

Tilt test e intolleranza ortostatica: anomalie nella risposta nervosa simpatica allo stimolo gravitazionale

Raffaello Furlan

Unità Sincopi e Disturbi della Postura, Medicina Interna II, Ospedale "L. Sacco", Centro Ricerche Cardiovascolari del CNR, Centro LITA di Vialba, Università degli Studi, Milano

Key words:

Muscle sympathetic nerve activity;
Norepinephrine;
Power spectrum analysis;
Tilt test;
Vasovagal syncope.

In the present manuscript the different methodologies aimed at assessing the autonomic profile in humans during a gravitational stimulus have been described. In addition, strengths and drawbacks of the tilt test in relation to occasional orthostatic intolerance were addressed. Finally, different autonomic abnormalities underlying occasional and chronic orthostatic intolerance syndromes have been schematically highlighted.

The direct recording of the neural sympathetic discharge from the peroneal nerve (MSNA), in spite of its invasive nature, still represents the recognized reference to quantify the changes in the sympathetic activity to the vessels attending postural modifications. The increase of plasma norepinephrine during a tilt test is achieved by both an increase in plasma spillover and a concomitant decrease in systemic clearance. Changes in the indices of cardiac sympathetic and vagal modulation may also be quantified during a tilt test by power spectrum analysis of RR interval variability. The spectral markers of cardiac autonomic control, if evaluated concomitantly with MSNA, may contribute to assess abnormalities in the regional distribution of the sympathetic activity to the heart and the vessels.

The capability of the tilt test of reproducing a vasovagal event or of inducing "false positive responses" seems to be markedly affected by the age, thus suggesting that additional or different etiopathogenetic mechanisms might be involved in the loss of consciousness in older as compared to younger subjects.

In subjects suffering from occasional or habitual neurally mediated syncope an increase or, respectively, a decrease in cardiac and vascular sympathetic modulation has been documented before the loss of consciousness. In patients with pure autonomic failure, a global dysautonomia affecting both the sympathetic and the vagal modulation to the heart, seems to be present. In chronic orthostatic intolerance, the most common form of dysautonomia of young women, an abnormal regional distribution of sympathetic activity has been hypothesized during up-right posture. Indeed, during standing a blunted increase of sympathetic activity to the vessels is attended by a cardiac sympathetic overactivity leading to an exaggerated tachycardia.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 484-490)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 gennaio 2001; accettato il 5 marzo 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Raffaello Furlan

Unità Sincopi e Disturbi della Postura
Medicina Interna II
Ospedale "L. Sacco"
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail: raffaellof@fisiopat.sacco.unimi.it

Per effetto dello stimolo gravitazionale, nell'individuo sano l'assunzione della posizione ortostatica è seguita da un sequestro di sangue nel distretto venoso ad alta capacità situato al di sotto del cuore, stimato nell'ordine di 300-800 ml¹. Ne consegue una riduzione della pressione venosa centrale, della gittata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica. La concomitante disattivazione dei meccanismi inibitori barocettivi arteriosi e cardiopolmonari produce una riduzione dell'attività vagale ed un aumento riflesso dell'attività nervosa simpatica con conseguenti vasocostrizione arteriosa e venosa, incremento della frequenza e dell'inotropismo cardiaci tali da mantenere i valori di pressione e di perfusione cerebrale. Inoltre, la distensione del distretto vascolare splanchnico attiverrebbe afferenze nervose simpatiche che con meccanismo a

feedback positivo potrebbero concorrere a sostenere il globale incremento di attività nervosa simpatica².

L'alterazione a carico di uno dei citati meccanismi nervosi di regolazione cardiovascolare può portare ad un'intolleranza ortostatica occasionale (per esempio sincope vasovagale) o abituale (intolleranza ortostatica idiopatica e intolleranza ortostatica cronica). Questi aspetti clinici verranno commentati nella parte finale del manoscritto.

Tecniche di valutazione del profilo neurovegetativo durante tilt test

La figura 1 mostra i cambiamenti emodinamici e nell'attività respiratoria che insorgono in un individuo sano durante tilt

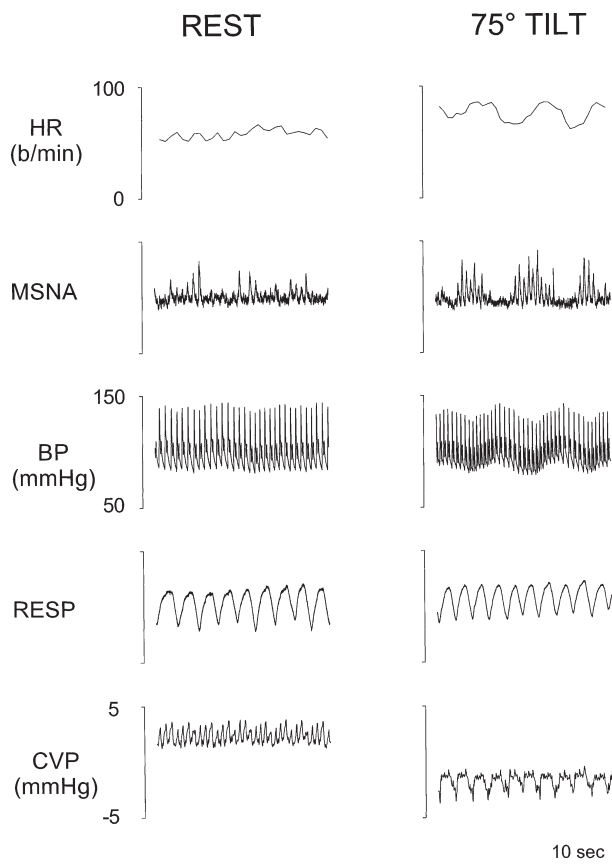


Figura 1. Modificazioni emodinamiche e nell'attività di scarica nervosa simpatica postgangliare (MSNA) in condizioni clinostatiche ed in corso di tilt test in un soggetto sano. Si notino, durante lo stimolo gravitazionale l'incremento della attività di scarica simpatica e della frequenza cardiaca, una marcata diminuzione della pressione venosa centrale senza importanti cambiamenti della pressione arteriosa sistemica. Risultano inoltre evidenti i fenomeni oscillatori spontanei con periodo di 10 s che caratterizzano il tracciato pressorio (onde di Mayer), la frequenza cardiaca e l'attività di scarica nervosa simpatica. BP = pressione arteriosa sistemica (misurata invasivamente in arteria radiale); CVP = pressione venosa centrale (misurata con microtrasduttore in alta fedeltà Millar); HR = frequenza cardiaca; MSNA = attività nervosa simpatica muscolare (registrata nel nervo peroneale destro con tecniche micro-neurografiche); RESP = movimenti respiratori.

test a 75°. Si notino l'incremento della frequenza cardiaca ed una chiara diminuzione dei valori di pressione venosa centrale rispetto alla posizione clinostatica mentre la pressione arteriosa sistemica e l'attività respiratoria rimangono sostanzialmente immutate.

Relativamente ai meccanismi nervosi di controllo cardiovascolare essi possono essere studiati in corso di tilt test impiegando differenti metodiche come la registrazione diretta dell'attività simpatica muscolare (MSNA)^{3,4}, il dosaggio delle catecolamine plasmatiche e la stima degli indicatori spettrali di modulazione simpatica e vagale cardiaca e simpatica di regolazione vasomotoria. È importante sottolineare che ognuna di tali tecniche presenta peculiari vantaggi ma anche importanti limitazioni. Pertanto, una completa e corretta definizione del profilo neurovegetativo del soggetto dovrebbe essere ottenuta con l'impiego integrato e sinergico di tali metodologie.

Si ritiene che la registrazione diretta dell'attività di scarica nervosa simpatica postgangliare ottenuta dal nervo peroneale o popliteo rappresenti lo standard di riferimento per valutare l'attività simpatica di modulazione vasomotoria e addirittura secondo alcuni autori più in generale del "tono simpatico" del soggetto. Essa prevede l'introduzione di un microelettrodo unipolare di tungsteno (diametro della punta non isolata 0.1-0.5 mm) all'interno dei fascicoli nervosi muscolari del nervo peroneale al fine di ottenere una registrazione di più fibre nervose. Il segnale viene poi processato (rettificato, amplificato e integrato) in modo da ottenere un voltaggio medio i cui cambiamenti esprimono le variazioni dell'attività simpatica. Si tratta pertanto di una tecnica invasiva, che richiede talora decine di minuti per ottenere un corretto segnale nervoso e può comportare un minimo di fastidio per il soggetto nella sede di puntura durante la procedura di posizionamento dell'elettrodo. Inoltre la tecnica non consente spostamenti della gamba che potrebbero dislocare facilmente l'elettrodo di registrazione con perdita del segnale. La figura 1 mostra le variazioni della scarica nervosa simpatica in corso di tilt test a 75°. Si noti durante il tilt l'incremento del numero e dell'ampiezza dei "bursts" di attività simpatica che inoltre tendono a raggrupparsi secondo una periodicità a 10 s analogamente a quanto avviene per le oscillazioni spontanee della pressione arteriosa. In concomitanza agli incrementi pressori si osserva una soppressione di attività nervosa (silenzio neuronale) mediata dall'azione modulatrice inibitrice dei barocettori arteriosi carotidei ed aortici.

Il comportamento della catecolamine plasmatiche in risposta allo stimolo gravitazionale è stato oggetto di una recente rivalutazione da parte di Jacob et al.⁵. In particolare, tali autori hanno messo in relazione i cambiamenti del volume plasmatico indotti dallo stimolo gravitazionale protratto per 60 min con la risposta simpato-adrenergica in un gruppo di volontari sani. È da sottolineare come entro 12 min dall'assunzione della posizione eretta attiva si osservasse una riduzione di circa il 12% del volume plasmatico per il passaggio di liquidi nel comparto interstiziale e come tale spostamento di volume circolante fosse accompagnato da corrispondenti "sincroni" aumenti dell'adrenalina e della noradrenalina plasmatiche. Relativamente a quest'ultima, l'incremento, osservato anche con stimolo gravitazionale passivo (tilt progressivo e a 75°)^{6,7}, risultava ottenuto sia tramite un incremento dello spill-over sia mediante una diminuzione della clearance sistemica. È opportuno ricordare che il dosaggio delle catecolamine plasmatiche consente una valutazione solo discreta e non in continuo dell'attività simpatica e pertanto è inadeguata per lo studio di fenomeni transienti.

I meccanismi nervosi di controllo cardiovascolare durante tilt test sono anche studiabili analizzando il comportamento di alcuni indici estratti con tecniche di analisi spettrale dalla variabilità spontanea della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa⁸⁻¹⁰. In parti-

colare, l'indice HF_{RR} che quantifica le oscillazioni spontanee ad alta frequenza contenute nella variabilità dell'intervallo RR è correlato con la modulazione vagale del nodo seno-atriale¹¹. L'indice LF_{RR} invece quantifica le oscillazioni lente della variabilità della frequenza cardiaca e nell'ambito di situazioni fisiologiche, quando espresso in unità normalizzate, fornisce una stima della modulazione simpatica diretta al cuore¹⁰. L'indice LF_{SAP} , estratto dalla variabilità della pressione arteriosa sistolica quantifica le oscillazioni lente pressorie ed è un indicatore della modulazione simpatica vasomotoria^{12,13}. Con opportune modifiche degli algoritmi autoregressivi è possibile eseguire analisi "tempo varianti" seguendo battito-battito i possibili cambiamenti degli indicatori spettrali di modulazione autonoma durante situazioni altamente instabili come l'angina pectoris¹⁴ o la sincope vasovagale¹⁵. In un lavoro di Pagani et al.¹², condotto su una popolazione di soggetti sani di età compresa tra i 20 e i 60 anni, il tilt test a 90° determinava un incremento degli indicatori spettrali di attivazione simpatica cardiaca LF_{RR} e vascolare LF_{SAP} ed una contemporanea diminuzione di HF_{RR} indice della modulazione cardiaca vagale. In un recente studio condotto su volontari sani durante tilt test a 75°, è stato osservato che l'incremento generalizzato di attività simpatica prodotto dallo stimolo gravitazionale era caratterizzato da una tendenza dell'attività di scarica a raggrupparsi secondo una ritmicità a 0.1 Hz, proporzionale all'entità dell'attivazione simpatica stessa ed analoga a concomitanti fluttuazioni spontanee della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Pertanto, l'attivazione simpatica generata dallo stimolo gravitazionale sarebbe caratterizzata dalla comparsa di un codice oscillatorio a bassa frequenza comune sia all'attività di scarica nervosa simpatica postgangliare che alle variabili da essa controllate, come la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa⁷. Tale fenomeno è evidente all'analisi dei tracciati analogici di figura 1. Si notino le spontanee oscillazioni della pressione arteriosa secondo una periodicità di 10 s (onde di Mayer) e la concomitante attività di scarica nervosa simpatica che appare massima quando la pressione arteriosa diminuisce e risulta invece inibita all'aumentare della pressione stessa.

È importante ricordare che l'analisi spettrale della variabilità dell'intervallo RR e della pressione arteriosa è una tecnica di basso costo e semplice esecuzione. Essa non fornisce una misura diretta dell'attività nervosa, ma garantisce invece il calcolo di "indicatori" che quantificano l'interazione tra il controllo nervoso e la capacità di risposta dell'organo/apparato controllato.

Tilt test e intolleranza ortostatica occasionale: attendibilità e limiti

Nonostante l'ampio impiego, le modalità di esecuzione del tilt test risultano assai variabili per durata del test e l'angolo di stimolazione adottato. Nella gran par-

te degli studi eseguiti la durata dell'ortostatismo risulta compresa tra 30 e 40 min, l'inclinazione tra 60 e 80°¹⁶. Infatti Fitzpatrick e Sutton¹⁷ hanno evidenziato come la capacità del test di riprodurre l'evento sincopale risulti notevolmente diminuita qualora esso venga eseguito con angolo al di sotto dei 60°. Greenfield et al.¹⁸ segnalano che solo un terzo dei pazienti che andavano incontro ad un episodio sincopale durante tilt test protratto per 60 min sarebbero risultati positivi se la durata dell'esame fosse stata ridotta a 30 min. È opportuno tuttavia sottolineare che il momento di insorgenza dell'episodio sincopale in corso di tilt test risulta assai variabile nelle differenti popolazioni caratterizzate da età differenti^{19,20}. Ad esempio, in un gruppo di giovani soggetti (età media 16 ± 1 anni) che andavano incontro ad un episodio sincopale¹⁵, l'intervallo di tempo tra l'inizio dell'ortostatismo passivo a 90° e l'insorgenza dei sintomi risultava di 7.8 ± 0.8 min, suggerendo pertanto che nell'ambito di una popolazione al di sotto dei 20 anni anche test di durata minore possono riprodurre episodi vasovagali in soggetti sensibili.

Pertanto, un fattore di estrema importanza nel modificare la capacità del tilt test di riprodurre un episodio vasovagale o di generare falsi positivi è costituito dall'età del soggetto studiato. In tabella I è riportato il numero di falsi positivi, in corso di tilt test a 90° protratto per 15 min, riscontrato in una popolazione di 105 individui di entrambi i sessi, divisi in quattro gruppi di età. Si noti come la capacità del tilt test di indurre un episodio vasovagale in questi soggetti senza una storia clinica precedente di sincope sia nulla per età > 20 anni, mentre nei soggetti più giovani essa risulta dell'ordine del 20%. Relativamente all'ambito di età > 20 anni, tali dati risultano in accordo con quelli riportati in numerosi altri lavori che utilizzano protocolli di tilt test differenti per durata ed angolo di inclinazione del lettino²¹.

In tabella II è mostrata la capacità del tilt test a 90° protratto per 15 min di riprodurre una sincope in una

Tabella I. Numero e percentuale di falsi positivi durante il tilt test (90° per 15 min) in una popolazione di 105 soggetti con anamnesi negativa per episodi sincopali, divisi in quattro gruppi di età.

	< 20 anni	21-40 anni	41-60 anni	> 60 anni
N. pazienti	39	18	25	23
Tilt positivo	8 (21%)	-	-	-

Tabella II. Numero e percentuale di falsi positivi durante il tilt test (90° per 15 min) positivo in una popolazione di 95 individui, divisi in quattro gruppi di età, giunti alla nostra osservazione per almeno un episodio sincopale.

	< 20 anni	21-40 anni	41-60 anni	> 60 anni
N. pazienti	23	33	29	10
Tilt positivo	5 (22%)	3 (9%)*	4 (14%)	1 (10%)*

* $p < 0.05$.

popolazione di 95 soggetti giunti alla nostra osservazione per uno o più episodi sincopali. La popolazione è stata suddivisa in quattro sottogruppi differenti per età. Si noti come il grado di riproducibilità degli episodi sincopali da parte del tilt test appaia più elevato negli individui di età < 20 anni.

È pertanto ipotizzabile che le modificazioni emodinamiche e neurovegetative che tale stimolo produce possano svolgere un ruolo critico nel favorire la sincope nel giovane, mentre meccanismi fisiopatologici differenti potrebbero essere implicati negli episodi di perdita di coscienza dei soggetti di età più avanzata.

È opportuno ricordare che allo scopo di incrementare la sensibilità del tilt test possono essere impiegati farmaci e procedure non farmacologiche basate sulla loro capacità di influenzare le “normali” modificazioni neurovegetative che insorgono durante ortostatismo passivo. A tale riguardo vanno ricordati l'impiego dell'isoproterenolo²², dell'adenosina²³, della nitroglicerina²⁴ e l'aggiunta al tilt test della concomitante suzione dell'estremità inferiore del corpo²⁵.

Intolleranza ortostatica occasionale (sincope vasovagale)

Il tipico profilo emodinamico che precede l'insorgenza di un episodio vasovagale in un giovane individuo durante ortostatismo passivo è mostrato in figura 2. Si noti il lento iniziale decremento dei valori pressori mentre la frequenza cardiaca si mantiene elevata.

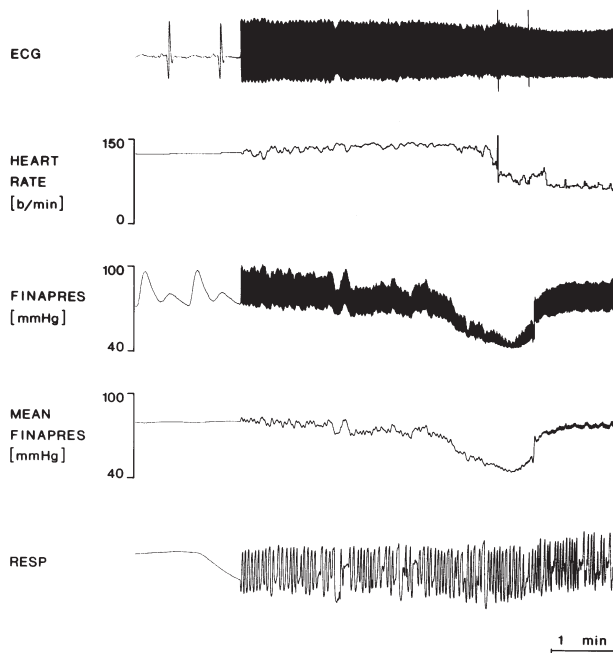


Figura 2. Modificazioni emodinamiche durante episodio sincopale vasovagale in corso di tilt test. Si noti il “paradosso del rallentamento della frequenza cardiaca” durante ipotensione progressiva. Finapres = registrazione in continuo, non invasiva, della pressione arteriosa ottenuta mediante strumento Finapres; Mean Finapres = valori pressori medi.

Tale fase è caratterizzata dai sintomi prodromici come pallore, nausea e sudorazione algida; infine il paziente perde conoscenza. Il ripristino della posizione clinostatica favorisce il pronto recupero emodinamico e clinico.

La sincope vasovagale²⁶⁻²⁹ è la più comune causa di intolleranza ortostatica e rende conto del 3-6% degli ingressi in ospedale e del 3% delle visite in pronto soccorso. La sua etiopatogenesi non è ancora chiarita. È stato ipotizzato sulla base di esperimenti animali³⁰ che un'eccessiva attivazione simpatica ed il conseguente incremento di contrattilità cardiaca possano stimolare in modo inappropriato recettori ventricolari vagali (teoria “ventricolare”) con scatenamento di un riflesso depressore caratterizzato da bradicardia e ipotensione. Tuttavia il tentativo di quantificare l'attività simpatica prima della sincope ha fornito risultati contraddittori. Ad esempio, le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina sono risultate sia aumentate³¹ che ridotte³² prima della sincope. In uno studio condotto su soggetti sani che svenivano per la prima volta durante un tilt test¹⁵ abbiamo osservato che gli indicatori spettrali che quantificano LF_{RR} e HF_{RR} mostravano due differenti comportamenti. Uno, in accordo con la teoria “ventricolare”, caratterizzato da un incremento progressivo del marker LF_{RR} prima della sincope. Il secondo caratterizzato invece da un'inibizione di LF_{RR} con progressivo aumento di HF_{RR} ad indicare un possibile incremento di modulazione cardiaca vagale prima della sincope. In accordo con queste ultime osservazioni, Morillo et al.³³ avevano già osservato in un gruppo di soggetti con sincope vasovagale un'incapacità di aumentare la modulazione simpatica diretta al cuore e di ridurre quella vagale.

Impiegando tecniche microneurografiche di registrazione dell'attività nervosa simpatica, Mosqueda-Garcia et al.² avevano descritto un importante aumento dell'attività di scarica nervosa simpatica prima della sincope in un gruppo di “falsi positivi” (individui senza storia precedente di sincope). Invece, nello stesso studio, soggetti con sincopi vasovagali ripetute presentavano un'incapacità di incrementare l'attività simpatica peroneale durante tilt insieme ad alterazioni nella funzione barocettiva arteriosa e cardiopolmonare².

Queste osservazioni sottolineano la necessità di differenziare tra soggetti che svenono abitualmente durante tilt test e coloro che svenono occasionalmente. Infatti i meccanismi etiopatogenetici implicati nella perdita di coscienza possono essere assai diversi nei due gruppi e richiedere un differente approccio terapeutico. Ad esempio farmaci betabloccanti potrebbero essere indicati per i soggetti con un'eccessiva attivazione simpatica, mentre invece coloro che sono caratterizzati dall'incapacità di incrementare l'attività nervosa simpatica durante tilt test potrebbero giovare dell'assunzione di sostanze ad azione alfa-adrenergica.

Intolleranza ortostatica idiopatica

Tale forma morbosa, nota anche come “pure autonomic failure”, è una malattia neurologica rara caratterizzata dalla degenerazione del neurone simpatico post-gangliare con conseguente importante ipotensione all’assunzione della posizione eretta, in assenza di modificazioni compensatorie della frequenza cardiaca. Altri disturbi sono costituiti da impotenza, anidrosi, stipsi ostinata ed incompleto svuotamento vescicale. È importante ricordare che in tale sindrome accanto al deficit di innervazione simpatica coesiste un disturbo anche dell’innervazione vagale del cuore, che risulta ridotta come suggerito da studi basati sull’impiego di atropina³⁴ e più recentemente sull’uso di tecniche di analisi spettrale della variabilità dell’intervallo RR³⁵.

Intolleranza ortostatica cronica

L’intolleranza ortostatica cronica è la più frequente forma di disautonomia dei giovani e si ritiene interessi circa 500 000 individui ogni anno negli Stati Uniti, prevalentemente di sesso femminile.

Acronimi di tale sindrome sono POTS (*postural orthostatic tachycardia syndrome*), HOT (*hyperadrenergic orthostatic tachycardia*) e IH (*idiopathic hypovolemia*). Emodinamicamente essa è caratterizzata da un’importante tachicardia in assenza di modificazioni pressorie significative quando il soggetto assume la posizione eretta. I sintomi associati più comuni sono cardiopalmo, dolori toracici, senso di vuoto al capo, stanchezza prevalentemente quando il soggetto cerca di mantenere la posizione eretta e, raramente, sincope.

L’etiopatologia di tale sindrome non è chiarita. Possibili meccanismi implicati sono costituiti da un’ipersensibilità beta-adrenergica³⁶, una diminuzione del volume circolante³⁷, un eccessivo sequestro di sangue a livello del distretto venoso degli arti³⁸.

Abbiamo recentemente ipotizzato che nell’intolleranza ortostatica cronica vi possa essere un’anomalia funzionale nella distribuzione dell’attività nervosa simpatica diretta al cuore e ai vasi⁶. In particolare i pazienti con intolleranza ortostatica cronica sarebbero caratterizzati a riposo da un globale incremento di attività nervosa simpatica, mentre durante uno stimolo gravitazionale (tilt test) una ridotta attivazione simpatica vascolare si accompagnerebbe ad un eccessivo incremento di attività simpatica diretta al cuore. In un recente lavoro, Shannon et al.³⁹ hanno valutato in una paziente con intolleranza ortostatica cronica e nei suoi familiari le possibili anomalie nei geni che codificano per il transporter sinaptico della norepinefrina. Tali autori hanno evidenziato una mutazione genetica puntiforme che provocherebbe una perdita > 95% della funzionalità della proteina transporter responsabile del re-uptake sinaptico della noradrenalina con conseguente eccessiva presenza di noradrenalina sierica.

Una stimolante osservazione che aggiunge complessità ai possibili meccanismi etiopatogenetici che caratterizzano questa sindrome deriva da un recente lavoro del gruppo di Robertson⁴⁰ nel quale sono state valutate possibili differenze nello spillover di noradrenalina tra arti superiori ed inferiori. Tali autori hanno evidenziato come in un sottogruppo di pazienti con intolleranza ortostatica cronica (da loro definita “neuropathic postural tachycardia syndrome”), stimoli di attivazione simpatica aumentavano la liberazione di noradrenalina agli arti superiori, ma non a quelli inferiori, suggerendo pertanto l’esistenza in tali soggetti di una denervazione parziale alle gambe. Tale osservazione conferma il nostro precedente riscontro di una ridotta capacità di incrementare l’attività di scarica nervosa simpatica durante tilt test⁶ in questa malattia, tuttavia non spiega l’iperattività simpatica già presente a riposo e gli elevati valori di pressione venosa centrale da noi registrati durante tilt test.

La presenza di osservazioni spesso contrastanti relativamente ai meccanismi fisiopatologici che sottendono l’intolleranza ortostatica cronica sottolinea la possibilità che essa rappresenti la parte comune di un ampio spettro di disfunzioni nella regolazione dell’omeostasi cardiovascolare⁴¹.

Riassunto

In questo lavoro vengono descritte le differenti metodiche che consentono di valutare il profilo neurovegetativo nell’uomo durante uno stimolo gravitazionale. Inoltre, sono brevemente richiamati i vantaggi ed i limiti del tilt test come tecnica capace di riprodurre clinicamente l’intolleranza ortostatica occasionale. Infine, vengono schematicamente richiamati i principali meccanismi fisiopatologici che sono alla base della sincope vasovagale, dell’ipotensione ortostatica idiopatica e dell’intolleranza ortostatica cronica.

La registrazione diretta dell’attività nervosa simpatica dal nervo peroneale (MSNA), nonostante la sua natura invasiva, rappresenta la tecnica di riferimento per la valutazione dei cambiamenti della modulazione simpatica vascolare in risposta allo stimolo gravitazionale. La noradrenalina plasmatica aumenta durante l’assunzione della postura eretta per effetto di un incremento del rilascio netto sinaptico (spillover) e di una concomitante riduzione nell’eliminazione sistemica. I cambiamenti nella modulazione simpatica e vagale diretta al cuore durante tilt test possono essere quantificati con tecnica non invasiva mediante analisi spettrale della variabilità spontanea della frequenza cardiaca. Gli indici ottenuti, se calcolati contemporaneamente alla registrazione dell’MSNA, permettono di valutare possibili anomalie nella distribuzione regionale dell’attività nervosa simpatica al cuore o ai vasi arteriosi.

L’invecchiamento modifica notevolmente la capacità del tilt test di riprodurre eventi vasovagali o di in-

durre risposte “falso-positive”, suggerendo pertanto che i meccanismi etiopatogenetici delle sincopi neuro-mediate sono differenti tra i giovani rispetto agli individui più anziani.

Nei soggetti con sincopi vasovagali occasionali è stato dimostrato un incremento dell'attività nervosa simpatica diretta al cuore rispetto a coloro nei quali l'evento sincopale è ricorrente. Questi ultimi sono invece caratterizzati da una diminuzione di modulazione simpatica cardiaca e da un aumento di attività vagale. L'ipotensione ortostatica idiopatica è caratterizzata da una globale disautonomia che interessa sia il controllo nervoso simpatico (vascolare e cardiaco) che quello vagale diretto al cuore. Nell'intolleranza ortostatica cronica, la forma più frequente di disautonomia delle giovani donne, abbiamo descritto durante la postura eretta un'anomalia nella distribuzione dell'attività nervosa simpatica diretta al cuore rispetto a quella vascolare. Quest'ultima risulta infatti ridotta durante stimolo gravitazionale mentre l'attività simpatica cardiaca appare abnormemente aumentata.

Parole chiave: Analisi spettrale; Attività nervosa simpatica muscolare; Noradrenalina; Sincope vasovagale; Tilt test.

Bibliografia

- Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest* 1997; 99: 2736-44.
- Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 1979; 59: 919-57.
- Mosqueda-Garcia R. Microneurography in neurological research. *Am Acad Neurol* 1996; 2: 4-5.
- Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effects of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84: 914-21.
- Furlan R, Jacob G, Snell M, et al. Chronic orthostatic intolerance; a disorder with discordant cardiac and vascular sympathetic control. *Circulation* 1998; 98: 2154-9.
- Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000; 101: 886-92.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
- Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-93.
- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81: 537-47.
- Bianchi AM, Mainardi LT, Petrucci E, Signorini MG, Mainardi M, Cerutti S. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993; 40: 136-44.
- Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation* 1998; 98: 1756-61.
- Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WM, Kugler J, Lerman B. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-75.
- Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 658-60.
- Greenfield R, Bacon M, Barrington W, Vitullo R, Page R, Wharton J. Duration of tilt test for neurally mediated syncope in adults. (abstr) *Circulation* 1991; 84: II-409.
- Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81: 1803-10.
- Ross BA, Hughes S, Anderson E, Gillette PC. Orthostatic versus electrophysiologic testing in unexplained syncope in children and adolescents. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 418-22.
- Rubin AM, Rials SJ, Marinchak RA, Kowey PR. The head-up tilt table test and cardiovascular neurogenic syncope. *Am Heart J* 1993; 125: 476-82.
- Almqvist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-51.
- Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborne MJ. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1996; 28: 146-54.
- Raviele A, Gasparini G, Dipede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 103-11.
- El-Bedawi KM, Hainsworth R. Combined head-up tilt and lower body suction: a test of orthostatic tolerance. *Clin Auton Res* 1994; 4: 41-7.
- Anderson EA, Wallin BG, Mark AL. Dissociation of sympathetic nerve activity in arm and leg muscle during mental stress. *Hypertension* 1987; 9: 114-9.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102: 2898-906.
- Kapoor WM. Primary care: syncope. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
- Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 2000; 133: 714-25.
- Oberg B, Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: a possible case of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972; 85: 164-73.
- Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, et al. Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* 1986; 251: R742-R748.

32. Sra JS, Murthy V, Natale A. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994; 73: 33-7.
33. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Yee R. Time and frequency domain analysis of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1258-62.
34. Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP, Bravo EL. Idiopathic orthostatic hypotension: circulatory dynamics in chronic autonomic insufficiency. *Am J Cardiol* 1974; 34: 288-94.
35. Furlan R, Piazza S, Bevilacqua M, et al. Pure autonomic failure: complex abnormalities in the neural mechanisms regulating the cardiovascular system. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 223-35.
36. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Intern Med* 1969; 123: 1-7.
37. Fouad FM, Tadena-Thorne L, Bravo EL, Tarazi RC. Idiopathic hypovolemia. *Arch Intern Med* 1986; 104: 298-303.
38. Streeten DHP, Anderson GHJ, Richardson R, Thomas FD. Abnormal orthostatic changes in blood pressure and heart rate in subjects with intact sympathetic nervous function: evidence of excessive venous pooling. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 326-35.
39. Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000; 342: 541-9.
40. Jacob G, Costa F, Shannon JR, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000; 343: 1008-14.
41. Narkiewicz K, Somers VK. Chronic orthostatic intolerance. Part of a spectrum of dysfunction in orthostatic cardiovascular homeostasis? *Circulation* 1998; 98: 2105-7.