) non vanno assunti il giorno dell'esame.

TEST DI ESPLORAZIONE FUNZIONALE DEL SNV

I test di esplorazione del SNV possono essere suddivisi in:

- test non farmacologici: tilt test, manovra di valsalva, respiro profondo, esercizio isometrico, cold pressure test, cold face test, calcolo aritmetico, massaggio del seno carotideo;

- test biochimici: misurazione dei livelli di noradrenalina plasmatica in posizione clino e ortostatica;
- test farmacologici: infusione di noradrenalina con curva dose-risposta, test con atropina e clonidina.

A seconda del quesito clinico e delle condizioni del paziente il medico di laboratorio deciderà quali test effettuare.

Nel caso in cui il quesito clinico sia la diagnosi differenziale di episodi di perdita di coscienza transitoria, vengono in genere effettuati tilt-test della durata di 30 minuti, respiro profondo e manovra di Valsalva. Nel sospetto invece di insufficienza vegetativa sistemica vengono effettuati tilt-test di 10 minuti, manovra di Valsalva, respiro profondo, cold-face ed esercizio isometrico.

Durante l'esecuzione dell'esame vengono registrati poligraficamente diversi parametri tra cui pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), respiro oronasale e toracico, pletismogramma, EEG. Questi test permettono, a seconda dei parametri che vengono valutati, di fornire informazioni selettive sia sulla funzione del sistema simpatico che parasimpatico. Per la valutazione del simpatico vengono in genere considerate la risposta pressoria al tilt-test, manovra di Valsalva, esercizio isometrico, cold-pressor o al test del calcolo aritmetico. Per indagare invece la funzione cardiovascolare sono valutate le variazioni della frequenza cardiaca al test del respiro profondo, manovra di Valsalva, tilt-test e cold-face.

Sicurezza e potenziali rischi

I test non invasivi hanno un elevato rapporto sicurezza-validità anche se esistono potenziali rischi legati alla manovra (es.: emorragie oculari e dislocamento del cristallino in seguito a manovra di Valsalva oppure aritmie cardiache in soggetti predisposti in seguito a tilt-test o ad esercizio isometrico).

Principali controindicazioni ai test non farmacologici

Prima dell'esecuzione dei test va sempre esclusa la presenza di condizioni morbose che possano controindicare l'esecuzione di alcuni test. Le condizioni principali da considerare sono rappresentate da:

- retinopatia e/o ipertensione oculare che controindicano l'esecuzione della manovra di Valsalva;
- cardiopatia ischemica che controindica l'esecuzione dell'esercizio isometrico;

- la presenza di placche ateromasiche carotidiche ulcerate o voluminose oppure recenti episodi cerebrovascolari acuti che controindicano l'esecuzione del massaggio del seno carotideo;
- bradicardia eccessiva o blocchi di branca che controindicano l'esecuzione del cold-face.

Test non farmacologici

Tilt-test



Figura 2: Tilt testing test

È un test di esplorazione di tutto l'arco barorecettoriale.

Fisiologia: il passaggio dalla posizione supina a quella eretta provoca il trasferimento di 300-800 cm³ di sangue dal compartimento vascolare centrale alle regioni declivi (arti inferiori, pelvi, distretto splanchnico) con conseguente transitoria ipotensione.

Questo stress ortostatico evoca quindi una serie di risposte cardiovascolari compensatorie necessarie al mantenimento dell'omeostasi che provocano un rapido incremento della FC con due picchi: uno precoce (a 3 secondi) legato ad inibizione vagale prodotta dall'integrazione di afferenze provenienti da contrazione muscolare e da sedi centrali (insula e cingolo) ed uno più graduale (a 12 secondi) legato all'inibizione vagale e ad attivazione del simpatico legata al baroriflesso causata dalla transitoria ipotensione.

Il tilt test passivo, riducendo la risposta compensatoria dovuta alla contrazione muscolare attiva esagera questo meccanismo e aumenta la sensibilità del test.

La FC e la PA ritornano nuovamente a livelli basali dopo circa 30 secondi.

Metodo: il paziente viene portato passivamente in posizione eretta a 60-70° tramite un letto basculabile (**Fig. 2**) dotato di base d'appoggio per i piedi. Il tilt test dura 10 minuti quando l'indicazione è una sospetta disautonomia. Nei casi in cui si esegue il test in pazienti con episodi di perdita di coscienza di causa ignota sospetti per sincope neuromediata la durata è di 30 minuti. Durante il test possono essere effettuate manovre provocatorie per scatenare gli episodi sincopali oppure effettuare prelievi ematici per il dosaggio della noradrenalina plasmatica.

Parametri valutati: modificazione della PA sistolica e diastolica (PAS e PAD) ed FC al termine del test rispetto ai valori basali. (**Fig. 3**)

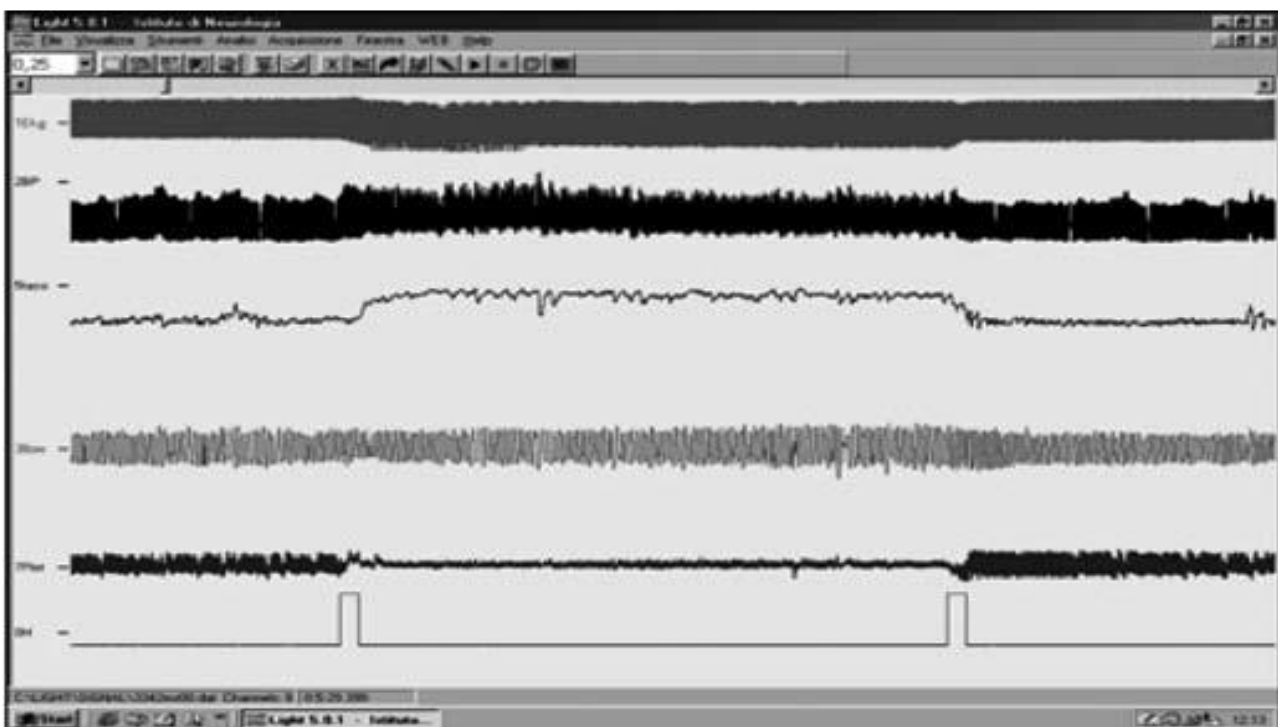


Figura3: tracciato poligrafico durante Tilt-Test



Fig. 4 a

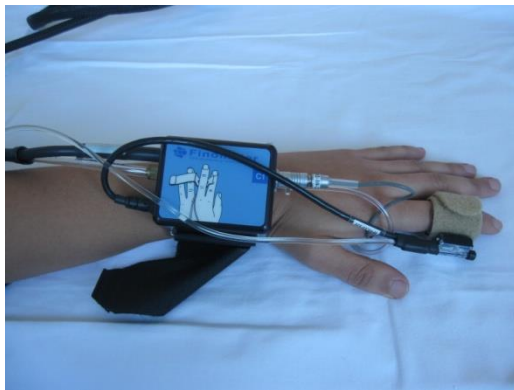


Fig.4 b



Figura 4: materiali, metodi e strumentazione

Fig 4a: SNV Light software; Fig 4b: Finometer (pressione arteriosa).

Manovra di Valsalva

E' un test di esplorazione di tutto l'arco barocettoriale.

Fisiologia: la manovra viene suddivisa in 4 fasi (Figura 3):

- **Fase I:** coincide con l'inizio dell'espiazione ed è caratterizzata da incremento della pressione intratoracica e addominale responsabile di una compressione meccanica dell'aorta con conseguente incremento transitorio della PA e riduzione della FC;
- **Fase II:** coincide con il protrarsi dell'espiazione con riduzione del ritorno venoso al cuore e della gittata cardiaca da cui conseguono una riduzione della PA ed incremento della FC. Nei soggetti normali la fase 2 si caratterizza per iniziale calo della PA (Fase 2 a-iniziale) seguita da un lento recupero dei valori pressori (fase 2 b-tardiva), legata ad incremento delle RPT (per aumento dell'attività simpatica e delle catecolamine circolanti).

- **Fase III:** è meccanica come la fase I ed è caratterizzata da decremento transitorio PA con aumento della FC legato al riempimento dei vasi intratoracici immediatamente dopo la manovra;
- **Fase IV:** è caratterizzata dalla normalizzazione della gittata cardiaca e del ritorno venoso, mentre permangono elevate le RPT per effetto dell'attività simpatica: ne consegue un notevole incremento della PA al di sopra dei livelli basali (**overshoot**) con riduzione della FC riflessa (bradicardia post-manovra).

Metodo: al paziente viene chiesto di soffiare a glottide aperta in un dispositivo a siringa connesso con una colonna di mercurio di uno sfigmomanometro mantenendo una pressione espiratoria forzata di 40 mmHg per 15 secondi. La procedura viene ripetuta almeno tre volte con un intervallo di almeno 2 minuti tra l'una e l'altra. L'esame viene preferibilmente eseguito in posizione seduta per sfruttare al meglio gli effetti circolatori ottenuti in questa posizione. Tuttavia in laboratorio si preferisce la posizione supina per evitare un'eccessiva caduta della PA durante la manovra, soprattutto nei pazienti con sospetta disautonomia.

Parametri valutati: oltre alla valutazione delle modificazioni pressorie e della FC in ogni fase della manovra, routinariamente vengono considerati i seguenti valori ricavati:

- Valsalva Ratio (VR)** ovvero il rapporto tra l'intervallo R-R minimo durante la tachicardia della fase II e l'R-R più lungo durante la bradicardia della fase IV;
- Overshoot** ovvero l'incremento della PAS oltre i valori basali al termine della manovra.

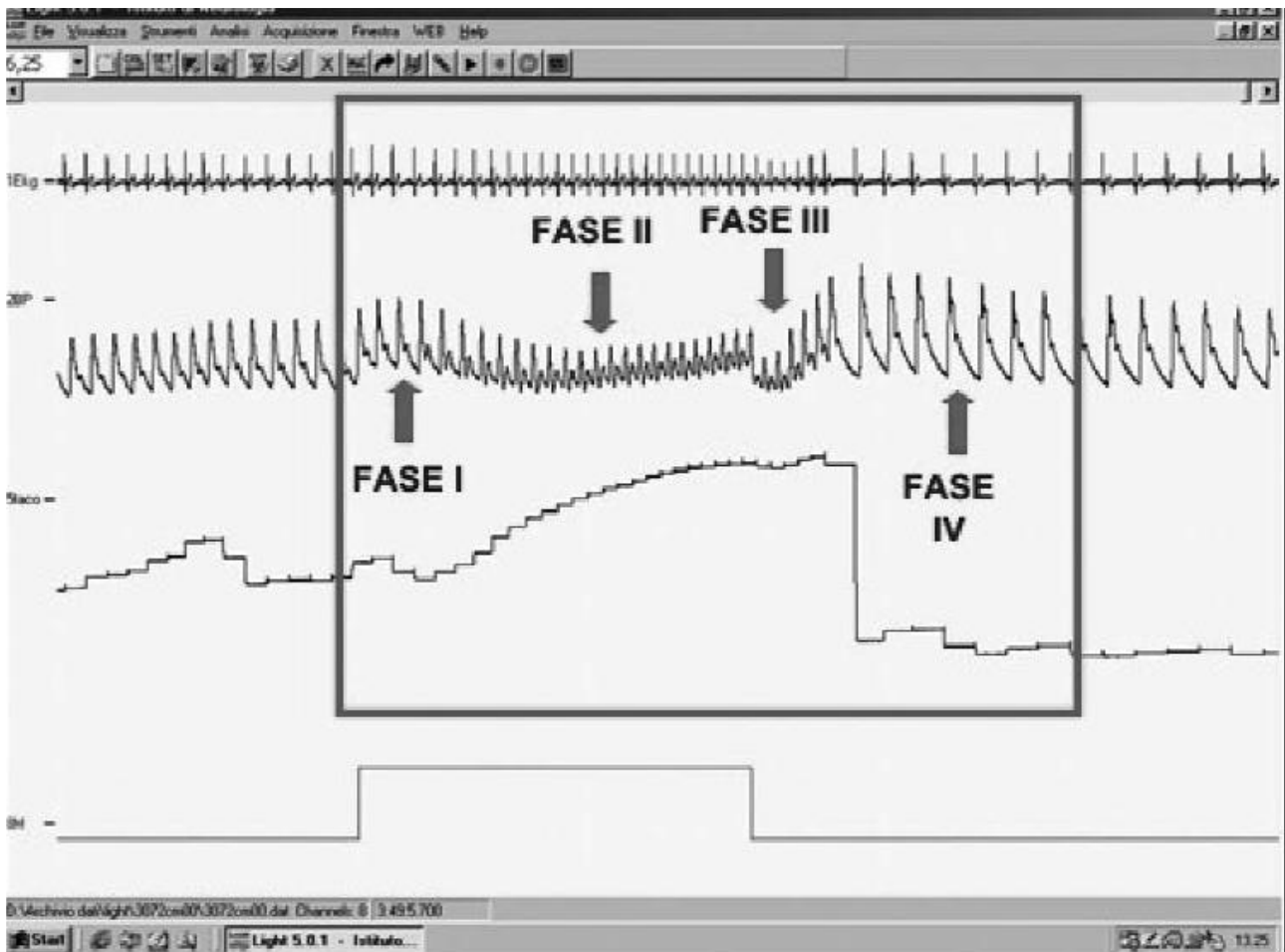


Figura 5: tracciato poligrafico durante manovra di Valsalva

Respiro profondo

Esplora il sistema efferente parasimpatico.

Metodo: il soggetto, in posizione supina, viene invitato a respirare profondamente al ritmo di 6 atti consecutivi al minuto (cicli espiratori ed inspiratori di 5 secondi) seguendo un segno visivo e/o acustico per un periodo di circa 10 secondi (Figura 4). Fattori che possono alterare la risposta della FC al respiro profondo sono età, frequenza di respirazione, metodo di analisi, ipocapnia, influenza dell'attività simpatica, posizione del soggetto, salicilati ed altri farmaci, profondità del respiro, obesità.

Parametri valutati:

-E:I ratio: è il rapporto tra il valore medio degli intervalli R-R più lunghi durante ogni espirazione (in sec) e il valore medio degli R-R più brevi (in sec) durante ogni inspirazione. Valori $\leq 1,10$ sono considerati patologici.

-Intervallo I-E: è considerato il parametro più sensibile per valutare il sistema vagale cardiaco. Si ottiene calcolando la differenza tra la FC massima e minima per ognuno dei 6 cicli respiratori; si calcola quindi la media ottenendo la “differenza inspiratoria-espiratoria” in battiti al minuto.

Valori ≤ 10 bpm sono considerati patologici; 11-15 borderline; >15 normali



Figura 6: tracciato poligrafico durante respiro profondo

Esercizio isometrico:



Figura 7: hand grip test

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: è una risposta che origina a livello dei chemocettori, sensibili alle molecole prodotte dalle fibrocellule muscolari striate durante la contrazione muscolare, attraverso fibre nervose afferenti mieliniche di piccolo calibro ed amieliniche, che determinano risposte riflesse cardiovascolari e vasomotorie; intervengono inoltre riflessi mediati da meccanocettori muscolari e controllo soprasegmentario.

Risposta fisiologica: aumento PA ed FC. Δ PAD > 15 mmHg; borderline 11-14 mmHg; patologico \leq 10 mmHg.

Metodo: il soggetto è invitato a compiere una contrazione muscolare massimale stringendo la maniglia di uno sfigmomanometro. Si calcola quindi il 30% della contrazione muscolare effettuata e si chiede al paziente di mantenere tale contrazione per 3-5 minuti.

Fattori che possono alterare o rendere ineseguibile il test:

- paziente non collaborante;
- deficit di forza distale (es.: miopatie, neuropatie, ecc.).

L'esame è controindicato in caso di cardiopatia ischemica.

Cold pressor

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: il circuito riflesso origina dai termocettori e nocicettori cutanei che, attraverso le fibre C amieliniche, determinano successivo aumento dell'attività simpatica; è ipotizzato inoltre un controllo centrale. Risposta fisiologica: incremento della PA e in minor misura della FC.

Metodo: si invita il soggetto ad immergere una mano in un contenitore con ghiaccio per 90 secondi.

Test di calcolo aritmetico

Esplora le efferenze simpatiche vasocostrittrici.

Fisiologia: test di valutazione delle efferenze vasocostrittrici simpatiche dipendenti dai centri superiori.

Metodo: si invita il soggetto a compiere sottrazioni successive di difficoltà differente a seconda della scolarizzazione.

Risposta: incremento PA ed FC.

Il vantaggio principale di questo test è la facilità di esecuzione; è però necessaria la collaborazione del paziente e risulta alterato se il soggetto presenta disturbi cognitivi.

Cold face

Esplora la funzione delle efferenze vasocostrittrici simpatiche e del controllo cardiovascolare.

Fisiologia: lo stimolo freddo nell'area innervata dalla I branca del trigemino determina una bradicardia legata ad attivazione vagale centrale; si associa inoltre vasocostrizione periferica (con incremento della PA);

Metodo: si applica un sacchetto pieno d'acqua e cubetti di ghiaccio sulla fronte del paziente per 1 minuto, durante respirazione regolare ed eventualmente durante apnea volontaria (per eliminare le variazioni della FC elicitate da tale manovra).

Risposta fisiologica: incremento della PA e decremento della FC.

Test controindicato in caso di bradicardia e blocchi di branca.

Massaggio del seno carotideo

Il seno carotideo gioca un ruolo importante nel controllo riflesso della PA, FC e RP. Il riflesso comprende una branca afferente che origina nel barorecettore del seno e giunge al midollo allungato; la branca efferente consiste nelle efferenze cardiovascolari e del sistema simpatico vascolare.

Obiettivo: il massaggio del seno carotideo può essere utilizzato per identificare pazienti con sincope legata ad ipersensibilità del seno carotideo.

Metodo: può essere effettuato in posizione clino od ortostatica. Il punto di repere è a livello della cartilagine cricoide, subito davanti al muscolo sternocleidomastoideo. Inizialmente il SC destro viene massaggiato per 5-10 secondi; dopo 1-2 minuti si ripete la procedura a sinistra, se la prima manovra è risultata negativa.

Risposta:

- **cardioinibitoria** (bradicardia, blocco A-V o asistolia);
- **vasodepressoria** (calo della PAS);
- **mista.**

E' positiva se:

-pausa ventricolare >3 secondi oppure riduzione della PAS > 50mmHg.

Controindicazioni:

-recenti episodi cerebrovascolari acuti e/o aterosclerosi carotidea (in particolare placche voluminose o ulcerate).

Dosaggio delle catecolamine

La noradrenalina (NA) plasmatica risulta dal rilascio da parte delle terminazioni nervose simpatiche postgangliari e il suo dosaggio in posizione supina rappresenta un indice della funzione del sistema simpatico. Lesione pregangliare: NA supina nella norma; NA in ortostatismo ridotta o assente; Lesione postgangliare: NA supina ridotta.

Test farmacologici

L'utilizzo di sonde farmacologiche con azione sia agonista che antagonista è essenziale per ottenere informazioni sull'integrità sia delle vie funzionali vegetative che dei recettori degli organi bersaglio.

Lauretti Benedetta

Policlinico Torvergata