



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Cliniche, Fisiopatologia Clinica e dell'Invecchiamento

CICLO XXX
COORDINATORE Prof. Marco Matucci Cerinic

*La Disfunzione Autonoma Cardiovascolare nel Paziente
Anziano*

Settore Scientifico Disciplinare MED / 09

Dottorando
Dott. Martina Rafanelli

Tutore
Prof. Niccolò Marchionni

Coordinatore
Prof. Marco Matucci Cerinic

Anni 2014-2017

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1. IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	1
1.1.1. Organizzazione generale del sistema nervoso autonomo	2
1.1.2. Caratteristiche funzionali di ortosimpatico e parasimpatico	6
1.1.3. Riflessi vegetativi	14
1.1.4. Stimolazione selettiva di organi o attivazione massiva da parte di ortosimpatico e parasimpatico	15
1.1.5. Neurotrasmettitori del sistema nervoso autonomo.....	17
1.2. REGOLAZIONE CENTRALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA	20
1.2.1. Il centro vasomotore	21
1.2.2. Ruolo del sistema nervoso nel controllo rapido della pressione arteriosa ...	23
1.2.3. Il riflesso barocettivo	24
1.2.4. Aspetti peculiari del controllo della pressione arteriosa	30
1.3. PRINCIPALI DISTURBI DEL SNA	31
1.3.1. Classificazione	31
1.3.2. Disfunzione barocettiva	36
1.3.3. L'ipotensione ortostatica	41
1.3.4. Atrofia multisistemica	63
1.3.5. Malattia di Parkinson	69
1.3.6. Pure autonomic failure	73
1.3.7. Demenza a corpi di Lewy	78
1.3.8. Neuropatia autonoma diabetica	82

1.3.9. Strumenti di diagnosi differenziale	84
2. RICERCA PERSONALE.....	91
2.1. La disfunzione autonoma cardiovascolare nel paziente anziano.....	91
2.1.1 Premessa e scopi.....	91
2.1.2 Materiali e Metodi	91
2.1.3 Risultati	106
2.2. L'ipotensione ortostatica tardiva nell'anziano con malattia di Parkinson e nella popolazione generale geriatrica	123
2.2.1 Materiali e Metodi	124
2.2.2 Risultati	127
2.3 La disautonomia cardiovascolare nel paziente con decadimento cognitivo	136
2.3.1 Premessa	136
2.3.2 Materiali e Metodi	137
2.3.3 Risultati	145
2.4 Discussione e conclusioni	197
3 BIBLIOGRAFIA	211

1. INTRODUZIONE

1.1. IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo (SNA) è la componente del Sistema Nervoso (SN) deputata alla regolazione della maggior parte delle funzioni viscerali dell'organismo ed al controllo di un gran numero di attività e parametri, tra cui pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), motilità dell'apparato digerente, secrezioni ghiandolari, svuotamento vescicale, sudorazione, temperatura corporea ed altri ancora. In alcuni casi il controllo è quasi interamente attuato dal SNA, in altri lo è solo parzialmente (Goldstein, 2003).

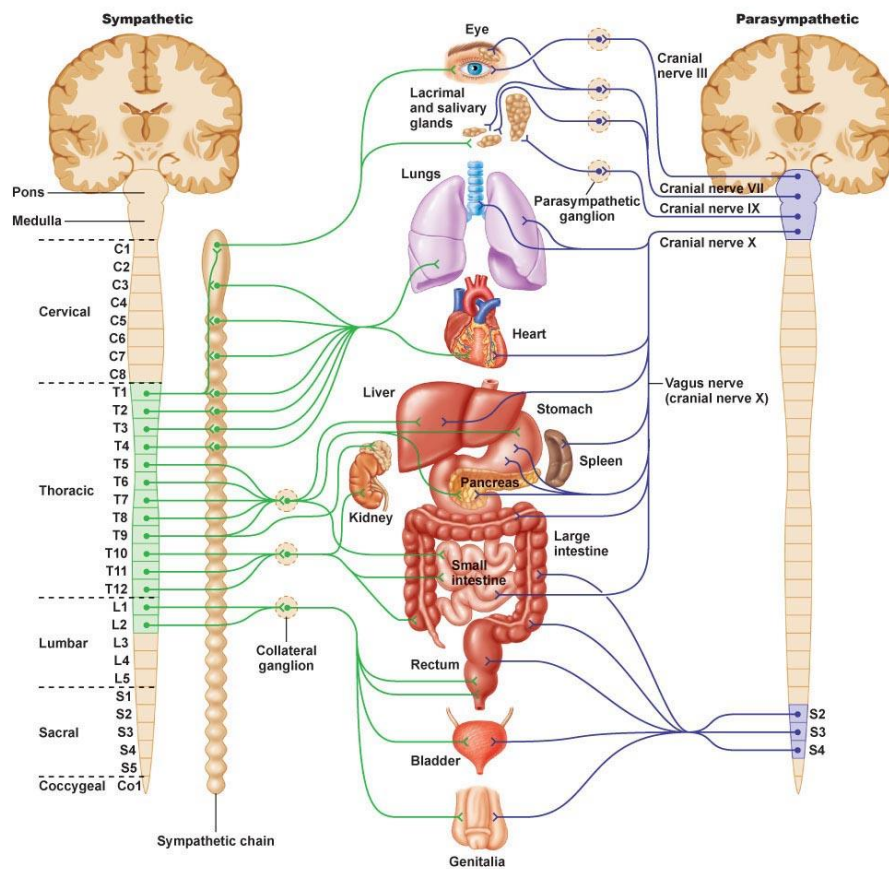


Figura 1: Anatomia funzionale del SNA

1.1.1. ORGANIZZAZIONE GENERALE DEL SISTEMA NERVOSO

AUTONOMO

Il SNA è attivato prevalentemente da centri distribuiti nel midollo spinale, nel tronco encefalico e nell'ipotalamo, ma anche da regioni corticali, in particolare la corteccia limbica, che possono influenzarne la funzione, mediante segnali inviati ai centri inferiori.

Il SNA opera tramite riflessi viscerali, che prevedono l'afferenza di segnali sensoriali, subconsci, provenienti da recettori presenti negli organi e l'integrazione di questi a livello dei gangli autonomici, del tronco encefalico e dell'ipotalamo al fine di attivare risposte inconsce trasmesse direttamente in via riflessa all'organo interessato (*Saper CB, 2002*).

Le efferenze autonome sono trasmesse ai vari organi bersaglio, tramite il *Sistema Ortosimpatico* e *Parasimpatico*, le due componenti del SNA.

Anatomia funzionale del sistema nervoso ortosimpatico

I nervi ortosimpatici originano dai metameri del midollo spinale compresi tra T1 e L2. Ogni via efferente ortosimpatica è composta da due neuroni, *pregangliare* e *postgangliare*. I corpi cellulari dei neuroni pregangliari si trovano nella sostanza grigia delle colonne intermedio-laterali del midollo spinale ed i loro assoni decorrono nella radice anteriore del midollo spinale dello stesso livello, per raggiungere il corrispondente nervo spinale. Immediatamente dopo aver lasciato il canale spinale con i nervi spinali, le fibre pregangliari ortosimpatiche passano attraverso i rami comunicanti bianchi per raggiungere uno dei gangli spinali della catena ortosimpatica paravertebrale, quindi possono:

- Effettuare sinapsi con neuroni ortosimpatici postgangliari presenti nel ganglio stesso;
- Passare in un altro ganglio della catena situato a un livello superiore o inferiore ed in questo contrarre sinapsi;
- Percorrere una distanza variabile all'interno della catena, per uscirne con

uno dei nervi ortosimpatici ed entrare in sinapsi con neuroni dei gangli ortosimpatici periferici.

Le fibre ortosimpatiche postgangliari possono quindi avere origine in un ganglio ortosimpatico appartenente alla catena paravertebrale o in uno periferico e da questo livello raggiungono poi l'organo bersaglio. A qualsiasi livello del midollo spinale le fibre postgangliari possono ricongiungersi ai nervi spinali passando dalla catena paravertebrale ai rami comunicanti grigi. Seguendo il percorso dei nervi somatici, le fibre ortosimpatiche, tutte di piccolo calibro tipo C, raggiungono gli organi effettori distribuiti in tutto l'organismo, in modo così da controllare il calibro dei vasi sanguigni, la secrezione delle ghiandole sudoripare ed i muscoli piliferi. Circa l'8% delle fibre contenute nei nervi somatici sono ortosimpatiche.

Una parte delle fibre ortosimpatiche pregangliari passa, senza contrarre sinapsi, attraverso le catene paravertebrali e seguendo il decorso dei nervi splancnici, raggiunge la midollare surrenalica a contrarre sinapsi diretta con cellule nervose modificate che secernono nel sangue circolante adrenalina e noradrenalina. Queste cellule neurosecretrici derivano da tessuto nervoso e sono a tutti gli effetti, cellule postgangliari (Figura 2).

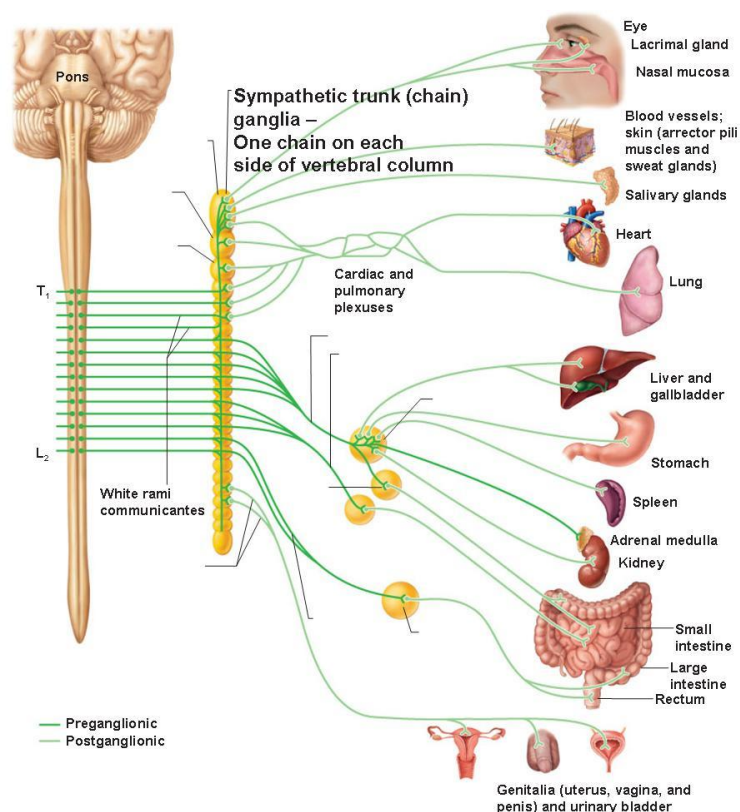


Figura 2: Anatomia funzionale del Sistema Ortosimpatico

Anatomia funzionale del sistema nervoso parasimpatico

Le fibre parasimpatiche lasciano il Sistema Nervoso Centrale (SNC) attraverso i nervi cranici III, VII, IX e X e, per la componente che origina dalla porzione più caudale del midollo spinale, attraverso il II e il III (a volte, anche il I e il IV) nervo spinale sacrale. Circa il 75% delle fibre parasimpatiche si trova nel nervo vago (X nervo cranico) tramite il quale raggiungono gli organi toraco-addominali. Per questo motivo, il sistema parasimpatico viene spesso identificato con i nervi vaghi che si distribuiscono a cuore, polmoni, esofago, stomaco, intestino tenue e metà prossimale di intestino crasso, fegato, cistifellea, pancreas, reni e porzioni prossimali degli ureteri.

Le fibre parasimpatiche del III nervo cranico raggiungono i muscoli sfinteri della pupilla ed i muscoli ciliari degli occhi; le fibre del VII paio di nervi cranici si portano a livello delle ghiandole lacrimali, nasali e sottomandibolari; le fibre del IX paio di nervi cranici innervano le ghiandole parotidi.

Le fibre del Sistema Parasimpatico sacrale costituiscono i nervi pelvici, che passano per il plesso sacrale abbandonando il midollo da entrambi i lati tra i metameri S2 e S3. Queste fibre si distribuiscono al colon discendente e al retto, alla vescica urinaria, alla porzione terminale degli ureteri e ai genitali esterni.

Anche il Sistema Parasimpatico è caratterizzato da neuroni pregangliari e postgangliari come l'Ortosimpatico, ma a differenza di quest'ultimo, tranne che nel caso di alcune fibre di nervi cranici, le fibre pregangliari parasimpatiche raggiungono gli organi bersaglio nelle cui pareti si trovano i neuroni postgangliari, senza contrarre sinapsi intermedie. Le fibre pregangliari contraggono sinapsi con questi neuroni che inviano brevissimi assoni, di lunghezza compresa tra 1 mm e pochi cm, all'interno dei tessuti innervati (Figura 3).

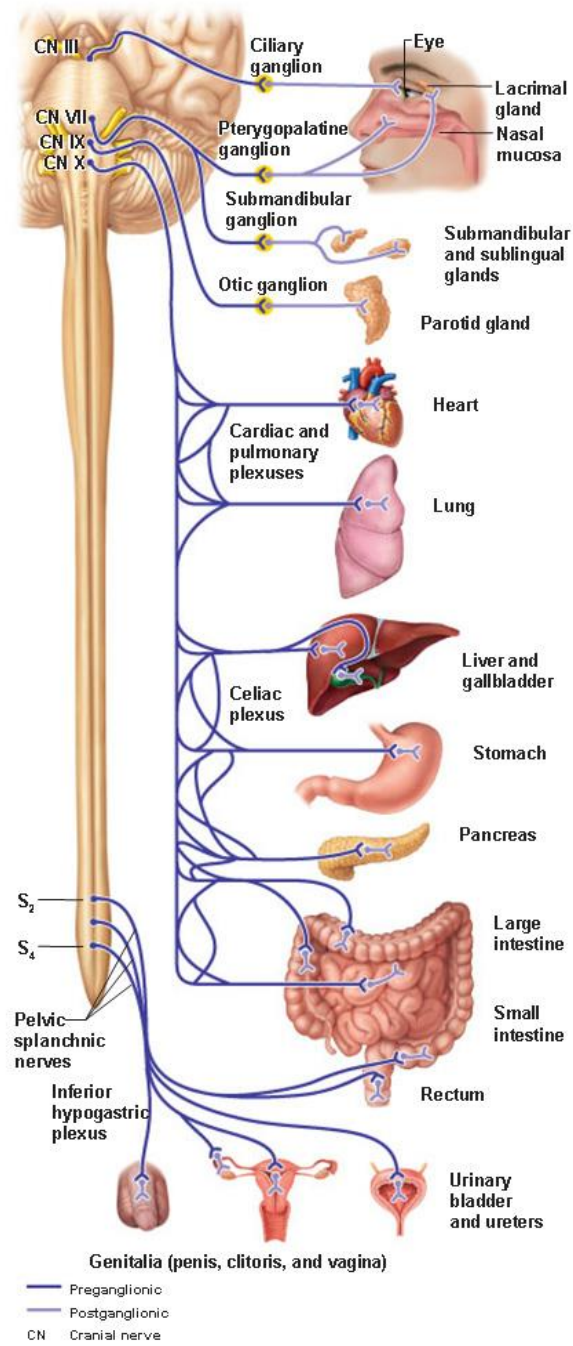


Figura 3: Anatomia funzionale del Sistema Parasimpatico

1.1.2. CARATTERISTICHE FUNZIONALI DI ORTOSIMPATICO E PARASIMPATICO

Le fibre nervose orto- e parasimpatiche rilasciano come neurotrasmettitori principali rispettivamente *noradrenalina* ed *acetilcolina*, prendendo quindi il nome di adrenergiche e colinergiche.

I neuroni pregangliari sono tutti colinergici, sia quelli orto- che parasimpatici. Sono colinergici anche tutti o quasi tutti i neuroni postgangliari del sistema parasimpatico, mentre la maggior parte dei neuroni postgangliari ortosimpatici è adrenergica, tranne quelli che innervano le ghiandole salivari, i muscoli pilo-erettori ed alcuni vasi sanguigni, che sono colinergici.

Questi neurotrasmettitori agiscono poi sui vari organi esercitando i rispettivi effetti para- ed ortosimpatici, per cui l'acetilcolina è definita mediatore parasimpatico e la noradrenalina mediatore ortosimpatico (*Gibbins IL, 2003*).

Meccanismi di secrezione e rimozione dei neurotrasmettitori a livello delle terminazioni postgangliari

Lungo le fibre, a livello dei punti di contatto con la cellula bersaglio, si trovano delle espansioni definite varicosità, nelle quali il neurotrasmettitore è sintetizzato e immagazzinato in vescicole; le varicosità contengono numerose formazioni mitocondriali che forniscono adenosina trifosfato (ATP) necessario per la sintesi di noradrenalina ed acetilcolina.

Il rilascio dei trasmettitori avviene quando un potenziale d'azione raggiunge il terminale nervoso e lo depolarizza, incrementando la permeabilità della membrana nervosa al Ca^{2+} , che favorisce la fusione delle vescicole con la membrana cellulare ed il rilascio del neurotrasmettitore.

L'acetilcolina viene sintetizzata nelle terminazioni e nelle varicosità delle fibre colinergiche. Dopo essere stata rilasciata nel tessuto da una terminazione nervosa colinergica, rimane attiva per pochi secondi e viene quindi scissa in ione acetato e

colina per opera dell'enzima acetilcolinesterasi. La colina formatasi nel corso della reazione viene recuperata dai terminali nervosi per essere poi riutilizzata nella sintesi di nuova acetilcolina.

La sintesi di noradrenalina ha inizio nell'assoplasma delle terminazioni nervose delle fibre adrenergiche, ma si completa all'interno delle vescicole secretorie; nella midollare del surrene viene compiuto un ulteriore passaggio che porta alla trasformazione dell'80% della noradrenalina in adrenalina.

Dopo essere stata secreta dalle terminazioni adrenergiche, la noradrenalina viene rimossa dal sito di secrezione: (1) per riassorbimento all'interno della stessa terminazione adrenergica; (2) per diffusione nel liquido interstiziale e da questo nei capillari; (3) per degradazione ad opera di enzimi tissutali. La noradrenalina secreta direttamente nel tessuto rimane quindi attiva solo per pochi secondi.

Recettori negli organi effettori

Acetilcolina, noradrenalina ed adrenalina secrete da una terminazione del SNA possono eccitare l'organo effettore solo dopo aver interagito con specifici recettori presenti nelle cellule bersaglio. I recettori si trovano all'esterno delle membrane cellulari, cui sono legati come gruppi prostetici a proteine integrali di membrana; il legame del neurotrasmettitore al recettore induce una modificazione strutturale della proteina che, nella nuova configurazione, può avere effetti eccitatori ed inibitori nella cellula che generalmente consistono in variazioni di permeabilità di membrana ad uno o più ioni, oppure in variazioni dell'attività di enzimi collegati all'estremità intracellulare del recettore.

Due tipi principali di recettori colinergici: muscarinici e nicotinici

L'acetilcolina attiva due tipi di recettori detti *muscarinici* e *nicotinici*, la cui denominazione deriva da due sostanze, la muscarina (un veleno derivato da funghi velenosi) e la nicotina, ognuna delle quali, a differenza dell'acetilcolina che li attiva entrambi, attiva selettivamente un solo tipo di recettore, cui dà il nome, senza avere

effetti sull'altro (*Dajas-Bailador F, 2004*).

I recettori muscarinici sono presenti sulle membrane di tutte le cellule effettrici che vengono eccitate da neuroni postgangliari colinergici, appartenenti sia al Sistema Parasimpatico sia all'Ortosimpatico colinergico.

I recettori nicotinici sono presenti nei gangli del SNA a livello delle sinapsi tra fibre pre- e postgangliari sia del Sistema Parasimpatico sia dell'Ortosimpatico, oltre che in molte terminazioni nervose non appartenenti al SNA, come le placche motrici del muscolo scheletrico (*Wanamaker CP, 2003*).

Recettori adrenergici: recettori alfa e beta

Si conoscono due tipi principali di recettori adrenergici, α e β , ognuno dei quali prevede un'ulteriore suddivisione in α_1 e α_2 e β_1 e β_2 , basata sull'azione selettiva di sostanze diverse su diversi sottotipi.

Adrenalina e noradrenalina, secrete nel sangue dalla midollare del surrene, hanno affinità e selettività tra loro leggermente diverse per i recettori α e β . La noradrenalina attiva soprattutto i recettori α anche se possiede una certa attività sui β , mentre l'adrenalina attiva entrambi i recettori in misura approssimativamente uguale. Gli effetti esercitati dalle catecolamine su diversi organi effettrici dipendono, quindi, dalla distribuzione nell'organo dei diversi tipi di recettore.

I recettori α e β esercitano sia effetti eccitatori, sia inibitori, pertanto la loro presenza non è necessariamente associata ad una risposta eccitatoria o inibitoria, quanto piuttosto determina l'affinità di una sostanza per i recettori di un dato organo (*Lefkowitz RJ, 2000*).

Effetti eccitatori e inibitori della stimolazione orto- e parasimpatica

La Tabella 1 elenca gli effetti del Sistema Orto- e Parasimpatico. Si può notare che la stimolazione ortosimpatica ha un effetto eccitatorio su alcuni organi ed inibitorio su altri, così come quella parasimpatica. Inoltre, in alcuni casi, quando la stimolazione ortosimpatica eccita un dato organo, quella parasimpatica lo inibisce, indicando che

i due sistemi possono agire in modo reciproco, anche se generalmente è uno dei due a esercitare un'azione predominante nel controllo di un organo.

Tabella 1: Effetti della stimolazione orto- e parasimpatica

	Parasimpatico	Ortosimpatico
Cuore	↓ FC e contrattilità	↑FC e contrattilità
Arterie tronco/arti inf.	/	Vasocostrizione
Cute e mucosa facciale	Vasodilatazione	=
Vasi viscerali	/	=
Vasi muscoli scheletrici	/	=
Coronarie e tessuto erettile	Vasodilatazione	=
Vene	/	=
Muscolatura liscia gastro-intestinale	↑ Motilità	↓ Motilità
Sfinteri	Rilascio	Contrazione
Capsula splenica	/	Contrazione
Detrusore vescicale	Contrazione	Rilascio
Sfintere interno uretrale	/	Contrazione
Vescichette seminali	/	=
Prostata	/	=
Vasa deferens	/	=
Utero	/	Rilascio
Dilatatore pupilla	/	Contrazione-Midriasi
Sfintere Pupillare	Contrazione-Miosi	/
Musc. ciliare	Contrazione	/
Musc. tarsale	/	Contrazione
Musc. orbitale	/	Contrazione

Musc. bronchiale	tracheo- Contrazione	Rilascio
Musc. piloerettori	/	Contrazione
Ghiandole salivari	Secrezione	S.Mucosa Sottomandib.
Ghiandole lacrimali	=	/
Ghiandole nasali	=	/
Ghiandole bronchiali	=	/
Ghiandole sudoripare	/	Secrezione
Ghiandole Pancreas	stomaco- Secrezione	↓Secrezione
Mucosa piccolo e grande intestino	=	=
Ghiandola pineale	/	↑ Sintesi melatonina
Grasso bruno	/	↑ Produzione calore
Fegato	/	↑ Glicogenolisi- Gluconeogenesi
Cell. adipose	/	Lipolisi
Cell. beta-pancreas		↓Secrezione
Midollare surrene	/	↑ Secrezione A e NA
Tessuto linfatico	/	↓ Attività Cell. Nk

FC = Frequenza Cardiaca; A = Adrenalina; NA = Noradrenalina; Cell. Nk = Cellule Natural Killer.

La midollare del surrene

La stimolazione ortosimpatica sulla midollare surrenalica comporta il rilascio nel sangue circolante di grandi quantità di adrenalina e noradrenalina che vengono trasportate a tutti i tessuti dell'organismo. Questa secrezione è costituita per circa l'80% da adrenalina e per il 20% da noradrenalina, ma i rapporti tra le

concentrazioni delle due sostanze possono variare notevolmente in diverse condizioni fisiologiche.

Adrenalina e noradrenalina circolanti esercitano sui diversi organi effettori azioni quasi identiche a quelle esercitate dalla stimolazione ortosimpatica, ma il loro effetto è circa 5-10 volte più duraturo, dato che la loro rimozione dal sangue richiede dai 2 ai 4 minuti.

La noradrenalina circolante induce una vasocostrizione generalizzata dei vasi dell'organismo, aumenta l'attività cardiaca, inibisce tutte le attività dell'apparato digerente, provoca midriasi. L'adrenalina ha gli stessi effetti della noradrenalina, con tre eccezioni: in primo luogo, avendo un maggiore effetto sui recettori β , induce un aumento dell'attività cardiaca più pronunciato della noradrenalina; in secondo luogo, ha un minore effetto vasocostrittore sul distretto muscolo-scheletrico, con importanti conseguenze emodinamiche, rappresentando quest'ultimo la porzione principale dell'intero apparato circolatorio. Mentre la noradrenalina induce un aumento marcato delle resistenze periferiche totali, con conseguente incremento di PA, l'adrenalina provoca un aumento pressorio più contenuto, con tuttavia una spiccata azione sulla gittata cardiaca; in terzo luogo, si riconoscono differenti azioni metaboliche: l'adrenalina ha infatti una potenza metabolica 5-10 volte superiore rispetto a noradrenalina, incrementando il metabolismo corporeo anche del 100% rispetto ai valori normali, accrescendo l'attività e l'eccitabilità di tutti i tessuti, così come aumenta l'attività di molte vie metaboliche tra cui la glicogenolisi epatica e muscolare ed il rilascio di glucosio nel torrente circolatorio.

L'attivazione ortosimpatica induce la secrezione di noradrenalina e adrenalina da parte della midollare del surrene e stimola direttamente i diversi organi bersaglio, che ricevono quindi una duplice stimolazione: diretta, da parte delle fibre ortosimpatiche ed indiretta, da parte della midollare del surrene. Le due modalità di stimolazione sono sinergiche e complementari e rappresentano dunque un fattore di sicurezza, in quanto, in caso di necessità, una delle due modalità può sostituire l'altra.

Relazione tra frequenza di stimolazione ed effetto dei sistemi orto- e parasimpatico

Una particolare differenza funzionale tra il SNA e il Sistema Nervoso Somatico (SNS) riguarda la bassa frequenza di stimolazione sufficiente al primo per ottenere la piena attivazione degli organi effettori viscerali. In generale, un effetto ortosimpatico o parasimpatico normale può essere mantenuto con frequenze di stimolazione di 1 impulso ogni pochi secondi, e 10-20 impulsi/sec sono sufficienti per ottenere un'attivazione massimale, mentre il SNS è pienamente attivo soltanto a frequenze comprese tra 50 e 600 impulsi/sec.

Tono ortosimpatico e parasimpatico

Il Sistema Ortosimpatico e quello Parasimpatico sono continuamente in attività, a livelli basali di scarica definiti, rispettivamente, *tono ortosimpatico* e *tono parasimpatico* (Dampney RA, 2003).

La presenza di un tono basale è vantaggiosa al fine dell'accuratezza nella regolazione della funzione dei diversi organi, in quanto permette di modificare l'attività di ogni organo sia aumentando sia riducendo il livello di scarica basale di uno dei due sistemi. Per esempio, in condizioni basali il tono ortosimpatico mantiene quasi tutte le arteriole sistemiche in uno stato di parziale costrizione, corrispondente a un calibro pari a circa il 50% del loro calibro massimo. La presenza del tono ortosimpatico permette una rapida modulazione del calibro: se è necessaria un'ulteriore costrizione, sarà sufficiente aumentare il livello di stimolazione, se è necessaria una vasodilatazione, basterà ridurre il livello. Se non vi fosse questa attività di base, l'ortosimpatico potrebbe soltanto provocare vasocostrizione e mai vasodilatazione.

La sezione di un nervo ortosimpatico o parasimpatico diretto a un dato organo comporta l'immediata perdita del tono di base dell'organo. Per esempio, la sezione dei nervi ortosimpatici per i vasi sanguigni induce una vasodilatazione quasi

massimale entro 5-30 sec. Con il passare del tempo (in un intervallo variabile tra pochi minuti ed alcune settimane) compare tuttavia un tono intrinseco della muscolatura liscia dei vasi, una contrazione tonica della muscolatura da aumento della sua forza di contrazione, non più legato alla stimolazione ortosimpatica, ma a modificazioni chimiche intrinseche, grazie al quale prima o poi viene ripristinato il normale calibro dei vasi. Effetti del tutto simili si osservano nella maggior parte degli organi effettori, in caso di perdita del tono ortosimpatico o parasimpatico. Si instaura un compenso intrinseco che riporta la funzione dell'organo al normale livello basale. Nel caso del sistema parasimpatico, l'instaurarsi di questo meccanismo di compenso può richiedere molti mesi.

Ipersensibilità da denervazione orto- e parasimpatica

Nel corso della prima settimana successiva a denervazione orto- o parasimpatica, l'organo denervato presenta un'aumentata sensibilità a noradrenalina o acetilcolina somministrate per via endovenosa. Questo fenomeno viene definito *ipersensibilità da denervazione* ed è più evidente in alcuni organi nei quali la risposta alla stimolazione può aumentare di 10 volte o più.

Le cause dell'ipersensibilità da denervazione sono solo parzialmente note. Il fenomeno è in parte correlato all'aumento del numero dei recettori sulla membrana post-giunzionale delle cellule effettrici, per una loro up-regulation che interviene allorché la noradrenalina o l'acetilcolina non vengono più rilasciate dalla terminazione nervosa. In queste condizioni, quando le stesse sostanze vengono iniettate nel sangue circolante, la risposta dell'effettore risulta fortemente accresciuta.

1.1.3. RIFLESSI VEGETATIVI

Molte funzioni viscerali dell'organismo sono regolate da riflessi autonomici.

Riflessi cardiovascolari. Diversi sono i riflessi che contribuiscono a regolare le funzioni dell'apparato cardiocircolatorio, in particolare la PA e la frequenza cardiaca (FC). Uno di questi è il *riflesso barocettivo*.

Riflessi gastrointestinali. Le attività della parte prossimale del tubo digerente e del retto sono controllate prevalentemente da riflessi autonomici. Stimoli olfattivi legati ad alimenti appetibili, o la presenza di cibo nella bocca attivano recettori della mucosa nasale e del cavo orale, che inviano segnali ai nuclei del vago e del glosso-faringeo e ai nuclei salivatori del tronco dell'encefalo. A loro volta, questi nuclei inviano segnali che raggiungono tramite i nervi parasimpatici le ghiandole salivari e le cellule ghiandolari dello stomaco, stimolando la secrezione di succhi digestivi, ancora prima che gli alimenti siano ingeriti. All'estremo opposto del canale alimentare, la distensione delle pareti rettali da parte del materiale fecale, dà origine ad impulsi inviati alla porzione sacrale del midollo spinale, da cui originano segnali riflessi parasimpatici che con i nervi sacrali raggiungono il colon distale, attivando un'intensa attività peristaltica che favorisce lo svuotamento rettale.

Altri riflessi autonomici. Lo svuotamento della vescica è sotto il controllo di riflessi simili a quelli descritti per il retto. La distensione delle pareti vescicali dà origine ad impulsi trasmessi al midollo sacrale; questa attivazione riflessa promuove la contrazione della vescica, il rilasciamento degli sfinteri urinari e, quindi, la minzione.

Ai riflessi sessuali concorrono sia impulsi psichici, provenienti dall'encefalo, sia stimoli provenienti dalle aree genitali. Questi impulsi convergono nel midollo sacrale, dando luogo ad una risposta caratterizzata nel maschio in primo luogo dall'erezione che è prevalentemente sotto controllo parasimpatico, e poi dall'eiaculazione, parzialmente sotto controllo ortosimpatico.

Altre attività riflesse autonome sono quelle coinvolte nella regolazione della secrezione pancreatica, dello svuotamento della cistifellea, della produzione di urina, della sudorazione, della concentrazione di glucosio nel sangue e di molte altre funzioni viscerali.

1.1.4. STIMOLAZIONE SELETTIVA DI ORGANI O ATTIVAZIONE MASSIVA DA PARTE DI ORTOSIMPATICO E PARASIMPATICO

In molte situazioni, l'attivazione ortosimpatica coinvolge simultaneamente tutte le componenti del sistema, che si comporta come unità funzionale, nell'ambito di quella che viene definita *scarica massiva*. Questa reazione è spesso dovuta ad un'attivazione ipotalamica indotta dalla paura o dal dolore intenso. La reazione che ne risulta è una risposta generalizzata di tutto l'organismo detta "reazione di stress o di allarme". In altri casi, l'attivazione interessa porzioni circoscritte del sistema:

- Nell'ambito del processo di termoregolazione, l'Ortosimpatico regola la sudorazione ed il flusso ematico cutaneo, senza modificare la funzione di altri organi innervati.
- In un elevato numero di riflessi locali, le fibre afferenti raggiungono con i nervi periferici, i gangli ortosimpatici ed il midollo spinale, generando risposte riflesse ben localizzate; per esempio, il riscaldamento di un'area cutanea circoscritta produce vasodilatazione e sudorazione intensa soltanto nell'area interessata, e il raffreddamento induce effetti opposti.
- Molti riflessi ortosimpatici che regolano le funzioni del tratto digerente operano attraverso vie nervose che non coinvolgono il midollo spinale, passando semplicemente dal tratto gastrointestinale ai gangli paravertebrali e ritornando da questi al tubo digerente per regolarne l'attività motoria o secretoria.

Reazione di "allarme" o di "stress" del sistema ortosimpatico

L'attivazione simultanea di ampi settori ortosimpatici, la sua scarica massiva, migliora sotto molti aspetti le prestazioni fisiche dell'organismo. I meccanismi che agiscono in questo senso sono: aumento di PA, aumento di flusso ematico ai muscoli in attività e contestuale riduzione del flusso a organi non direttamente coinvolti, come il tratto gastrointestinale e la cute, aumento del metabolismo cellulare dell'intero organismo, aumento della glicemia per aumento della glicolisi nel

muscolo e nel fegato, aumento dell'attività mentale, aumento della velocità di coagulazione del sangue. La somma di tutte queste risposte permette al soggetto di svolgere un'attività fisica molto più intensa di quella normalmente possibile. Dato che situazioni di stress mentale e fisico possono attivare l'Ortosimpatico, si afferma spesso che la funzione del sistema è quella di conferire all'organismo una quota addizionale di attivazione in caso di stress, per cui si parla di *risposta allo stress* (Goldstein DS, 2003).

Il Sistema Ortosimpatico è attivato in modo intenso in situazioni di stress emotivo, come in caso di rabbia, in cui vi è attivazione ipotalamica con trasmissione caudale alla formazione reticolare del tronco encefalico e da questa al midollo spinale, al fine di attivare immediatamente una risposta ortosimpatica massiva. Questa reazione è definita *reazione di allarme*, oppure *di attacco e fuga* in quanto il soggetto coinvolto decide istantaneamente se fermarsi e attaccare o fuggire; in entrambi i casi la reazione di attivazione ortosimpatica fa sì che le successive attività muscolari siano più vigorose.

1.1.5. NEUROTRASMETTITORI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il classico concetto di antagonismo tra Noradrenalina e Acetilcolina, alla base del funzionamento del SNA fu modificato nei primi anni '60 quando emersero chiare evidenze dell'esistenza di un *Sistema Non-Adrenergico Non-Colinergico* (NANC) (Burnstock G, 1986).

La trasmissione purinergica

La prima sostanza identificata come potenziale neurotrasmettitore dei neuroni NANC è stata il nucleotide purinico adenosina trifosfato (ATP) (Burnstock G, 1972). I neuroni purinergici sintetizzano ATP a livello delle loro terminazioni e lo immagazzinano in vescicole. In seguito al rilascio e all'attivazione dei recettori purinergici sulla membrana post sinaptica, l'ATP viene rapidamente degradato da una ATPasi attivata dal magnesio. La maggior parte dell'adenosina così liberata, è captata da un sistema ad alta affinità, convertita in ATP e di nuovo incorporata in vescicole, la restante invece viene degradata da una adenosina deaminasi e convertita in inosina, inattiva, che passa nella circolazione sistemica.

Sono stati descritti due tipi principali di recettori purinergici: i recettori P1 (A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃) ed i recettori P2 (P2X e P2Y). I recettori P1 sono più sensibili all'adenosina, vengono bloccati dalle metilxantine e la loro attivazione determina variazioni dei livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP); i recettori P2 invece, sono più sensibili all'ATP, non vengono bloccati dalle metilxantine e la loro attivazione determina la sintesi di prostaglandine.

La trasmissione peptidergica

Studi successivi eseguiti con tecniche di immunoistochimica, hanno portato all'identificazione di numerosi peptidi biologicamente attivi all'interno dei neuroni del Sistema Nervoso Enterico (SNE) (Furness JB, Costa M, 1987): encefaline,

endorfine, peptide intestinale vasoattivo (VIP), sostanza P, neurochinine A e B, neuropeptide Y, polipeptide pancreatico, colecistochinina e molti altri.

Diversamente dagli altri neurotrasmettitori, sintetizzati a livello dell'assone terminale, questi neuropeptidi vengono sintetizzati a livello del corpo neuronale a partire da molecole precursori di dimensioni maggiori e successivamente sono trasportati lungo le fibre nervose fino al sito di rilascio; non esistono inoltre meccanismi di re-uptake e la loro azione termina per intervento di enzimi proteolitici.

La trasmissione nitrgica

L'ossido nitrico (NO), inizialmente identificato come fattore di rilascio endotelio-derivato (EDRF), svolge un ruolo di primaria importanza nella trasmissione di informazioni dai neuroni alla muscolatura liscia di specifici tessuti (*Rand MJ, 1992; Lincoln J, 1997*). La sua sintesi è affidata ad un gruppo di enzimi appartenenti alla famiglia delle ossido nitrico sintetasi (NOS), che utilizzano come substrato l'arginina, un aminoacido essenziale. L'NO è un neurotrasmettitore atipico per vari motivi: non è infatti immagazzinato in vescicole, ma viene sintetizzato direttamente nel citoplasma, viene rilasciato per diffusione semplice e non per esocitosi; non agisce su specifici recettori di membrana, ma il suo bersaglio recettoriale è l'atomo di ferro contenuto nel centro attivo dell'enzima guanilato-ciclastasi all'interno delle cellule. Legandosi ad esso, l'NO determina una modificazione strutturale dell'enzima il quale aumenta la sua attività e di conseguenza la produzione di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP).

Meccanismi di co-trasmissione e neuromodulazione

La coesistenza di numerosi neurotrasmettitori all'interno di un singolo terminale nervoso è ormai ben documentata (*Burnstock G, 1986*). La maggior parte delle fibre nervose del SNA infatti, contiene un insieme di differenti neurotrasmettitori in varia proporzione in base ai tessuti innervati. Alcune sostanze immagazzinate e rilasciate

dalle fibre nervose non hanno effetti diretti sulle cellule, ma alterano il rilascio e/o l'azione di altri trasmettitori: queste sostanze vengono definite *neuromodulatori*. Si conoscono diverse modalità di interazione di co-trasmettitori e neuromodulatori nella neurotrasmissione: autoinibizione, sinergismo, cross-talk, prolungamento dell'effetto.

1.2. REGOLAZIONE CENTRALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il controllo della funzione circolatoria è quasi di esclusiva pertinenza del SNA, soprattutto dell'Ortosimpatico, mentre il Parasimpatico partecipa alla regolazione della funzione cardiaca (*Morrison SF, 2001*).

Innervazione ortosimpatica dei vasi sanguigni e del cuore

Nella maggior parte dei tessuti tutti i vasi sono innervati, eccetto i capillari, gli sfinteri pre-capillari e le meta-arteriole. L'innervazione delle piccole arterie e delle arteriole permette agli stimoli ortosimpatici di incrementare la resistenza al flusso ematico e perciò di ridurre il flusso di sangue attraverso i tessuti. L'innervazione dei grandi vasi, in particolare delle vene, permette agli stimoli ortosimpatici di ridurre il volume.

Oltre alle fibre nervose ortosimpatiche dirette ai vasi sanguigni, ve ne sono altre che arrivano direttamente al cuore: la stimolazione ortosimpatica provoca infatti un notevole incremento dell'attività cardiaca, aumentando la frequenza e la forza di contrazione del cuore.

Il Sistema Nervoso Parasimpatico ha un ruolo decisamente meno importante nel controllo della circolazione. Il suo principale effetto circolatorio consiste nella regolazione della frequenza cardiaca per mezzo di fibre nervose che raggiungono il cuore con i nervi vaghi; la stimolazione parasimpatica produce una marcata riduzione della frequenza cardiaca ed un lieve decremento della contrattilità miocardica (*Esler M, 2003*).

1.2.1. IL CENTRO VASOMOTORE

Il *centro vasomotore* si trova bilateralmente nella formazione reticolare del bulbo e del terzo inferiore del ponte ed è composto da neuroni da cui originano impulsi parasimpatici, condotti al cuore dal nervo vago, ed ortosimpatici, che decorrono lungo il midollo spinale e sono trasportati dai nervi ortosimpatici periferici praticamente verso tutte le arterie, le arteriole e le vene dell'organismo (Sved AF, 2003).

Risultati di alcuni studi sperimentali hanno permesso di identificare in questo centro alcune aree importanti:

- Un'area *vasocostrittrice* localizzata bilateralmente nella parte antero-laterale della porzione craniale del bulbo. Da qui partono fibre dirette ai segmenti del midollo spinale, ad eccitare i neuroni pregangliari del sistema vasocostrittore ortosimpatico.
- Un'area *vasodilatatrice* localizzata bilateralmente nella porzione antero-laterale della metà caudale del bulbo. Le fibre di questi neuroni proiettano in alto verso l'area vasocostrittrice e ne inibiscono l'attività, causando vasodilatazione.
- Un'area *sensoriale* localizzata bilateralmente nel nucleo del tratto solitario, che si trova nelle porzioni postero-laterali del bulbo e della parte caudale del ponte. I neuroni di quest'area ricevono segnali nervosi sensoriali dall'apparato circolatorio, prevalentemente attraverso i nervi vago e glosso-faringeo, ed erogano impulsi diretti ad entrambe le aree, vasocostrittrice e vasodilatatrice, del centro vasomotore. In questo modo l'area sensoriale partecipa al controllo dell'attività del centro vasomotore, garantendo il controllo "riflesso" di molte funzioni circolatorie.

In condizioni normali l'area vasocostrittrice del centro vasomotore invia continuamente segnali alle fibre ortosimpatiche vasocostrittrici dirette all'intero organismo, mantenendovi un'attività di scarica a bassa frequenza, compresa tra 0,5 e 2 impulsi/sec. Questa attività di scarica continua, denominata *tono vasocostrittore ortosimpatico*, mantiene di norma le pareti dei vasi sanguigni in uno stato di parziale costrizione, denominato *tono vasomotore*.

Oltre a regolare il grado di costrizione dei vasi, il centro vasomotore svolge anche un ruolo di controllo sull'attività cardiaca. Quando è necessario incrementare la frequenza e la contrattilità cardiache, le porzioni laterali del centro vasomotore trasmettono al cuore impulsi eccitatori tramite le fibre nervose ortosimpatiche. Al contrario, quando è necessario ridurre l'attività di pompa del cuore, la porzione mediale del centro vasomotore invia segnali all'adiacente nucleo motore dorsale del vago, che a sua volta trasmette al cuore impulsi parasimpatici trasportati dal nervo vago, che riducono la frequenza e la contrattilità cardiache (Cao WH, 2004).

1.2.2. RUOLO DEL SISTEMA NERVOSO NEL CONTROLLO RAPIDO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

L'incremento rapido della pressione arteriosa è il risultato di un duplice intervento: l'attivazione simultanea di tutti i meccanismi vasocostrittori e cardio-acceleratori ortosimpatici e l'inibizione del parasimpatico al cuore (*Guyton AC, 1980*).

Si verificano simultaneamente tre importanti modificazioni, ognuna delle quali contribuisce all'incremento della pressione arteriosa.

1. Vasocostrizione arteriolare, con notevole incremento delle resistenze periferiche totali e di conseguenza della pressione arteriosa.
2. Vasocostrizione venosa, incremento di ritorno venoso al cuore e di precarico, che conferisce alle fibre ventricolari una maggiore forza di contrazione e, di conseguenza, un aumento di stroke volume, con successivo incremento di pressione arteriosa.
3. Infine, la stimolazione ortosimpatica diretta al cuore si associa ad incremento inotropo e cronotropo (*Zucker IH, 2001*).

Una caratteristica particolarmente importante del meccanismo nervoso di controllo della pressione arteriosa è la sua rapidità di risposta, che inizia entro pochi secondi e può arrivare a raddoppiare i valori pressori in 5-10 sec; è quindi di gran lunga il più rapido tra tutti i meccanismi di controllo pressorio di cui disponiamo.

1.2.3. IL RIFLESSO BAROCETTIVO

Il SNA esercita un controllo continuo della pressione arteriosa grazie a *meccanismi riflessi a feedback negativo*: di questi, quello di gran lunga più conosciuto è il *riflesso barocettivo*, evocato dallo stiramento di *barocettori* o *pressocettori*, localizzati nella parete di alcune grandi arterie. Quando la pressione aumenta, i barocettori vengono stirati e inviano segnali al SNC. In risposta a questi, vengono inviati segnali di ritorno lungo i nervi del SNA, al sistema circolatorio, che riducono la pressione per meccanismo di feedback (*Di Carlo SE, 2001*).

Anatomia funzionale dei barocettori e loro innervazione

I barocettori sono terminazioni nervose arborescenti, situate nelle pareti delle arterie ed eccitate dallo stiramento. Si trovano nella parete delle due carotidi interne, appena al di sopra della biforcazione carotidea, in un'area nota come *seno carotideo* e nella parete dell'arco aortico.

I segnali provenienti dai barocettori carotidei vengono trasmessi attraverso i sottili nervi di Hering ai nervi glosso-faringei nella porzione alta del collo, diretti al nucleo del tratto solitario nell'area bulbare del tronco encefalico. Al nucleo del tratto solitario giungono anche, tramite i nervi vaghi, segnali provenienti dai barocettori dell'arco aortico.

I barocettori carotidei non vengono stimolati da valori pressori compresi tra 0 e 50-60 mmHg; a valori superiori, essi rispondono con frequenza di scarica progressivamente crescente, fino ad un valore pressorio massimo di circa 180 mmHg. La risposta dei barocettori aortici è simile a quella dei carotidei, pur operando a valori pressori più elevati di circa 30 mmHg.

La sensibilità del riflesso è molto elevata nell'ambito dei valori di pressione arteriosa intorno a 100 mmHg, infatti variazioni pressorie anche minime provocano grandi variazioni di attività barocettiva, atte a riportare nella norma i valori pressori. Il meccanismo a feedback innescato dai barocettori opera nel modo più efficace proprio nel range di valori pressori nel quale il suo intervento è più utile (*Thrasher TN, 2002*).

La risposta dei barocettori alle variazioni di pressione arteriosa è estremamente rapida: la loro frequenza di scarica aumenta in una frazione di secondo durante ogni sistole e diminuisce durante ogni diastole. Inoltre la loro risposta è più intensa quando la pressione varia rapidamente.

Riflesso circolatorio attivato dai barocettori

Dopo che i segnali provenienti dai barocettori sono pervenuti al nucleo del tratto solitario, segnali secondari vanno a inibire il centro vasocostrittore del bulbo e a eccitare il centro parasimpatico vagale. Il risultato finale consiste (1) nella vasodilatazione delle vene e delle arteriole periferiche di tutto il sistema circolatorio e (2) nella riduzione di frequenza e contrattilità cardiaca.

Perciò, l'attivazione dei barocettori, che consegue ad un aumento di pressione arteriosa, determina in via riflessa una riduzione della stessa mediante un duplice meccanismo: la caduta delle resistenze periferiche e la riduzione della gittata cardiaca. Viceversa, una riduzione pressoria ha effetti opposti, che provocano in via riflessa il ritorno di pressione arteriosa a valori basali (*Lohmeier TE, 2002*).

Funzione dei barocettori durante i cambiamenti posturali

La capacità dei barocettori di mantenere relativamente costante la pressione arteriosa nella parte superiore del corpo ha una notevole importanza nel compenso delle variazioni pressorie legate ai cambiamenti posturali. Nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, si osserva una riduzione pressoria, che, qualora marcata, potrebbe portare a perdita di coscienza. Tuttavia l'assunzione dell'ortostatismo si associa ad attivazione barocettiva, con intensa scarica ortosimpatica generalizzata che riduce al minimo il calo pressorio (*Goldstein DS, 2002*).

Barocettori e regolazione a lungo termine della pressione arteriosa

Nonostante i barocettori arteriosi attuino un potente controllo istante per istante della pressione arteriosa, la loro rilevanza nella regolazione a lungo termine è controversa (*Malpas SC, 2004*).

Una ragione per cui alcuni barocettori sono stati considerati da alcuni fisiologi relativamente poco importanti nella regolazione a lungo termine della pressione arteriosa, risiede nel fatto che tendono ad adattarsi in 1-2 giorni al livello pressorio al quale sono esposti. In altri termini, se la pressione arteriosa sale dal valore normale di 100 mmHg a 160 mmHg, la prima risposta dei barocettori è un intenso aumento della frequenza di scarica la quale, però, torna ben presto a diminuire, riducendosi considerevolmente in pochi minuti. La diminuzione di frequenza si mantiene, anche se molto più lentamente, nel corso dei successivi 1-2 giorni, trascorsi i quali, la scarica torna quasi ai valori normali, anche se la pressione arteriosa media è rimasta a 160 mmHg. Analogamente, quando la pressione arteriosa scende a livelli molto bassi, dopo l'iniziale interruzione completa dell'attività, i barocettori riprendono gradualmente a scaricare e, in 1-2 giorni, la loro frequenza di scarica ritorna ai valori normali.

Questo "adattamento" dei barocettori può ridurre l'efficacia come sistema di controllo atto a correggere l'effetto di perturbazioni che alterano la pressione arteriosa, nel caso in cui esse si protraggano per più di qualche giorno. D'altra parte, secondo alcuni dati sperimentali, l'adattamento non sarebbe completo e quindi i barocettori potrebbero contribuire alla regolazione a lungo termine della pressione arteriosa. In particolare il loro effetto sarebbe mediato da un'influenza della loro attività sul sistema ortosimpatico renale: è possibile che, quando la pressione rimane elevata a lungo, il riflesso barocettivo causi una riduzione dell'attività nervosa ortosimpatica diretta al rene, con conseguente aumento della natriuresi. Ciò, a sua volta, provoca una graduale riduzione della volemia, che contribuisce a far tornare la pressione arteriosa verso i livelli normali (*Lohmeier TE, 2001*).

Il riflesso chemocettivo

Anche la stimolazione dei chemocettori può iniziare un'attività riflessa, denominata *riflesso chemocettivo*, che opera in stretta associazione e più o meno con le stesse modalità del sistema di controllo barocettivo. I chemocettori sono cellule sensibili alla carenza di ossigeno, all'eccesso di anidride carbonica e di concentrazione dello ione idrogeno. Sono localizzati in piccoli organi, denominati glomi, di circa 2mm: vi sono due *glomi carotidei*, ciascuno situato alla biforcazione di un'arteria carotide comune, e di norma da uno a tre *glomi aortici*, posti nell'aorta. Le cellule chemocentriche eccitano fibre nervose che decorrono nel nervo di Hering e nel vago, accanto a quelle provenienti dai barocettori e raggiungono il centro vasomotore bulbare.

Ciascun glomo carotideo o aortico è perfuso da una piccola arteria nutritizia, attraverso la quale riceve un flusso ematico estremamente abbondante, così che tutte le cellule chemocentriche sono in stretto contatto con il sangue arterioso. Quando la pressione arteriosa scende al di sotto di un livello critico, i chemocettori vengono stimolati, perché la diminuzione del flusso ematico provoca una diminuzione dell'ossigeno disponibile e un accumulo di anidride carbonica e ioni idrogeno, non più adeguatamente rimossi dal flusso ematico rallentato. I segnali trasmessi dai chemocettori eccitano il centro vasomotore, la cui attivazione riporta la pressione arteriosa verso i valori normali. L'efficacia del riflesso chemocettivo nel controllo della pressione arteriosa però è modesta, dato che i suoi effetti si manifestano soltanto quando essa scende al di sotto di 80 mmHg.

Ruolo dei riflessi atriali e delle arterie polmonari nella regolazione della pressione arteriosa

Nella parete degli atri e delle arterie polmonari sono contenuti recettori di stiramento, nominati *recettori a bassa pressione*. Sono simili ai barocettori e giocano un ruolo importante, specialmente nel minimizzare le variazioni di pressione arteriosa in risposta a quelle volumiche. Questi recettori a bassa pressione possono evocare riflessi che, insieme a quelli barocettivi, rendono il complesso della risposta

riflessa più efficiente nel controllo della pressione arteriosa (*Floras JS, 2001*).

La distensione degli atri provoca in via riflessa anche una significativa dilatazione delle arteriole afferenti al glomerulo renale e, per mezzo di segnali inibitori inviati dagli atri all'ipotalamo, una ridotta secrezione di ormone antidiuretico (ADH). La ridotta resistenza delle arteriole afferenti aumenta la pressione nei capillari glomerulari, con incremento del volume di filtrazione glomerulare. La ridotta concentrazione plasmatica di ADH riduce il riassorbimento di acqua dal tubulo renale, con ripristino della volemia. La dilatazione atriale determinata da un incremento della volemia agisce sul rene anche per via ormonale, provocando il rilascio del peptide natriuretico atriale (ANP), che aggiunge un ulteriore contributo all'aumento dell'escrezione urinaria di fluidi (*Antunes-Rodrigues J, 2004*).

L'aumento della pressione atriale inoltre fa aumentare la frequenza cardiaca. L'incremento è dovuto in misura limitata all'effetto diretto dello stiramento del nodo seno-atriale associato all'aumento del volume atriale; un più marcato incremento della frequenza è provocato da un riflesso nervoso chiamato *riflesso di Bainbridge*. I recettori di stiramento degli atri attivano quest'ultimo, trasmettendo segnali afferenti al midollo spinale attraverso i nervi vaghi; la via efferente torna al cuore con il nervo vago e i nervi ortosimpatici, incrementando frequenza cardiaca e contrattilità del miocardio.

Intervento del centro vasomotore in risposta a una riduzione del flusso ematico cerebrale

Il controllo nervoso della pressione arteriosa si attua prevalentemente grazie a riflessi che originano da recettori (barocettori, chemocettori e recettori a bassa pressione) localizzati nel circolo periferico, fuori dal SNC. Vi è un caso però, nel quale l'attività dei neuroni vasocostrittori e cardio-acceleratori del centro vasomotore, situato nella parte caudale del tronco encefalico, si modifica senza l'intervento di riflessi, ovvero quando il flusso ematico al centro vasomotore è ridotto tanto marcatamente da causare un deficit nutritivo, cioè in caso di ischemia cerebrale. In questa circostanza i neuroni rispondono direttamente all'ischemia con

un'intensa eccitazione e, quando ciò accade, la pressione arteriosa sistemica raggiunge spesso valori molto elevati.

Si ritiene che questo effetto dipenda dall'insufficiente rimozione di anidride carbonica dal centro vasomotore che si verifica quando il flusso ematico è rallentato. In queste condizioni si ha un imponente aumento della concentrazione locale di anidride carbonica che rappresenta uno stimolo molto potente sulle aree bulbari deputate al controllo vasomotore ortosimpatico. È possibile che anche altri fattori, come un accumulo locale di acido lattico e di altre sostanze acide, contribuiscano alla marcata stimolazione del centro vasomotore.

L'innalzamento della pressione arteriosa che si manifesta in risposta all'ischemia cerebrale è noto come *risposta ischemica del SNC (Felder RB, 2003)*.

Pur essendo estremamente potente, la risposta ischemica del SNC non svolge un ruolo apprezzabile nella regolazione della pressione arteriosa fino a quando questa non raggiunge valori molto al di sotto della norma, intorno o inferiori a 60 mmHg, e raggiunge il suo massimo grado di attivazione a valori di 15-20 mmHg; il suo ruolo è quindi quello di sistema di controllo pressorio di emergenza, che agisce rapidamente e in modo molto potente per prevenire ulteriori cali della pressione arteriosa quando il flusso ematico cerebrale viene ridotto a valori pericolosamente vicini al livello letale.

Un tipo particolare di reazione ischemica del SNC è la cosiddetta *reazione di Cushing*, che viene provocata da un aumento della pressione del liquor. Per esempio quando la pressione nel liquor aumenta fino a superare la pressione arteriosa, l'intero encefalo ne è compresso e la compressione delle arterie cerebrali interrompe l'afflusso di sangue all'encefalo. Viene allora evocata una risposta ischemica del SNC che fa aumentare la pressione arteriosa rendendo possibile, quando quest'ultima è tornata a essere superiore alla pressione del liquor, la ripresa del flusso ematico nei vasi cerebrali e la risoluzione dell'ischemia. Generalmente la pressione sanguigna raggiunge un nuovo equilibrio a un livello leggermente più alto della pressione liquorale, assicurando così il mantenimento della perfusione cerebrale.

1.2.4. ASPETTI PECULIARI DEL CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Riflesso di compressione addominale

Quando viene evocato un riflesso barocettivo o chemocettivo, vengono inviati segnali nervosi anche ai muscoli scheletrici dell'intero organismo, in particolare ai muscoli addominali. La loro contrazione comprime le vene addominali, con conseguente aumento di ritorno venoso. Si parla di *riflesso di compressione addominale*, che ha sul circolo gli stessi effetti della venocostrizione provocata da impulsi vasocostrittori ortosimpatici: l'incremento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa.

Oscillazioni respiratorie della pressione arteriosa

Nel corso di ogni ciclo respiratorio la pressione arteriosa subisce oscillazioni di 4-6 mmHg, definite *onde respiratorie* di pressione arteriosa. I fattori responsabili delle oscillazioni sono vari, alcuni di natura riflessa (*Floras JS, 2001*).

1. Molti "segnali respiratori" generati nei centri respiratori bulbari durante ogni ciclo respiratorio "sconfinano" raggiungendo il centro vasomotore.
2. Nel corso di ogni atto inspiratorio la pressione nella cavità toracica diventa più negativa e provoca l'espansione dei vasi sanguigni intratoracici. Questo riduce il volume di sangue che ritorna alle sezioni sinistre del cuore e provoca una momentanea riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa.
3. Le variazioni di pressione provocate dall'attività respiratoria nei vasi intratoracici possono eccitare i recettori vascolari e atriali.

Il risultato complessivo di tutti questi fattori durante la respirazione normale consiste solitamente in un aumento della pressione arteriosa nella prima parte dell'espirazione e in una riduzione nella rimanente parte del ciclo respiratorio. Nel corso di una respirazione profonda, l'oscillazione pressoria legata al ciclo respiratorio può raggiungere i 20 mmHg.

1.3. PRINCIPALI DISTURBI DEL SNA

1.3.1. CLASSIFICAZIONE

La classificazione delle disfunzioni del SNA è illustrata in Tabella 2, 3 e 4.

Si conoscono disturbi localizzati e altri più generalizzati. I farmaci rappresentano un'importante causa di disautonomia. Si parla di *disautonomia secondaria* quando le alterazioni strutturali dei riflessi autonomici sono strettamente correlate ad una specifica patologia, come per esempio nel diabete. In altri casi, che non mostrano una chiara patologia sottostante, ma in cui i sintomi sono comunque presenti, si parla di *disautonomie primitive*.

Le fibre autonome possono inoltre essere secondariamente danneggiate in una varietà di condizioni, più comunemente in caso di diabete o di neuropatia alcolica, ma anche in una vasta gamma di neuropatie periferiche acute, subacute e croniche.

Più complessa è la classificazione di quei pazienti in cui la disautonomia sembra risultare da una degenerazione neuronale selettiva primitiva o inspiegata, che può avvenire in modo "puro" o isolato, quindi in assenza di altri disturbi neurologici: è il caso della Pure Autonomic Failure (PAF). Altrimenti si può manifestare in associazione a due diversi processi degenerativi del SN: l'atrofia multisistemica e la malattia di Parkinson (*Mathias CJ, 2013*).

Tabella 2: Disautonomie localizzate

Pupilla di Holmes-Adie

Sindrome di Horner

Sindrome di Bogorad (Lacrime di cocodrillo)

Sindrome di Frey (sudorazione gustatoria)

Distrofia simpatica riflessa

Iperidrosi palmare-ascellare idiopatica

Malattia di Chagas

Post chirurgica:

- Simpatectomia regionale
 - Vagotomia e procedure di drenaggio gastrico nella Dumping Syndrome
 - Trapianto di organi
-
-

Tabella 3: Disautonomie primitive e secondarie generalizzate

Primitive

Disautonomie acute/subacute

Disautonomia colinergica pura

Pandisautonomia pura

Pandisautonomia con caratteristiche neurologiche

Disautonomiche croniche

Pure autonomic failure (PAF)

Atrofia multisistemica (Sindrome di Shy-Drager)

Disautonomia associata a malattia di Parkinson

Secondarie

Congenite

Deficit di Nerve Growth Factor

Ereditarie

Trasmissione autosomica dominante:

- Neuropatia amiloidotica familiare
- Porfiria

Trasmissione autosomica recessiva:

- Disautonomia familiare (Sindrome di Riley-Day)
- Deficit di dopamina β -idrossilasi
- Deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici

Trasmissione X-linked:

- Malattia di Fabry

Metaboliche

Diabete mellito

Insufficienza renale cronica

Malattie epatiche croniche

Deficit di vitamina B₁₂

Neuropatia alcolica

Infiammatorie

Sindrome di Guillain-Barré

Mielite trasversa

Infezioni

Batteriche – Tetano

Virali - Infezioni da virus dell'immunodeficienza umana

Parassitarie - Tripanosomiasi; Malattia di Chagas

Prioni - Insonnia Familiare Fatale

Neoplasie

Tumori cerebrali (III ventricolo o fossa posteriore)

Sindromi paraneoplastiche (Sindrome di Lambert-Eaton)

Disordini del tessuto connettivo

Artrite Reumatoide

Lupus Eritematoso Sistemico

Forme miste

Post chirurgiche

Simpatectomia regionale

Vagotomia e procedure di drenaggio gastrico (Dumping Syndrome)

Trapianto di organi (cuore, rene)

Traumi

Sezioni del midollo spinale

Sincopi neuromediate

Sincope vasovagale

Sindrome del seno carotideo

Sincope situazionale

Associata a nevralgia glossofaringea

Indotte da sostanze/farmaci/veleni/tossine

Vedi Tabella 4

Tabella 4: Farmaci e tossine attive sul SNA

Riduzione dell'attività simpatica

Azione centrale

Clonidina
Metildopa
Reserpina
Barbiturici
Anestetici

Azione periferica

Terminale simpatico (Guanetidina)
Blocco degli α -recettori (Fenossibenzamina)
Blocco dei β -recettori (Propanolo)

Aumento dell'attività simpatica

Amfetamine
Tiramina
Blocco del re-uptake (Imipramina)
Inibitori delle Monoaminossidasi (Tranilcipromina)
Stimolanti dei recettori B adrenergici (Isoprenalina)

Riduzione dell'attività parasimpatica

Antidepressivi (Imipramina)
Antipsicotici (Fenotiazine)
Antiaritmici (Disopiramide)
Anticolinergici (Atropina, Benztropina)
Tossine (Botulino)

Aumento dell'attività parasimpatica

Colinomimetici (Carbacolo, Betanecolo, Pilocarpina e tossine funginee)

Inibitori delle colinesterasi

- Reversibili (Piridostigmina, Neostigmina)
- Irreversibili (Composti organofosforici: Parathion)

Altri

- Alcol, Tiamina
 - Vincristina
 - Tallio, Arsenico, Mercurio
-

1.3.2. DISFUNZIONE BAROCETTIVA

Un danno bilaterale alle strutture barocettive afferenti esita in una *disfunzione barocettiva*. Tutte le strutture dell'arco afferente possono essere coinvolte: i barocettori, le fibre nervose afferenti, i nuclei del tronco encefalico. Al contrario, un danno alle strutture efferenti determina una *disfunzione autonoma*.

Tabella 5: Differenze tra Disfunzione Barocettiva e Disfunzione Autonoma

	Disfunzione Barocettiva	Disfunzione Autonoma
Labilità pressoria	+++	+/-
Ipotensione ortostatica	+/-	+++
Ipertensione ortostatica	++	-
Ipertensione clinostatica	+/-	++
Ipotensione postprandiale	+/-	++
Tachicardia episodica	++	-
Bradicardia episodica	++*	+/-
Ipersensibilità a farmaci vasoattivi	+++	+++

*La bradicardia associata ad ipotensione è una caratteristica tipica della vagotonia maligna dovuta a una disfunzione baroriflessa selettiva.

Nella maggior parte dei pazienti con disfunzione barocettiva la lesione dell'arco afferente del riflesso sembra essere associata ad un danno dei neuroni efferenti nel nervo vago: tale danno determina quindi una parziale o completa denervazione parasimpatica del cuore (*disfunzione barocettiva non selettiva*). In una minoranza dei pazienti invece, le efferenze parasimpatiche sono intatte: si parla in questo caso di *disfunzione barocettiva selettiva*.

Cause di disfunzione barocettiva

Interventi chirurgici e terapia radiante per tumori del distretto testa-collo sono tra le principali cause di danno bilaterale alle strutture barocettive; in alcuni pazienti il deficit bilaterale è determinato da traumi ripetuti al collo (*Chan WS, 2007*). Una disfunzione barocettiva è stata descritta anche in pazienti con Sindrome del paraganglioma/feocromocitoma familiare e con tumori del SNC coinvolgenti strutture barocettive afferenti, come i neurinomi dei nervi cranici. Un danno bilaterale ai nuclei del tratto solitario, la principale stazione di relay per le afferenze autonome, rappresenta invece una causa più rara (*Biaggioni I, 1994*). In un certo numero di pazienti con segni e sintomi tipici di disfunzione barocettiva non è tuttavia possibile documentare un'eziologia precisa.

Presentazione clinica

La maggior parte dei pazienti si presenta con ipertensione arteriosa che può essere costante o episodica. Durante gli episodi ipertensivi i valori pressori sono generalmente compresi tra 170 e 280 mmHg per quanto riguarda la PAS e 110-135 mmHg per la PAD. I pazienti spesso riferiscono sensazione di caldo, flushing, palpitazioni, cefalea e diaforesi. Tali episodi possono essere scatenati da stress psicologici, esercizio fisico e dolore (*Kuchel O, 1987*)

La disfunzione barocettiva selettiva al contrario può manifestarsi con ipotensione e bradicardia. Episodi ipotensivi possono essere osservati per esempio durante il riposo, quando gli input corticali sono diminuiti.

Se l'ipotensione è marcata i pazienti possono sperimentare sintomi pre-sincopali, ma raramente sincope. L'ipotensione ortostatica severa non è tra i sintomi tipici di disfunzione barocettiva, al contrario alcuni pazienti possono presentare *ipertensione ortostatica*: tali pazienti si sono dimostrati inoltre molto sensibili agli effetti di farmaci sia ipertensivanti sia ipotensivanti.

L'esordio della disfunzione barocettiva può essere brusco (post-chirurgia del collo) o graduale (pazienti sottoposti a terapia radiante).

Diagnosi

Una disfunzione barocettiva dovrebbe essere sospettata in tutti quei pazienti che presentano ipertensione arteriosa labile, tuttavia nella maggior parte di questi pazienti, quest'ultima non è determinata da disfunzione barocettiva bensì da altre cause (come un'ipertensione nefrovascolare) che devono quindi essere indagate per prime.

In quei pazienti in cui si manifesta labilità pressoria immediatamente dopo chirurgia del collo la diagnosi può essere semplice; al contrario, nei pazienti in cui la perdita delle afferenze barocettive si sviluppa più gradualmente nel tempo come conseguenza di terapia radiante o di una neuropatia, la diagnosi può essere più difficile.

Un feocromocitoma può talvolta mimare una disfunzione barocettiva, infatti episodi ipertensivi, tachicardia e flushing sono caratteristiche di entrambe le condizioni. Altre condizioni che devono entrare in diagnosi differenziale con una disfunzione barocettiva sono gli attacchi di panico, il disturbo d'ansia generalizzato, l'ipertiroidismo, l'astinenza alcolica e l'abuso di farmaci quali anfetamine e cocaina.

I pazienti con disfunzione barocettiva mostrano generalmente una risposta pressoria normale o esagerata nei confronti di stimoli psicologici (stress mentale) e fisiologici (cold pressor test e hand grip). L'effetto pressorio può essere marcatamente prolungato in questi pazienti e il test della funzione barocettiva dovrebbe essere applicato in caso di segni e sintomi tipici di disfunzione barocettiva.

Tipica dei pazienti con disfunzione barocettiva è l'assenza di risposta bradicardica alla somministrazione di agenti pressori o di risposta tachicardica a vasodilatatori. I soggetti normali mostrano una riduzione di FC di 7-21 bpm in risposta alla fenilefrina con incremento della PAS di circa 20 mmHg e un aumento della FC di 9-28 bpm in risposta al nitroprussiato che riduce la PA di 20 mmHg. Al contrario i pazienti con disfunzione barocettiva non modificano la FC di più di 4 bpm con entrambe le manovre. Quindi il riflesso barocettivo dovrebbe essere testato partendo da basse dosi di fenilefrina e nitroprussiato. Le dosi dovrebbero essere cautamente incrementate per ottenere una modificazione di PAS di almeno 20-25 mmHg.

Quando possibile si testa la regolazione baroriflessa del traffico nervoso simpatico, deficitaria nella disfunzione barocettiva, tramite la microneurografia. La registrazione dell'attività simpatica non è tuttavia sempre disponibile. I test sul riflesso barocettivo isolati non sono sufficienti per diagnosticare la disfunzione barocettiva. L'assenza di modificazioni di FC durante i test barocettivi si può inoltre osservare nei pazienti con disfunzione autonoma.

In associazione agli episodi ipertensivi in questi pazienti si osserva incremento della NA plasmatica. La clonidina riduce profondamente la pressione e la concentrazione plasmatica di NA in questi pazienti. La determinazione della risposta noradrenergica alla clonidina può essere utile per differenziare la disfunzione barocettiva dal feocromocitoma (*Robertson D, 1993*).

Trattamento

Il trattamento è complesso, il primo obiettivo terapeutico è l'educazione del paziente, dei familiari e del medico di riferimento. L'obiettivo principale è prevenire l'ipertensione estrema.

La terapia di scelta per l'ipertensione è la *clonidina* (somministrata per os o per via transdermica) che riduce l'attività simpatica sia a livello centrale che in periferia. Inoltre la clonidina può dare una lieve sedazione che può ridurre la pressione.

Alfa-metil-DOPA può essere inoltre utilizzata, tuttavia sembra correlata a possibile epatotossicità.

Dato che l'ipertensione nella disfunzione barocettiva è spesso mediata da input corticali che non sono inibiti dal baroriflesso, le benzodiazepine possono indurre una riduzione pressoria. Il trattamento in cronico con relativamente grandi dosi di benzodiazepine può essere utilizzato in pazienti selezionati.

Tutti i farmaci antiipertensivi devono essere presi regolarmente anche quando la pressione è ridotta, in quanto la sospensione dei farmaci stimola un grave fenomeno di rebound. Talora i pazienti sperimentano episodi ipotensivi acutamente esacerbati da farmaci antiipertensivi. Comunque a lungo termine la prevenzione dell'ipertensione può attenuare una perdita di volume indotta dalla pressione

attraverso i reni. Quindi un effettivo controllo dell'ipertensione può migliorare l'ipotensione. In pazienti selezionati è necessaria la terapia dell'ipotensione con incremento dell'introito di sale e fludrocortisone. In pochi pazienti con vagotonia maligna gli episodi ipotensivi possono essere accompagnati da episodi di bradicardia o asistolia che necessitano l'impianto di pace-maker (*Robertson D, 1993*).

1.3.3. L'IPOTENSIONE ORTOSTATICA

Definizione

L'ipotensione ortostatica (IO) è definita da una riduzione PAS ≥ 20 mmHg o PAD ≥ 10 mmHg entro 3 minuti di ortostatismo attivo o passivo su Tilt a 60°. L'ipotensione ortostatica è un segno clinico e può essere sintomatica o asintomatica.

Nei pazienti con ipertensione clinostatica si considera diagnostica una riduzione PAS ≥ 30 mmHg e PAD ≥ 15 mmHg, poiché l'entità del calo pressorio dipende dai valori basali di pressione (*Freeman R, 2011*).

Si descrivono varie forme di ipotensione ortostatica (Tabella 6).

Tabella 6: classi di ipotensione ortostatica (adattata da *Freeman R, 2011*)

<i>Iniziale</i>	Entro 15 secondi dall'assunzione dell'ortostatismo	Transitorio calo pressorio (>40 mmHg PAS e >20 mmHg PAD) nei primi 15 secondi di ortostatismo. Interessa sia soggetti anziani che giovani ed è osservabile solo con il monitoraggio battito-battito della pressione arteriosa. Si pensa che possa essere causata da mismatch fra modificazioni di output cardiaco ed aumento delle resistenze periferiche durante bruschi cambiamenti posturali
<i>Classica</i>	Entro 3 minuti dall'assunzione dell'ortostatismo	Calo di PAS di almeno 20 mmHg e/o di PAD di almeno 10 mmHg entro 3 minuti di ortostatismo attivo o passivo
<i>Tardiva</i>	Dai 3 ai 30 minuti dall'assunzione dell'ortostatismo	Il significato di questa forma non è ancora del tutto chiaro; potrebbe rappresentare una forma lieve di IO o un segno precoce di disautonomia. Può essere slatentizzata prolungando il monitoraggio in ortostatismo oltre 3 minuti

Fisiopatologia

L'assunzione della stazione eretta comporta uno spostamento di circa 1 litro di sangue nel distretto splanchnico e negli arti inferiori; Il SNA assicura un adeguato flusso di sangue a cuore ed encefalo grazie all'incremento riflesso dell'attività simpatica ed all'inibizione di quella parasimpatica. Segnali coordinati vengono inviati al cuore per aumentare frequenza e gittata cardiaca, ad arteriole e venule per aumentare le resistenze periferiche. La vasocostrizione del distretto splanchnico gioca un ruolo importante dato che questo letto vascolare può contenere fino al 30% del volume di sangue circolante. Nel soggetto sano questi complessi meccanismi consentono il mantenimento di valori pressori simili, indipendentemente dai cambiamenti posturali. L'ipotensione ortostatica compare quando l'organismo non è in grado di mantenere un'adeguata pressione arteriosa in ortostatismo (*Low PA, 2015*).

Si distinguono cause neurogene e non, di ipotensione ortostatica (Figura 4) (*Low PA, 2015*):

→ *Ipotensione ortostatica non-neurogena*

Sono in genere suddivise in 3 categorie: ipovolemia, riduzione della gittata cardiaca e stasi venosa.

L'ipovolemia può dipendere da disidratazione acuta (diarrea o vomito), ustioni, perdite ematiche.

La riduzione della gittata cardiaca può essere causata da bradicardia, tachicardia, valvulopatie, infarto miocardico, patologie del pericardio.

La stasi venosa può dipendere da ortostatismo prolungato, febbre, insufficienza venosa cronica grave, esposizione ad elevata temperatura ambientale.

→ *Ipotensione ortostatica neurogena (ION)*

La vasocostrizione riflessa ortostatica risulta inefficace a causa di un inadeguato rilascio di noradrenalina da parte dei neuroni simpatici vasomotori. Si osserva inoltre un inadeguato incremento cronotropo in ortostatismo, a differenza di quanto invece avviene in caso di ipotensione indotta da stati ipovolemici, in cui l'assunzione della stazione eretta provoca un aumento di FC esagerato.

L'ipotensione ortostatica neurogena può manifestarsi nel contesto di patologie neurodegenerative, come Parkinson (PD), atrofia multisistemica (MSA) e demenza a corpi di Lewy (DLB), oppure essere causata da neuropatie periferiche (amiloidea, diabetica, autoimmune).

→ Numerosi farmaci possono indurre IO (Tabella 7) (Low PA, 2015).

Figura 4: fisiopatologia IO (adattata da *Gibbons H, 2017*)

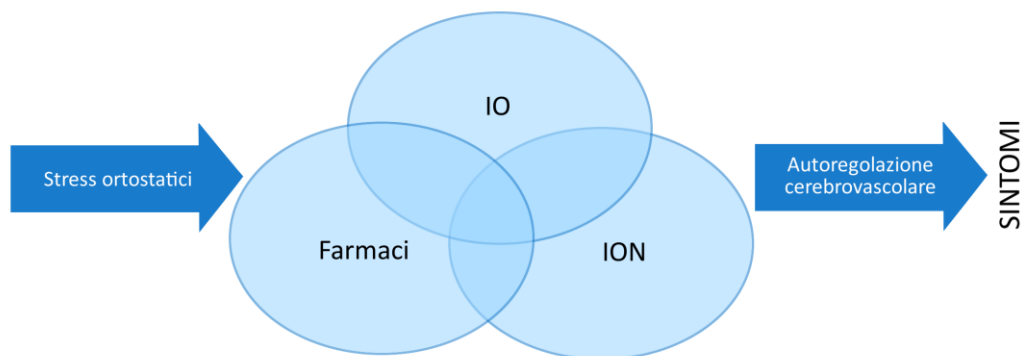


Tabella 7: farmaci determinanti IO (adattata da *Gibbons H, 2017*)

Classe farmacologica	Molecole
Dopaminergici	<i>Levodopa</i>
Antidepressivi (triciclici)	<i>Amitriptilina, imipramina</i>
Anticolinergici	<i>Atropina</i>
Antipertensivi	
<u><i>Farmaci che riducono il precarico</i></u>	
Diuretici	<i>Furosemide, spironolattone</i>
Nitrati	<i>Isosorbide dinitrato, nitroglicerina</i>
Inibitori delle fosfodiesterasi E5	<i>Sildenafil, tadalafil</i>
<u><i>Vasodilatatori</i></u>	
Alfalitici	<i>Doxazosina, terazosina</i>
Calcioantagonisti diidropiridinici	<i>Amlodipina, nifedipina, nicardipina</i>
Altri vasodilatatori diretti	<i>Idralazina, minoxidil</i>
<u><i>Cronotropi/inotropi negativi</i></u>	
Betabloccanti	<i>Propranololo, metoprololo, atenololo</i>
Calcioantagonisti non diidropiridinici	<i>Verapamile, diltiazem</i>
<u><i>Simpaticolitici centrali</i></u>	
Alfa-agonisti centrali	<i>Clonidina</i>
Falsi neurotrasmettitori	<i>Alfa-metildopa</i>
<u><i>Bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone</i></u>	
ACE-inibitori	<i>Enalapril, perindopril</i>
Sartani	<i>Losartan, telmisartan, candesartan</i>

Epidemiologia

L'ipotensione ortostatica è comune nei pazienti anziani e aumenta con l'aumentare dell'età. Nel *Cardiovascular Health Study* (Rutan GH, 1992) la prevalenza di IO sintomatica aumenta dal 14.8% dei pazienti con età fra 65 e 69 anni al 26% nei pazienti > 85 anni. L'incidenza di IO è inoltre maggiore nella popolazione fragile, con una prevalenza del 50% fra gli anziani istituzionalizzati e del 6.4% in coloro che vivono ancora in comunità (Mader SL, 1987; Ooi WL, 2000). Le cause più comuni nei pazienti anziani includono i farmaci, la disidratazione e l'insufficienza cardiaca.

L'ipotensione ortostatica neurogena è invece molto più rara, riguarda principalmente soggetti affetti da PD, MSA, DBL o PAF. Può interessare circa l'80% dei pazienti con MSA (Low PA, 2015) e il 50% dei pazienti con DBL (Thaisetthawatkul P, 2004). La prevalenza riportata nei pazienti con PD varia ampiamente dal 18% al 58% (Low PA, 2008; Ha AD, 2011). Da metanalisi di 25 studi è emerso che l'ION interessa circa il 30% dei pazienti con PD (Velseboer DC, 2011). Secondo altri studi coinvolge il 7.4% dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 (Low PA, 2004) e il 74% dei soggetti con amiloidosi (Wang AK, 2008).

Prognosi

L'ipotensione ortostatica nei pazienti anziani aumenta il rischio di cadute, sincope, malattia renale cronica, ictus, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, decadimento cognitivo e mortalità da tutte le cause (Ricci F, 2015; Chou RH, 2015; Angelousi A, 2014). Più esigui sono i dati relativi alla prognosi dell'ipotensione ortostatica neurogena (Low PA, 2015). Uno studio condotto in Italia su 104 pazienti (45 con MSA, 9 con PAF, 43 con PD, 7 con altre neuropatie autonome) osservati per 14 anni, ha mostrato come la presenza di ION influenzi la prognosi con un peso differente in relazione alla neuropatia autonoma di base. I pazienti con ION causata da PAF hanno una prognosi migliore di quelli con la ION associata ad MSA. L'ION associata a PD ha una prognosi intermedia fra PAF e MSA. Il 42.3% dei soggetti arruolati nello studio è morto prima della fine del follow-up, il tasso di

mortalità era più elevato nei pazienti affetti da MSA e nei pazienti con comorbidità cardiovascolari (53% vs 31%, $p = 0.04$). Infezioni, malattie respiratorie e cachessia erano le più comuni cause di morte. In conclusione, i pazienti con NOH avevano un rischio di morte tre volte superiore rispetto alla popolazione generale della stessa area geografica (*Maule S, 2012*).

Manifestazioni cliniche

I segni e i sintomi più comuni di IO includono cadute con o senza sincope, vertigini, sensazione di testa vuota ed annebbiamento del visus. Meno comunemente si osservano disfunzioni cognitive in posizione ortostatica (da verosimile ipoperfusione dei lobi frontali), astenia generalizzata, dolore a collo e spalle da ipoperfusione muscolare o platipnea da ipoperfusione degli apici polmonari con alterazione del rapporto ventilazione/perfusione (*Centi J, 2016; Guaraldi P, 2014; Gibbons H, 2005*). I sintomi correlati ad ipotensione ortostatica neurogena sono più marcati; il calo pressorio può essere più intenso al mattino (l'ipertensione clinostatica, frequentemente presente, aumenta la diuresi notturna e provoca ipovolemia) o dopo i pasti (per spostamento del sangue ai visceri, soprattutto per pasti ricchi di carboidrati), in seguito o durante attività fisica, consumo di alcolici o per esposizione ad elevata temperatura ambientale. I sintomi sono spesso debilitanti e possono rendere estremamente difficile condurre le semplici attività della vita quotidiana. I pazienti vivono nel terrore di cadere e di andare incontro a fratture e traumi e sono quindi portati a limitare l'attività fisica, con conseguente decondizionamento all'ortostatismo ed ulteriore aggravamento dell'intolleranza ortostatica. Questi soggetti tendono inoltre a soffrire di depressione, isolamento sociale e scarsa qualità di vita. La gravità dell'ipotensione ortostatica può essere valutata in base ai sintomi, alla durata della fase ortostatica, alla capacità di compiere attività quotidiane e tramite i valori pressori misurati. Molti dei pazienti sono altamente sintomatici e rientrano nei gradi III e IV (*Schrezenmaier C, 2005*). Scale come quella presentata in Tabella 8 sono utili per valutare la necessità di un trattamento più aggressivo, eventualmente farmacologico (*Low PA, 2015*).

Tabella 8: Scala di gravità per ION (adattata da *Gibbons H, 2017*)

Grado	Caratteristiche
1	Sintomi rari / nessuna limitazione dell'ortostatismo e lieve IO (calo di 20-30 mmHg di PAS)
2	≥ 5 minuti di ortostatismo (ma non illimitato) e calo PAS > 30 mmHg o moderato impatto su ADL (<i>Activities of Daily Living</i>)
3	< 5 minuti di ortostatismo e calo PAS > 30mmHg O grave impatto su ADL
4	< 1 minuto di ortostatismo e calo PAS > 30mmHg o completa disabilità

I pazienti diventano sintomatici quando la pressione arteriosa sistolica crolla sotto al limite dell'autoregolazione cerebrovascolare (*Isaacson SH, 2014*). Il range di autoregolazione è compreso fra 80 e 150 mmHg; in questo intervallo il flusso cerebrale rimane costante. In alcuni pazienti con ION, i limiti di questo range possono espandersi, fino ad un minimo di circa 60 mmHg, pertanto, nonostante ampi cali pressori, possono rimanere asintomatici (*Arbogast SD, 2009; Novak V, 1998*).

L'ION può inoltre essere aggravata per effetto di farmaci o disidratazione (*Rascol O, 2015; Perez-Lloret S, 2012*).

Screening e diagnosi

Per la ricerca dell'ipotensione ortostatica, il paziente può essere sottoposto ad un questionario mirato alla ricerca di sintomi, quindi alla misurazione della pressione arteriosa in posizione supina o seduta ed in ortostatismo.

È indicata la ricerca routinaria di IO, nelle seguenti classi di pazienti (*Gibbons H, 2017*):

1. Pazienti con sospetto o diagnosi di malattie neurodegenerative associate a disautonomia.
2. Pazienti che hanno riportato uno o più episodi di cadute inspiegate o sincope.
3. Pazienti con neuropatie periferiche associate a disautonomia.
4. Pazienti anziani e fragili o in polifarmacoterapia.
5. Pazienti con vertigini o sintomi aspecifici che compaiono solo in posizione eretta.

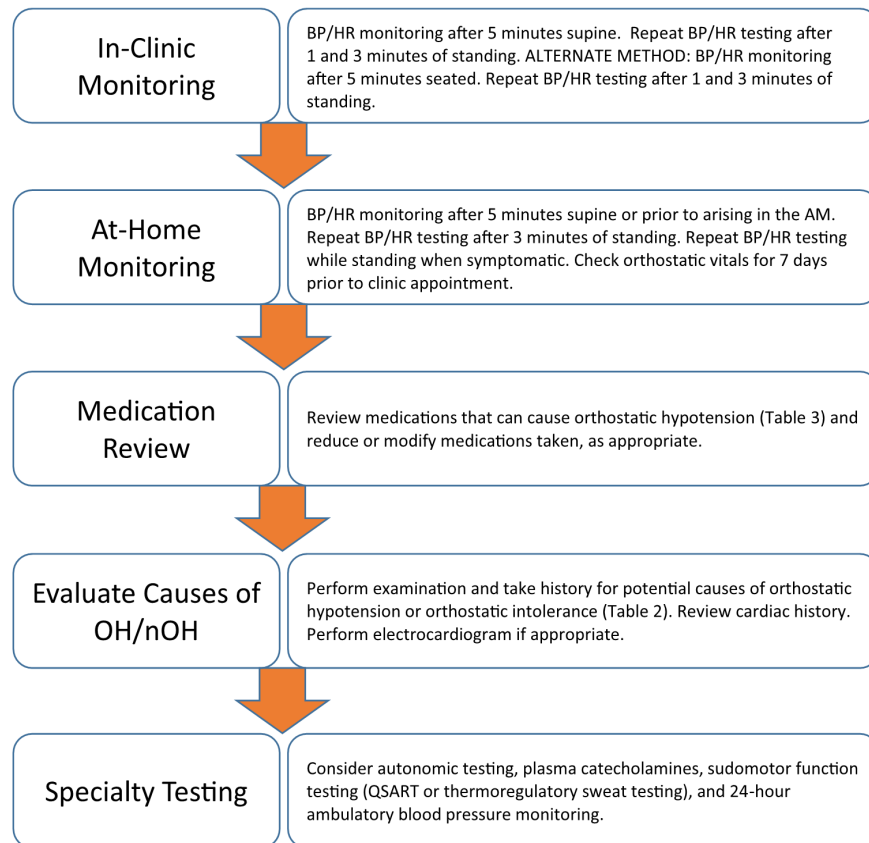
Queste categorie di pazienti hanno un alto rischio di IO/ION rispetto alla popolazione generale (*Low PA, 2015*). In Tabella 9 è elencata la batteria di domande raccomandate. In caso di risposta affermativa ad una o più di queste domande, è opportuno proseguire nelle indagini, come indicato nella flow chart in Figura 5.

Esistono inoltre dei questionari che possono essere somministrati ai pazienti per indagare la sintomatologia e l'impatto di questa sulla vita quotidiana, come *Orthostatic Grading Scale* (*Schrezenmaier C, 2005*) e *Orthostatic Hypotension Questionnaire* (*Kaufmann H, 2012*).

Tabella 9: questionario di screening (adattata da *Gibbons H, 2017*)

1. È mai svenuto di recente?
 2. Quando si alza in piedi sente mai girare la testa?
 3. Ha disturbi visivi quando è in piedi?
 4. Ha difficoltà a respirare quando è in piedi?
 5. In posizione eretta si sente mai debole alle gambe o le sembra che stiano per cedere?
 6. Sente mai dolore al collo quando sta in piedi?
 7. I sintomi precedenti tendono a scomparire quando sta disteso o seduto?
 8. Questi sintomi tendono a peggiorare la mattina o dopo i pasti?
 9. È mai caduto di recente?
 10. Ci sono altri sintomi che sperimenta quando sta in piedi e che tendono a migliorare appena si mette a sedere o disteso?
-
-

Figura 5: approccio diagnostico per IO/ION (Gibbons H, 2017)



→ Monitoraggio clinico: la ricerca di ipotensione ortostatica si basa sulla misurazione della pressione arteriosa dopo 5 minuti di clinostatismo e quindi in posizione eretta (o in ortostatismo passivo su Tilt). L'approccio raccomandato consiste quindi nella misurazione in tre momenti: dopo aver mantenuto la posizione supina per almeno 5 minuti (appena prima di invitare il paziente ad alzarsi in piedi), ad 1 minuto e a 3 minuti di ortostatismo attivo (Shibao C, 2013). Se questo metodo non fosse facilmente applicabile, si può rilevare la pressione in posizione seduta e in piedi. La rilevazione ambulatoriale non è sempre in grado di diagnosticare l'ipotensione ortostatica, in quanto variabili come i pasti, lo stato di idratazione, l'assunzione di farmaci, possono influire sugli adattamenti pressori. Misurare la frequenza cardiaca nel passaggio dalla posizione supina/seduta a quella eretta può aiutare la diagnosi differenziale tra IO e ION: un aumento della frequenza cardiaca minore di 15 bpm è suggestivo di ION. Al contrario, le forme non neurogene si caratterizzano per un aumento di FC > 15 bpm entro 3 minuti di ortostatismo.

Questi criteri sono applicabili solo in presenza di un concomitante calo di pressione arteriosa e, inoltre, devono essere esclusi possibili fattori confondenti capaci di influenzare l'attività cardiaca, come l'uso di farmaci o la presenza di disturbi del ritmo che possano limitare l'incremento della frequenza durante l'assunzione della posizione eretta. (*Low PA, 2008; White NJ, 1980*).

→ Monitoraggio a domicilio: i pazienti devono essere incoraggiati a misurare pressione arteriosa e frequenza cardiaca a domicilio, registrando i valori su un diario. Si raccomanda di misurare la pressione da supini (dopo almeno 15 minuti di riposo) e dopo 3 minuti di ortostatismo, preferibilmente al mattino prima di alzarsi dal letto, prima dell'assunzione di farmaci, o la sera prima di andare a dormire e qualora il paziente presenti sintomi riconosciuti come tipici (*Gibbons H, 2017*).

→ Rivalutazione della terapia farmacologica: identificare farmaci con effetto cronotropo negativo, che possano causare o esacerbare l'ipotensione ortostatica. Valutare la loro riduzione o sospensione (*Gibbons H, 2017*).

→ Esclusione di altre cause: è necessario valutare il paziente attraverso anamnesi, esame obiettivo, ECG a 12 derivazioni, indagini di laboratorio, al fine di escludere le cause non neurogene di IO (*Gibbons H, 2017*).

La Tabella 10 indica le indagini raccomandate per i pazienti con sospetta ipotensione ortostatica.

→ Valutazione di secondo livello: in caso di mancata diagnosi di IO alla valutazione clinica o domiciliare, nonostante una sintomatologia fortemente suggestiva, è indicato:

1. Condurre le misurazioni a domicilio, come descritto sopra.
2. Monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore, invitando il paziente a compilare un diario dettagliato, specificando i momenti della giornata in cui si trova in ortostatismo, o in posizione supina.
3. Screening disautonomia cardiovascolare.
4. Dosaggio delle catecolamine plasmatiche o il *sudomotor function testing* (*Gibbons H, 2017*).

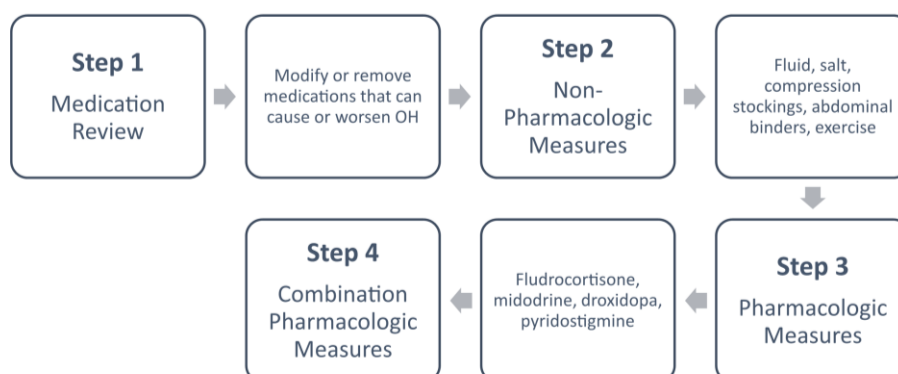
Tabella 10: indagini strumentali, bioumorali (adattata da *Gibbons H, 2017*)

TEST	Indicazioni – fattori aggravanti o diagnosi differenziali
ECG	Valutare l'attività elettrica cardiaca
Emocromo	Ricerca anemia o infezioni
Elettroliti (sodio, potassio, cloro, bicarbonato)	Ricerca disturbi idro-elettrolitici o acido-base
Urea, creatinina, glucosio	Nel sospetto di ipovolemia, disfunzione renale o diabete
TSH	Valutare la funzionalità tiroidea
B12	Ricerca la carenza di vitamina B12
Enzimi epatici	Valutare la funzionalità epatica
Albumina e elettroforesi delle proteine	Identificare malnutrizione, malattie croniche e gammopatie monoclonali
Autoanticorpi	Identificare sindromi autoimmuni o paraneoplastiche

Terapia

L'obiettivo del trattamento dell'ION è ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita del paziente. Un possibile approccio è esposto in Figura 6. Inizialmente è necessario rivalutare la terapia farmacologica assunta; in alcuni pazienti questo primo passaggio può essere già sufficiente a ridurre i sintomi. Quindi sono indicate misure comportamentali, utili a ridurre i sintomi, in particolare quando abbinate alla revisione farmacologica o all'introduzione di sostanze vasoattive (*Gibbons H, 2017*).

Figura 6: approccio terapeutico per IO/ION (*Gibbons H, 2017*)



→ Espansione del volume plasmatico: è raccomandato un incremento dell'introito di liquidi ad almeno 2 L/die, ma possono essere necessarie quantità superiori in caso di incremento delle perdite o elevata temperatura ambientale. Il consumo rapido di circa 500 ml di acqua consente di aumentare la pressione arteriosa di 30mmHg in 5 minuti (*Jordan J, 2000*). Questo effetto può durare circa un'ora ed è causato da un riflesso ipo-osmolare nel circolo portale (*Shannon JR, 2002; May M, 2011*).

→ Aumento del consumo di sale nella dieta: è raccomandato l'uso di 1 o 2 cucchiaini (2.6 – 4.6 g) di sale in più al giorno, in assenza di chiare controindicazioni e dopo attenta valutazione dei rischi e benefici (*Kerstens MN, 2011; Mtinangi BL, 1988; Baas SJ, 2003*).

→ Moderata attività fisica: Il decondizionamento fisico si manifesta molto rapidamente nei soggetti allettati o ospedalizzati e può esacerbare l'entità del calo pressorio nei pazienti con ION. Da preferire esercizi statici o in acqua, rispetto a quelli svolti in ortostatismo, a maggior rischio di caduta. I pazienti devono essere avvertiti che l'attività fisica intensa potrebbe temporaneamente peggiorare i loro sintomi per aumento della temperatura corporea e della vasodilatazione. È pertanto raccomandata una buona idratazione e molta attenzione nell'assunzione della stazione eretta dopo l'esercizio fisico (*Gibbons H, 2017; Zion AS, 2003; Smith GD, 1995*).

→ Evitare esposizione a situazioni predisponenti, in particolare ambienti caldo-umidi (terme, sauna, bagno turco) (*Figuroa JJ, 2010*). Semplici accorgimenti, come

usare una sedia da doccia, possono aiutare a prevenire le complicanze. Inoltre i soggetti con disautonomia possono avere un'alterata termoregolazione e questo può aumentare il rischio di ipertermia (*Pierangeli G, 2001*).

→ Elevare la testata del letto, in modo che sia più in alto rispetto ai piedi, consente la redistribuzione dei fluidi in clinostatismo e la riduzione dei valori pressori da supini. L'ipertensione clinostatica infatti, spesso presente nel paziente con disautonomia, è responsabile di iperperfusione renale, nicturia e deplezione di volume durante le ore notturne. Il modesto effetto della gravità, mantenendo il letto in discesa, consente la persistente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi mantiene più alta la pressione arteriosa al mattino, riducendo il tipico calo pressorio (*Wieling W, 1993; ten Harkel AD, 1992*).

→ Bendaggi compressivi: sono necessarie pressioni di 30-40mmHg per aumentare il ritorno venoso e garantire un significativo impatto sulla pressione sanguigna, tramite calze elasto-compressive fino alla coscia e fasce addominali (*Henry R, 1999, Denq JC, 1997*). Da segnalare la frequente scarsa compliance del paziente a tali misure comportamentali. È stato recentemente dimostrato come fasce addominali gonfiabili, in grado di fornire una pressione di 40mmHg, siano efficaci tanto quanto una terapia con midodrina (*Gibbons H, 2017; Okamoto LE, 2016*).

→ Accorgimenti dietetici: Nei soggetti con ipotensione post prandiale si raccomanda di fare pasti piccoli e frequenti (*Puisieux F, 1999; Puvri-Rajasingham S, 1996*). Ci sono inoltre evidenze che una dieta a basso contenuto di carboidrati possa avere effetti benefici sui sintomi di IO/ION (*Berry MK, 2003, Jansen RW, 1995*). Infine l'ipotensione post-prandiale può essere ridotta con l'uso della caffeina o dell'acarbosio (*Shibao C, 2007; Onrot J, 1995*).

→ Correzione di stati carenziali: L'anemia porta ad una diminuzione della viscosità del sangue e della sua capacità di trasportare ossigeno e potrebbe peggiorare i sintomi di IO/ION (*Ando Y, 1996*). Anche la carenza di vitamina B12 può essere associata ad instabilità posturale e può causare IO (*Beitzke M, 2002; Skrabal F, 2004*). Sia l'anemia che la carenza di vitamina B12 possono essere corrette e devono essere tenute sotto controllo per evitare recidive (*Gibbons H, 2017*).

Nel caso in cui i suddetti approcci terapeutici non siano efficaci, è prevista una terapia farmacologica mirata. Il trattamento va individualizzato in base alla gravità dei sintomi. Fino al 2014 i due farmaci più utilizzati erano midodrina [approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'IO] e fludrocortisone. Nel 2014 droxidropa ha ricevuto l'approvazione della FDA per il trattamento di ION. La maggiore limitazione all'applicazione clinica è rappresentata dalle ridotte evidenze e dalla mancanza di studi che ne confrontino gli effetti.

→ La midodrina è un profarmaco di una molecola alfa1 agonista che induce un aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa, sia sistolica sia diastolica, migliorando quindi la tolleranza all'ortostatismo. La dose tipica è fra 2.5 e 15 mg da una a tre volte al giorno durante le ore di veglia (*Low PA, 2008*). Può tuttavia indurre ipertensione clinostatica, se ne sconsiglia quindi l'assunzione serale (*Wright RA, 1998; Low PA, 1997*). Altri effetti collaterali sono rappresentati da pilo-erezione, prurito e crampi al cuoio capelluto, ritenzione urinaria. È necessario prestare attenzione ai pazienti con scompenso cardiaco o malattia renale cronica (*McClellan KJ, 1998*).

→ La droxidropa è un analogo sintetico della noradrenalina a somministrazione orale. È convertita in noradrenalina sia nel sistema nervoso centrale che nei tessuti periferici, incluse le terminazioni nervose simpatiche e consente quindi, grazie all'aumento della noradrenalina neuronale, un incremento della pressione arteriosa in ortostatismo. La droxidropa può essere somministrata in dosi da 100 a 600 mg tre volte al giorno durante le ore di veglia. La droxidropa è stata valutata in studi di fase 3 ed ha dimostrato un significativo miglioramento dei sintomi di ION ed una riduzione delle cadute e delle complicanze ad essa correlate (*Kaufmann H, 2014; Biaggioni I, 2015; Hauser RA, 2015*). Anche se in misura minore, può comunque determinare ipertensione clinostatica, quindi non dovrebbe essere assunta nelle ore serali. Altri effetti avversi includono cefalea, vertigine, nausea, astenia.

→ Il fludrocortisone è stato utilizzato off-label per molti anni nel trattamento di IO/ION, e nonostante i dati a supporto del suo uso siano scarsi, è stato inserito nelle linee guida sulla base dell'opinione di esperti (*Lahrmann H, 2011*). Agisce aumentando l'assorbimento di acqua e sodio a livello renale ed espandendo il volume plasmatico. I suoi effetti a lungo termine sono però correlati ad un aumento

delle resistenze periferiche. La dose raccomandata è 0.1-0.2 mg/die (*van Lieshout JJ, 2000; Watt SJ, 1981; Decaux G, 1979*). L'effetto inizia dopo 3-7 giorni di terapia. Gli effetti avversi principali includono ipertensione clinostatica, ipokaliemia ed edema. Particolare attenzione deve essere prestata nei pazienti con insufficienza cardiaca (*Lahrmann H, 2011*).

→ La piridostigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi usato off-label per il trattamento di IO/ION, potenzia infatti la neurotrasmissione nelle sinapsi colinergiche periferiche, incluse quelle dei gangli simpatici. Si ritiene che sia in grado di amplificare l'attività simpatica in risposta allo stress ortostatico. Di conseguenza risulta più utile in quei pazienti meno gravi con funzione simpatica residua, e ha il vantaggio di non aggravare l'ipertensione clinostatica. La dose raccomandata è di 30-60 mg da una a tre volte al giorno. È stato dimostrato un modesto miglioramento dei sintomi ortostatici (*Singer W, 2006; Provitera V, 2006; Senard JM, 2005*), a scapito di possibili effetti avversi correlati con l'eccessiva stimolazione colinergica, come crampi addominali, diarrea, scialorrea, sudorazione eccessiva, incontinenza urinaria. Tuttavia, data la frequente stipsi ed anidrosi nei pazienti disautonomici, questi effetti avversi potrebbero in realtà essere ben accolti (*Gibbons H, 2017*).

Un trattamento individualizzato dovrebbe tener conto della gravità, delle comorbilità e degli obiettivi preposti. Non ci sono ancora sufficienti informazioni riguardo alla durata dei trattamenti. Una volta iniziata la terapia è necessario monitorare i benefici, valutando l'impatto sulla capacità funzionale e sui valori di pressione arteriosa. Se i sintomi non migliorano nonostante il raggiungimento della massima dose, è raccomandato cambiare trattamento e ripetere le valutazioni. Si può inoltre aggiungere un altro principio attivo a bassa dose, anche se, esistono pochi dati a supporto di questo tipo di approccio (*Gibbons H, 2017*).

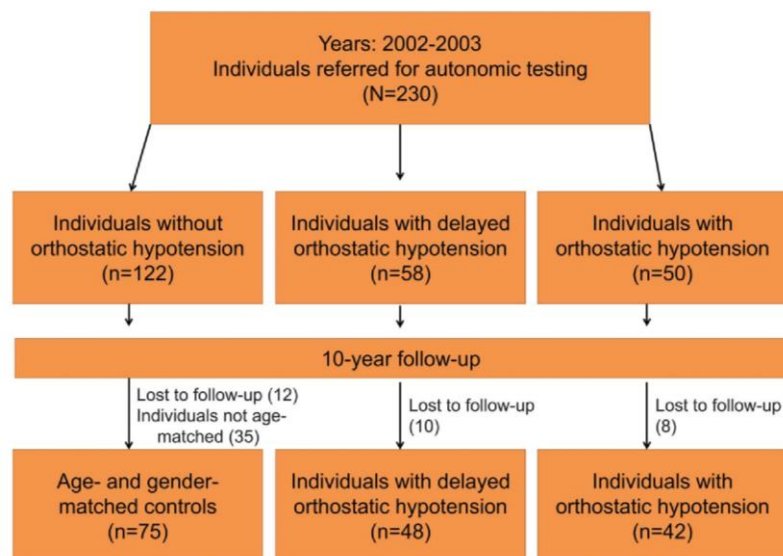
La valutazione del successo del trattamento deve tenere conto di molti aspetti, quali l'impatto sui sintomi e sui valori pressori. Come già illustrato, i pazienti dovrebbero essere educati al riconoscimento e al monitoraggio dei sintomi, sottoponendosi, in caso di modifiche terapeutiche, a misurazioni pressorie

domiciliari e redigendo un diario pressorio da rivalutare periodicamente dopo circa due settimane di terapia.

L'ipotensione ortostatica tardiva

Si parla di ipotensione ortostatica tardiva (IOT), quando il calo pressorio ortostatico si verifica in un intervallo di tempo che va dai 3 ai 30 minuti di ortostatismo (Gibbons H, 2015), pertanto, ai fini diagnostici è necessario prolungare il monitoraggio pressorio ortostatico. Il concetto di ipotensione ortostatica tardiva è stato introdotto nel 1992 da Streeten e Anderson (Streeten DH, 1992) e successivamente ampliato ed approfondito da Gibbons e Freeman (Gibbons H, 2006). Secondo questi ultimi l'IOT ha una frequenza paragonabile all'ipotensione ortostatica classica ed è associata a disfunzione sia simpatica che parasimpatica, ma di entità inferiore rispetto a quanto rilevato nella forma classica. L'ipotensione ortostatica tardiva è considerata una possibile causa di intolleranza ortostatica (Freeman R, 2011), pur non essendo ancora del tutto chiaro se si tratta di una forma precoce o meno grave e non progressiva di IO (Gibbons H, 2015). Gli aspetti prognostici dell'IOT sono stati indagati su 230 pazienti, seguiti in follow up per 10 anni (Figura 7) (Gibbons H, 2015).

Figura 7: popolazione studiata (Gibbons H, 2015)

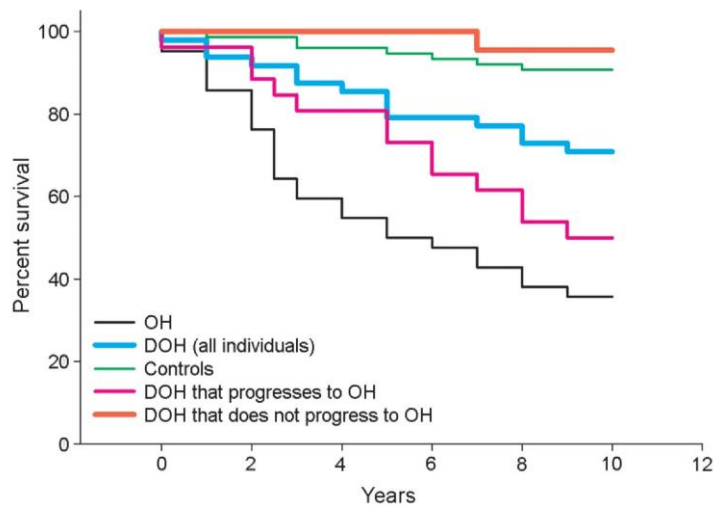


Durante il periodo di osservazione, su 48 soggetti con IOT, 26 hanno sviluppato IO (54%) e, fra questi, 15 hanno manifestato alfa-sinucleinopatie. La mortalità a 10 anni nei pazienti con IOT era maggiore (29% contro 9% del gruppo di controllo) ed associata a molteplici fattori, quali: progressione ad IO, anormalità ai test di screening per disautonomia cardiovascolare, diabete, sviluppo di alfa-sinucleinopatie. Alla luce di tali risultati l'IOT può essere considerata una forma precoce e più lieve di IO, che con il tempo tende ad evolvere in IO in più della metà dei pazienti, con simile prognosi.

Streeten e Anderson (*Streeten DH, 1992; 1998*) hanno suggerito una possibile correlazione tra IOT e sindrome da affaticamento cronico, mentre secondo Gibbons e Freeman (*2015*) il quadro clinico dei pazienti con IOT sembra più grave, con particolare riferimento allo sviluppo di alfa-sinucleinopatie nel 26% dei casi.

Vi è accordo in Letteratura sulle conseguenze negative a lungo termine dell'ipotensione ortostatica tardiva (*Xin W, 2014; Maser RE, 2003*). Gibbons e Freeman (*2015*) mostrano una mortalità a 10 anni per i pazienti con IO del 64%, mentre i pazienti con IOT che in seguito evolve in IO hanno una mortalità del 50%. L'IOT non evolutiva si associa invece ad una mortalità a 10 anni del 10%, paragonabile a quella della popolazione generale (Figura 8). La mortalità totale è associata allo sviluppo di patologie sottostanti, ma la progressione ad IO aumenta il rischio, in particolare nei soggetti con diabete mellito di tipo 2, che mostrano un aumento della mortalità di 4 volte in caso di associazione con IOT e di 5 volte in caso di IO classica. Un sottogruppo di pazienti con IOT non presentava progressione di malattia e aumento della mortalità. Circa il 70% dei soggetti appartenenti a questo gruppo avevano funzioni parasimpatiche conservate (Figura 9) e solo il 5% mostrava più di una alterazione ai test di screening disautonomia cardiovascolare. Questi risultati sono simili a quelli osservati nel gruppo di controllo. Inoltre, il 68% dei pazienti con IOT non progressiva, assumeva farmaci responsabili di IO, suggerendo quindi la possibilità di rivalutare la terapia farmacologica (*Gibbons H, Freeman R, 2015*).

Figura 8: (Gibbons H, 2015)



Il tasso di mortalità è riportato per soggetti con ipotensione ortostatica classica, ipotensione ortostatica tardiva (totale e con o senza progressione verso l'ipotensione ortostatica classica) e per i controlli

Figura 9: (Gibbons H, 2015)

	No tests abnormal	One test abnormal	Two tests abnormal	Three tests abnormal	Total
Delayed OH, no progression	16	5	1	0	22
Delayed OH, progression to OH	2	2	5	17	26
Likelihood of progression to OH, %	11	28	83	100	—

Tre test per studiare le funzioni parasimpatiche sono stati eseguiti in ogni paziente: Valsalva Ratio, variazione di FC in deep breathing e in ortostatismo: la probabilità di progressione da IOT a IO correla con il numero di test anomali.

In conclusione, l'ipotensione ortostatica tardiva, come quella classica non è da considerare condizione benigna. Un consistente numero di soggetti progredisce verso la forma classica e sviluppa alfa-sinucleinopatie. La mortalità a 10 anni è simile nelle due forme di ipotensione ortostatica, fatta eccezione appunto in quei pazienti che mostrano forme tardive, non progressive. In molti casi le funzioni parasimpatiche sono conservate e l'IOT è da attribuire all'effetto di farmaci vasoattivi (Gibbons H, Freeman R, 2015).

L'ipotensione ortostatica nell'anziano

La prevalenza di IO aumenta con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 24.3% nell'ottava decade e il 30.9% nella nona decade (*Rafanelli M, 2014*). Uno studio condotto in ultrasessantacinquenni valutati in Syncope Unit ha mostrato una prevalenza di sincope da ipotensione ortostatica nel 12.4% dei casi (*Mussi C, 2009*). La farmacoterapia è la causa più comune di IO nell'anziano. Alfa-bloccanti, nitrati e benzodiazepine, frequentemente in uso in questa popolazione, sono predittori di IO (*Rafanelli M, 2014*).

L'IO può inoltre essere correlata a patologie neurodegenerative con interessamento del SNA (PD e MSA), o secondaria a neuropatie periferiche (diabete, amiloidosi) o a disidratazione. Occasionalmente può rappresentare la manifestazione d'esordio di neoplasie o di anemia, condizioni quindi da tenere in particolare considerazione in questo gruppo di età (*Marrison V.K., 2012*).

Nella popolazione anziana riveste particolare interesse la forma iniziale di ipotensione ortostatica, che può avere significative implicazioni soprattutto in caso di assunzione di farmaci con effetto cronotropo negativo o vasoattivi (*Wieling W, 2007*), o in pazienti più fragili, istituzionalizzati, in cui è stata dimostrata una considerevole percentuale di cadute all'immediata assunzione della stazione eretta, alla base delle quali si deve quindi sospettare un calo pressorio fugace, tale da influire sulla stabilità posturale (*Robinovitch SN, 2013*). Dal 2 al 10% delle cadute negli anziani risulta secondario ad un'alterazione delle risposte emodinamiche, inoltre si ritiene che la perdita di coscienza sia la causa del 10% delle cadute (*Brett H. Shaw, 2014*). L'ipotensione ortostatica può essere correlata alle cadute attraverso meccanismi indiretti. In molti casi non si verifica una effettiva perdita di coscienza, quanto piuttosto un episodio presincopale che, in presenza di decondizionamento fisico, sia associa comunque ad incrementato rischio di caduta (*Wieling W, 2009*). Pazienti anziani affetti da PD o diabete mellito di tipo 2, che presentano ipotensione ortostatica, totalizzano un punteggio inferiore ai test d'equilibrio rispetto a quelli senza IO (*Hohler AD, 2012; Cordeiro RC, 2009*); l'IO aumenta il rischio di caduta nei pazienti con equilibrio ridotto, di circa tre volte (*Rubenstein LZ, 2002*).

I disturbi del controllo pressorio come ipotensione ortostatica, ed ipertensione arteriosa, si associano ad alterazioni acute e croniche della perfusione cerebrale, conseguente sviluppo di leucoaraiosi e riduzione delle performance cognitive negli anziani (*Kennelly SP, 2009; Mehrabian S, 2010*). In un vasto campione di popolazione generale, i pazienti con IO mostravano una peggiore performance cognitiva nei domini della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive (*Frewen J, 2014*). Frewen J ha mostrato un'associazione indipendente fra ipotensione ortostatica iniziale e decadimento cognitivo in pazienti con ipertensione clinostatica. Una possibile spiegazione è che i livelli elevati di pressione arteriosa sono di per sé correlati a decadimento cognitivo, che può andare incontro ad aggravamento in caso di associazione con IO (*Frewen J 2014*). Il declino cognitivo sembra triplicare il rischio di caduta, rappresentando quindi un meccanismo intermedio fra i disordini pressori e il rischio di caduta negli anziani (*Brett H. Shaw, 2014*).

Ipertensione clinostatica

L'ipertensione clinostatica nei pazienti con ipotensione ortostatica neurogena è arbitrariamente definita da valori di PA >150/90mmHg in posizione supina (*Gibbons H, 2017*). L'ipertensione clinostatica è espressione di un sottostante processo patologico che limita la capacità di autoregolare efficacemente i valori pressori. Si tratta di una condizione comune nei pazienti con ipotensione ortostatica neurogena, in cui il calo pressorio ortostatico, comporta attivazione cronica del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'ION si associa inoltre a perdita del riflesso barocettivo, necessario al controllo pressorio sia clino- che ortostatico, pertanto in presenza di disautonomia cardiovascolare con alterazione del riflesso barocettivo, si osserva sia ipotensione ortostatica sia ipertensione clinostatica. Molti dei farmaci vasoattivi, utilizzati per contrastare l'ION, possono causare o aggravare l'ipertensione clinostatica, rendendo quindi particolarmente complessa la gestione clinica, in quanto il trattamento di una condizione può negativamente influire sull'altra e viceversa (*Gibbons H, 2017*).

Nel paziente con ION, che abbia tratto beneficio dalle misure comportamentali e farmacologiche, il rilievo di PAS clinostatica intorno a 160 mmHg in genere non richiede trattamento, quanto piuttosto monitoraggio. I rischi a lungo termine associati ad ipertensione clinostatica devono essere confrontati con quelli a breve termine associati ad ipotensione ortostatica (*Gibbons H, 2017*).

L'ipertensione clinostatica nel contesto dell'ION, richiede intervento qualora la PAS superi il range di 160-180 mmHg. È comunque da notare che in caso di marcato calo pressorio ortostatico, fino anche a 80 mmHg, sono necessari valori pressori clinostatici significativamente maggiori, al fine di tollerare la stazione eretta (*Gibbons H, 2017*). In tal caso quindi è necessario mantenere un approccio più tollerante rispetto ai valori pressori raggiunti in clinostatismo.

Ai fini diagnostici, così come per l'ipotensione ortostatica, anche per l'ipertensione clinostatica, è necessario valutare la PA in modo seriato, sia a domicilio che in clinica. Le misurazioni pressorie supine, devono essere eseguite al mattino prima di alzarsi o la sera prima di dormire, con il paziente nella sua posizione abituale e con la testata del letto rialzata rispetto ai piedi. La pressione arteriosa deve essere monitorata almeno per 7 giorni, al fine di individuare l'andamento basale. Se necessario si può ricorrere al monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore (*Gibbons H, 2017*).

Una volta identificata la tendenza pressoria basale ed eventualmente intrapreso il trattamento per ION, è necessario monitorare strettamente il paziente per almeno 2 settimane, in modo da valutare accuratamente l'impatto della terapie sulla PA clinostatica (*Gibbons H, 2017*).

Dato l'impatto fortemente debilitante dell'ipotensione ortostatica, in molti pazienti la priorità di trattamento è riservata a questa condizione, piuttosto che all'ipertensione clinostatica (*Goldstein DS, 2003; Jordan J, 2002*). L'ipotensione ortostatica neurogena, oltre ad alterare la qualità della vita, aumenta il rischio di cadute, più frequente causa, quest'ultima, di ricovero in pazienti affetti da PD (*Gibbons H, 2017*).

Non c'è tuttavia ancora accordo in Letteratura su tempistica e modalità di trattamento dell'ipertensione clinostatica, né ci sono evidenze su cui stilare specifiche linee guida.

Tra le misure comportamentali, è previsto di evitare la posizione supina durante la giornata e di dormire con la testata del letto leggermente elevata. Farmaci antiipertensivi a breve durata di azione (Tabella 11), da assumere la sera prima di coricarsi, sono da preferire, in quanto agiscono prevalentemente nelle ore notturne (*Gibbons H, 2017*); si sconsiglia invece l'assunzione serale di fludrocortisone e midodrina.

I soggetti con grave ipertensione clinostatica spesso hanno contemporaneamente una grave ION; devono quindi essere educati sui possibili eventi avversi del trattamento dell'una e dell'altra condizione. In particolare si deve raccomandare cautela nei cambiamenti posturali notturni, in caso di assunzione serale di antiipertensivi, soprattutto quando l'ipertensione clinostatica venga trattata in modo troppo aggressivo. È inoltre importante evitare l'uso di diuretici e di antiipertensivi a lunga durata d'azione (*Gibbons H, 2017*).

In pazienti con patologie neurodegenerative associate a disautonomia, quali l'MSA, associata a rapido declino motorio e pessima prognosi, il trattamento deve essere mirato in prima linea al miglioramento della qualità di vita, trattando l'ION in modo aggressivo, anche se tale approccio può comportare peggioramento del profilo pressorio clinostatico. Nei pazienti con PD e PAF la decisione di dare la priorità al trattamento di ION, rispetto all'ipertensione clinostatica, dovrebbe essere individualizzata (*Gibbons H, 2017*).

Tabella 11: possibili trattamenti per l'ipertensione clinostatica (adattata da *Gibbons H, 2017*)

Farmaci	Dosaggio
Captopril	25 mg la sera
Clonidina	0.2 mg ad ogni pasto
Idralazina	10–25 mg la sera
Losartan	50 mg la sera
Cerotto di nitroglicerina	0.1 mg/h da mettere la sera e rimuovere la mattina

1.3.4. ATROFIA MULTISISTEMICA

L'atrofia multisistemica è una patologia neurodegenerativa progressiva, ad insorgenza nell'età adulta, caratterizzata dalla combinazione di disfunzione autonoma, segni extrapiramidali e atassia cerebellare. L'MSA di tipo parkinsoniano (MSA-P) è caratterizzata da prevalenti segni di parkinsonismo (bradicinesia, rigidità, tremore posturale), nell'MSA di tipo cerebellare (MSA-C) invece, prevalgono i segni cerebellari (atassia della marcia, disfunzione oculomotoria, disartria).

Le caratteristiche neuropatologiche consistono in perdita di neuroni a livello dei nuclei della base, del cervelletto, del ponte, dei nuclei olivari inferiori e delle colonne intermediolaterali del midollo spinale, tipicamente accompagnata da gliosi reattiva. Tipiche dell'MSA sono le inclusioni citoplasmatiche gliali (GCIs) contenenti la proteina fibrillare iperfosforilata α -sinucleina, la stessa proteina contenuta anche nei corpi di Lewy della malattia di Parkinson e della demenza a corpi di Lewy. Tuttavia, a differenza di PD e DLB, l'MSA è considerata un disturbo oligodendrogliale primario.

Il concetto di MSA come malattia è emerso lentamente e anche la terminologia stessa si è modificata nel tempo. Casi di MSA sono stati riportati inizialmente come atrofia olivo-ponto-cerebellare (OPCA), poi come sindrome di Shy-Drager e degenerazione striatonigrale e, solo successivamente come MSA, termine che enfatizza la combinazione di disfunzione autonoma, parkinsonismo e atassia cerebellare. Le forme ereditarie di OPCA sono oggi denominate atassie spino-cerebellari; tra le forme sporadiche solo il 30% circa evolve in MSA (*Gilman S, 2000*).

L'età media di insorgenza della MSA è di 53 anni, raramente si manifesta prima dei 30 anni o dopo i 70 e la malattia è ugualmente distribuita nei due sessi. La sopravvivenza media dall'insorgenza dei sintomi oscilla, in vari studi, tra i 5 e i 9 anni. L'incidenza annuale sale da 0,6 casi su 100.000 abitanti nella popolazione generale, a 3 su 100.000 nei soggetti con più di 50 anni (*Chrysostome V, 2004*).

Sebbene l'MSA si presenti generalmente in forma sporadica, sono state descritte alcune forme familiari, soprattutto in studi condotti in Giappone. Un'associazione tra polimorfismi di un singolo nucleotide all'interno del gene SNCA e il rischio di MSA è

stata rilevata in un gran numero di casi di MSA, cosa che non sorprende in quanto il gene SNCA influenza i livelli di α -sinucleina sia nel sangue che nel tessuto nervoso (Scholz SW, 2009).

Fisiopatologia

Gli aggregati di α -sinucleina sembrano giocare un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'MSA, ma il meccanismo sottostante non è ancora del tutto compreso. Poiché la presenza di α -sinucleina non si riscontra negli oligodendrociti di cervelli sani, un'ipotesi è che queste cellule diventino incapaci di degradare la proteina portando al successivo accumulo patologico nei GCIs. Un altro possibile meccanismo è emerso da studi su animali transgenici che hanno mostrato un'aumentata espressione della proteina: in questo caso, la produzione anomala di α -sinucleina potrebbe superare la capacità degli oligodendrociti di degradarla (Kahle PJ, 2002).

È stato dimostrato che l'mRNA dell' α -sinucleina non è espresso negli oligodendrociti dei pazienti sani né degli affetti da MSA, suggerendo che l' α -sinucleina che si accumula in queste cellule sia ectopica (Luk KC, 2009). L'accumulo di questa proteina è stato associato ad alterazioni neuropatologiche come la perdita di cellule neuronali, atrofia, microgliosi reattiva, attivazione microgliale, depositi di ferro e degenerazione mielinica. In particolare, l'attivazione microgliale suggerisce che nella patogenesi dell'MSA siano anche coinvolti meccanismi neuroinfiammatori. Proprio basandosi su questi reperti, l'MSA è stata considerata una oligodendrogliopatia primaria con accumuli di GCIs che causano la degenerazione oligodendrogliale-mielinica. Le precoci alterazioni mieliniche nell'MSA sembrerebbero correlate alla presenza di proteina basica mielinica alterata e di fosfoproteina-25-alfa (p25 α). Quest'ultima, anche chiamata 'proteina che promuove la polimerizzazione tubulinica', stimola l'aggregazione dell' α -sinucleina, suggerendo un suo possibile coinvolgimento nella patogenesi della malattia (Lindersson E, 2005).

Caratteristiche cliniche

Gli attuali criteri diagnostici (Second Consensus Conference) richiedono, per una diagnosi definitiva di MSA, l'analisi istopatologica del tessuto cerebrale all'esame autoptico (*Gilman S, 2008*). Sono stati tuttavia stabiliti due livelli diagnostici aggiuntivi: MSA probabile e MSA possibile (Tabella 12-14).

Casi di Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), Degenerazione Cortico-Basale (CDB) e patologie cerebrovascolari, specialmente se associate a malattia di Parkinson, possono essere difficili da differenziare da una MSA possibile. Quando i sintomi cerebellari sono predominanti invece, entrano in diagnosi differenziale con l'MSA le atassie spino-cerebellari, l'atassia di Friedreich ad insorgenza tardiva e le patologie demielinizzanti, in particolare la sclerosi multipla primariamente progressiva.

Tabella12: Criteri per la diagnosi di MSA probabile

Patologia sporadica, progressiva, ad insorgenza nell'età adulta (>30aa), caratterizzata da:

- Sintomi autonomici che comprendono incontinenza urinaria e disfunzione erettile nel maschio o ipotensione ortostatica con riduzione dei valori di pressione arteriosa entro 3min dall'assunzione della stazione eretta di almeno 30mmHg per la PAS e di 15mmHg per la PAD e
 - Parkinsonismo scarsamente responsivo alla L-DOPA (bradicinesia con rigidità, tremore, o instabilità posturale) o
 - Sindrome cerebellare (atassia della marcia con disartria cerebellare, atassia degli arti, disfunzione cerebellare oculomotoria).
-
-

Tabella 13: Criteri per la diagnosi di MSA possibile

Patologia sporadica, progressiva, a insorgenza nell'età adulta (>30aa), caratterizzata da:

- Parkinsonismo (bradicinesia con rigidità, tremore, o instabilità posturale) o
 - Sindrome cerebellare (atassia della marcia con disartria cerebellare, atassia degli arti, o disfunzione cerebellare oculomotoria) e
 - Almeno un sintomo suggestivo di disfunzione autonoma (urgenza minzionale, frequente o incompleto svuotamento vescicale, disfunzione erettile nei maschi o ipotensione ortostatica che non raggiunge i valori richiesti nella diagnosi di MSA probabile) e
 - Almeno uno dei sintomi addizionali (vedi Tabella 8).
-
-

Tabella 14: Caratteristiche aggiuntive di MSA possibile

MSA-P o MSA-C possibili

- Segno di Babinski con iperreflessia
- Stridore inspiratorio

MSA-P possibile

- Parkinsonismo rapidamente progressivo
- Scarsa risposta alla levodopa
- Instabilità posturale entro 3 anni dall'insorgenza dei sintomi motori
- Atassia della marcia, disartria cerebellare, atassia degli arti o disfunzione cerebellare oculomotoria
- Disfagia entro 5 anni dall'insorgenza dei sintomi motori
- All'RMN atrofia di putamen, peduncolo cerebellare medio, ponte o cervelletto
- Alla FDG-PET ipometabolismo a livello di putamen, TE o cervelletto

MSA-C possibile

- Parkinsonismo (bradicinesia e rigidità)
 - All'RMN atrofia di putamen, peduncolo cerebellare medio o ponte
 - Alla FDG-PET ipometabolismo a livello del putamen
 - Denervazione dopaminergica nigrostriatale presinaptica alla PET o SPECT
-
-

Trattamento

È molto importante giungere ad una diagnosi definitiva tuttavia, specialmente nelle fasi iniziali di malattia, questo non è sempre possibile e la diagnosi deve essere rivalutata nel tempo.

Se i sintomi parkinsoniani sono predominanti è necessario intraprendere una terapia con levodopa (L-DOPA); in caso di comparsa di effetti collaterali quali distonie/discinesie o ipotensione ortostatica è possibile sostituire la L-DOPA con i dopamino-agonisti. Circa il 20% di pazienti trae beneficio dall'utilizzo di amantadina. Per quanto riguarda i sintomi cerebellari non esiste un trattamento efficace. Spasticità e mioclono raramente richiedono un trattamento con baclofen, o con clonazepam o valproato rispettivamente. I disturbi del sonno REM possono essere migliorati con l'uso di clonazepam.

La disfunzione erettile è raramente responsiva al sildenafil e l'utilizzo di questo farmaco può inoltre aggravare l'ipotensione ortostatica. Per i disturbi urinari è possibile utilizzare l'anticolinergico ossibutinina tuttavia, un residuo post-minzionale superiore a 100 ml rappresenta un'indicazione alla cateterizzazione intermittente (*Fowler CJ, 2003*).

Molti pazienti inoltre possono trarre benefici da fisioterapia, logopedia e terapia occupazionale.

Attualmente due trial clinici sono in corso per valutare l'efficacia di una terapia neuroprotettiva per la MSA con rasagilina (inibitore irreversibile selettivo delle MAO-B) e rifampicina (*Stefanova N, 2008; Ubhi K, 2008*).

1.3.5. MALATTIA DI PARKINSON

La malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo del movimento caratterizzato da tremore simmetrico a riposo, rigidità, bradicinesia ed instabilità posturale. Si riscontra in entrambi i sessi, con una lieve prevalenza in quello maschile. L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni, ma circa il 5 % dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 ed i 40 anni. Prima dei 20 anni è estremamente rara. Sopra i 60 anni colpisce l'1-2% della popolazione, mentre la percentuale sale al 3-5% negli ultra-85enni.

Dal punto di vista anatomopatologico, la malattia è caratterizzata dalla presenza di inclusioni citoplasmatiche eosinofile (corpi di Lewy) concentrate all'interno dei neuroni dopaminergici della substantia nigra.

Tipicamente i pazienti rispondono bene alla terapia sostitutiva della dopamina (*dopamine replacement therapy*, DRT) tuttavia, nonostante il trattamento, la malattia progredisce lentamente; tipicamente dopo alcuni anni si manifestano le fluttuazione motorie (dovute ad una sempre più breve durata dell'effetto della terapia) e le discinesie/distonie.

Oltre ai sintomi motori la malattia può compromettere altre funzioni dell'organismo: possono verificarsi disturbi cognitivi, disturbi dell'umore, disturbi del sonno e sintomi disautonomici.

I sintomi disautonomici possono presentarsi con vari livelli di gravità nei pazienti parkinsoniani, tuttavia, una severa disautonomia in pazienti con moderati sintomi motori suggerisce la diagnosi di MSA. Inoltre, poiché sintomi disautonomici possono essere presenti in molti individui anziani in assenza di disturbi del movimento, può risultare difficile stabilire il preciso rapporto tra disautonomia e PD.

Sebbene la DRT sia efficace per il trattamento della disabilità motoria, i sintomi disautonomici possono essere esacerbati dai trattamenti standard; occasionalmente alcuni sintomi possono rispondere positivamente e altri possono essere aggravati dallo stesso farmaco: per esempio, i farmaci anticolinergici spesso riducono la scialorrea, ma peggiorano la stipsi.

I parkinsonismi atipici sono un gruppo di patologie neurodegenerative caratterizzate dalla combinazione di sintomi parkinsoniani e altri segni neurologici; rispetto al PD il decorso clinico è solitamente più rapido e la prognosi funzionale più invalidante. Le tre forme principali sono l'atrofia multisistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (DCB).

Esistono diversi criteri utilizzati per la diagnosi di PD e di sindromi parkinsoniane (Suchowersky O, 2006); l'analisi istopatologica post-mortem del tessuto cerebrale è generalmente richiesta per una diagnosi definitiva; la diagnosi clinica basata su anamnesi, esame obiettivo e alcuni test di imaging quindi, non sempre risulta corretta. Frequentemente la diagnosi differenziale tra PD e sindromi parkinsoniane si basa sulla risposta alla DRT; tuttavia, poiché esistono varie combinazioni per l'utilizzo dei farmaci dopaminergici, può sussistere anche in questo caso un'ulteriore inaccuratezza nella diagnosi. Valutare il grado di denervazione simpatica postgangliare cardiaca utilizzando la SPECT con MIBG (¹²³I-metaiodobenzilguanidina) può risultare un utile test diagnostico per il PD e l'MSA ma risultati falsi positivi e falsi negativi sono frequenti (Nagayama H, 2005).

Poiché la valutazione della risposta clinica alla DRT è un elemento chiave sia per la diagnosi che per la terapia del PD, è essenziale per il medico un'adeguata competenza nella prescrizione della terapia dopaminergica. Nei pazienti privi di sintomi disautonomici la titolazione con basse dosi di L-DOPA/carbidopa, pramipexolo o ropirinolo è generalmente ben tollerata e limitata soltanto da nausea transitoria che può essere controllata tramite carbidopa addizionale, domperidone o 5-HT₃ antagonisti come l'ondansetron; tuttavia nei pazienti con disautonomia si può manifestare una severa ipotensione ortostatica: questo effetto è stato attribuito alla riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e può essere indotto sia dagli agonisti dopaminergici sia dalle formulazioni di L-DOPA. Interventi non farmacologici, come l'utilizzo di calze elasto-compressive, possono rivelarsi utili per molti di questi pazienti; in alcuni casi può essere necessario un trattamento profilattico con midodrina. Anche se la pressione arteriosa può rispondere positivamente all'assunzione di mineralcorticoidi ed all'incremento dell'introito di sale, si osserva in realtà una ridotta risposta pressoria gastrica, rispetto alla sola assunzione di acqua

(*Raj SR, 2006*). Una simile riduzione della risposta pressoria all'acqua è stata osservata con il glucosio (*Lu CC, 2008*).

Poiché molti pazienti parkinsoniani con disautonomia presentano anche ipertensione clinostatica, l'effetto ipotensivo della DRT può diminuire il ricorso ad una terapia antiipertensiva.

Gli inibitori delle monoaminoossidasi di tipo B (MAO-B), impiegati per prolungare la durata d'azione della dopamina possono indurre severa ipertensione; questo rischio aumenta con la concomitante assunzione di cibi contenenti tiramina e di alcuni farmaci quali oppioidi e antidepressivi.

I farmaci anticolinergici possono essere utili per ridurre il tremore, ma causano anche xerostomia e stipsi oltre ad altri effetti antimuscarinici.

Antidepressivi quali gli inibitori non specifici delle MAO e i triciclici possono inoltre causare numerosi effetti anticolinergici inclusa un'interferenza con la conduzione cardiaca.

Un altro aspetto della disautonomia associata al PD riguarda la termoregolazione. Molti pazienti, in combinazione con le fluttuazioni motorie, presentano iper- o ipoidrosi che rispondono ad aggiustamenti della DRT (*Sage JJ, 1995*) ed alla deep brain stimulation (DBS) (*Trachani E, 2010*). Anche se molto raramente, la sindrome maligna da neurolettici o sindrome parkinsonismo-iperpiressia, caratterizzata da febbre, rigidità muscolare e disturbi cognitivi, può rappresentare una complicanza severa della malattia: questa condizione può essere precipitata dall'uso di agonisti del recettore dopaminergico o da una brusca sospensione della DRT.

Al fine di quantificare la gravità della disfunzione autonoma nei pazienti con PD possono essere utili alcuni test. La misurazione della PA in clino- e ortostatismo rimane il gold standard per la ricerca di ipotensione ortostatica: una riduzione della PAS di almeno 20 mmHg e/o della PAD di almeno 10 mmHg è considerata diagnostica. La durata ottimale dell'ortostatismo per la misurazione della pressione arteriosa, non è del tutto chiara, anche se comunemente si protrae per 3 minuti (*Lahrmann H, 2006*). Altri test comunemente utilizzati per valutare la funzione autonoma includono la risposta simpatica cutanea e test di valutazione della funzione sudomotoria, la variabilità della frequenza cardiaca durante manovra di

Valsalva per la valutazione dell'integrità della componente cardiovascolare. Non è ancora comunque del tutto chiaro se la disfunzione di questi sistemi sia correlata alla diagnosi o alla severità della malattia (Allcock LM, 2006).

Per quanto riguarda gli altri sintomi disautonomici, diagnosi e terapia sono le stesse dei pazienti non affetti da PD. I trattamenti non farmacologici possono essere efficaci in molti casi; quando sono necessarie terapie sistemiche invece, è molto importante monitorare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.

La stipsi può essere trattata aumentando l'introito di liquidi e fibre con la dieta e attraverso un moderato esercizio fisico. Per la sialorrea, dovuta soprattutto alla ridotta deglutizione della saliva piuttosto che ad una sua anomala produzione, possono essere utili agenti anticolinergici; un'altra opzione dimostratasi efficace è l'iniezione di tossina botulinica nelle ghiandole salivari.

Il trattamento della vescica neurogena iperattiva comprende misure comportamentali e farmacologiche: minzioni programmate e l'utilizzo di farmaci anticolinergici possono essere utili. In alcuni pazienti sono stati utilizzate anche iniezioni di tossina botulinica a livello del muscolo detrusore e stimolazioni elettriche; anche la DBS si è dimostrata efficace. Alcuni pazienti tuttavia, possono non rispondere adeguatamente a queste modalità di trattamento e nei casi severi di dissinergia vescico-sfinterica la cateterizzazione intermittente può essere l'unica alternativa.

1.3.6. PURE AUTONOMIC FAILURE

La pure autonomic failure, denominata anche *ipotensione ortostatica idiopatica*, è stata descritta per la prima volta nel 1925 da Bradbury e Eggleston. Il nome PAF fu introdotto da Oppenheimer per indicare una sindrome disautonomica primitiva.

La PAF è una malattia neurodegenerativa lentamente progressiva, sporadica, ad insorgenza nell'età adulta, caratterizzata dal punto di vista anatomopatologico da un accumulo anomalo della proteina α -sinucleina nei neuroni autonomici periferici. Clinicamente si manifesta con ipotensione ortostatica sintomatica, disturbi urinari e disfunzione sessuale di grado variabile, in assenza di altri deficit neurologici somatici (*Kaufmann H, 2010; Schatz IJ, 1996*).

La malattia ha una prevalenza leggermente superiore negli uomini rispetto alle donne. L'esordio è lento e insidioso: instabilità posturale, vertigini e sensazione di debolezza in ortostatismo soprattutto durante il giorno, dopo i pasti o dopo un esercizio fisico, sono i sintomi che più frequentemente portano il paziente a rivolgersi al medico; spesso è presente anche cefalea ortostatica. Tali sintomi si alleviano in clinostatismo.

Gli uomini con PAF riferiscono disturbi urinari quali esitazione minzionale, urgenza e talora incontinenza, e alterazioni della sfera sessuale come disturbi dell'erezione e dell'eiaculazione e/o eiaculazione retrograda. Le donne possono presentare ritenzione urinaria o incontinenza come sintomi iniziali.

Segni di attivazione autonoma come nausea e pallore (che precedono la perdita di coscienza in caso di sincope di origine vasovagale) sono invece assenti nei pazienti con PAF.

La diagnosi definitiva di ipotensione ortostatica neurogena si basa sul rilievo di una riduzione della PAS di almeno 20 mmHg e della PAD di almeno 10 mmHg rispetto al clinostatismo, dopo 3 minuti di ortostatismo (*Télez MJ, 2009*). I pazienti possono inoltre presentare una ridotta aritmia respiratoria e assenza di overshoot pressorio in fase IV della manovra di Valsalva ad indicare una disfunzione dell'efferenza simpatica e parasimpatica. La PAF interessa infatti i neuroni efferenti simpatici post-gangliari; le afferenze e i neuroni somatici sono risparmiati.

Diagnosi differenziale

La PAF deve essere distinta da altre cause di ipotensione ortostatica neurogena come le sindromi disautonomiche con interessamento del SNP (diabete e amiloidosi) e quelle con interessamento del SNC (MSA e PD). I pazienti con PAF non presentano disfunzioni sensitive, cerebellari, piramidali o extrapiramidali ed in genere queste caratteristiche cliniche permettono la diagnosi differenziale.

Nelle fasi iniziali di malattia la diagnosi è provvisoria: è infatti frequente che dopo alcuni anni, i pazienti con PAF sviluppino altri segni neurologici e/o deficit cognitivi che permettono di associare a posteriori l'ipotensione ortostatica ad MSA o meno frequentemente a PD o DLB.

La diagnosi di PAF richiede quindi una storia di disfunzione autonoma isolata per almeno 5 anni (*Kaufmann H, 2010*). Nel PD i sintomi motori generalmente precedono di alcuni anni quelli da disfunzione autonoma, anche se non avviene nella totalità dei casi (*Kaufmann H, 2004*); al contrario, nei pazienti con MSA, frequentemente la disautonomia precede i sintomi parkinsoniani o l'atassia cerebellare; la raucedine (dovuta a distonia dei muscoli abducenti delle corde vocali) è altamente suggestiva di MSA; apnee durante il sonno o disordini del sonno REM suggeriscono MSA o PD.

La PAF ha un andamento meno progressivo e disabilitante rispetto alle altre sinucleinopatie: la sua evoluzione dura circa 20 anni.

Studi catecolaminergici

I pazienti con PAF hanno generalmente bassi livelli plasmatici di NA in clinostatismo, a differenza dei pazienti con MSA e PD in cui tali valori sono normali (*Polinsky RJ, 1981*). In seguito all'assunzione della stazione eretta in nessuna delle tre citate sindromi disautonomiche si manifesta l'atteso aumento dei livelli di NA, indicando l'incapacità di stimolare normalmente il rilascio di catecolamine attraverso l'attivazione del riflesso barocettivo.

Quando i pazienti con PAF sono sottoposti a infusioni di NA si ha un incremento esagerato dei livelli pressori, dovuto ad un'eccessiva sensibilità dei recettori α -

adrenergici post-sinaptici alle catecolamine esogene; i pazienti con MSA e PD invece, presentano solo un modesto incremento dei valori pressori in risposta all'infusione di NA (*Polinsky RJ, 1981*), (Tabella 15).

Tabella 15: Livelli plasmatici di NA e ADH e risposta alle catecolamine esogene in PAF e MSA

NA e ADH	PAF	MSA
Livelli plasmatici di NA in clinostatismo	Molto bassi	Normali
Livelli plasmatici di NA in ortostatismo	Incremento minimo o assente	Incremento minimo
Infusione di NA	Incremento marcato della PA	Incremento modesto della PA
Livelli plasmatici di ADH in clinostatismo	Normali	Normali
Livelli plasmatici di ADH durante ipotensione	Normale incremento	Incremento assente

Studi neuroendocrini

La PAF coinvolge selettivamente i neuroni autonomici efferenti, in particolare i neuroni post-gangliari. Il rilascio di vasopressina (ADH) mediato dai barocettori è normale nella PAF e, presumibilmente nella PD, ma è alterato nella MSA (*Kaufmann H, 1992*). La clonidina, un agonista α -adrenergico attivo a livello centrale che stimola la secrezione dell'ormone della crescita (GH), permette di studiare la funzionalità

dell'asse ipotalamo-ipofisario. La clonidina incrementa i livelli sierici di GH nei pazienti con PAF e in quelli con PD ma non in quelli con MSA (*Kimber JR, 1997*).

Le risposte neuroendocrine all'ipotensione e l'azione centrale degli agonisti adrenergici sono quindi ridotte nei pazienti con MSA e conservate nei pazienti con PD e PAF.

Imaging

La RM encefalica e la PET possono aiutare nella diagnosi differenziale tra PAF, MSA e PD. Nei pazienti con MSA la RM mostra un segnale ipointenso nelle sequenze T2 pesate a livello del putamen (in particolare del pallido) e atrofia del tronco encefalico e del cervelletto; al contrario, la RM encefalica è normale nei pazienti con PAF.

Nella MSA la PET mostra una riduzione generalizzata del consumo di glucosio, indice di ipometabolismo cerebrale, soprattutto a livello del cervelletto, del tronco encefalico, dello striato e della corteccia frontale motoria: nessuna di queste caratteristiche è presente nei pazienti con PAF.

Neuropatologia

Nei neuroni dei gangli autonomici dei pazienti con PAF sono state identificate delle inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche molto simili ai corpi di Lewy del PD. Sebbene la PAF non sia caratterizzata da disturbi del movimento si possono riscontrare frequentemente corpi di Lewy nel SNC, a livello della substantia nigra, del locus ceruleus e del midollo spinale toraco-lombare e sacrale (*Hague K, 1997; Kaufmann H, 2001*).

Trattamento

I pazienti devono essere rassicurati circa la natura relativamente benigna della PAF. Midodrina e fludrocortisone sono i farmaci di riferimento per l'ipotensione ortostatica e possono migliorare la qualità della vita dei pazienti. I disturbi urinari possono richiedere la cateterizzazione intermittente.

1.3.7. DEMENZA A CORPI DI LEWY

La demenza a corpi di Lewy rappresenta la seconda più comune causa di demenza neurodegenerativa nella popolazione anziana dopo la malattia di Alzheimer (AD). È caratterizzata dalla coesistenza di parkinsonismo e declino progressivo delle funzioni cognitive accompagnati da ricorrenti allucinazioni visive e fluttuazioni nello stato di attenzione e di vigilanza (*McKeith IG, 1996*).

I pazienti affetti mostrano all'autopsia numerosi corpi di Lewy distribuiti più diffusamente rispetto al PD: sono localizzati nel tronco encefalico, nei nuclei sottocorticali, nella corteccia limbica e nella neocortex (*Walter BL, 2008*).

Il progressivo deterioramento cognitivo, soprattutto a carico delle funzioni visuospatiali e delle funzioni esecutive, è generalmente accompagnato da sintomi motori di tipo parkinsoniano (forme simmetriche con prevalente rigidità, e tremore a riposo ridotto); si associano frequentemente anomalie nella marcia ed instabilità posturale, con frequenti cadute. Nella DLB tuttavia, la risposta dei sintomi motori alla terapia con L-DOPA è meno pronunciata rispetto al PD (*Molloy S, 2005*).

I sintomi psicotico-allucinatori sono già evidenti nelle fasi precoci. Le allucinazioni sono prevalentemente visive, dettagliate, spesso ad esordio notturno, ricorrenti, con una prevalenza prossima all'80% durante il corso della malattia (*Aarsland D, 2001*).

Disturbi del SNA possono essere presenti tipicamente dopo la comparsa dei disturbi cognitivi o, più raramente, come sintomo d'esordio di malattia associati al parkinsonismo (*Pakiam AS, 1999*). Le manifestazioni più frequenti sono l'ipotensione ortostatica e l'ipersensibilità del seno carotideo, che sembrano essere più frequenti nei pazienti con DLB rispetto a quelli con AD (*Ballard C, 1998*), ed anche l'incontinenza urinaria sembra essere più frequente negli stadi precoci di DLB che non nella AD (*Del-Ser T, 1996*).

I criteri di McKeith limitano la diagnosi di DLB a quei pazienti con parkinsonismo che sviluppano demenza entro 12 mesi dall'insorgenza dei sintomi motori; se i sintomi della PD precedono il declino cognitivo di 12 mesi o più, la malattia è definita PDD.

I criteri diagnostici sono stati revisionati nel 2005 dal DLB Consortium che, rispetto alla precedente edizione del 1996, ha introdotto tra le caratteristiche "suggestive" e

“di supporto” per la diagnosi, la positività di alcuni esami strumentali (McKeith IG, 2005) (Tabella 16).

Tabella 16: Criteri diagnostici della DLB

Caratteristica centrale (essenziale per la diagnosi di DLB possibile o probabile):

- Decadimento cognitivo progressivo

Caratteristiche core (due delle seguenti caratteristiche sono sufficienti, insieme alla caratteristica centrale, per la diagnosi di DLB probabile, una per la diagnosi di DLB possibile):

- Fluttuazioni cognitive con marcate variazioni di attenzione e vigilanza
- Allucinazioni visive ricorrenti
- Parkinsonismo

Caratteristiche suggestive:

- Disturbi del sonno REM
 - Spiccata sensibilità ai neurolettici
 - Diminuito uptake del trasportatore della dopamina a livello dei nuclei della base dimostrato tramite SPECT o PET
 - Caratteristiche di supporto:
 - Cadute e sincopi ricorrenti
 - Transitorie perdite di coscienza non altrimenti giustificabili
 - Disfunzione autonoma di grado severo
 - Allucinazioni non visive
 - Depressione
 - Uptake di traccianti di perfusione (SPECT/PET) diffusamente diminuito a livello occipitale
 - Anomalie alla scintigrafia miocardica con MIBG
-
-

Trattamento

La terapia della DLB è particolarmente complessa in quanto i pazienti sono particolarmente vulnerabili agli effetti antidopaminergici ed anticolinergici dei

neurolettici convenzionali, rendendo problematico il trattamento dei sintomi psicotici. Infatti, quando trattati con i neurolettici convenzionali, sviluppano facilmente o peggiorano i sintomi extrapiramidali e possono incorrere in complicanze potenzialmente fatali. Solo i neurolettici atipici più recenti, quetiapina e clozapina in particolare, sembrano candidati al trattamento delle psicosi nel corso della DLB (*Aarsland D, 2005*).

Per quanto riguarda il trattamento della demenza, attualmente non esistono agenti neuro protettivi.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), originariamente utilizzati per la AD, migliorano i sintomi cognitivi, neuropsichiatrici e funzionali della DLB e della PDD (*Marsh L, 2010*). Tuttavia esiste solo uno studio multicentrico in doppio cieco che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'inibitore acetilcolinesterasico rivastigmina nel trattamento della DLB (*McKeith IG, 2000*), gli altri studi si sono concentrati maggiormente sul suo utilizzo nella PDD (*Emre M, 2004*).

Gli AChE-inibitori donepezil, rivastigmina, galantamina, sono generalmente ben tollerati alle dosi standard mostrando scarsi effetti collaterali (nausea, vomito, diarrea, perdita di peso).

Per i sintomi motori la L-DOPA è il farmaco di scelta: gli agonisti dopaminergici andrebbero evitati per il loro maggior rischio di indurre effetti collaterali di tipo psicotico.

L'ipotensione ortostatica può rappresentare un sintomo invalidante nei pazienti con DLB e, quando presente, esacerba la disabilità derivante dai disturbi motori progressivi. Alcune semplici misure comportamentali (utilizzo di calze elastiche, dieta ricca in sale, pasti piccoli e frequenti, dormire con la testata del letto sollevata) possono migliorare la sintomatologia e dovrebbero essere tentate prima di procedere con una terapia farmacologica; in caso di persistenza dell'ipotensione ortostatica si può ricorrere all'utilizzo di fludrocortisone e/o midodrina (Tabella 17).

Tabella 17: Trattamento della disautonomia associata a DLB

Ipotensione ortostatica

- Sollevare la testata del letto di circa 30°
- Utilizzo di calze elastocompressive
- Aumentare l'introito di liquidi e sale
- Droxidopa 300 mg b.i.d.
- Midodrina 2,5-10 mg t.i.d.
- Fludrocortisone 0,1-0,3 mg/die
- Efedrina 15-45 mg t.i.d.

Ipotensione post-prandiale

- Octreotide 25-30 mg s.c. 30 minuti prima del pasto

Poliuria notturna

- Desmopressina spray 10-40 mcg

Disfunzione vescicale

- Ossibutinina 2,5-5 mg b.i.d.-t.i.d
- Auto-cateterizzazione intermittente se RPM>100ml

Disfunzione erettile

- Sildenafil 50-100 mg

Stipsi

- Macrogol
-
-

1.3.8. NEUROPATIA AUTONOMICA DIABETICA

Nei pazienti con diabete qualsiasi organo innervato dal SNA può essere compromesso. Il grado di coinvolgimento è altamente variabile da paziente a paziente, ma è generalmente correlato alla durata della malattia, come per le altre complicanze. Il coinvolgimento nervoso è ulteriormente complicato dal fisiologico declino della funzionalità neuronale con l'età e, secondo alcuni studi epidemiologici, correla anche con il grado di iperglicemia (*Dyck PJ, 2006*).

È particolarmente importante riconoscere la neuropatia autonoma cardiaca (CAN) nei pazienti diabetici in quanto in numerosi studi è associata ad un'elevata mortalità; prove disautonomiche nella popolazione diabetica possono essere d'aiuto per la prognosi e possono guidare il medico verso un più aggressivo controllo dei fattori di rischio cardiovascolari in questi pazienti (*Tesfaye S, 2005*).

Attualmente, l'unica misura preventiva per la disfunzione autonoma diabetica è il mantenimento di adeguati livelli di glicemia.

Le manifestazioni cliniche della CAN includono intolleranza allo sforzo e ischemia miocardica silente; tali pazienti inoltre tendono ad avere elevati livelli notturni di pressione arteriosa che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare. L'ipotensione ortostatica, risultato della disfunzione autonoma vascolare, si può manifestare con vertigini, nausea, debolezza, pre-sincope o sincope: questi segni e sintomi possono talvolta essere interpretati erroneamente come manifestazioni di ipoglicemia; la misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa in clinostasi e ortostatismo possono aiutare nella diagnosi.

L'ipotensione ortostatica determinata dalla CAN si manifesta in genere tardivamente, quindi, un'ipotensione ortostatica insorta nei primi cinque anni dalla diagnosi di diabete deve essere considerata di altra eziologia.

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica può essere complesso in quanto questa condizione spesso si associa ad ipertensione clinostatica; mantenere la testata del letto sollevata durante la notte può essere un valido ausilio. Fludrocortisone (0,1-0,5mg) e midodrina (5-10mg tid) si sono rivelati efficaci.

La neuropatia autonoma cardiaca nei pazienti diabetici può essere inoltre causa di

ridotta tolleranza allo sforzo: i sintomi possono essere vaghi e il paziente si può presentare solo con una sensazione di stanchezza. Non esiste un trattamento specifico della ridotta tolleranza allo sforzo, tuttavia uno studio ha dimostrato che gli inibitori dell'aldoso-reduttasi sarebbero in grado di migliorare questa condizione (*Johnson BF, 2004*).

La CAN può essere valutata tramite semplici test non invasivi quali la misurazione della frequenza cardiaca durante deep breathing e durante manovra di Valsalva: una riduzione delle variazioni di frequenza cardiaca durante queste manovre può essere indice di una disfunzione parasimpatica cardiaca. La diagnosi di CAN può quindi ridurre la morbilità a lungo termine e il tasso di mortalità.

La *sindrome da denervazione cardiaca*, una perdita completa dell'innervazione del cuore, rappresenta la più severa complicanza della CAN e si manifesta con intolleranza allo sforzo, complicanze durante la gravidanza, morte improvvisa, cardiomiopatie e ischemia miocardica silente (*Ewing DJ, 1980*).

1.3.9. STRUMENTI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Dosaggio catecolamine plasmatiche

Stimoli come il Tilt Test, che comportano un'attivazione simpatica, determinano l'incremento dei livelli plasmatici di NA. Nella disfunzione autonoma non si ha il normale incremento ortostatico di NA, quindi per una corretta diagnosi sono utili sia il TT, sia il dosaggio delle catecolamine plasmatiche (*Christopher J, 2013*). Anche il livello basale delle stesse può aiutare nella diagnosi differenziale tra le varie forme, ad esempio nella PAF i livelli di NA e normetanefrine sono ridotti, perché tipiche di questa patologia sono le lesioni distali, quindi postgangliari, che interessano appunto il terminale simpatico, mentre nella MSA, essendo le lesioni centrali pregangliari, i livelli basali di catecolamine si trovano nel range di normalità (*Goldstein D.S, 1989*). Nella malattia di Parkinson con disautonomia, le catecolamine sono inferiori alle stesse dei soggetti affetti da Parkinson che non presentano disautonomia (*Goldstein D.S, 2003*). Livelli basali estremamente ridotti, o quasi indosabili, si osservano nei soggetti con deficit di dopamina-beta-idrossilasi (DBH), mentre i livelli di dopamina sono aumentati, in quanto è congenitamente assente l'enzima deputato alla conversione di dopamina in NA. La diagnosi è confermata dall'assenza dell'enzima in plasma e tessuti. Il dosaggio di adrenalina fornisce poche informazioni nella diagnosi differenziale delle varie forme di disautonomia. Nel soggetto normale l'ipoglicemia e l'esercizio fisico comportano un aumento di adrenalina, che invece non si osserva nella disautonomia.

Nel feocromocitoma si ha eccesso di catecolamine plasmatiche; questi pazienti tipicamente lamentano parossismi di ipertensione ed iperidrosi, ma possono presentare anche ipotensione posturale per ridotta volemia e ridotta sensibilità dei recettori alfa-adrenergici.

Il dosaggio urinario di catecolamine e loro metaboliti fornisce informazioni riguardo alla secrezione nel lungo periodo, che può essere utile soprattutto nel feocromocitoma, caratterizzato da una secrezione pulsatile. Nel deficit di DBH si hanno metaboliti urinari della dopamina normali o elevati, mentre quelli di noradrenalina e adrenalina sono quasi indosabili, con un trattamento adeguato a

base di DL o L-treo-diidrossifenilserina, i metaboliti di NA aumentano (*Christopher J, 2013*).

Esistono inoltre tecniche per valutare l'innervazione simpatica regionale. A livello cardiaco si utilizza la scintigrafia miocardica con ^{123}I -meta-iodobenzilguanidina (123I-MIBG), analogo della NA che viene captato dai terminali simpatici e può essere misurato tramite SPECT. In alternativa 6- ^{18}F -fluorodopamina (18F-DA), per valutare l'innervazione simpatica cardiaca tramite PET (*Goldstein D.S, 1997*). Nella MSA, data la natura pregangliare delle lesioni, l'innervazione cardiaca ed il trasporto di NA sono preservati, come nei soggetti normali (*Braune S, 1999*). Nella PAF e nella malattia di Parkinson si ha ridotto uptake della NA a suggerire una denervazione cardiaca (*Sharaby Y, 2008*). In particolare alcuni soggetti affetti da Parkinson possono mostrare ridotto uptake ancora prima della comparsa dei disturbi motori e dei sintomi di disautonomia (*Goldstein D.S, 2007*).

Scintigrafia e PET

L'innervazione simpatica del cuore origina nelle colonne intermedio-laterali del midollo spinale toracico, fra i segmenti T1 e T5. Le prime sinapsi si hanno nei gangli cervicali e toracici alti. Le fibre post-gangliari noradrenergiche simpatiche accompagnano i vasi sanguigni fino al cuore e penetrano nel miocardio (*Chung EJ, 2015*). L'innervazione simpatica cardiaca è stata valutata usando diversi metodi fra cui la scintigrafia con 123I-MIBG e la PET con 18F-DA.

→ La MIBG è un derivato dell'urea farmacologicamente inattivo, si lega al trasportatore della noradrenalina (NA) ed entra nelle cellule adrenergiche, viene quindi immagazzinata in vescicole e secreta in risposta a stimoli differenti, come avviene per la NA. La MIBG può essere marcata con lo iodio 123 (123I-MIBG), captata dai terminali presinaptici delle fibre post-gangliari. A seguito della depolarizzazione cellulare, la MIBG viene rilasciata nello spazio sinaptico in modo analogo alla NA, ma non viene metabolizzata. L'uptake di 123I-MIBG si è mostrato correlato all'innervazione adrenergica, ed è quindi utile per lo studio di distretti riccamente innervati dal sistema nervoso simpatico (*Chung EJ, 2015*). Gli indici semi-

quantitativi più comunemente utilizzati per interpretare le immagini dell'innervazione miocardica sono il rapporto cuore-mediastino (H/M), che valuta il grado di accumulo di MIBG nel cuore, e il *washout rate* (WR), che indica l'entità di eliminazione di MIBG, confrontando le immagini precoci e quelle tardive (*Chung EJ, 2015*).

La scintigrafia con MIBG è stata usata per studiare la denervazione simpatica del cuore in corso di cardiomiopatia dilatativa (*Glowniak JV, 1989*). Inoltre, negli ultimi anni è stata valutata come possibile strumento per differenziare varie patologie neurologiche (*Hakusui S, 1994*). L'uptake di MIBG è diminuito nei pazienti con PD, anche negli stadi più precoci senza segni e sintomi clinicamente evidenti di disfunzione autonoma e nei pazienti con sintomi non motori prima dell'insorgenza di quelli motori, suggerendone quindi l'utilizzo nella diagnosi precoce del PD (*Sakakibara R, 2014*). L'uptake di MIBG varia in relazione ai diversi sottotipi di PD; è significativamente più basso nel sottotipo acinetico-rigido rispetto a quello tremore-dominante, con una significativa correlazione inversa fra uptake ed ipocinesia nei pazienti con forme miste o acinetico-rigide. Quest'ultime sono fortemente associate con una degenerazione simpatica miocardica più avanzata (*Chung EJ, 2011*).

La scintigrafia con MIBG è stata utilizzata per la diagnosi differenziale tra PD ed altre malattie neurodegenerative primarie come MSA, in particolare il sottotipo parkinsoniano MSA-P (*Braune S, 1999*). I pazienti con PD e disautonomia mostrano una diminuita captazione di MIBG, invece i pazienti con MSA hanno uptake normale. Nei pazienti con MSA-P, solo il MIBG-WR si è rivelato utile nella diagnosi differenziale con i pazienti affetti da PD e disautonomia (*Chung EJ, 2009*).

→ 18F-DA: la denervazione simpatica cardiaca nel PD è stata dimostrata anche attraverso la PET dopo somministrazione sistemica di 18F-DA e attraverso misurazione del rilascio di NA nel sistema venoso cardiaco, per meglio identificare forme distinte di disfunzione del SNA (*Goldstein DS, 1997*). In pazienti con PD e PAF si osserva una netta riduzione di captazione di 18F-DA e di rilascio di NA, dovuta a denervazione simpatica cardiaca, a differenza dei pazienti affetti da MSA, in cui entrambe i parametri sono nella norma, ed i livelli arteriosi di 18F-DOPAC (acido 3,4-diidrossifenilacetico, metabolita della 18F-DA), risultano più alti rispetto ai soggetti

sani (*Goldstein DS, 1997*). La denervazione simpatica cardiaca è stata confermata da studi post-mortem in pazienti affetti da PD e PAF, ma non da MSA (*Amino T, 2005*).

2. RICERCA PERSONALE

2.1. La Disfunzione Autonoma Cardiovascolare nel Paziente Anziano

2.1.1 PREMESSA E SCOPI

In considerazione dell'ampio spettro di manifestazioni di disautonomia, spesso non prontamente diagnosticata, e della frequenza di patologie potenzialmente responsabili nell'anziano, la Syncope Unit della SOD di Geriatria e UTIG, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, ha esteso la propria attività clinica ed attivato un protocollo specifico per la ricerca della disfunzione autonoma cardiovascolare, applicando la complessa batteria dei test previsti dai protocolli internazionali.

Scopo del presente lavoro è la messa a punto della batteria di Ewing (*Ewing DJ, 1982*) per lo screening della disautonomia cardiovascolare all'interno della Syncope Unit, valutandone affidabilità e resa diagnostica nella pratica clinica.

2.1.2 MATERIALI E METODI

Da Marzo 2014 al Settembre 2017 sono stati valutati 65 pazienti afferenti alla Syncope Unit della SOD di Geriatria e UTIG dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, per manifestazioni cliniche compatibili con disautonomia cardiovascolare e non, correlate a patologie a diagnosi sospetta o confermata. In alcuni casi il risultato della valutazione ha contribuito a raggiungere una diagnosi e ad intraprendere un regime terapeutico mirato, comportamentale e farmacologico.

Al mattino, a digiuno, il paziente è invitato ad assumere la posizione supina su

lettino basculante apposito per Tilt Test (TT), munito di supporto per il braccio destro, cinghia di sicurezza ai fianchi e poggia-piedi. Viene quindi collegato ad un sistema di monitoraggio elettrocardiografico continuo e della pressione arteriosa battito-battito secondo metodo fotopleletismografico (Nexfin®, Task Force Monitor®). Sul braccio controlaterale viene posizionato uno sfigmomanometro automatico.

Misurazione della pressione arteriosa in clinostatismo

La PA al braccio viene misurata ogni 3 minuti per 10-15 minuti. Questa metodica è utile nella valutazione della stabilità o instabilità della PA soprattutto nel sospetto di disfunzione autonoma. Nel paziente con PAF può infatti essere presente ipertensione clinostatica, dovuta a disfunzione del riflesso barocettivo, suscettibilità dei vasi sanguigni denervati anche a piccole quote di neurotrasmettitori o a farmaci vasopressori, scambio di liquidi dalla periferia al compartimento centrale, durante i cambiamenti posturali (*Mathias CJ, 2013*).

Al termine di questa fase di rilevazione dei parametri basali e stabilizzazione, sarà eseguito un TT in ortostatismo passivo della durata di 10 minuti, con misurazioni pressorie al braccio a tempo 0', 1', 3', 5', 7', 10 min.

Quindi il paziente sarà nuovamente posizionato in clinostatismo ed invitato a compiere le seguenti manovre.

Isometria (hand grip)

Si utilizza il dinamometro o una cuffia di sfigmomanometro arrotolata e gonfiata a 20 mmHg.

PA ed FC basali vengono registrate prima dell'esercizio. Il paziente è invitato a stringere lo strumento con il massimo della forza e viene annotata la massima pressione ottenuta, quindi è invitato a stringere lo strumento esercitando $\frac{1}{3}$ della forza impiegata in precedenza secondo la seguente formula $[(\text{massima mmHg} - 20 \text{ mmHg}) / 3 + 20 \text{ mmHg}]$ oppure secondo lo schema allegato*. Tale posizione deve essere mantenuta per 3 minuti. FC e PA al braccio sono inoltre registrate durante gli

ultimi 30 secondi dell'esercizio. Un incremento tra 3 e 11 bpm di FC e di 10 mmHg di PAS durante l'esercizio indica una corretta risposta pressoria, ovvero un corretto funzionamento dell'efferenza simpatica (*Mathias CJ, 1995, 2013*).

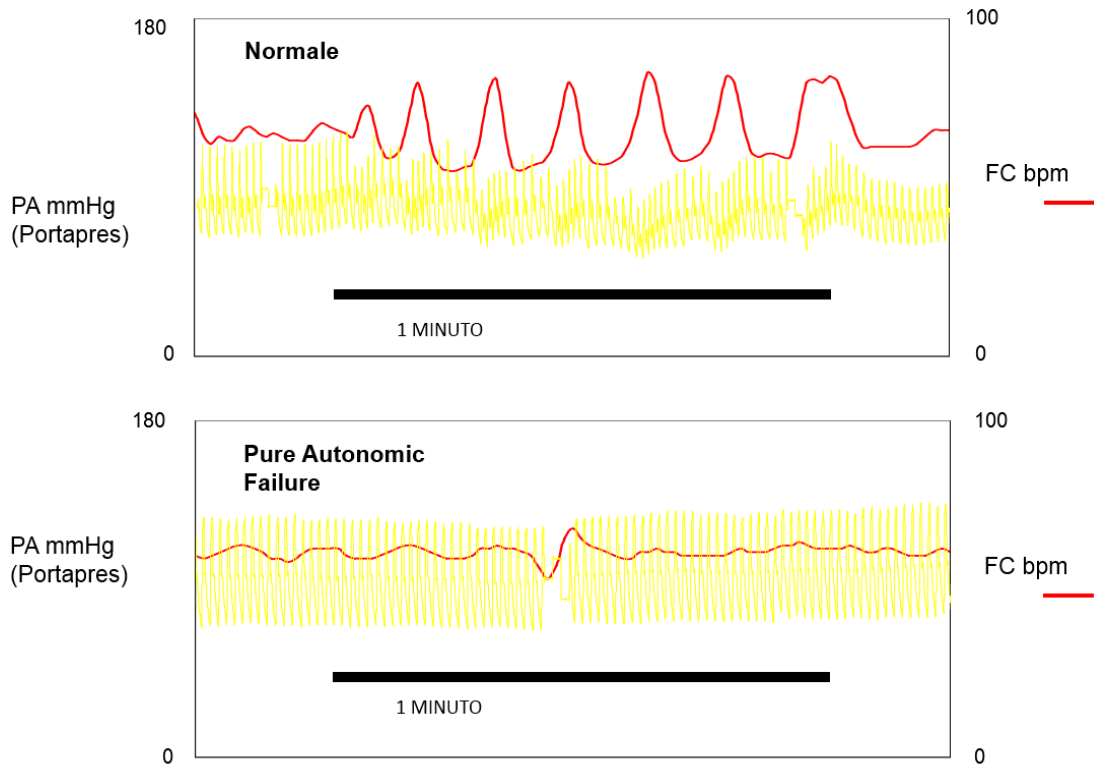
*40=27, 45=28, 50=30, 55=32, 60=33, 65=35, 70=37, 75=38, 80=40, 85=42, 90=43, 95=45, 100=47, 105=48, 110=50, 120=53, 125=55, 130=57, 135=58, 140=60, 145=62, 150=63, 155=65, 160=67, 165=68, 170=70, 175=72, 180=73, 185=75, 190=77, 195=78, 200=80, 205=82, 210=83, 215=85, 220=87, 225=88, 230=90, 235=92, 240=93, 245=95, 250=97, 255=98, 260=100, 265=102, 270=103, 275=105, 280=107, 285=108, 290=110, 295=112, 300=113.

Deep breathing (aritmia sinusale)

Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. Quindi è invitato a respirare profondamente, 6 atti al minuto per un minuto, inspirando 1-2-3-4-5, espirando 1-2-3-4-5.

Questa manovra consente di valutare l'attività vagale sul cuore. Durante l'inspirazione si osserva un incremento di FC ed una riduzione della stessa durante la fase espiratoria. Sul monitor si notano le tipiche oscillazioni. Si considera normale una differenza di 10 bpm, tra le due fasi in soggetti di età <70 anni. Con l'età l'entità della risposta si riduce (Figura 10) (*Mathias CJ, 2013; Wieling W, 1982*).

Figura 10: Deep breathing (Mathias CJ, 2013)



Calcoli matematici

Prima di iniziare il test, è necessario informarsi sul livello di scolarità del paziente e rassicurarlo che il seguente esercizio è volto non alla valutazione dell'abilità matematica, quanto piuttosto alla registrazione delle variazioni di pressione arteriosa e frequenza cardiaca in risposta allo stress. Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. FC e PA al braccio basali sono registrate prima dell'esercizio. Il paziente è invitato a sottrarre 7 o 17, da un numero di partenza (100 o 400) e proseguire per due minuti (seguire schema allegato*). PA ed FC sono inoltre

registrate durante gli ultimi 30 secondi.

*100-7 (93, 86, 79, 72, 65, 58, 51, 44, 37, 30, 23, 16, 9, 2)

400-17 (383, 366, 349, 332, 315, 298, 281, 264, 247, 230, 213, 196, 179, 162, 145, 128, 111, 94, 77, 60, 43, 26, 9)

Come per l'isometria, anche lo stress mentale, rappresenta una metodica di stimolazione dell'efferenza simpatica che, quando integra, si manifesta con un adeguato incremento di PA ed FC, assente in caso di lesioni simpatiche o centrali (*Mathias CJ, 1995*).

Manovra di Valsalva

Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. Una siringa da 2.5 ml priva dello stantuffo e dell'ago viene collegata al raccordo dello sfigmomanometro. Il paziente è invitato ad inspirare profondamente, quindi a posizionare l'estremità prossimale della siringa in bocca come un boccaglio, serrando le labbra per evitare perdite di aria ed infine a compiere un'espiazione forzata mantenendo una pressione di 40 mmHg per 12-15 secondi, seguita da una respirazione tranquilla senza parlare per alcuni secondi dopo la manovra. In caso di ridotta forza è possibile mantenere una pressione di 20-30 mmHg.

Controindicazioni: retinopatia diabetica, trauma cranico recente < 6 mesi, chirurgia addominale recente < 6 mesi.

La manovra è finalizzata alla valutazione dell'integrità del riflesso barocettivo (la funzione del parasimpatico cardiaco tramite il "Valsalva Ratio" ed il tono simpatico tramite le modificazioni pressorie rilevate al monitoraggio della pressione arteriosa battito-battito) in occasione di incremento della pressione intratoracica. In tale condizione si osserva infatti una riduzione del ritorno venoso e conseguente di

pressione arteriosa, di contro la frequenza cardiaca aumenta. Nel soggetto sano al termine dello sforzo si osserva un picco pressorio, dovuto all'iperattività simpatica ed una compensatoria riduzione di frequenza cardiaca, che scende al di sotto del livello basale. In una manovra di Valsalva ben eseguita, la FC in fase 4 dopo il rilascio deve essere inferiore a quella basale (Figura 11).

Nell'interpretazione della manovra dovranno essere considerate sia le variazioni di FC sia quelle di PA, in quanto le risposte cronotrope sono valide solo quando la manovra induce adeguati cambiamenti di PA. L'aumento di FC avviene in risposta alla caduta pressoria e la risposta del riflesso barocettivo al picco pressorio, è responsabile della successiva fase bradicardica. La manovra si suddivide in 4 fasi:

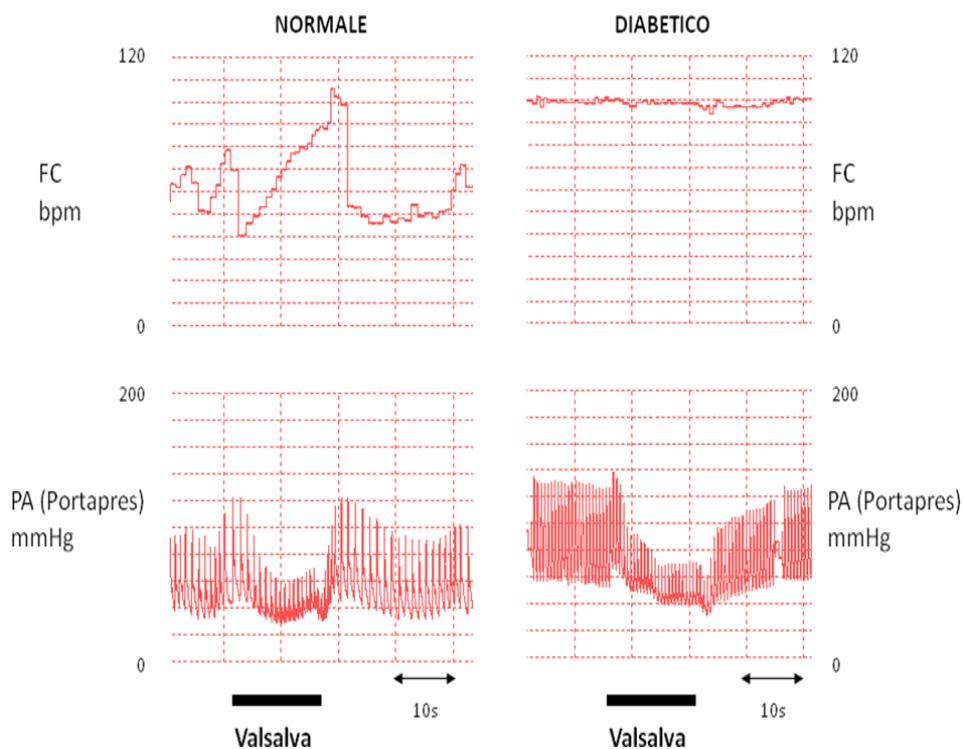
1. Transitorio aumento di PA dovuto ad aumento di P intratoracica ed intra-addominale che comporta una compressione meccanica sull'aorta.
2. → Precoce: durante il ponzamento aumenta la P intratoracica e si riduce il ritorno venoso, lo stroke volume e la portata cardiaca con conseguente aumento compensatorio di FC. In risposta alla caduta di PA, le resistenze vascolari periferiche aumentano, si ha attivazione simpatica a livello dei vasi muscolari ed incremento delle catecolamine plasmatiche.
→ Tardiva: la caduta pressoria si arresta in quanto inizia a prevalere l'attivazione simpatica. Nel soggetto normale questo è già sufficiente a ripristinare i valori basali di PA.
3. Rilascio della manovra, si osserva un breve calo di PA, sempre per effetto meccanico.
4. Overshoot pressorio, dovuto al brusco rilascio con improvvisa riduzione di pressione intratoracica con conseguente incremento di ritorno venoso e portata cardiaca in un distretto vascolare già in precedenza vasocostretto per effetto dell'attivazione simpatica.

Per valutare le variazioni di FC durante Valsalva, si considera la massima salita di FC durante il ponzamento/massima caduta di FC durante i 30 sec che seguono il rilascio. In condizioni normali il rapporto "Valsalva Ratio" deve essere intorno a 1. Nell'autonomic failure è <1. In mancanza di effetto vasocostrittore simpatico, si osserva una continua caduta pressoria durante la manovra, senza compenso o

stabilizzazione; dopo il rilascio non è presente overshoot pressorio né bradicardia, si parla quindi di “blocked Valsalva”. Se le componenti vagali del riflesso sono integre, come nei pazienti tetraplegici o con autonomic failure, la frequenza cardiaca aumenta mentre la pressione si riduce.

Nel paziente con scompenso cardiaco, ma anche in alcuni soggetti normali, si può osservare una “square-wave Valsalva”, non patologica, ossia durante il ponzamento si ha un incremento di PA, con andamento quadro, che torna a livelli basali senza overshoot al termine dello straining. Tale risposta viene anche detta “flat top Valsalva” quando non viene prodotta un’adeguata caduta pressoria, quindi il Valsalva Ratio è <1 , perché la ridotta caduta pressoria è accompagnata da un ridotto aumento di FC. Inclinando il Tilt a 20° e facendo ripetere la manovra, si riduce questo tipo di risposta dell’80% (Mathias CJ, 2013).

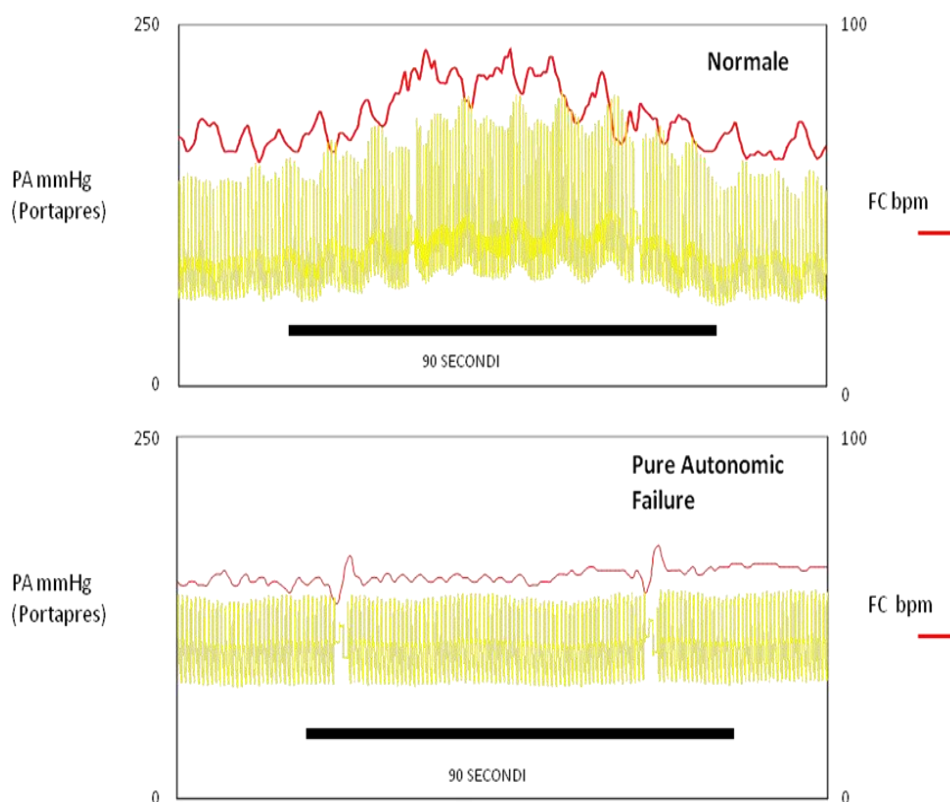
Figura 11: Manovra di Valsalva nel soggetto normale e in quello diabetico (Mathias CJ, 2013)



Risposta pressoria al freddo

Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. PA ed FC basali sono registrate. La mano del paziente viene posizionata fino al polso tra due gel-pack congelati per 90 secondi. PA ed FC sono registrate durante gli ultimi 30 secondi. In soggetti con fenomeno di Raynaud, il ghiaccio deve essere applicato sull'avambraccio, in soggetti tetraplegici sulla cute con terminazioni nervose sensitive al di sopra della lesione midollare. Come per gli altri stimoli pressori, anche in risposta al freddo si osserva in condizioni di normalità, un incremento di PA ed FC (Figura 12). Un incremento di 10-15 mmHg di PAS e 10 mmHg di PAD è considerato normale, mentre un incremento di PAS 20 mmHg e PAD 15 mmHg è considerato esagerato e si osserva in soggetti con lesioni del braccio afferente barocettivo, ma anche nei soggetti ipertesi. La presenza di minimo aumento pressorio o la totale assenza sono indice di deficit dell'efferenza simpatica (*Mathias CJ, 2013*).

Figura 12: Risposta pressoria al freddo (*Mathias CJ, 2013*)



Iperventilazione

Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. PA ed FC basali sono registrate. Il paziente sarà invitato ad iperventilare per 1 minuto con lo scopo di indurre ipocapnia. Assicurarsi che velocità e frequenza degli atti respiratori siano costanti. FC e PA al braccio sono inoltre registrate durante gli ultimi 30 secondi. L'iperventilazione comporta inibizione dell'attività vagale e di conseguenza incremento di FC e riduzione di PA, che a sua volta influenza la risposta cronotropa. Quindi tale manovra è utile per valutare la componente parasimpatica. Nel sospetto di disfunzione autonoma si deve prestare attenzione anche al trend pressorio in

quanto è possibile osservare una progressiva riduzione di PA durante l'intera manovra, indice di alterato riflesso barocettivo (*Mathias CJ, 1995, 2013*).

Prove di ipotensione ortostatica

Il paziente è mantenuto in clinostatismo a riposo per almeno 2 minuti o per il tempo necessario affinché FC e PA tornino a valori basali. PA ed FC basali sono registrate. Il paziente viene quindi invitato ad assumere rapidamente l'ortostatismo, rilevando la PA al braccio a tempo 0, 1, 2, 3, e 5 minuti di ortostatismo.

Si considerano normali le seguenti risposte alle prove di ipotensione ortostatica o all'ortostatismo passivo sul Tilt:

- Modesto incremento di PAS ≤ 15 mmHg e/o PAD ≤ 5 mmHg;
- Modesta riduzione di PAS ≤ 15 mmHg e/o PAD ≤ 5 mmHg.

Si considerano alterate le seguenti modificazioni pressorie in ortostatismo:

- Riduzione PAS ≥ 20 mmHg e/o PAD ≥ 10 mmHg durante i primi 3 minuti di misurazioni.
- Per la diagnosi di ipotensione ortostatica nell'MSA il calo pressorio deve essere > 30 mmHg per la PAS e/o > 15 mmHg per la PAD.

Interpretazione delle risposte agli stimoli pressori

- Normale: PAS ≥ 20 mmHg e/o PAD ≥ 10 mmHg
- Presente: PAS > 10 mmHg e/o PAD > 10 mmHg. In genere una risposta pressoria dovrebbe normalmente interessare sia la PAS sia la PAD, è comunque normale osservare un incremento di uno o l'altro dei valori.
- Modesta: PAS $> 5-9$ mmHg e/o PAD $> 5-9$ mmHg. Come sopra.
- Minima: PAS $> 1-4$ mmHg e/o PAD $> 1-4$ mmHg. Risulta complesso discriminare quando una risposta è minima o assente. In tal caso, se la ripetizione dello stimolo produce una risposta modesta, sarà più appropriato considerarla come minima, altrimenti potrebbe trattarsi di una risposta assente, con qualche

casuale fluttuazione della pressione arteriosa.

- Assente: no incremento di PAS e/o PAD. Tenere comunque in considerazione la variabilità pressoria del singolo paziente.
- Preservata: si utilizza questo termine quando le risposte ad alcuni stimoli sono ridotte o assenti e quelle ad altri invece sono presenti, perciò si parlerà ad esempio di insufficienza della risposta vasocostrittrice simpatica, con funzione vagale parasimpatica preservata.

Interpretazione delle variazioni di PA e FC in risposta all'ortostatismo

Nel soggetto normale il passaggio da clino- ad ortostatismo induce tipiche variazioni di frequenza cardiaca. Nei primi 3 sec. si ha un picco di FC, seguito da un altro picco a circa 12 sec.; dopo circa 20 sec. invece si osserva una fase bradicardica ed un successivo incremento di FC. Queste modificazioni sono la diretta conseguenza dell'inibizione vagale compensatoria alla riduzione di PA dovuta all'effetto idrostatico. Il primo picco di FC è dovuto ad un riflesso che si attiva in seguito alla contrazione muscolare volontaria. Il secondo picco che insorge più gradualmente dipende dall'inibizione vagale e stimolo del simpatico sul Nodo Seno Atriale, in seguito alla caduta pressoria. La successiva bradicardia è associata al recupero della pressione arteriosa (*Borst C, 1982*).

Per quantificare la risposta cronotropa all'ortostatismo si considera la FC più alta nei primi 15 secondi, che viene anche detta ΔHR e che rappresenta l'incremento di FC rispetto ai valori basali; altrimenti si può considerare il valore più alto e più basso nei primi 30 secondi dall'assunzione dell'ortostatismo (HR max/HR min) (*Wieling W, 1997*). L'entità della risposta cronotropa all'ortostatismo si riduce con l'età ed è molto influenzata dalla durata della precedente fase clinostatica (*Piha SJ, 1993*). Il ΔHR è utile come misura della risposta all'ortostatismo anche nell'anziano, con un'alta riproducibilità interindividuale anche a lungo termine, quindi è preferibile rispetto a HR max/HR min (Tabella 12) (*Mathias CJ, 2013; Piha S.J, 1993*).

Tabella 18: Δ HR e HR max/HR min per classi di età (*Mathias CJ, 2013*)

Età	Δ HR (bpm)	HR max/HR min
10-14	<20	<1.20
15-19	19	1.18
20-24	19	1.17
25-29	18	1.15
30-34	17	1.13
35-39	16	1.11
40-44	16	1.09
45-49	15	1.08
50-54	14	1.06
55-59	13	1.04
60-64	13	1.02
65-69	12	1.01
70-74	12	1.00
75-80	11	-

Tramite il monitoraggio della pressione arteriosa battito-battito si possono identificare le variazioni di PA in risposta all'ortostatismo. Nei pazienti in cui non si osserva un recupero della pressione arteriosa dopo il passaggio in stazione eretta, si deve considerare la PA al decimo secondo di ortostatismo come la caduta pressoria, mentre quella al ventesimo secondo come l'overshoot, dato dall'attivazione simpatica. Il rapporto tra la FC e la PA media (ms/mmHg) durante la caduta pressoria, quindi al decimo secondo dall'assunzione dell'ortostatismo, rappresenta la sensibilità del riflesso barocettivo, che si riduce linearmente con l'età. L'assenza dell'incremento di PAS e/o PAD con l'ortostatismo, è indice di disfunzione simpatica

vasomotoria (*Lindqvist A, 1997*).

Aggiustamenti di PA e FC nella fase precoce (1-2 min) di ortostatismo e dopo ortostatismo prolungato (5-10 min)

Nel soggetto normale si ha un aumento di circa 10 mmHg di PAD, con minimi o assenti cambiamenti di PAS ed un aumento di FC di circa 10 bpm, dati da un incremento dell'attività simpatica. Durante l'ortostatismo prolungato si hanno solo ulteriori minimi incrementi (*Atkins D, 1991*). Nel sospetto di ipotensione ortostatica in assenza di una caduta iniziale di PA, si dovrebbe prolungare quindi la misurazione per almeno 10 min (*Gibbons CH, 2006*). L'aumento di FC in risposta all'ortostatismo si riduce con l'età (*Low PA, 1997*).

L'ortostatismo può avere impatto sia su PAS sia su PAD. In genere la sola caduta di PAS dipende da meccanismi non neurogenici, come l'ipovolemia (*Mathias CJ, 2013*). L'ipotensione ortostatica da disautonomia interessa PAS e PAD e non è influenzata dall'età, o meglio, soggetti anziani, sani, normotesi e ben idratati, hanno riflessi barocettivi come quelli giovani (*Taylor JA, 1992*). Inoltre soggetti con ipertensione sistolica clinostatica sono più predisposti ad avere una maggiore caduta pressoria nella stazione eretta. Quindi occorre fare attenzione a pazienti con PAS supina >160 o <120 mmHg (*Van Djik JG, 1994*).

Stress ortostatico mediante Tilt Test

Le risposte circolatorie all'ortostatismo passivo su Tilt differiscono rispetto a quelle della stazione eretta attiva. Sul Tilt a 60° si ha nel soggetto sano un graduale incremento di PAD, piccole modificazioni di PAS ed un'iniziale e graduale salita di FC con picchi minimi o assenti. Questa diversità di risposta può essere attribuita all'effetto dell'attivazione muscolare di arti inferiori ed addome durante l'ortostatismo attivo, che con il sostegno del tavolo, risulta minore (*Borst C, 1982*). A differenza dell'active standing, sul Tilt l'iniziale risposta cronotropa è pressoché

identica nei pazienti con normale controllo della frequenza cardiaca ed in quelli con lieve deficit vagale. Quindi le prove di ipotensione ortostatica sono migliori nella valutazione del controllo nervoso della pressione arteriosa in fase iniziale, mentre le due metodiche si equivalgono per la valutazione della risposta pressoria e cronotropa durante la fase precoce di stabilizzazione (1-2 min) e durante l'ortostatismo prolungato (*Low PA, 1997*). Nei soggetti con disabilità e per test più duraturi (20-45 min), è preferibile utilizzare il Tilt, perché meglio tollerato e più sicuro.

Risposte ortostatiche normali ed anormali

Nella valutazione del paziente con sensazione di testa vuota in ortostatismo, si possono osservare cinque tipologie di risposta pressoria e cronotropa (*Mathias CJ, 2013*).

2. Normale: PAS =, PAD ↑, FC inizialmente bifasica, poi ↑.
3. Iperadrenergica: Classicamente questa risposta si caratterizza per un immediato aumento di FC, seguito da un picco secondario, senza bradicardia successiva, che comporta una FC persistentemente alta in ortostatismo, associata a riduzione di PAS ed aumento di PAD. Si può osservare anche un aumento di entrambe PAS e PAD. In questi soggetti la manovra di Valsalva è normale, ad indicare un riflesso barocettivo integro.
4. Vasovagale: PAS e PAD ↓, FC normale o iperadrenergica, poi ↓. Tipica della risposta vagale è una fase tachicardica in ortostatismo che poi rapidamente si modifica in una riduzione della FC ed una caduta pressoria, dovute rispettivamente allo stimolo vagale e all'inibizione adrenergica (*Van Lieshout JJ, 1991*).
5. Ipodrenergica con tono vagale intatto: in pazienti con lesioni simpatiche ma controllo vagale integro, in risposta all'ortostatismo si osserva un immediato aumento di FC, no bradicardia successiva, persistente e marcato incremento di FC, accompagnato da una caduta pressoria sia sistolica, sia diastolica (*Van Lieshout JJ, 1989*). La sensibilità barocettoriale è conservata, ma sono

deficitari i meccanismi di risposta vasocostrittrice. Quindi il centro vasomotore percepisce il cambiamento posturale e la caduta pressoria idrostatica, viene inibito il vago e quindi aumenta la FC, ma non funziona il tono simpatico vasomotore, quindi la pressione arteriosa continua a cadere. Questo tipo di risposta si osserva in pazienti con disautonomia, in soggetti tetraplegici e in caso di estesa simpatectomia. La manovra di Valsalva è bloccata (Mathias CJ, 2013).

6. Ipoadrenergica con denervazione simpatica e parasimpatica cardiaca: in soggetti con normale frequenza cardiaca a riposo, un ritardato aumento di FC all'assunzione dell'ortostatismo indica che il controllo del vago sul cuore è assente. L'incremento di FC in questi pazienti rappresenta la restante risposta simpatica. Inoltre una ritardata cardio-accelerazione, suggerisce un danno vagale con simpatico intatto. Solo un minimo aumento di FC dopo ortostatismo prolungato, in pazienti con ipotensione ortostatica dovrebbe essere interpretato come un segno di alterato controllo simpatico sul cuore. In questi pazienti anche la manovra di Valsalva è alterata. Una completa denervazione cardiaca si osserva nei trapiantati (Mathias CJ, 2013).

Analisi Statistica

L'analisi dei dati è stata effettuata usando SPSS versione 23.

Per le variabili con distribuzione continua sono state calcolate le medie con la deviazione standard relativa: il confronto tra le medie osservate è stato effettuato mediante il T-test di Student. Le differenze fra variabili non continue, espresse come percentuali, sono state confrontate mediante il test chi-quadro di Pearson. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

2.1.3. RISULTATI

Da Marzo 2014 a Settembre 2017 sono stati sottoposti a valutazione per la ricerca di disautonomia cardiovascolare 65 pazienti. I pazienti sono stati indirizzati alla nostra Syncope Unit da varie Unità Operative interne all'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze, ma anche da realtà esterne. In particolare nel 43.1% dei casi i pazienti sono stati inviati dall'Unità Operativa di Neurologia, nel 4.6% dei casi da quella di Cardiologia, nel 29.2% dei casi erano pazienti in precedenza selezionati dagli specialisti della nostra Syncope Unit (Tabella 1).

Tabella 1: Provenienza dei pazienti

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomic i NO (n=43)	Disautonomi ci SI (n=22)	p
Neurologia (n,%)	28 (43.1)	16 (37.2)	12 (54.5)	0.182
Nefrologia (n,%)	2 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	0.304
Cardiologia (n,%)	3 (4.6)	3 (7.0)	0 (0.0)	0.205
MMG (n,%)	2 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	0.304
Medicina Interna (n,%)	2 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	0.304
Syncope Unit (n,%)	19 (29.2)	13 (30.2)	6 (27.3)	0.804
Immunologia (n,%)	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	0.471
DEA (n,%)	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	0.471
UVA (n,%)	3 (4.6)	2 (4.7)	1 (4.5)	0.985
Riabilitazione cardiologica (n,%)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0.159
Specialista esterno (n,%)	3 (4.6)	1 (2.3)	2 (9.1)	0.219

p= differenza tra i due gruppi; UVA= Unità Valutativa Alzheimer; DEA= Dipartimento di Emergenza e Accettazione; MMG= medico di medicina generale.

Le caratteristiche generali della popolazione sono illustrate in Tabella 2. L'età media dei pazienti era 67.5±14.5 anni (range 17-86). La ragione di un così vasto range di età è da ascrivere alla possibilità di invio diretto in Syncope Unit di pazienti da parte del Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA) di questa AOU, in caso di necessità di valutazione più specialistica.

Il 55.4% dei pazienti presentava storia di episodi sincopali (45.5% nei disautonomici, 60.5% nei non disautonomici).

Il 27.7% aveva storia di cadute. Nel 72.3% dei casi i pazienti lamentavano sintomatologia pre-sincopale o vertiginosa.

Tabella 2: Caratteristiche generali della popolazione

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
Età media (anni)	67.5±14.5	66.6±16.7	69.3±8.5	0.311
Range (anni)	17-86	17-86	53-80	/
Maschi/Femmine (n)	42/23	24/19	18/4	/
Sincope (n,%)	36 (55.4)	26 (60.5)	10 (45.5)	0.249
Cadute (n,%)	18 (27.7)	11 (25.6)	7 (31.8)	0.595
Pre-sincope/dizziness (n,%)	47 (72.3)	29 (67.4)	18 (81.8)	0.220

p= differenza tra i due gruppi.

In Tabella 3 sono descritte le varie comorbidità. Il 63.1% dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa, il 18.5% era affetto da diabete mellito di tipo 2, il 15.4% da cardiopatia ischemica. Parkinson ed endocrinopatie erano rappresentati rispettivamente nel 23.1% e nel 27.7% dei casi. Il 61.5% dei pazienti aveva storia di cadute e di episodi sincopali.

Tabella 3: Condizioni patologiche coesistenti

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
Ipertensione (n,%)	41 (63.1)	28 (65.1)	13 (59.1)	0.634
Diabete (n,%)	12 (18.5)	8 (18.6)	4 (18.2)	0.697
CAD (n,%)	10 (15.4)	6 (14.0)	4 (18.2)	0.655
Ictus (n,%)	4 (6.2)	4 (9.3)	0 (0.0)	0.140
TIA (n,%)	2 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	0.304
FA (n,%)	7 (10.8)	5 (11.6)	2 (9.1)	0.755
Amiloidosi (n,%)	4 (6.2)	2 (4.7)	2 (9.1)	0.481
Parkinson (n,%)	15 (23.1)	9 (20.9)	6 (27.3)	0.566
Demenza vascolare (n,%)	4 (6.2)	3 (7.0)	1 (4.5)	0.700
Demenze primitive (n,%)	4 (6.2)	3 (7.0)	1 (4.5)	0.700
MSA (n,%)	2 (3.1)	1 (2.3)	1 (4.5)	0.624
Idrocefalo (n,%)	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	0.471
Epilessia (n,%)	3 (4.6)	2 (4.7)	1 (4.5)	0.985
Storia di cadute/sincope (n,%)	40 (61.5)	26 (60.5)	14 (63.6)	0.804
Endocrinopatie (n,%)	18 (27.7)	10 (23.3)	8 (36.4)	0.264

p= differenza tra i due gruppi; CAD= cardiopatia ischemica; TIA= attacco ischemico transitorio; FA= fibrillazione atriale; MSA= atrofia multisistemica.

I pazienti assumevano in media 5.5 ± 3.7 farmaci, con una prevalenza di antiipertensivi: ACE-inibitori nel 18.5% dei casi, sartani nel 30.8%, beta-bloccanti nel 20.0%, calcio-antagonisti nel 16.9%, alfa-litici e diuretici nel 13.8% dei casi. Nel 26.2% dei casi i pazienti assumevano benzodiazepine (Tabella 4).

Tabella 4: Terapia farmacologica

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
Media farmaci assunti	5.5±3.7	5.5 ±3.7	5.6±3.4	0.897
Range	0-15	0-15	1-12	/
ACE-inibitori (n,%)	12 (18.5)	9 (20.9)	3 (13.6)	0.473
Sartani (n,%)	20 (30.8)	14 (32.6)	6 (27.3)	0.662
Beta-bloccanti (n,%)	13 (20.0)	6 (14.0)	7 (31.8)	0.088
Calcio-antagonisti (n,%)	11 (16.9)	9 (20.9)	2 (9.1)	0.228
Alfa-litici (n,%)	9 (13.8)	5 (11.6)	4 (18.2)	0.469
Diuretici (n,%)	9 (13.8)	5 (11.6)	4 (18.2)	0.469
Nitrati (n,%)	2 (3.1)	1 (2.3)	1 (4.5)	0.624
Benzodiazepine (n,%)	17 (26.2)	9 (20.9)	8 (36.4)	0.180
SSRI (n,%)	14 (21.5)	7 (16.3)	7 (31.8)	0.149
SNRI (n,%)	8 (12.3)	4 (9.3)	4 (18.2)	0.302
Tienopiridine (n,%)	7 (10.8)	5 (11.6)	2 (9.1)	0.755
ASA (n,%)	24 (36.9)	18 (41.9)	6 (27.3)	0.249
TAO/NAO (n,%)	5 (7.7)	3 (7.0)	2 (9.1)	0.762
Antiepilettici (n,%)	10 (15.4)	7 (16.3)	3 (13.6)	0.780

p= differenza tra i due gruppi; SSRI= inibitori selettivi del re-uptake di serotonina; SNRI= inibitori selettivi del re-uptake di noradrenalina; ASA= acido acetilsalicilico; TAO= anticoagulanti orali; NAO= nuovi anticoagulanti orali.

Tra gli esami strumentali eseguiti a completamento diagnostico della perdita di coscienza o della sintomatologia atipica riferita, si rileva che l'ECG era stato eseguito nel 44.6% dei casi, l'ecocardiogramma nel 60.0%, la TC cranio nel 27.7% dei casi, l'ECG dinamico secondo Holter nelle 24h, l'RMN encefalo ed ABPM (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) nel 32.3% dei casi (Tabella 5).

Tabella 5: Esami strumentali eseguiti

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
ECG (n,%)	29 (44.6)	19 (44.2)	10 (45.5)	0.922
Ecocardiogramma (n,%)	39 (60.0)	27 (62.8)	12 (54.5)	0.521
Holter ECG (n,%)	21 (32.3)	16 (37.2)	5 (22.7)	0.237
ABPM (n,%)	21 (32.3)	11 (25.6)	10 (47.6)	0.105
TC cranio (n,%)	18 (27.7)	11 (25.6)	7 (31.8)	0.595
RMN encefalo (n,%)	21 (32.3)	15 (34.9)	6 (27.3)	0.535
SPECT/DATscan (n,%)	16 (24.6)	10 (23.3)	6 (27.3)	0.722

p= differenza tra i due gruppi; ABPM= Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

L'ECG è risultato patologico nell'7.7% dei pazienti per blocco bifascicolare (blocco di branca destra ed emblocco anteriore sinistro). L'ecocardiogramma ha mostrato alterazioni nel 21.5% dei pazienti, in particolare segni di cardiopatia ipertensiva ed alterazioni della cinetica segmentaria.

Il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24h è risultato patologico nell'26.2% dei casi, nel 23.5% dei quali è stata identificata ipertensione clinostatica, mentre nel 5.9% ha mostrato episodi ipotensivi.

TC cranio e RMN encefalo sono risultate alterate rispettivamente nel 16.9% e nel 27.7% dei pazienti, con prevalenza di leucoaraiosi.

Dirimenti per l'identificazione della presenza o meno di disfunzione autonoma cardiovascolare diffusa sono la coesistenza di manovra di Valsalva bloccata ed ipotensione ortostatica, a configurare il quadro di ipotensione ortostatica neurogena.

In 22 pazienti (33.8%) è stata rilevata disautonomia cardiovascolare, con manovra di Valsalva bloccata nel 32.1% dei pazienti che l'hanno eseguita, ed ipotensione ortostatica classica nel 55.4% dei casi. In particolare la disautonomia è stata identificata in 2 pazienti con amiloidosi AL, in 6 pazienti affetti da malattia di Parkinson ed infine il protocollo ha consentito di porre diagnosi di MSA-C in un paziente.

La valutazione delle efferenze simpatiche è stata effettuata tramite hand grip, patologico nel 15.6% dei casi, cold pressor test e stress mentale, positivi nel 10.9% dei casi.

La valutazione della componente parasimpatica è stata effettuata tramite deep breathing, positivo nel 20.7% dei casi, e tramite risposta cronotropa all'iperventilazione, patologica nell'15.9% dei casi (Tabella 6).

Tabella 6: screening disautonomia cardiovascolare

	Popolazione totale (n=64)	Disautonomici NO (n=42)	Disautonomici SI (n=22)	p
Hand grip patologico (n,%)	10 (15.6)	4 (9.5)	6 (27.3)	0.063
Calcoli matematici patologici (n,%)	7 (10.9)	2 (4.8)	5 (22.7)	0.029
Risposta al freddo patologica (n,%)	7 (10.9)	3 (7.1)	4 (18.2)	0.179

	Popolazione totale (n=58)	Disautonomici NO (n=39)	Disautonomici SI (n=19)	p
Deep breathing patologico (n,%)	12 (20.7)	3 (7.7)	9 (47.4)	0.000

	Popolazione totale (n=53)	Disautonomici NO (n=34)	Disautonomici SI (n=19)	p
Valsalva patologica (n,%)	17 (32.1)	0 (0.0)	17 (89.5)	0.000

	Popolazione totale (n=63)	Disautonomici NO (n=41)	Disautonomici SI (n=22)	p
Iperventilazione patologica (n,%)	10 (15.9)	4 (9.8)	6 (27.3)	0.070

Tabella 7: ipertensione clinostatica e classi di ipotensione ortostatica

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
Ipertensione clinostatica (n,%)	28 (43.1)	15 (34.9)	13 (59.1)	0.062
Ipotensione ortostatica classica (n,%)	36 (55.4)	15 (34.9)	21 (95.5)	0.000
Ipotensione ortostatica iniziale (n,%)	24 (36.9)	14 (32.6)	10 (45.5)	0.308
Ipotensione ortostatica tardiva (n,%)	2 (3.1)	2 (4.7)	0 (0.0)	0.304

p= differenza tra i due gruppi.

In Tabella 8 e 9 sono descritte le variazioni di pressione arteriosa in pazienti disautonomici e non. I pazienti con disautonomia mostravano valori di pressione arteriosa in clinostatismo più alti rispetto ai pazienti non disautonomici, con particolare riferimento alla PAD (71.7 ± 13.6 vs 80.5 ± 11.4 , $p = 0.012$); mentre i valori pressori in ortostatismo si dimostravano tipicamente più bassi nei pazienti con disautonomia rispetto ai pazienti non disautonomici (PAS1 124.5 ± 23.8 vs 99.2 ± 25.4 , $p = 0.000$; PAD1 73.5 ± 12.9 vs 64.0 ± 15.6 , $p = 0.013$; PAS3 125.8 ± 20.9 vs 110.8 ± 18.5 , $p = 0.010$).

Tabella 8: Variazioni di PAS alla prova di ipotensione ortostatica

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
PAS clino (mmHg)	136.0±23.5	132.4±25.2	143.0±18.3	0.084
Range (mmHg)	92-200	92-200	106-171	/
PAS 0 (mmHg)	120.0±24.7	124.2±26.0	111.7±20.1	0.052
Range (mmHg)	60-173	60-173	76-164	/
PAS 1 (mmHg)	116.0±27.0	124.5±23.8	99.2±25.4	0.000
Range (mmHg)	40-179	88-179	40-139	/
PAS 3 (mmHg)	121.4±21.3	125.8±20.9	110.8±18.5	0.010
Range (mmHg)	73-173	90-173	73-146	/
PAS 5 (mmHg)	120.5±20.3	123.9±19.6	112.3±20.2	0.042
Range (mmHg)	84-166	88-166	84-161	/
PAS 7 (mmHg)	123.3±20.1	128.0±19.4	113.2±17.9	0.008
Range (mmHg)	87-169	90-169	87-162	/
PAS 10 (mmHg)	122.1±21.3	126.4±21.2	112.1±18.5	0.016
Range (mmHg)	87-178	87-178	91-157	/

p= differenza tra i due gruppi; PAS= pressione arteriosa sistolica.

Tabella 9: Variazioni di PAD alla prova di ipotensione ortostatica

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
PAD clino (mmHg)	74.7±13.5	71.7±13.6	80.5±11.4	0.012
Range (mmHg)	48-110	48-110	56-109	/
PAD 0 (mmHg)	71.5±12.3	73.5±12.2	67.7±11.7	0.071
Range (mmHg)	45-100	50-100	45-97	/
PAD 1 (mmHg)	70.4±14.5	73.5±12.9	64.0±15.6	0.013
Range (mmHg)	32-110	53-110	32-93	/
PAD 3 (mmHg)	71.5±12.8	73.4±11.8	67.1±14.3	0.078
Range (mmHg)	50-99	53-99	50-99	/
PAD 5 (mmHg)	72.0±12.2	73.1±12.1	69.4±12.4	0.283
Range (mmHg)	50-100	50-99	53-100	/
PAD 7 (mmHg)	72.8±12.2	74.2±11.4	69.8±13.7	0.203
Range (mmHg)	52-101	57-98	52-101	/
PAD 10 (mmHg)	74.8±17.1	77.1±18.5	69.3±12.0	0.104
Range (mmHg)	51-167	54-167	51-99	/

p= differenza tra i due gruppi; PAD= pressione arteriosa diastolica.

I risultati della nostra valutazione hanno consentito l'identificazione e la caratterizzazione di quadri patologici solo inizialmente sospettati. Un trattamento mirato è stato in seguito intrapreso, avvalendosi di misure comportamentali, per la prevenzione di episodi ipotensivi, nel 90.8% dei casi.

La terapia antiipertensiva è stata ridotta o corretta nel 7.7% dei pazienti, sospesa nel 18.5%.

Terapia vasoattiva con midodrina è stata intrapresa nel 7.7% dei pazienti.

Terapia mineralritentiva con fludrocortisone è stata intrapresa nel 3.1% dei casi.

Una terapia antiipertensiva notturna è stata intrapresa nel 45.5% dei pazienti con disautonomia che presentavano ipertensione clinostatica (Tabella 10).

Tabella 10: Provvedimenti terapeutici

	Popolazione totale (n=65)	Disautonomici NO (n=43)	Disautonomici SI (n=22)	p
Misure comportamentali (n,%)	59 (90.8)	37 (86.0)	22 (100.0)	0.066
Riduzione terapia antiipertensiva (n,%)	5 (7.7)	2 (4.7)	3 (13.6)	0.198
Sospensione terapia antiipertensiva (n,%)	12 (18.5)	4 (9.3)	8 (36.4)	0.008
Inizio trattamento con midodrina (n,%)	5 (7.7)	1 (2.3)	4 (18.2)	0.023
Inizio trattamento con fludrocortisone (n,%)	2 (3.1)	1 (2.3)	1 (4.5)	0.624
Aggiunta di antiipertensivo notturno (n,%)	17 (26.2)	7 (16.3)	10 (45.5)	0.011

p= differenza tra i due gruppi.

In 29 pazienti è stata confermata la presenza di ipotensione ortostatica in assenza di positività della manovra di Valsalva, ad identificare una genesi non neurogena. L'età media di questi pazienti era 70.6 ± 12.3 anni (range 38-86), con una prevalenza di sintomatologia sincopale nel 58.6% dei casi e pre-sincopale-vertiginosa nel 72.4% (Tabella 11).

Tabella 11: Caratteristiche dei pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
Età media (anni)	70.6±12.3
Range (anni)	38-86
Maschi/Femmine (n)	20/9
Sincope (n,%)	17 (58.6)
Cadute (n,%)	6 (20.7)
Pre-sincope/dizziness (n,%)	21 (72.4)

I pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica risultavano ipertesi nell'72.4% dei casi e diabetici nel 24.1% dei casi. Nel 31.0% dei casi erano comunque affetti da malattia di Parkinson, che può associarsi ad ipotensione ortostatica, anche iatrogena, pur mantenendo conservato il riflesso barocettivo (Tabella 12).

Tabella 12: Comorbilità dei pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
Ipertensione (n,%)	21 (72.4)
Diabete (n,%)	7 (24.1)
CAD (n,%)	5 (17.2)
Ictus (n,%)	3 (10.3)
FA (n,%)	4 (13.8)
Parkinson (n,%)	9 (31.0)
Demenza vascolare (n,%)	3 (10.3)
Demenze primitive (n,%)	3 (10.3)
Idrocefalo (n,%)	1 (3.4)
Epilessia (n,%)	2 (6.9)
Storia di cadute/sincope (n,%)	16 (55.2)
Endocrinopatie (n,%)	5 (17.2)

I 29 pazienti con ipotensione ortostatica, ma senza disautonomia cardiovascolare diffusa, assumevano una media di 6.0 ± 4.1 farmaci (range 0-15), in particolare ACE-inibitori e calcioantagonisti nel 24.1% dei casi, sartani nel 31.0%, diuretici e alfa-litici nel 13.8% e beta-bloccanti nel 10.3% dei casi. Si può quindi ipotizzare, quale meccanismo determinante l'ipotensione ortostatica, l'ipertensione arteriosa ed il trattamento farmacologico della stessa (Tabella 13).

Tabella 13: Terapia farmacologica dei pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
Media farmaci assunti	6.0±4.1
Range	0-15
ACE-inibitori (n,%)	7 (24.1)
Sartani (n,%)	9 (31.0)
Beta-bloccanti (n,%)	3 (10.3)
Calcio-antagonisti (n,%)	7 (24.1)
Alfa-litici (n,%)	4 (13.8)
Diuretici (n,%)	4 (13.8)
Nitrati (n,%)	1 (3.4)
Benzodiazepine (n,%)	5 (17.2)
SSRI (n,%)	5 (17.2)
SNRI (n,%)	2 (6.9)
Tienopiridine (n,%)	3 (10.3)
ASA (n,%)	16 (55.2)
TAO/NAO (n,%)	3 (10.3)
Antiepilettici (n,%)	5 (17.2)

SSRI= inibitori selettivi del re-uptake di serotonina; SNRI= inibitori selettivi del re-uptake di noradrenalina; ASA= acido acetilsalicilico; TAO= anticoagulanti orali; NAO= nuovi anticoagulanti orali.

Tra gli esami strumentali, si rileva che l'ECG era stato eseguito nel 48.3% dei casi, l'ecocardiogramma nel 62.1%, l'ECG dinamico secondo Holter nelle 24h nel 31.0% dei casi, l'RMN encefalo nel 37.9% dei casi, TC cranio e SPECT/DATscan nel 27.6% ed ABPM nel 20.7% (Tabella 14).

Tabella 14: Esami strumentali in pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
ECG (n,%)	14 (48.3)
Ecocardiogramma (n,%)	18 (62.1)
Holter ECG (n,%)	9 (31.0)
ABPM (n,%)	6 (20.7)
TC cranio (n,%)	8 (27.6)
RMN encefalo (n,%)	11 (37.9)
SPECT/DATscan (n,%)	8 (27.6)

ABPM= Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

La presenza di alterazioni della componente parasimpatica e/o simpatica in assenza di alterazioni della manovra di Valsalva indica iniziale interessamento di uno dei due sistemi o di entrambi tale da non caratterizzare una disfunzione autonoma diffusa e quindi da meritare controlli a distanza.

Le risposte vasocostrittrici simpatiche sono risultate positive tramite hand grip e stress mentale nel 7.1% dei casi, quelle parasimpatiche tramite deep breathing nel 12.0% e risposta cronotropa all'iperventilazione nell'11.1% dei casi (Tabella 15).

Tabella 15: Screening disautonomia cardiovascolare dei pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=28)
Hand grip patologico (n,%)	2 (7.1)
Calcoli matematici patologici (n,%)	2 (7.1)
Risposta al freddo patologica (n,%)	2 (7.1)
	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=25)
Deep breathing patologico (n,%)	3 (12.0)
	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=23)
Valsalva patologico (n,%)	0 (0.0)
	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=27)
Iperventilazione patologica (n,%)	3 (11.1)

Tabella 16: Ipertensione clinostatica e classi di ipotensione ortostatica nei pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
Ipertensione clinostatica (n,%)	11 (37.9)
Ipotensione ortostatica classica (n,%)	15 (51.7)
Ipotensione ortostatica iniziale (n,%)	14 (48.3)
Ipotensione ortostatica tardiva (n,%)	2 (6.9)

Nonostante la mancata conferma di disfunzione cardiovascolare autonoma diffusa, la presenza di ipotensione ortostatica in questi 29 pazienti necessita comunque attenzione e correzione. Pertanto sono state indicate misure comportamentali nel 93.1% dei pazienti. La terapia antiipertensiva è stata ridotta nell'3.4% dei pazienti e sospesa nell'10.3% dei casi, riservando l'introduzione di farmaci vasoattivi o mineralritentivi in base all'evoluzione del quadro clinico a distanza (Tabella 17).

Tabella 17: Provvedimenti terapeutici in pazienti non disautonomici con ipotensione ortostatica

	Ipotensione ortostatica/Valsalva negativo (n=29)
Misure comportamentali (n,%)	27 (93.1)
Riduzione terapia antiipertensiva (n,%)	1 (3.4)
Sospensione terapia antiipertensiva (n,%)	3 (10.3)
Inizio trattamento con midodrina (n,%)	0 (0.0)
Inizio trattamento con fludrocortisone (n,%)	0 (0.0)
Aggiunta di antiipertensivo notturno (n,%)	5 (27.2)

2.2. L'ipotensione ortostatica tardiva nell'anziano con malattia di Parkinson e nella popolazione generale geriatrica

L'ipotensione ortostatica tardiva (IOT) è definita da un calo pressorio ortostatico, che si verifica oltre i classici 3 minuti di osservazione. È considerata una forma precoce e lieve di ipotensione ortostatica, che può causare astenia, intolleranza ortostatica oppure essere direttamente responsabile di sincope (Moya A, 2009, Gibbons H, 2006). A tal proposito, alcuni aspetti sono stati finora solo marginalmente affrontati in Letteratura e risulta quindi necessario chiarire:

- Quale sia l'effettiva frequenza di IOT nel paziente anziano affetto da malattia di Parkinson e se differisce rispetto alla popolazione generale geriatrica;
- Quanto spesso IOT provochi sincope;
- Quali siano gli aspetti clinico-demografici ed i parametri autonomici in grado di predire l'IOT nei pazienti parkinsoniani e nella popolazione generale geriatrica;
- Se IOT rappresenti un fattore di rischio per le cadute.

La finalità della presente ricerca è stata quindi di indagare retrospettivamente la frequenza di ipotensione ortostatica tardiva nei pazienti con malattia di Parkinson e nella popolazione generale geriatrica, valutata in Syncope Unit per storia di sincope, caduta o intolleranza ortostatica.

Lo studio si è inoltre prefisso inoltre di stabilire la correlazione tra IOT e sincope, spontanea o indotta durante Tilt Test; determinare il ruolo di età, sesso, comorbilità, farmaci, fattori malattia-specifici nello sviluppo di IOT in pazienti con PD rispetto alla popolazione generale geriatrica; valutare la correlazione tra IOT e cadute.

2.2.1 MATERIALI E METODI

Popolazione esaminata

Sono stati arruolati retrospettivamente pazienti ultrasessantacinquenni affetti da malattia di Parkinson sottoposti a Tilt Test presso la Medical University of Innsbruck, fra gennaio 2008 e settembre 2016, in accordo con i seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi di probabile PD in accordo con i criteri della *UK Brain Bank (Hughes AJ, 2001)*, oppure
- Diagnosi di probabile PD con demenza (PDD) in accordo ai criteri della *International Parkinson Disease and Movement Disorder Society (Emre M, 2007)*;
- Ampia documentazione clinica, comprensiva di almeno due follow up, a conferma della diagnosi neurologica.
- Tilt Test della durata di almeno 10 minuti.

Sono stati esclusi pazienti:

- Affetti da altra grave malattia psichiatrica o neurologica;
- Documentazione clinica assente o incompleta;
- Bassa qualità del Tilt Test;
- Interruzione del Tilt Test prima di 3 minuti di ortostatismo passivo a 60°.

I pazienti con PD sono stati matchati per età, sesso e presenza di decadimento cognitivo (diverso da PDD) con pazienti ultrasessantacinquenni, non affetti da PD, sottoposti a Tilt Test per storia di sincope, cadute o intolleranza ortostatica, presso la Syncope Unit della SOD di Geriatria e UTIG, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze e Università degli Studi di Firenze, tra gennaio 2008 e settembre 2016.

Sono stati inclusi solo pazienti con completa documentazione clinica, mentre sono stati esclusi:

- Pazienti con diagnosi di PD, PDD o affetti da altra grave malattia psichiatrica o neurologica, fatta eccezione per decadimento cognitivo o *mild cognitive impairment*;

- Documentazione clinica mancante o incompleta;
- Bassa qualità del Tilt Test;
- Interruzione del Tilt Test prima di 3 minuti di ortostatismo passivo a 60°;
- Uso di farmaci dopaminergici.

Dati clinico-demografici

Per ciascun paziente arruolato, sono state raccolte le seguenti informazioni dalla cartella clinica, redatta al momento dell'esecuzione del Tilt Test: età, sesso, presenza di diabete, declino cognitivo, comorbilità cardiovascolari (cardiopatía ischemica, storia di aritmie cardiache, scompenso cardiaco, ipertensione), anamnesi farmacologica, storia di sincope e cadute nei 6 mesi precedenti il Tilt Test.

Nei pazienti con PD è stata inoltre considerata la durata della malattia, lo stadio di Hoehn & Yahr e il dosaggio equivalente di L-Dopa calcolato secondo Tomlinson (*Tomlinson CL, 2010*).

Tilt Test

In corso di monitoraggio elettrocardiografico continuo e della pressione arteriosa battito-battito secondo metodo fotopleletismografico (*Nexfin®*, *Task Force Monitor®*) sono state registrate FC, PAD, PAS al 10° minuto in posizione supina; al 3°, 10°, 15°, 30° e 45° minuto di Tilt Test; al 5° minuto in posizione supina; al 3° e 5° minuto di ortostatismo (quando disponibili). È stata quindi calcolata la media di 15 valori in corrispondenza dei tempi indicati. Il Baroreflex Index è stato calcolato in clinostatismo e durante Tilt Test, secondo il *sequence method*. Inoltre, quando disponibili, sono stati calcolati Valsalva Ratio, fase II e IV, relative a variazioni di PA durante manovra di Valsalva, e deep breathing.

Analisi Statistica

Le variabili qualitative sono state riassunte in frequenze e percentuali, quelle quantitative secondo media \pm deviazione standard se normalmente distribuita, o secondo mediana (primo quartile, terzo quartile) se non normalmente distribuita, in accordo con il test di Kolmogorow-Smirnow.

Le variabili qualitative sono state comparate tramite il chi-quadro di Pearson o il test esatto di Fisher, quando appropriato.

Le variabili quantitative sono state comparate tra gruppi usando il *Mann-Whitney U* (se non normalmente distribuite) o il T-test (in caso di distribuzione gaussiana). La correzione di Benjamini-Hochberg (*Benjamini Y, 1995*) è stata applicata a test multipli.

La frequenza di ipotensione ortostatica tardiva nella popolazione con PD (inclusi pazienti con PDD) e nella popolazione generale geriatrica è stata calcolata e comparata mediante regressione logistica.

I correlati clinici e relativi al Tilt Test dell'ipotensione ortostatica tardiva sono stati indagati separatamente nei due gruppi. È stata eseguita inizialmente l'analisi univariata, quindi la regressione logistica multivariata e le misure ripetute ANOVA.

L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS®, versione 2.0 o aggiornamenti. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

2.2.2 RISULTATI

Sono stati arruolati 213 pazienti affetti da malattia di Parkinson e 199 controlli geriatrici. Le caratteristiche generali della popolazione sono illustrate in Tabella 1.

I pazienti affetti da PD avevano un'età mediana di 73 anni, quelli appartenenti alla popolazione generale geriatrica, di 74 anni. Si nota una predominanza di sesso maschile nella popolazione affetta da PD (65% vs 55%, $p = 0.038$), che presentava decadimento cognitivo nel 29% dei casi, rispetto al 7% della popolazione generale geriatrica ($p < 0.001$).

Non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda la storia di cadute, in quanto l'elemento caduta caratterizzava entrambe i gruppi. I pazienti appartenenti alla popolazione generale geriatrica presentavano cadute correlate ad episodio sincopale nel 42% dei casi rispetto ai pazienti con PD, che avevano storia di cadute dovute a sincope nel 17% ($p < 0.001$). La popolazione generale geriatrica risulta infatti estremamente selezionata e valutata in ambito specialistico per sincope, giustificando quindi l'elevata percentuale di cadute sincopali in questo gruppo di pazienti. I pazienti geriatrici presentavano inoltre storia di sincope nel 72% dei casi rispetto al 17% dei pazienti affetti da PD ($p < 0.001$).

I pazienti geriatrici presentavano più frequentemente comorbidità cardiovascolari (32% vs 53%, $p < 0.001$) ed ipertensione arteriosa (45% vs 68%, $p < 0.001$) (Tabella 1).

Tabella 1: Caratteristiche generali della popolazione

	Malattia di Parkinson	Popolazione geriatrica	p
Età, anni – mediana (1°; 3° quartile)	73 (69; 76)	74 (69; 77)	
Sesso, maschi – n (%)	138 (65%)	109 (55%)	0.038
Decadimento cognitivo – n (%)	61 (29%)	13 (7%)	<0.001
Cadute nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	103 (48%)	108 (54%)	0.212
Cadute dovute alla sincope - n (%)	36 (17%)	83 (42%)	<0.001
Sincope nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	36 (17%)	144 (72%)	<0.001
Diabete - n (%)	15 (7%)	30 (15%)	0.009
Ipertensione - n (%)	95 (45%)	135 (68%)	<0.001
Comorbidità cardiovascolari - n (%)	69 (32%)	106 (53%)	<0.001

I pazienti affetti da malattia di Parkinson avevano una durata mediana di malattia di 6 anni ed uno stadio mediano di Hoehn & Yahr di 2.5, (Goetz CG, 2004).

La forma acinetico-rigida di malattia era la più frequente (62%), rispetto alla forma tremorigena (27%) ed a quella mista (11%).

L'84% dei pazienti assumeva terapia con Levodopa, il 39% con dopamino-agonisti. Le fluttuazioni motorie correlate alla terapia con Levodopa erano presenti nel 34% dei casi. Cinque pazienti (2%) erano stati sottoposti a Deep Brain Stimulation (DBS).

In Tabella 2 sono elencate le varie classi di farmaci assunte dai due gruppi.

I pazienti affetti da PD assumevano farmaci anti-ipertensivi nel 9% dei casi, a differenza della popolazione generale geriatrica ($p < 0.001$), che non ne assumeva. La popolazione generale geriatrica si caratterizzava infatti per una maggiore comorbidità cardiovascolare, a limitare quindi l'utilizzo di farmaci vasopressori.

Il 68% degli anziani rispetto al 42% degli affetti da PD assumeva terapia anti-ipertensiva ($p < 0.001$): ACE-inibitori nel 35% dei casi vs 14% ($p < 0.001$), sartani 21%

vs 9% ($p < 0.001$), calcioantagonisti 24% vs 16% ($p = 0.037$), betabloccanti 26% vs 16% ($p = 0.011$).

Una differenza statisticamente significativa si rileva anche nel numero di farmaci assunti, che risultava maggiore nei parkinsoniani (mediana 6 vs 5, $p < 0.001$), pazienti pur sempre geriatrici, affetti però da un'ulteriore condizione patologica.

Due pazienti affetti da PD (1%) assumevano clonidina per il trattamento della scialorrea.

Il 24% dei pazienti parkinsoniani assumeva benzodiazepine, rispetto al 14% della popolazione generale geriatrica ($p = 0.014$), neurolettici nel 12% dei casi rispetto al 4% ($p = 0.001$) e più frequentemente antidepressivi (36% vs 21%, $p < 0.001$).

Tabella 2: Anamnesi farmacologica

	Malattia di Parkinson	Popolazione geriatrica	p
Antiipertensivi -n (%)	19 (9%)	0 (0%)	<0.001
Antiipertensivi -n (%)	90 (42%)	135 (68%)	<0.001
Numero totale di farmaci – mediana (1°; 3° quartile)	6 (4; 9)	5 (2; 7)	<0.001
Diuretici -n (%)	42 (20%)	56 (28%)	0.045
ACE-inibitori -n (%)	30 (14%)	69 (35%)	<0.001
Sartani -n (%)	20 (9%)	41 (21%)	0.001
Calcioantagonisti -n (%)	33 (16%)	47 (24%)	0.037
Betabloccanti -n (%)	33 (16%)	51 (26%)	0.011
Benzodiazepine -n (%)	51 (24%)	28 (14%)	0.014
Nitrati -n (%)	8 (4%)	11 (6%)	0.392
Alfa1 antagonisti -n (%)	29 (14%)	26 (13%)	0.870
Neurolettici -n (%)	26 (12%)	7 (4%)	0.001
Antidepressivi -n (%)	77 (36%)	41 (21%)	<0.001
Alfa2 agonisti -n (%)	2 (1%)	0 (0%)	<0.001

In Tabella 3 sono illustrati i dati relativi al Tilt Test.

Sono stati analizzati 148 pazienti affetti da PD, di cui 118 senza decadimento cognitivo e 30 con decadimento cognitivo; 175 pazienti geriatrici, di cui 164 senza decadimento cognitivo ed 11 con declino cognitivo.

I pazienti affetti da PD rispetto alla popolazione generale geriatrica presentavano più spesso ipotensione ortostatica (28% vs 9%, $p < 0.001$), ipertensione clinostatica (23% vs 14%, $p 0.02$), ipotensione ortostatica in assenza di ipertensione clinostatica (21% vs 6%, $p < 0.001$), ipotensione ortostatica tardiva (22% vs 9%, $p 0.002$), IO o IOT (43% vs 17%, $p < 0.001$).

Questi risultati sono verosimilmente attribuibili alla natura neurogena dell'ipotensione ortostatica nel contesto della patologia neurodegenerativa.

Tabella 3: Risultati al Tilt Test

	Malattia di Parkinson (n=148)	Popolazione geriatrica (n=175)	p
IO -n (%)	60 (28%)	18 (9%)	<0.001
IC -n (%)	49 (23%)	28 (14%)	0.02
IO + IC -n (%)	16 (7%)	7 (4%)	0.08
IO senza IC -n (%)	44 (21%)	11 (6%)	<0.001
IC senza IO-n (%)	33 (16%)	21 (11%)	0.138
IOT -n (%)	32 (22%)	16 (9%)	0.002
IO o IOT -n (%)	92 (43%)	34 (17%)	<0.001

IO=ipotensione ortostatica; IC=ipertensione clinostatica; IOT=ipotensione ortostatica tardiva.

I due gruppi di pazienti sono stati poi analizzati separatamente in base alla presenza o meno di ipotensione ortostatica tardiva.

L'analisi univariata delle caratteristiche generali dei pazienti parkinsoniani con e senza IOT (Tabella 4), ha mostrato che i pazienti con PD ed IOT presentavano più

spesso cadute associate ad episodi sincopali (31% vs 12%, p 0.009), sincope in corso di Tilt Test (6% vs 0%, p 0.05) ed ipertensione arteriosa (66% vs 42%, p 0.02), rispetto a quelli senza ipotensione ortostatica tardiva.

Tabella 4: analisi univariata delle caratteristiche generali dei pazienti affetti da PD con e senza IOT

	IOT - (n=116)	IOT + (n=32)	p
Età, anni - mediana (1°; 3° quartile)	73 (69; 77)	72 (69; 75)	n.s.
Sesso, maschi - n (%)	70 (60%)	23 (72%)	n.s.
Decadimento cognitivo- n (%)	31 (27%)	7 (22%)	n.s.
Durata della malattia, anni - mediana (1°; 3° quartile)	5 (3; 9)	6 (3; 12)	n.s.
Stadio Hoehn & Yahr - mediana (1°; 3°quartile)	2.5 (2; 3)	2.5 (2; 3)	n.s.
Fenotipo - n (%)			
Acinetico-rigido	66 (57%)	21 (66%)	n.s.
Misto	19 (16%)	2 (6%)	-
Tremorigeno	31 (27%)	9 (28%)	-
Levodopa - n (%)	96 (83%)	26 (81%)	n.s.
Dose di Levodopa, mg/die - mediana (1°; 3° quartile)	400 (300;700)	550 (300;838)	n.s.
Dopamino agonisti - n (%)	45 (39%)	18 (56%)	n.s.
Dopamino agonisti_LED, mg/die - mediana (1°; 3° quartile)	0 (0; 120)	80 (0; 210)	0.04
DBS - n (%)	3 (3%)	1 (3%)	n.s.
Levodopa_fluttuazioni - n (%)	34 (29%)	14 (44%)	n.s.
Alterazioni deambulazione - n (%)	30 (26%)	15 (47%)	n.s.
Cadute nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	52 (45%)	18 (56%)	n.s.
Cadute dovute alla sincope - n (%)	14 (12%)	10 (31%)	0.009
Sincope nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	14 (12%)	10 (31%)	0.04*
Sincope durante Tilt Test – n (%)	0 (0%)	2 (6%)	0.05

Diabete - n (%)	9 (8%)	2 (6%)	n.s.
Ipertensione - n (%)	49 (42%)	21 (66%)	0.02
Comorbidità Cardiovascolare- n (%)	38 (33%)	10 (31%)	n.s.

LED= levodopa equivalent dose; DBS= deep brain stimulation; n.s.= non significativo.

*sono qui compresi anche gli episodi presincopali, che sono poi stati esclusi dal calcolo.

I pazienti affetti da PD con IOT facevano un maggiore utilizzo di farmaci antiipertensivi (13% vs 3%, p 0.04), ma anche di diuretici (38% vs 16%, p 0.009) ed ACE-inibitori (25% vs 11%, p 0.05), rispetto ai parkinsoniani senza ipotensione ortostatica tardiva (Tabella 5).

Tabella 5: analisi univariata della terapia farmacologica dei pazienti affetti da PD con e senza IOT

	IOT - (n=116)	IOT + (n=32)	p
Antiipertensivi -n (%)	3 (3%)	4 (13%)	0.04
Antiipertensivi -n (%)	47 (41%)	19 (59%)	0.06
Numero totale di farmaci – mediana (1°; 3° quartile)	6 (4; 8)	7 (3; 11)	n.s.
Diuretici -n (%)	19 (16%)	12 (38%)	0.009
ACE-inibitori -n (%)	13 (11%)	8 (25%)	0.05
Sartani -n (%)	10 (9%)	3 (9%)	n.s.
Calcioantagonisti -n (%)	20 (17%)	6 (19%)	n.s.
Betabloccanti -n (%)	15 (13%)	8 (25%)	n.s.
Benzodiazepine -n (%)	27 (23%)	7 (22%)	n.s.
Nitrati -n (%)	5 (4%)	1 (3%)	n.s.
Alfa1 antagonisti -n (%)	15 (13%)	3 (9%)	n.s.
Neurolettici -n (%)	14 (12%)	4 (13%)	n.s.
Antidepressivi -n (%)	39 (34%)	11 (34%)	n.s.
Alfa2 agonisti -n (%)	2 (2%)	0 (0%)	n.s.

In Tabella 6 sono elencate le caratteristiche generali dei pazienti appartenenti alla popolazione generale geriatrica, con e senza ipotensione ortostatica tardiva. Se pur ai limiti della significatività statistica, si nota una prevalenza di decadimento cognitivo nei pazienti anziani con IOT, rispetto a quelli senza (19% vs 5%, p 0.07). E' infatti nota la correlazione tra disturbi del controllo pressorio come l'ipotensione ortostatica, lo sviluppo di leucoaraiosi e la riduzione delle performance cognitive negli anziani, tuttavia dati su IOT e declino cognitivo non sono attualmente disponibili in Letteratura.

Tabella 6: analisi univariata delle caratteristiche generali dei pazienti anziani con e senza IOT

	IOT - (n=159)	IOT + (n=16)	p
Età, anni - mediana (1°; 3° quartile)	74 (69; 78)	73 (71; 75)	n.s.
Sesso, maschi - n (%)	87 (55%)	10 (63%)	n.s.
Decadimento cognitivo- n (%)	8 (5%)	3 (19%)	0.07
Cadute nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	86 (54%)	8 (50%)	n.s.
Cadute dovute alla sincope - n (%)	67 (42%)	6 (38%)	n.s.
Sincope nei 6 mesi precedenti al Tilt Test - n (%)	112 (70%)	14 (88%)	n.s.
Sincope durante Tilt Test – n (%)	4 (3%)	1 (6%)	n.s.
Diabete - n (%)	22 (14%)	5 (31%)	0.07
Iperensione - n (%)	105 (66%)	13 (81%)	n.s.
Comorbidità Cardiovascolare- n (%)	80 (50%)	11 (69%)	n.s.

La popolazione generale geriatrica con IOT si caratterizza per un numero maggiore di farmaci assunti ed un maggior consumo di diuretici (63% vs 26%, p 0.003), (Tabella 7).

Tabella 7: analisi univariata della terapia farmacologica nei pazienti anziani con e senza IOT

	IOT - (n=116)	IOT + (n=32)	p
Antiipertensivi -n (%)	104 (65%)	14 (88%)	0.07
Numero totale di farmaci – mediana (1°; 3° quartile)	5 (2; 7)	7 (4; 10)	0.02
Diuretici -n (%)	42 (26%)	10 (63%)	0.003
ACE-inibitori -n (%)	55 (35%)	4 (25%)	n.s.
Sartani -n (%)	32 (20%)	6 (38%)	n.s.
Calcioantagonisti -n (%)	35 (22%)	6 (38%)	n.s.
Betabloccanti -n (%)	40 (25%)	5 (31%)	n.s.
Benzodiazepine -n (%)	23 (15%)	2 (13%)	n.s.
Nitrati -n (%)	9 (6%)	1 (6%)	n.s.
Alfa1 antagonisti -n (%)	19 (12%)	2 (13%)	n.s.
Neurolettici -n (%)	5 (3%)	0 (0%)	n.s.
Antidepressivi -n (%)	36 (23%)	1 (6%)	n.s.
Alfa2 agonisti -n (%)	0	0	n.s.

Dopo aggiustamento per sesso, presenza di decadimento cognitivo, diabete, ipertensione, comorbilità cardiovascolare, malattia di Parkinson, numero totale di farmaci, utilizzo di antiipertensivi ed antiipotensivi, neurolettici ed antidepressivi, è emerso che la diagnosi di PD è significativamente correlata sia con lo sviluppo di ipotensione ortostatica classica che tardiva (Tabella 8 e 9). L'utilizzo di antiipotensivi, come atteso, svolge un ruolo protettivo sullo sviluppo sia di ipotensione ortostatica classica che tardiva (Tabella 8).

Tabella 8: analisi multivariata dei predittori di ipotensione ortostatica classica

	OR [95% CI]	p
Diagnosi di PD	2.87 [1.47-5.59]	0.002
Utilizzo di antiipotesivi	0.22[0.07-0.62]	0.004

La polifarmacoterapia è associata in modo lieve, ma significativo allo sviluppo di ipotensione ortostatica tardiva (Tabella 9).

Tabella 9: analisi multivariata dei predittori di ipotensione ortostatica tardiva

	OR [95% CI]	p
Diagnosi di PD	2.32[1.08-4.99]	0.03
Numero totale di farmaci	1.17[1.03-1.34]	0.01
Utilizzo di antiipotesivi	0.12[0.02-0.65]	0.01

La diagnosi di PD rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di intolleranza ortostatica (Tabella 10).

Tabella 10: analisi multivariata dei predittori di intolleranza ortostatica (IO+IOT)

	OR [95% CI]	p
Diagnosi di PD	2.95[1.71-5.1]	0.000
Utilizzo di antiipotesivi	0.12[0.03-0.46]	0.002

2.3. La disautonomia cardiovascolare nel paziente con decadimento cognitivo.

2.3.1 PREMESSA E SCOPI

Frequente manifestazione di disautonomia cardiovascolare sono gli episodi sincopali. La sincope è definita come una perdita di coscienza transitoria (PdCT) da ipoperfusione cerebrale globale (*Moya A, 2009*), che nel paziente anziano è spesso dovuta ad attivazione di meccanismi riflessi e calo pressorio ortostatico (*Ungar A, 2006*).

Sincope e cadute rappresentano una delle principali cause di ospedalizzazione nei pazienti affetti da demenza (*Chang CC, 2015*) con conseguente aumento del rischio di istituzionalizzazione, della mortalità (*Allan LM, 2009*) e della spesa sanitaria (*Scuffham P, 2003*). Nonostante la rilevanza di questo problema, il paziente con demenza è spesso escluso dai protocolli diagnostici della sincope, e questo può portare a diagnosi imprecise o errate e trattamenti inadeguati (*Kenny RA, 2001*). Uno dei principali limiti nella valutazione di questi pazienti è la difficoltà della ricostruzione anamnestica dell'episodio a causa della patologia di base e della frequente assenza di testimoni, tanto che alcuni autori definiscono talvolta impossibile effettuare una corretta diagnosi differenziale tra caduta non spiegata e caduta di origine sincopale (*Alboni P, 2015; Rafanelli M, 2014*). Inoltre, la presenza di demenza rende ancora più complicata la valutazione per le difficoltà legate alla raccolta anamnestica dettagliata dell'episodio e per il fenomeno dell'ageismo che può condurre ad una diagnosi non corretta e a un trattamento non adeguato (*Nemec M, 2010*). Pertanto, la valutazione neuroautonomica comprensiva di TT e massaggio dei seni carotidei (MSC), è un importante strumento diagnostico per la valutazione della sincope negli anziani (*Parry SW, 2001*) risultando inoltre, sicuro e ben tollerato anche in questa popolazione (*Ungar A, 2016*). Ad oggi, in Letteratura, non esistono tuttavia dati disponibili sulla sicurezza di TT e MSC nei pazienti anziani con demenza.

Il Gruppo Italiano della Sincope nell'anziano (GIS), ha quindi condotto uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico - il "Syncope e Dementia (SYD) Registry" – con lo scopo primario di indagare l'eziologia delle perdite di coscienza transitorie sospette per sincope e delle cadute inspiegate nei pazienti anziani con demenza (Ungar A, 2016).

All'interno dello studio SYD la presente ricerca si è posta i seguenti obiettivi di sotto-analisi:

1. Analizzare le caratteristiche dei pazienti con sincope e caduta risultata non sincopale alla fine dell'iter diagnostico.
2. Analizzare le caratteristiche dei pazienti con ipotensione ortostatica, risultata la forma di sincope di gran lunga più frequente nello studio SYD.
3. Valutare la tollerabilità della valutazione neuroautonomica di secondo livello (tilt test e massaggio dei seni carotidei in clino- e ortostatismo).
4. Valutare le recidive e la mortalità ad un anno dai dati preliminari del follow-up.

2.3.2 MATERIALI E METODI

Il SYD Registry è uno studio osservazionale multicentrico condotto in reparti per acuti, Unità Valutative Alzheimer (UVA) e Syncope Unit dei Dipartimenti di Geriatria di Firenze, Pistoia, Torino, Trento, Treviso, Modena, Brescia, Monza, Roma, Napoli e Cagliari.

Sono stati inclusi nello studio pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni), affetti da demenza, che afferivano consecutivamente nei diversi setting di arruolamento per episodi di perdita di coscienza transitoria, sospetta per PdCT e/o caduta inspiegata negli ultimi 3 mesi.

I dati clinici sono stati raccolti su una cartella standardizzata che comprendeva:

- l'anamnesi dell'episodio indice, quando possibile raccolta con l'aiuto del caregiver, con particolare attenzione alla presenza di fattori predisponenti (luoghi caldi e affollati, ortostatismo o allettamento prolungato, febbre, disidratazione); fattori precipitanti (cambiamento di posizione, movimenti

del collo, dolore, assunzione di un farmaco); situazioni scatenanti (post-minzione, post-defecazione, post-prandiale, post-esercizio); prodromi (neurovegetativi, cardiologici, neurologici), durata dell'episodio, sintomatologia dopo la perdita di coscienza (stato confusionale, incontinenza urinaria, sintomi neurovegetativi e neurologici, sintomi cardiologici) e traumi. È stata inoltre indagata la storia di sincope o cadute negli ultimi 3 anni e il numero degli episodi.

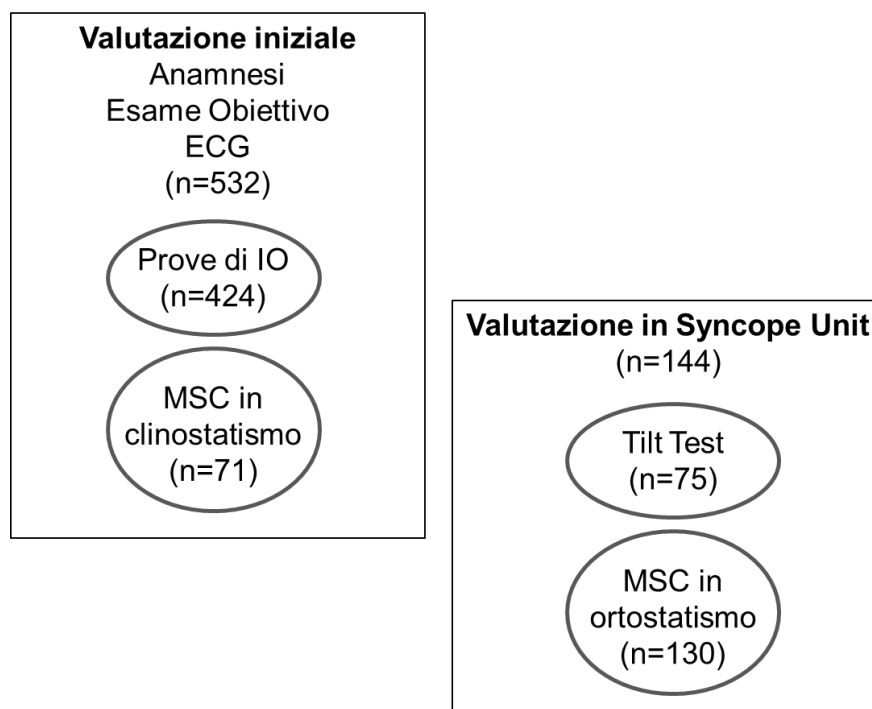
- la diagnosi di demenza posta precedentemente all'arruolamento da specialisti neurologi o geriatri in accordo con i criteri del DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual IV edition, 1994). Quando disponibile, è stato riportato il grado di compromissione cognitiva premorbo valutato mediante Mini Mental State Examination (MMSE - *Folstein MF, 1975*). Questo test indaga in poco tempo (10 minuti) diverse aree cognitive (l'orientamento spazio-temporale, la registrazione di parole, l'attenzione e il calcolo, la rievocazione, il linguaggio e la prassia costruttiva), fornendo un punteggio complessivo indicativo della funzione cognitiva globale. Il punteggio massimo del test è 30; un punteggio <24/30 viene generalmente considerato suggestivo di deterioramento cognitivo. La prestazione dipende dall'età e dal grado di istruzione, viene quindi corretto sulla base dell'età e scolarità mediante l'uso di tabelle validate sulla popolazione italiana (*Folstein MF, 1975*). Pazienti con Mild Cognitive Impairment sono stati esclusi dall'arruolamento.
- lo stato funzionale, espresso come il numero di attività di vita quotidiana perse un mese prima dell'evento. Le Activities of Daily Living (ADL - *Katz S, 1963*) tengono conto della capacità di un individuo di eseguire le azioni fondamentali per la vita quotidiana (1. lavarsi, 2. vestirsi, 3. uso della toilette, 4. spostamenti in ambiente domestico, 5. continenza, 6. alimentazione). Le Instrumental Activities of Daily Living (IADL - *Lawton MP 1969*), valutano la capacità dell'individuo di svolgere azioni più complesse necessarie per una vita indipendente (1. uso del telefono, 2. fare la spesa, 3. preparare un pasto caldo, 4. fare lavori domestici, 5. fare il bucato, 6. spostamenti fuori casa, 7. assunzione corretta dei medicinali, 8. gestione del denaro).

- la presenza di deflessione del tono dell'umore, valutata utilizzando la Geriatric Depression Scale (GDS) (*Conradsson M, 2013*), solo per i pazienti con punteggio al MMSE >16. È una scala ampiamente validata e sufficientemente sensibile e specifica nella popolazione geriatrica, non utilizzabile in caso di grave deterioramento cognitivo. Consiste in un questionario a 15 item con risposte dicotomiche. Un punteggio tra 6-15 indica la presenza di una sintomatologia depressiva (*Yesavage JA, 1983*).
- le comorbidità valutate con la Cumulative Illness Rating Scale (*Nagaratnam N, 2007*), ovvero uno strumento standardizzato che valuta la severità clinica e funzionale delle 14 categorie di malattie coesistenti nei principali organi. Comprende le patologie cardiache, vascolari, respiratorie, oculistiche, otorinolaringoiatriche, del tratto digestivo superiore, del tratto digestivo inferiore, epatiche, renali, dell'apparato genito-urinario, muscolo-scheletrico, neurologiche, endocrinologiche e psichiatriche. Per ciascuna delle malattie esiste una misurazione a 5 livelli secondo la gravità della malattia (1: assente; 2: lieve; 3: moderato; 4: grave; 5: molto grave) e se 2 malattie sono presenti isolatamente viene considerata la più grave. La misurazione della gravità si esegue basandosi sulla cartella clinica e l'anamnesi del paziente. La scala prevede un punteggio cumulativo, che può variare da 0 a 56 ed il punteggio massimo non è compatibile con la vita del paziente (*Linn BS, 1968*).
- la terapia farmacologica assunta al momento dell'arruolamento, eventuali modifiche effettuate in seguito all'episodio e le misure comportamentali adottate;
- l'esame obiettivo generale e neurologico completo.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti alla valutazione iniziale prevista nelle linee guida della sincope (*Moya A, 2009*) comprendente l'ECG, la prova di ipotensione ortostatica e il massaggio dei seni carotidei in clinostatismo (se non controindicato). Quando non poteva essere effettuata una diagnosi certa dopo una valutazione iniziale, i pazienti venivano indirizzati presso la Syncope Unit per una valutazione di secondo livello (Figura 13). Le difficoltà logistiche legate soprattutto alla presenza di solo tre Syncope Unit dotate di Tilt Test (Firenze, Napoli, Modena) e problematiche

di trasferimento del paziente hanno escluso una buona parte dei pazienti dalla valutazione di secondo livello. I pazienti affetti da gravi condizioni cliniche (per esempio demenza avanzata con disturbi comportamentali, recente frattura del bacino o arto inferiore, esiti post-ictus, sindrome di immobilizzazione) non sono stati sottoposti a valutazione neuroautonomica. In caso di sospetta sincope cardiaca, i pazienti hanno eseguito ecocardiografia, monitoraggio ECG secondo Holter delle 24 ore, monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore e, nel sospetto persistente di sincope aritmica, è stato impiantato loop recorder. Se la valutazione cardiologica risultava negativa, venivano eseguiti TT e MSC. Una valutazione neuroautonomica completa è stata effettuata secondo le indicazioni previste dalle linee guida della sincope (Moya A, 2009), nei pazienti collaboranti e in discrete condizioni generali. Di seguito è riportata la modalità di esecuzione dei test e l'interpretazione del risultato. Ulteriori valutazioni specialistiche sono state eseguite nel sospetto di una causa neurologica, metabolica o funzionale dell'episodio.

Figura 13: Valutazione iniziale e valutazione neuroautonomica



È stato successivamente eseguito un follow-up telefonico entro 12 mesi dall'arruolamento in cui è stata valutata la presenza di recidive, perdita dello stato funzionale e morte del paziente.

Tilt Test

Il Tilt Test viene eseguito con lettino basculante munito di supporto per i piedi e di cinghie avvolgenti per il corpo. La pressione arteriosa viene rilevata con metodo battito-battito fotopletismografico utilizzando una cuffia di appropriate dimensioni applicata ad un dito della mano. Viene eseguito un monitoraggio elettrocardiografico continuo durante tutta la procedura e in corrispondenza dei sintomi vengono registrate su carta (25mm/sec) le derivazioni D1, D2, D3.

Come farmaco viene utilizzata la nitroglicerina sublinguale (Natispray s.l. 1 puff da 300 microgrammi).

Il test deve essere eseguito al mattino a digiuno, dopo aver assunto l'abituale terapia farmacologica, in ambiente tranquillo, silenzioso e con luci soffuse. Il paziente viene invitato a distendersi sul lettino e mantenuto in posizione supina per circa dieci minuti al fine di stabilizzare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Successivamente il lettino viene inclinato a 60° e il paziente viene mantenuto in ortostatismo per 20' (fase di ortostatismo passivo). In caso di negatività del test (mancata inducibilità di sincope) viene somministrato Natispray 1 puff s.l. e l'osservazione prolungata per ulteriori 15' a 60° (*Moya A, 2009*).

In caso di sincope durante l'esecuzione del test, il paziente viene riportato in posizione clinostatica, con interruzione dell'esame.

Sono considerati criteri di positività l'induzione di sincope associata ad ipotensione (riduzione della pressione arteriosa sistolica >60% del valore massimo osservato in ortostatismo) e/o a bradicardia (riduzione >30% del massimo valore di frequenza cardiaca osservata in ortostatismo) o ambedue. La risposta positiva al test viene classificata secondo lo studio VASIS (*Brignole M, 2000*) in risposta di tipo 1 (mista), di tipo 2A e 2B (cardioinibitoria) e di tipo 3 (vasodepressiva). In accordo con Raviele

(Raviele A, 1995) è considerata risposta esagerata durante la fase farmacologica, lo sviluppo graduale di sintomi, di solito meno importanti e differenti da quelli insorti spontaneamente, associati con una progressiva e lenta (>5') riduzione della pressione arteriosa sistolica con una modesta (<30%) o assente riduzione della frequenza cardiaca. Questa risposta è considerata negativa nell'analisi finale dei risultati del Tilt test.

Esistono altre due importanti risposte al Tilt Test che devono essere distinte da quelle vasovagali: la risposta disautonomica e la POTS (sindrome da tachicardia ortostatica posturale). La risposta disautonomica è legata ad un mancato adattamento del sistema cardiovascolare allo stress emodinamico legato all'ortostatismo; la reazione vasovagale si manifesta quando viene raggiunto un valore critico di pressione arteriosa sistolica (70-80 mmHg). La POTS è un tipo di risposta tipica dei giovani che presentano al momento della sincope un eccessivo aumento della frequenza cardiaca.

Rappresentano controindicazioni al Tilt Test: la storia di infarto miocardico acuto nelle 8 settimane precedenti, la stenosi aortica e mitralica grave.

Massaggio dei seni carotidei

Il massaggio dei seni carotidei viene eseguito sul collo iperesteso, esattamente nel punto di massima pulsatilità della carotide (tra l'angolo della mandibola e la cartilagine cricoidea sul margine anteriore dello sternocleidomastoideo) dove viene esercitata una pressione manuale con l'estremità del II°, III° e IV° dito per circa 10 secondi, di intensità tale da non interrompere il flusso arterioso. La manovra può essere eseguita in tutti i setting di cura sotto monitoraggio elettrocardiografico oppure in Syncope Unit su lettino basculante sia in clino che in ortostatismo con associato monitoraggio battito-battito della pressione arteriosa.

La risposta viene considerata positiva per sindrome seno carotidea cardioinibitoria se viene riprodotta la sincope in concomitanza di bradicardia e/o ipotensione. In particolare si identificano tre tipi di risposte: cardioinibitoria (con asistolia >3

secondi), vasodepressiva (isolata riduzione della pressione arteriosa sistolica >50mmHg) e mista.

L'esecuzione del MSC è controindicata in presenza di stenosi carotidea comune o interna >50% solo in ortostatismo e >70% sia in clino che in ortostatismo. Pertanto in caso di soffio carotideo il MSC è subordinato al risultato dell'ecocolorDoppler dei tronchi sovraortici. L'esame è inoltre controindicato in caso di ischemia o emorragia cerebrale nei 6 mesi precedenti, infarto miocardico acuto nelle 8 settimane precedenti e in presenza di episodi di tachiaritmia ventricolare (*Moya A, 2009*).

Sono state registrate tutte le complicanze e le cause di precoce interruzione in corso di TT e MSC.

Le complicazioni potenziali di TT e CSM sono state classificate in:

- Complicanze di grado lieve/moderato, come l'ipotensione prolungata, la bradicardia prolungata necessitante somministrazione di atropina, fibrillazione atriale o altre tachiaritmie sopraventricolari, tachicardia ventricolare non sostenuta (nsVT);
- Complicanze gravi, quali asistolia prolungata necessitante massaggio cardiaco, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, attacco ischemico transitorio (TIA), ictus, morte.

E' stata definita come "intolleranza" e considerata come una risposta non diagnostica, una interruzione precoce in corso di TT, dovuta a difficoltà nel mantenere la posizione ortostatica, ansia, agitazione psicomotoria, scarsa collaborazioni o sintomi non correlati ai cambiamenti di pressione arteriosa o di frequenza cardiaca.

Comitato Etico

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Federico II di Napoli, e successivamente dai Comitati Etici locali di tutti i Centri partecipanti.

Analisi statistica

Le variabili continue e categoriali sono state presentate rispettivamente come media \pm deviazione standard (SD) o come percentuali. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la versione SPSS 24. E' stato eseguito il test di ANOVA con correzione post-hoc di Bonferroni per confrontare variabili continue tra i gruppi e il test chi-quadro è stato utilizzato per le variabili categoriali. Per identificare i fattori predittivi sincope ipotensiva ortostatica e sincope ortostatica iatrogena, le variabili che differivano in modo significativo tra i gruppi nell'analisi univariata sono stati inseriti in un modello di regressione logistica multivariata, aggiustato per età e sesso. Per identificare i fattori predittivi della diagnosi differenziale tra sincope e caduta, le variabili che differivano in modo significativo tra i gruppi nell'analisi univariata sono stati inseriti in un modello di regressione multinomiale, aggiustato per età, sesso e setting di arruolamento, prendendo come riferimento il gruppo delle cadute non sincopali. Per valutare i fattori correlati alla mortalità è stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata, in cui sono state inserite tutte le variabili che fossero associate alla mortalità in univariata. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

2.3.3 RISULTATI

Il SYD basale

Da febbraio 2012 a dicembre 2016 sono stati arruolati 532 pazienti afferiti in reparti per acuti (n=352) o setting ambulatoriali (n=180) di 11 Dipartimenti di Geriatria italiani aderenti allo studio. Di questi, 278 (52.2%) sono stati arruolati per PdCT, 242 (45.5%) per caduta ispiegata, e 12 (2.3%) per entrambi gli episodi. La popolazione era costituita da anziani con un'età media di 83.5 ± 6.2 anni (range 65-100 anni), in maggioranza donne e con demenza di grado lieve-moderato. Le caratteristiche generali della popolazione sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche generali della popolazione totale

	Popolazione totale n=532
Età (n±ds)	83.5 ± 6.2 (range 65-100)
Donne n, (%)	330 (62.0)
Reparto per acuti n, (%)	351 (66.0)
CIRS comorbidità (n±ds)	3.2 ± 1.8 (range 0-10)
CIRS severità (n±ds)	1.6 ± 0.4 (range 1-3)
ADL perse (n±ds)	3.0 ± 2.0 (range 0-6)
IADL perse (n±ds)	6.2 ± 2.4 (range 0-8)
MMSE (n±ds)*	16.7 ± 5.5 (range 0-24)
GDS (n±ds)**	5.5 ± 3.4 (range 0-15)
Storia di sincope n, (%)	261 (49.1)
Numero medio degli episodi (n±ds)	3.0 ± 2.0 (range 0-10)

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale.

*Eseguita in 483 pazienti; ** Eseguita in 269 pazienti

La popolazione era affetta prevalentemente da demenza vascolare, seguita dalla Malattia di Alzheimer e dalle forme miste, come riportato nella Tabella 2.

Tabella 2: tipi di demenza nella popolazione generale

	Popolazione totale n=532
Malattia di Alzheimer n, (%)	177 (33.3)
Demenza vascolare n, (%)	220 (41.4)
Forme miste (AD+DV) n, (%)	81 (15.2)
Parkinson D/Demenza Corpi di Lewy n, (%)	43 (8.1)
Altre forme demenza n, (%)	11 (2.0)
Fronto-temporale n, (%)	5 (0.9)
Idrocefalo normoteso n, (%)	5 (0.9)
Demenza su base alcolica n, (%)	1 (0.2)

AD: Malattia di Alzheimer; DV: demenza vascolare; Parkinson D: Parkinson demenza

Nella Tabella 3 sono riportate le altre comorbidità di cui era affetta la popolazione. Da segnalare che oltre il 90% dei pazienti presentavano patologie cardiovascolari.

Tabella 3: Comorbidità nella popolazione totale

	Popolazione totale n=532
Comorbidità cardiovascolari n, (%)	484 (91.0)
Ipertensione n, (%)	397 (74.6)
Cardiopatìa ischemica n, (%)	101 (19.0)
Scompenso cardiaco n, (%)	47 (8.8)
Valvulopatìa n, (%)	74 (13.9)
Embolia polmonare n, (%)	3 (0.5)
Trombosi venosa profonda n, (%)	9 (1.7)
Insufficienza venosa n, (%)	53 (10.0)
Ipotensione ortostatica in anamnesi n, (%)	58 (10.9)
Ateromasia carotidea n, (%)	134 (25.2)
Patologie neurologiche n, (%)	124 (23.3)
Stroke n, (%)	75 (14.1)
Attacco Ischemico Transitorio n, (%)	39 (7.3)
Epilessia n, (%)	20 (3.8)
Patologie psichiatriche n, (%)	169 (31.8)
Depressione maggiore n, (%)	34 (6.4)
Sintomi depressivi n, (%)	143 (26.9)
Patologie endocrino-metaboliche n, (%)	162 (30.5)
Diabete (Tipo 2) n, (%)	118 (22.2)
Ipotiroidismo n, (%)	46 (8.6)
Ipertiroidismo n, (%)	12 (2.3)

Nella Tabella 4 è riportata la terapia farmacologica assunta dalla popolazione al momento dell'arruolamento.

Tabella 4: Farmaci assunti dalla popolazione totale

	Popolazione totale n=532
Pazienti in trattamento farmacologico n, (%)	525 (98.7)
Media farmaci assunti n, (%)	6.2±2.8 (range 1-15)
Diuretici n, (%)	201 (37.8)
ACE-inibitori n, (%)	182 (34.2)
Sartani n, (%)	93 (17.5)
Beta bloccanti n, (%)	118 (27.4)
Calcio antagonisti n, (%)	97 (18.2)
Alfalitici n, (%)	68 (12.8)
Nitrati n, (%)	60 (11.3)
Antiaggreganti n, (%)	297 (5.8)
Anticoagulanti n, (%)	73 (13.7)
Antiaritmici (n, %)	40 (7.5)
Digitale n, (%)	35 (6.6)
Antidiabetici orali n, (%)	71 (13.3)
Insulina n, (%)	34 (6.4)
Statine n, (%)	132 (24.8)
Antidepressivi n, (%)	186 (35.0)
Antipsicotici n, (%)	128 (24.1)
Benzodiazepine n, (%)	109 (20.5)
Inibitori delle Colinesterasi n, (%)	74 (13.9)
Antiparkinsoniani n, (%)	50 (9.4)
Memantina n, (%)	50 (9.4)
Antiepilettici n, (%)	38 (7.1)

Levo-tiroxina n, (%)

33 (6.2)

Nella Tabella 5 sono riportate le caratteristiche dell'episodio riferite al momento della valutazione iniziale. I prodromi erano spesso assenti o aspecifici, mentre frequentemente si rilevava la presenza di stato confusionale dopo la perdita di coscienza e traumi secondari alla caduta.

Tabella 5: Principali caratteristiche e circostanze scatenanti l'episodio descritte nella popolazione totale

	Popolazione totale n=532
Durante la deambulazione n, (%)	156 (29.3)
Situazionale n, (%)	107 (20.1)
Fattori predisponenti n, (%)	176 (33.1)
Fattori precipitanti n, (%)	186 (35.0)
Cambiamento di posizione n, (%)	140 (26.3)
Prodromi n, (%)	181 (34.0)
Neurovegetativi n, (%)	125 (23.5)
Cardiaci n, (%)	14 (2.6)
Neurologici n, (%)	77 (14.5)
Sintomi dopo l'evento n, (%)	313 (58.8)
Confusione mentale n, (%)	177 (33.3)
Incontinenza urinaria n, (%)	46 (8.6)
Traumi n, (%)	257 (48.3)
Fratture n, (%)	73 (13.7)

Fattori predisponenti: luoghi caldi e affollati, ortostatismo/allettamento prolungato, febbre, disidratazione; Fattori precipitanti: cambiamento di posizione, movimenti del collo, dolore, dopo assunzione di un farmaco; Situazionale: post-minzione/defecazione/prandiale, dopo uno sforzo.

La Tabella 6 riporta la valutazione iniziale eseguita al momento dell'arruolamento. L'ECG è stato definito patologico in presenza di blocco branca sinistro, blocco bifascicolare, blocco atrioventricolare di grado avanzato (BAV II grado Mobitz 2 o III grado), fibrillazione atriale, segni di infarto miocardico acuto in atto o pregresso. Un terzo dei pazienti non è stato sottoposto alla prova di ipotensione ortostatica per l'impossibilità di assumere la posizione eretta a causa delle gravi condizioni generali, di traumi maggiori agli arti inferiori o della mancata collaborazione del paziente. Il 50.1% delle prove eseguite (ovvero 214 prove su 423 eseguite) è risultata positiva per ipotensione ortostatica.

Tabella 6: Valutazione iniziale eseguita nella popolazione totale

	Popolazione totale n=532
ECG patologico n, (%)	144 (27.1)
Media frequenza cardiaca (n±ds)	74.2±14.6 (range 21-130)
Media QT corretto (n±ds)	436.3±39.4 (range 280-566)
Fibrillazione/Flutter atriale n, (%)	87 (16.4)
BAV II grado Mobitz 2 o III grado n, (%)	2 (0.4)
Blocco di branca sinistra n, (%)	28 (5.3)
Blocco di branca destra n, (%)	35 (6.6)
Emiblocco anteriore sinistro n, (%)	36 (6.8)
Blocco bifascicolare n, (%)	21 (3.9)
Ipertrofia ventricolare sinistra n, (%)	12 (2.8)
Segni di IMA in atto o pregresso n, (%)	21 (3.9)
Ritmo indotto da pacemaker n, (%)	20 (3.8)
Prove di ipotensione ortostatica n, (%)	424 (79.7)
Ipotensione Ortostatica n, (%)	214 (40.2)
Media PA sistolica clinostatismo (n±ds)	129.5±19.2 (90-210)

ECG: elettrocardiogramma, BAV: blocco atrioventricolare; IMA: infarto miocardico acuto; PA: pressione arteriosa

Il MSC è stato eseguito in 201 pazienti, di cui 97 sia in clino che in ortostatismo. In 14 pazienti (7.0% dei MSC eseguiti) è stata diagnosticata una SSC cardioinibitoria o vasodepressiva, quest'ultima rilevata solo al MSC in ortostatismo (p=0.050). Non sono stati sottoposti a MSC i pazienti che presentavano controindicazioni (soffio carotideo non indagato, recente evento ischemico cerebrali o cardiaco, trauma cranico con emorragia cerebrale), gravi condizioni generali o non collaboranti. Per gli stessi motivi, una percentuale minore di pazienti è stata sottoposta a Tilt Test, il quale tuttavia ha mostrato un alto potere diagnostico risultando positivo in 37 pazienti (49.3% dei Tilt Test eseguiti), con risposta prevalentemente di tipo vasodepressivo (VASIS III) o disautonomico (Tabella 7).

Tabella 7: Valutazione neuroautonomica eseguita nella popolazione totale

	Popolazione totale n=532
Tilt Test eseguito n, (%)	75 (14.1)
Diagnostico per sincope n, (%)	37 (7.0)
Vasovagale mista n, (%)	2 (0.4)
Vasovagale vasodepressiva n, (%)	12 (2.3)
Disautonomia n, (%)	23 (4.3)
MSC eseguito n, (%)	201 (37.8)
Diagnostico per SSC n, (%)	14 (2.6)
SSC cardioinibitoria n, (%)	9 (1.7)
SSC vasodepressiva n, (%)	5 (0.9)
ISC cardioinibitoria n, (%)	7 (1.3)
ISC vasodepressiva n, (%)	5 (0.9)

MSC: Massaggio dei Seni Carotidei; SSC: Sindrome Senocarotidea; ISC: Ipersensibilità Senocarotidea, ECG elettrocardiogramma

Nella Tabella 8 sono riportati gli altri esami strumentali eseguiti nella popolazione. L'ecocardiogramma è risultato diagnostico per sincope su base cardiaca strutturale in 15 pazienti (4 stenosi aortiche severe, 9 alterazioni della cinetica ventricolare compatibili con sindrome coronarica acuta, 2 alterazioni delle sezioni destre del cuore compatibili con embolia polmonare). L'Holter ECG nelle 24 ore è risultato diagnostico per sincope su base aritmica in 21 pazienti (13 sindromi bradicardia-tachicardia, 4 blocchi AV di grado avanzato, 9 fibrillazioni atriali). In 4 pazienti è stato eseguito un monitoraggio cardiaco prolungato (Loop recorder esterno o impiantabile) risultato diagnostico in un caso per bradicardia severa. Il Monitoraggio pressorio è risultato diagnostico per episodi ipotensivi nell'arco delle 24 ore in 6 pazienti in cui è stata posta diagnosi di sincope su base riflessa o ortostatica. Nel sospetto di un evento cerebrovascolare acuto sono stati eseguiti esami di neuroimaging, di cui 18 TC cranio-encefalo sono risultate diagnostiche per lesioni ischemiche acute o subacute. Tra questi pazienti, 3 presentavano stenosi emodinamicamente significative all'ecografia carotideo-vertebrale. Nel sospetto di crisi comiziale è stata eseguita una valutazione neurologica con elettroencefalogramma risultato diagnostico in 8 pazienti per la presenza di focolai epilettiformi.

Tabella 8: Altri esami strumentali eseguiti di primo livello

	Popolazione totale n=532
Ecocardiogramma n, (%)	118 (22.2)
Monitoraggio ECG Holter 24ore n, (%)	94 (17.7)
Monitoraggio pressorio 24ore n, (%)	18 (3.4)
EcocolorDoppler Carotideo n, (%)	77 (14.5)
TC cranio-encefalo n, (%)	237 (44.5)
RMN encefalo n, (%)	15 (2.8)
Elettroencefalogramma n, (%)	62 (11.7)

TC: tomografia computerizzata, RMN: risonanza magnetica nucleare

La Tabella 9 riporta le diagnosi conclusive poste al termine dell'iter diagnostico. Una diagnosi di sincope è stata posta in 363 pazienti (68.2%), mentre la caduta è rimasta non spiegata in 126 (23.7%).

Tabella 9: Diagnosi conclusive poste al termine dell'iter diagnostico

	Popolazione totale n=532
Sincope n, (%)	363 (68.2)
Cadute n, (%)	126 (23.7)
Ictus/TIA n, (%)	24 (4.5)
Epilessia n, (%)	10 (1.9)
Disturbi metabolici n, (%)	7 (1.3)
Psicogena n, (%)	1 (0.2)
Drop attack n, (%)	1 (0.2)

TIA: Attacco Ischemico Transitorio

Nella Tabella 10 sono riportati i tipi di sincope diagnosticati al termine della valutazione. La diagnosi più frequente è stata quella ortostatica, soprattutto su base iatrogena. Le cause di sincope cardiaca strutturale sono state: 4 stenosi aortiche severe, 9 sindromi coronariche acute e 2 embolie polmonari. Le cause di sincope cardiaca aritmica sono state: 13 sindromi bradi-tachi; 4 blocchi AV di grado avanzato, 9 fibrillazioni atriali ad alta o bassa frequenza ventricolare media e 5 tachiaritmie sopraventricolari non meglio specificate.

Il pacemaker è stato impiantato in 4 pazienti con SSC cardioinibitoria, in 9 con sindrome bradi-tachi, in tutti i pazienti con blocco AV di grado avanzato e in 3 con fibrillazione atriale a bassa frequenza ventricolare.

Tabella 10: Diagnosi conclusive di sincope

	Diagnosi di sincope n=363
Cardiaca n, (%)	46 (12.7)
Aritmica n, (%)	31 (8.5)
Strutturale n, (%)	15 (4.1)
Neuroriflessa n, (%)	102 (28.1)
Vasovagale n, (%)	37 (10.1)
Situazionale n, (%)	45 (12.4)
Seno carotidea n, (%)	19 (5.2)
Atipica n, (%)	1 (0.2)
Ortostatica n, (%)	177 (48.8)
Disautonomia Primitiva n, (%)	11 (3.0)
Disautonomia Secondaria n, (%)	50 (13.8)
Iatrogena n, (%)	86 (23.7)
Ipovolemia n, (%)	30 (8.2)
Indeterminata n, (%)	38 (10.5)

2.3.1. *Sincope e cadute non sincopali*

Al termine dell'iter diagnostico è stata rilevata una notevole discrepanza tra il sospetto clinico iniziale e la diagnosi conclusiva, come riportato nella Tabella 11. Una diagnosi di sincope è stata confermata in 234 pazienti (89,6%) inizialmente arruolati per perdita di coscienza e in 119 (46,5%) di quelli arruolati per caduta.

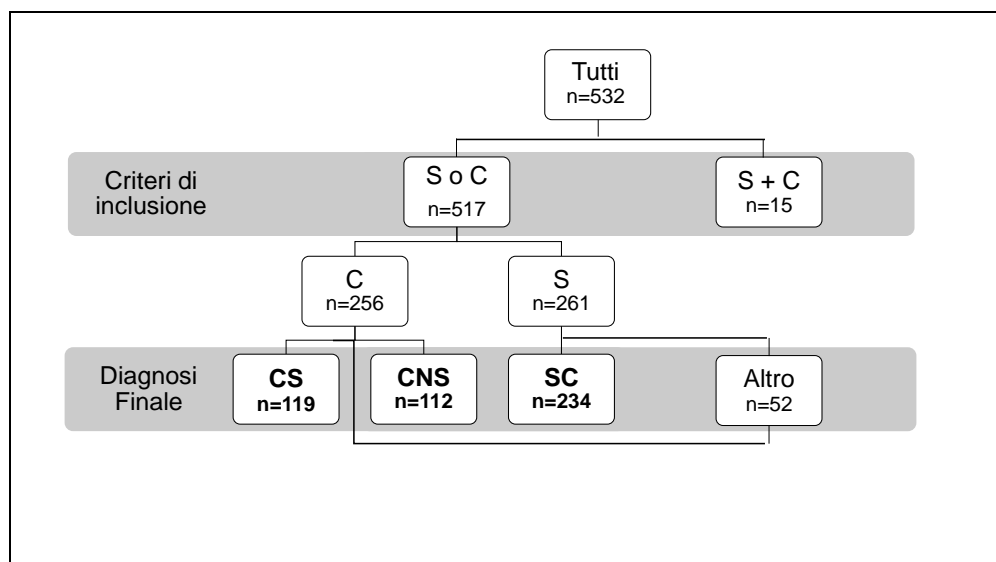
Tabella 11: Diagnosi iniziale versus diagnosi finale posta al termine dell'iter diagnostico

Diagnosi iniziale	Diagnosi finale	% popolazione iniziale
Perdita di coscienza transitoria (n=261)	<u>Sincope (n=234)</u>	89.6
	Cadute (n=12)	4.6
	Ictus (n=6)	2.3
	Epilessia (n=6)	2.3
	Disordini metabolici (n=2)	0.8
	Drop attack (n=1)	0.4
Cadute sospette per perdita di coscienza (n=256)	<u>Sincope (n=119)</u>	46.5
	<u>Cadute (n=112)</u>	43.8
	Ictus (n=19)	7.4
	Epilessia (n=4)	1.6
	Disordini metabolici (n=1)	0.4
	Forme psicogene (n=1)	0.4
Perdita di coscienza e caduta (n=15)	Sincope (n=12)	80.0
	Cadute (n=3)	20.0

Dalla popolazione totale arruolata sono stati selezionati 517 pazienti in cui è stata posta una diagnosi finale di sincope o di caduta. Per una maggiore omogeneità del campione, sono stati esclusi i 15 pazienti che al momento dell'arruolamento riferivano entrambi gli episodi e di seguito i 52 pazienti con diagnosi finale

alternativa (ictus, epilessia, disordini metabolici, psicogena, drop attack). La popolazione così selezionata è stata successivamente suddivisa in tre sottogruppi: “sincope confermata” (SC) ovvero pazienti arruolati per perdita di coscienza in cui è stato confermato il sospetto iniziale di sincope, “caduta sincopale” (CS) riferito a pazienti arruolati per caduta con diagnosi finale di sincope e “caduta non sincopale” (CNS) per le cadute in cui al termine dell’iter è stata esclusa una natura sincopale dell’episodio (Figura 14).

Figura 14: Flow chart: selezione dei pazienti con sincope confermata (SC), caduta sincopale (CS) e caduta non sincopale (CNS)



Legenda: S: sincope; C caduta; CS: caduta sincopale, CNS: caduta non sincopale; SC: sincope confermata; Altro: diagnosi alternative (ictus, epilessia, disturbi metabolici, drop attack, forme psicogene)

Dei 517 pazienti selezionati (età media 83.7 ± 6.3 , 60.8% donne), 52 sono stati esclusi per diagnosi alternativa, 234 (45.3%) sono stati assegnati al gruppo SC, 119 (22.6%) al gruppo CS, e 112 (21.7%) a quello CNS.

Nella Tabella 12 sono riportate le caratteristiche della popolazione selezionata, in base al setting di arruolamento (reparto per acuti vs ambulatorio). I pazienti afferiti in reparti per acuti erano più anziani, con una maggiore compromissione funzionale e più spesso arruolati per caduta non spiegata con conseguente trauma maggiore. In

ambulatorio (Syncope Unit e centri UVA) afferivano più frequentemente pazienti con deflessione del tono dell'umore e storia di sincope.

Tabella 12: Caratteristiche della popolazione selezionata nei diversi setting di arruolamento

	Ambulatorio n=180	Acuti n=352	P
Età (n±ds)	81.5±6.2	84.4±6.0	<0.001
Sincope confermata n, (%)	108(60.0)	126(35.8)	<0.001
Caduta sincopale n, (%)	42(23.3)	77(21.9)	0.301
Caduta non sincopale n, (%)	25(13.9)	72(20.5)	0.001
CIRS severità (n±ds)	1.5±0.3	1.7±0.3	<0.001
CIRS comorbidità (n±ds)	2.8±1.7	3.4±1.8	0.003
Numero farmaci (n±ds)	6.3±2.7	6.1±2.8	0.098
MMSE (n±ds)	16.6±5.5	16.7±5.5	0.396
ADL perse (n±ds)	2.7±1.8	3.2±2.1	0.032
GDS (n±ds)	6.6±3.1	5.1±3.4	0.001
Prodromi n, (%)	71(39.4)	102(30.0)	<0.001
Stato confusionale n, (%)	23(12.8)	145(41.2)	<0.001
Traumi n, (%)	80(44.4)	157(44.6)	0.065

p, differenza tra i gruppi "Acuti" e "Ambulatorio"; p significativa<0.05

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale.

Dal confronto tra i tre gruppi (SC, CS, CNS), non è stata osservata alcuna differenza significativa in relazione ad età, sesso, CIRS comorbidità escluso per lo stato funzionale in cui la perdita dell'autonomia per le attività di base della vita quotidiana era maggiormente presente nel gruppo CNS. Il punteggio al MMSE era significativamente maggiore nel gruppo CS rispetto agli altri due gruppi (Tabella 13).

Tabella 13: Caratteristiche generali nei 3 gruppi SC, CS, CNS

	SC	CS	CNS	P
	n=234	n=119	n=112	
Età media (n±ds)	83.5±6.2	83.3±6.2	84.2 ±6.0	0.499
Donne n, (%)	141 (60.3)	76 (63.9)	69 (61.6)	0.805
CIRS comorbidità (n±ds)	3.2±1.8	3.2±1.9	3.3±1.7	0.890
CIRS severità (n±ds)	1.6±0.4	1.6±0.4	1.6±0.3	0.622
ADL perse (n±ds)	3.1±2.3	2.5±2.4	3.2±2.3	0.008
IADL perse (n±ds)	6.3±2.3	5.8±2.4	6.4±2.3	0.100
MMSE (n±ds)	16.2±5.5	18.2±5.1	15.7±5.7	0.001
GDS (n±ds)	5.9±3.6	4.9±3.0	5.5±3.1	0.117
Storia sincope n, (%)	134 (57.2)	24 (20.2)	14 (12.5)	<0.001

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale

Non sono state rilevate differenze significative tra i 3 gruppi (SC, CS, CNS) in relazione al tipo di demenza (Tabella 14).

Tabella 14: Tipi di demenza nei 3 gruppi SC, CS, CNS

	SC	CS	CNS	P
	n=234	n=119	n=112	
Alzheimer n, (%)	78 (33.3)	38 (31.9)	41 (36.6)	0.740
Vascolare n, (%)	93 (39.7)	59 (49.6)	45 (40.2)	0.181
Mista (AD+DV) n, (%)	37 (15.8)	14 (11.8)	12 (10.7)	0.347
Parkinson D n, (%)	17 (7.3)	4 (3.4)	9 (8.0)	0.272
Corpi di Lewy n, (%)	3 (1.3)	4 (3.4)	3 (2.7)	0.403
Fronto-temporale n, (%)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.467
Idrocefalo n, (%)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.467

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale; AD: Malattia di Alzheimer; DV: demenza vascolare; Parkinson D: Parkinson demenza

Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi in relazione alle comorbidità, come riportato nella Tabella 15.

Tabella 15: Tipi di comorbidità nei tre gruppi SC, CS, CNS

	SC	CS	CNS	p
	n=234	n=119	n=112	
Comorbidità CV n, (%)	218 (93.2)	105 (88.2)	101 (90.2)	0.277
Ipertensione n, (%)	175 (74.8)	88 (73.9)	84 (75.0)	0.980
Cardiop. ischemica n, (%)	44 (18.8)	24 (20.2)	23 (20.5)	0.914
Scompenso n, (%)	18 (7.7)	11 (9.2)	9 (8.0)	0.880
Valvulopatia n, (%)	25 (10.7)	19 (16.0)	13 (11.6)	0.349
Fibrillazione atriale n, (%)	60 (25.6)	29 (24.4)	25 (22.3)	0.794
Ictus n, (%)	29 (12.4)	12 (10.1)	19 (17.0)	0.281
TIA n, (%)	19 (8.1)	6 (5.0)	7 (6.3)	0.533
Epilessia n, (%)	9 (3.8)	3 (2.5)	5 (4.5)	0.716
Patol psichiatriche n, (%)	77 (32.9)	38 (31.9)	30 (26.8)	0.506
Diabete n, (%)	50 (21.4)	24 (20.2)	31 (27.7)	0.323
Ipotiroidismo n, (%)	18 (7.7)	8 (6.7)	16 (14.3)	0.080

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale; CV: cardiovascolari; TIA: attacco ischemico transitorio

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, il gruppo SC assumeva più frequentemente antipsicotici e inibitori della colinesterasi; il gruppo CS era più spesso in trattamento con alfa-litici, mentre le CNS assumevano l'insulina e BDZ più spesso rispetto agli altri due gruppi (Tabella 16).

Tabella 16: Terapia assunta nei tre gruppi SC, CS, CNS

	SC	CS	CNS	P
	n=234	n=119	n=112	
Farmaci n, (%)	232(99.1)	117 (98.3)	109 (97.3)	0.421
N° farmaci assunti n, (%)	6.3±2.7	6.2±2.7	6.3±2.9	0.957
Antiaggreganti n, (%)	127(54.3)	71 (59.7)	63 (56.3)	0.628
ACE-inibitori n, (%)	83 (35.5)	40 (33.6)	33 (29.5)	0.542
Sartani n, (%)	48 (20.5)	18 (15.1)	15 (13.4)	0.197
Diuretici n, (%)	83 (35.5)	52 (43.7)	43 (38.4)	0.323
Beta bloccanti n, (%)	67 (28.6)	33 (27.7)	30 (26.8)	0.936
Statine n, (%)	68 (29.1)	29 (24.4)	25 (22.3)	0.356
Calcio antagonisti n, (%)	43 (18.4)	20 (16.8)	18 (16.1)	0.852
Antiaritmici n, (%)	19 (8.1)	6 (5.0)	9 (8.0)	0.544
Digitale n, (%)	12 (5.1)	9 (7.6)	9 (8.0)	0.500
Anticoagulanti n, (%)	27 (11.5)	19 (16.0)	18 (16.1)	0.374
Nitrati n, (%)	31 (13.3)	13 (11.1)	12 (10.1)	0.723
Alfa bloccanti n, (%)	23 (9.8)	25 (21.0)	13 (11.6)	0.011
Antidiabetici orali n, (%)	31 (13.2)	14 (11.8)	17 (15.2)	0.746
Insulina n, (%)	8 (3.4)	8 (6.7)	14 (12.5)	0.006
Antidepressivi n, (%)	85 (36.3)	42 (35.3)	36 (32.1)	0.746
Antipsicotici n, (%)	69 (29.5)	20 (16.8)	23 (20.5)	0.019
Benzodiazepine n, (%)	36 (15.4)	23 (19.3)	36 (32.1)	0.001
Inibitori Colinesterasi (%)	47 (20.1)	15 (12.6)	8 (7.1)	0.005
Antiparkinson n, (%)	23 (9.8)	9 (7.6)	11 (10.0)	0.690
Memantina n, (%)	34 (14.5)	9 (7.6)	6 (5.4)	0.016
Anticonvulsivanti n, (%)	14 (6.0)	10 (8.4)	8 (7.1)	0.692
Levo-tiroxina n, (%)	14 (5.9)	5 (4.2)	10 (8.9)	0.136

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale.

Nel gruppo SC i fattori predisponenti, i prodromi neurovegetativi (pallore, sudorazione, nausea, fastidio epigastrico) e l'incontinenza urinaria erano riferiti con maggiore frequenza, e meno spesso gli episodi erano associati a traumi. Nel gruppo CS i fattori precipitanti (quali il cambiamento di posizione, i movimenti del collo, il dolore, la paura e la perdita di equilibrio) erano significativamente più frequenti (Tabella 17).

Tabella 17: Caratteristiche dell'episodio nei tre gruppi SC, CS, CNS

	SC n=234	CS n=119	CNS n=112	p
Fattori predisponenti n, (%)	96 (41.0)	35 (29.4)	25 (22.4)	0.002
Fattori precipitanti n, (%)	74 (31.6)	57 (47.9)	32 (28.6)	0.031
Prodromi n, (%)	109(46.6)	32 (26.9)	17 (15.2)	<0.001
Neurovegetativi n, (%)	91 (38.9)	21 (17.6)	3 (2.7)	<0.001
Cardiaci n, (%)	9 (3.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	0.208
Neurologici n, (%)	32 (13.7)	16 (13.4)	15 (13.4)	0.997
Incontinenza n, (%)	30 (12.8)	6 (5.0)	4 (3.6)	0.004
Amnesia retrograda n, (%)	30 (12.8)	18 (15.1)	20 (17.9)	0.456
Traumi n, (%)	71 (30.3)	72 (60.5)	80 (71.4)	<0.001
Contusioni n, (%)	59 (25.2)	61 (51.3)	67 (59.8)	<0.001
Fratture n, (%)	20 (8.5)	19 (16.0)	36 (32.1)	<0.001

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale. Fattori Predisponenti: luoghi caldi e affollati, ortostatismo prolungato, febbre, disidratazione, allettamento prolungato; Fattori Precipitanti: cambiamenti di posizione, movimenti del collo, dolore, paura, perdita dell'equilibrio; Situazioni Scatenanti: dopo il vomito, post defecazione, post prandiale, dopo lo sforzo.

In un modello di regressione multinomiale logistica aggiustato per età, sesso e setting di arruolamento rispetto alle CNS, la diagnosi di SC era associata ad una maggiore prevalenza di prodromi e minore frequenza di traumi, mentre la CS era associata alla presenza di fattori precipitanti e valori di MMSE più alti. E' risultato predittore di CNS il trattamento con benzodiazepine e con insulina (Tabella 18).

Tabella 18: Analisi multivariata sui predittori della diagnosi differenziale tra SC, CS, e CNS

	SC vs. CNS		CS vs. CNS	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Ambulatorio	2.08 [0.96, 4.48]	0.062	0.57 (0.24-1.36)	0.204
Storia di sincope	3.56 [1.47, 8.65]	0.005	1.16 [0.40, 3.40]	0.787
Storia di caduta	0.37 [0.17, 0.80]	0.011	1.43 [0.65, 3.15]	0.373
Prodromi	13.14 [2.94, 58.71]	0.001	10.28 [2.19, 48.28]	0.003
Fattori precipitanti	1.30 [0.66, 2.58]	0.452	2.22 [1.09, 4.48]	0.027
MMSE	1.00 [0.95, 1.06]	0.914	1.12 [1.04, 1.20]	0.001
Traumi	0.27 [0.14, 0.53]	<0.001	0.71 [0.34, 1.48]	0.356
BDZ	0.40 [0.18, 0.89]	0.025	0.31 [0.13, 0.73]	0.008
Insulina	0.29 [0.07, 1.16]	0.080	0.21 [0.05, 0.87]	0.031

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale; CNS: caduta non sincopale; OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza; BDZ: benzodiazepine; MMSE: Mini Mental State Examination. *Variabili escluse dal modello: alfa-bloccanti, antipsicotici, inibitori delle colinesterasi, ADL, cause situazionali di sincope.*

I pazienti con SC avevano più frequentemente diagnosi di sincope neuroriflessa, con differenza significativa rispetto alle CS (Tabella 19).

Tabella 19: Diagnosi conclusive di sincope nelle SC e CS

	SC n=234	CS n=119	p
Neuroriflessa n, (%)	78 (33.3)	25 (21.0)	0.012
Ortostatica n, (%)	106 (45.3)	63 (52.9)	0.147
Cardiaca n, (%)	27 (11.5)	17 (14.3)	0.201
Indeterminata n, (%)	23 (9.8)	14 (11.8)	0.734

p, differenza tra i gruppi "SC" e "CS"; p significativa < 0.05

SC: sincope confermata; CS: caduta sincopale

2.3.2. L'ipotensione ortostatica e la sincope

Sono stati confrontati le caratteristiche dei pazienti con diagnosi finale di sincope ipotensiva ortostatica (n=177) e non ipotensiva ortostatica (n=186). I gruppi erano omogenei in relazione all'età media e allo stato funzionale. I pazienti con sincope ipotensiva ortostatica erano più frequentemente di sesso maschile. La sincope ortostatica si associava a un miglior stato cognitivo. I pazienti con sincope ortostatica presentavano una CIRS comorbilità significativamente aumentata rispetto all'altro gruppo (Tabella 20).

Tabella 20: Confronto delle caratteristiche generali dei pazienti con sincope IO e sincope non IO

	IO n=177	Non IO n=186	p
Età media (n±ds)	83.3±6.2	83.3±6.5	0.969
Donne n, (%)	99 (55.9)	125 (67.2)	0.027
CIRS comorbilità (n±ds)	3.5±1.7	2.8±1.9	0.001
CIRS severità (n±ds)	1.6±0.4	1.6±0.4	0.108
ADL perse (n±ds)	2.7±2.0	3.0±2.0	0.176
IADL perse (n±ds)	6.1±2.4	6.3±2.3	0.371
MMSE (n±ds)	17.8±4.9	16.1±5.8	0.005
GDS (n±ds)	5.7±3.5	5.3±3.2	0.429

p, differenza tra i gruppi "cardiaca", "riflessa" e "ortostatica"; p significativa<0.05

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental

Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale

In relazione alle comorbidità, non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabella 21).

Tabella 21: Comorbidità dei pazienti con sincope IO e sincope non IO

	Sincope IO n=177	Sincope Non IO n=186	P
Patologie CV n, (%)	160 (90.4)	170 (91.4)	0.740
Ipertensione n, (%)	137 (77.4)	133 (71.5)	0.198
CAD n, (%)	38 (21.5)	32 (17.2)	0.303
SC n, (%)	18 (10.2)	22 (6.5)	0.198
Valvulopatia n, (%)	21 (11.9)	24 (12.9)	0.764
Fibrillaz atriale n, (%)	41 (23.2)	50 (26.9)	0.414
Carotidopatia n, (%)	46 (26.0)	53 (28.5)	0.592
Claudicatio n, (%)	3 (1.7)	6 (3.2)	0.348
IO anamnestica n, (%)	29 (16.4)	18 (9.4)	0.057
Insuff. venosa n, (%)	16 (9.0)	17 (9.1)	0.974
Stroke n, (%)	18 (10.2)	23 (12.4)	0.509
TIA n, (%)	10 (5.6)	17 (9.1)	0.205
Epilessia n, (%)	7 (4.0)	5 (2.7)	0.500
Depressione n, (%)	62 (35.0)	58 (31.2)	0.436
Diabete mellito n, (%)	177 (22.6)	186 (19.4)	0.448
Ipotiroidismo n, (%)	13 (7.3)	15 (8.1)	0.797

p, differenza tra i gruppi "cardiaca", "riflessa" e "ortostatica"; p significativa < 0.05

IO: ipotensione ortostatica; Patologie CV: cardiovascolari; CAD: cardiopatia ischemica; SC: scompenso cardiaco; TIA: Attacco Ischemico Transitorio.

Tabella 22: Terapia assunta nei pazienti con sincope ipotensiva ortostatica e sincope non ortostatica

	Sincope IO	Sincope Non	p
	n=177	IO n=186	
N. farmaci assunti n, (%)	6.7±2.6	5.9±2.8	0.007
Antiaggreganti n, (%)	95 (53.7)	108 (58.1)	0.400
ACE-inibitori n, (%)	65 (36.7)	61 (32.8)	0.432
Sartani n, (%)	27 (15.3)	40 (21.5)	0.125
Diuretici n, (%)	68 (38.4)	67 (36.0)	0.637
Beta bloccanti n, (%)	54 (30.5)	48 (25.8)	0.319
Statine n, (%)	51 (28.8)	47 (25.3)	0.447
Calcio antagonisti n, (%)	33 (18.6)	34 (18.3)	0.929
Antiaritmici n, (%)	16 (9.0)	12 (6.5)	0.356
Digitale n, (%)	14 (7.9)	9 (4.8)	0.230
Anticoagulanti n, (%)	22 (12.4)	25 (13.4)	0.774
Nitrati n, (%)	27 (15.3)	18 (9.7)	0.107
Alfa bloccanti n, (%)	30 (16.9)	20 (10.8)	0.059
Antidiabetici orali n, (%)	26 (14.7)	20 (10.8)	0.260
Insulina n, (%)	8 (4.5)	8 (4.3)	0.919
Antidepressivi n, (%)	70 (39.5)	64 (34.4)	0.310
Antipsicotici n, (%)	46 (26.0)	47 (25.3)	0.875
Benzodiazepine n, (%)	31 (17.5)	31 (16.7)	0.830
Inibitori Colinesterasi n, (%)	33 (18.6)	30 (16.1)	0.527
Antiparkinson n, (%)	20 (11.3)	11 (5.9)	0.066
Memantina n, (%)	19 (10.7)	24 (12.9)	0.523
Antiepilettici n, (%)	16 (9.0)	11 (5.9)	0.257
Levo-tiroxina n, (%)	10 (5.6)	10 (5.4)	0.909

p, differenza tra i gruppi “cardiaca”, “riflessa” e “ortostatica”; p significativa<0.05

In relazione al trattamento farmacologico, i pazienti con sincope ortostatica assumevano significativamente un maggior numero di farmaci. L’assunzione di alfa litici e anti-parkinson sono risultati più frequenti nel gruppo con sincope ortostatica seppur non in modo significativo rispetto all’altro gruppo. L’assunzione di memantina è risultata maggiore nelle sincopi non ortostatiche, la cui popolazione era affetta da un decadimento cognitivo più grave (Tabella 22).

Nella Tabella 23 sono riportate le caratteristiche dell’episodio. La presenza di fattori precipitanti (prevalentemente cambiamenti di posizione) si associava in modo significativo alla sincope ortostatica, mentre lo stato confusionale nella fase di recupero era più frequenti seppur non significativa, nella sincope non ortostatica.

Tabella 23: Caratteristiche dell’episodio nei pazienti con sincope IO e sincope non IO

	Sincope IO n=177	Sincope Non IO n=186	p
Fattori predisponenti n, (%)	72 (40.7)	61 (32.8)	0.443
Fattori precipitanti n, (%)	79 (44.6)	55 (29.6)	0.025
Prodromi n, (%)	71 (40.1)	73 (39.2)	0.866
Sintomi dopo la PdCT n, (%)	94 (53.1)	113 (60.8)	0.141
Traumi n, (%)	69 (39.0)	84 (45.2)	0.233
Stato confusionale n, (%)	43 (24.3)	60 (32.3)	0.092
Incontinenza sfinterica n, (%)	17 (9.6)	20 (10.8)	0.718

p, differenza tra i gruppi “cardiaca”, “riflessa” e “ortostatica”; p significativa<0.05

Fattori Predisponenti: luoghi caldi e affollati, ortostatismo prolungato, febbre, disidratazione, allettamento prolungato; Fattori Precipitanti: cambiamenti di posizione, movimenti del collo, dolore, paura, perdita dell’equilibrio; Situazioni Scatenanti: dopo il vomito, post defecazione, post prandiale, dopo lo sforzo.

In relazione ai sottotipi di demenza, il Parkinson Demenza era maggiormente rappresentata nei pazienti con sincope ortostatica mentre la demenza di tipo misto (neurovegetativa e vascolare) era più frequente tra le sincope non ortostatiche (Tabella 24).

Tabella 24: Tipi di demenza nei 2 gruppi sincope IO e sincope non IO

	Sincope IO n=177	Sincope Non IO n=186	p
Alzheimer n, (%)	58 (32.8)	60 (32.3)	0.91:
Vascolare n, (%)	77 (43.5)	77 (41.4)	0.68:
Mista (AD+DV) n, (%)	19 (10.7)	36 (19.4)	0.02:
Parkinson D n, (%)	15 (8.5)	6 (3.2)	0.03:
Corpi di Lewy n, (%)	5 (2.8)	3 (1.6)	0.43:
Fronto-temporale n, (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	0.59:
Idrocefalo n, (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	0.59:

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa<0.05

AD: Malattia di Alzheimer; DV: demenza vascolare; Parkinson D: Parkinson demenza

Ad un'analisi di regressione logistica multivariata, aggiustata per età e sesso, rispetto alle sincope non ortostatiche, è stata confermata l'associazione tra sincope ortostatica, grado di CIRS comorbilità più elevato e il sesso maschile, mentre la presenza di Parkinson Demenza e il numero dei farmaci sono usciti dal modello (Tabella 25).

Tabella 25: Analisi multivariata sui predittori di sincope ortostatica

	Ortostatica vs. non ortostatica	
	OR [95% CI]	p
CIRS comorbilità	2.007 [1.081; 3.713]	0.001
Sesso maschile	1.607 [1.028; 2.513]	0.038
AD + VD	0.784 [0.686; 0.896]	0.027

OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

All'interno del gruppo delle sincope ortostatiche, quelle su base iatrogena presentavano un indice di comorbilità e severità significativamente aumentato rispetto alle ortostatiche non iatrogene, come riportato nella Tabella 26.

Tabella 26: Caratteristiche generali dei pazienti con sincope ortostatica iatrogena e ortostatica non iatrogena

	Ortostatica iatrogena n=86	Ortostatica Non iatrogena n=91	<i>p</i>
Età media (n±ds)	84.2±5.9	82.5±6.3	0.061
Donne n, (%)	48 (55.8)	51 (56)	0.979
CIRS comorbilità (n±ds)	3.9±1.7	3.1±1.6	0.004
CIRS severità (n±ds)	1.7±0.4	1.6±0.4	0.029
ADL perse (n±ds)	2.5±2.0	2.9±2.0	0.219
IADL perse (n±ds)	5.8±2.4	6.4±2.4	0.115
MMSE (n±ds)	18.3±4.3	17.3±5.4	0.247
GDS (n±ds)	5.4±3.7	5.0±3.2	0.451

p, differenza tra i gruppi "ortostatica non iatrogena" e "ortostatica iatrogena"; *p* significativa<0.05.

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale.

I pazienti del gruppo delle sincope ortostatiche su base iatrogena presentavano più frequentemente patologie cardiovascolari in particolare erano maggiormente affetti da ipertensione arteriosa rispetto alle ortostatiche non iatrogene, come riportato nella Tabella 27.

Tabella 27: Comorbilità dei pazienti con sincope ortostatica iatrogena e ortostatica non iatrogena

	Ortostatica iatrogena n=86	Ortostatica Non iatrogena n=91	p
Patologie CV n, (%)	86 (100.0)	74 (74.0)	0.001
Ipertensione n, (%)	77 (56.2)	60 (43.8)	0.001
Cardiop. ischemica n, (%)	18 (20.9)	20 (22.0)	0.865
Scompenso Cardiaco n, (%)	10 (11.6)	8 (8.8)	0.533
Valvulopatia n, (%)	13 (15.1)	8 (8.8)	0.193
Fibrillazione atriale n, (%)	19 (22.1)	22 (24.2)	0.743
Carotidopatia n, (%)	24 (27.9)	22 (24.2)	0.572
Claudicatio n, (%)	2 (2.3)	1 (1.1)	0.527
IO anamnestica n, (%)	12 (14)	17 (18.7)	0.396
Insuff venosa n, (%)	7 (8.1)	9 (9.9)	0.685
Stroke n, (%)	7 (8.1)	11 (12.1)	0.385
TIA n, (%)	2 (2.3)	8 (8.8)	0.063
Epilessia n, (%)	2 (2.3)	5 (5.5)	0.280
Depressione n, (%)	35 (40.7)	27 (29.7)	0.124
Diabete mellito n, (%)	86 (19.8)	91 (25.3)	0.381

Ipotiroidismo n, (%)	7 (8.1)	6 (6.6)	0.694
----------------------	---------	---------	-------

p, differenza tra i gruppi “cardiaca”, “riflessa” e “ortostatica”; p significativa<0.05

IO: ipotensione ortostatica; TIA: Attacco Ischemico Transitorio.

In relazione alla terapia farmacologica, i pazienti con sincope ortostatica iatrogena assumevano significativamente un maggior numero di farmaci e in particolare è risultata significativa l’assunzione di ACE-inibitori, diuretici, antiarkinson rispetto alle sincopi ortostatiche non iatrogene (Tabella 28).

Tabella 28: Farmaci assunti nei pazienti con sincope ortostatica iatrogena rispetto alla ortostatica non iatrogena.

	Ortostatica iatrogena n=86	Ortostatica Non iatrogena n=91	P
Media farmaci assunti (n±ds)	7.09±2.7	6.25±2.5	0.032
Antiaggreganti n, (%)	51 (29.3)	44 (48.4)	0.144
ACE-inibitori n, (%)	41 (47.7)	24 (26.4)	0.003
Sartani n, (%)	13 (15.1)	14 (15.4)	0.960
Diuretici n, (%)	44 (51.2)	24 (26.4)	0.001
Beta bloccanti n, (%)	30 (34.9)	24 (26.4)	0.219
Statine n, (%)	20 (23.34)	31 (34.1)	0.112
Calcio antagonisti n, (%)	20 (23.3)	13 (14.3)	0.126
Antiaritmici n, (%)	8 (9.3)	8 (8.8)	0.906
Digitale n, (%)	9 (10.5)	5 (5.5)	0.221
Anticoagulanti n, (%)	12 (14.0)	10 (11.0)	0.550
Nitrati n, (%)	16 (18.6)	11 (12.1)	0.228
Alfalitici n, (%)	18 (20.9)	12 (13.2)	0.170
Antidiabetici orali n, (%)	11 (12.8)	15 (16.5)	0.488
Insulina n, (%)	5 (5.8)	3 (3.3)	0.420
Antidepressivi n, (%)	36 (41.9)	34 (37.4)	0.541
Antipsicotici n, (%)	21 (24.4)	25 (27.5)	0.643
Antiparkinson n, (%)	15 (16.5)	5 (5.8)	0.025
Antiepilettici n, (%)	7 (8.1)	9 (9.9)	0.685
Benzodiazepine n, (%)	15 (17.4)	16 (17.6)	0.980
Inibitori delle Colinesterasi n, (%)	17 (19.8)	16 (17.6)	0.709
Memantina n, (%)	10 (11.6)	9 (9.9)	0.709
Levo-tiroxina n, (%)	6 (7.0)	4(4.4)	0.457

p, differenza tra i gruppi "ortostatica non iatrogena" e "ortostatica iatrogena"; p significativa <0.05

Ad un'analisi di regressione logistica multivariata, rispetto alle sincopi ortostatiche non iatrogene, è stata confermata l'associazione tra sincope ortostatica iatrogena, grado di CIRS comorbilità più elevato e polifarmacoterapia, mentre l'assunzione di diuretici, ACE-inibitori e antiparkinson è uscita dal modello (Tabella 29).

Tabella 29: Analisi multivariata sui predittori di sincope ortostatica iatrogena

	Ortostatica iatrogena vs. ortostatica non iatrogena	
	OR [95% CI]	P
CIRS comorbilità	1.248 [1.064; 1.464]	0.007
Numero farmaci	1.131 [1.017; 1.257]	0.023

OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale

2.3.3. La valutazione neuroautonomica

Alla valutazione iniziale le prove di ipotensione sono state eseguite in 424 pazienti (79.7% rispetto al totale), sono risultate positive in 214 pazienti e diagnostiche in 73.6% dei casi (117 pazienti con test ipotensione ortostatica positivo su 159 pazienti con diagnosi finale di sincope ortostatica. L'esame non ha determinato complicanze.

Il massaggio dei seni carotidei in clinostatismo è stato eseguito in 71 pazienti (13.3% rispetto al totale), è risultato positivo in 5 pazienti, pertanto diagnostico nel 7.0 % dei pazienti sottoposti a MSC in clinostatismo alla prima valutazione. Alla valutazione secondaria il massaggio dei seni carotidei in clino e orto presso la Syncope Unit è stato eseguito in 130 pazienti (24.4% rispetto al totale), risultando positive in 9 pazienti, quindi diagnostico nel 6.9% dei pazienti sottoposti a tale esame in ambiente specialistico. Pertanto il massaggio dei seni carotidei è stato eseguito in 201 pazienti (37.8%) ed è stato positivo in 14 (7.0%): sono state diagnosticate 9 sindromi seno-carotidiche cardio-inibitorie e 5 vasodepressive. Nessuna complicanza lieve, moderata o grave è stata registrata durante o dopo il massaggio dei seni carotidei sia alla prima che alla seconda valutazione.

Il tilt test è stato eseguito in 75 pazienti (14.1% rispetto al totale), è risultato positivo in 37 pazienti (49.3%): diagnostico in 14 pazienti per sincope vasovagale e in 23 per disautonomia. Sono state registrate complicanze lievi/moderate in due pazienti (2.7%) per ipotensione prolungata necessitante somministrazione di liquidi endovena ed episodio di TV non sostenuta. Intolleranza al tilt test è stata osservata in un solo paziente (1.3%) per cui il test è stato interrotto a causa di agitazione psicomotoria.

In Tabella 30 sono state riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti a valutazione neuroautonomica.

Tabella 30: Caratteristiche dei pazienti sottoposti a valutazione neuroautonomica

	Totale n=532 (100%)	IO test n=424 (100%)	CSM clino n=71 (100%)	CSM SU n=130 (100%)	TT in SU n=75 (100%)
Età media (anni \pm DS)	83.5 \pm 6.2	83.2 \pm 6.2	83.5 \pm 6.1	83.5 \pm 6.2	81.0 \pm 6.2
Donne, n	330 (62.0)	264 (62.3)	48 (67.6)	330 (62.0)	52 (69.3)
Traumi, n	257 (48.3)	194 (45.8)	38 (53.5)	51 (39.2)	36 (48.0)
MMSE (media \pm DS)	16.7 \pm 5.5	17.3 \pm 5.4	16.7 \pm 5.5	16.7 \pm 5.5	18.0 \pm 4.9
ADL perse (media \pm DS)	2.8 \pm 2.1	2.8 \pm 2.0	3.0 \pm 2.1	2.6 \pm 2.0	2.2 \pm 2.0
CIRS (media \pm DS)	3.2 \pm 1.8	3.7 \pm 1.7	3.2 \pm 1.9	3.2 \pm 1.8	2.7 \pm 1.6
ECG pat., n	144 (27.1)	100 (23.6)	13 (18.3)	24 (18.5)	11 (14.7)
AD, n	177 (33.3)	144 (34.0)	19 (26.8)	57 (43.8)	27 (36.0)
VD, n	220 (41.4)	170 (40.1)	30 (42.3)	41 (31.5)	32 (42.7)
Parkinson, n	43 (8.1)	34 (8.1)	7 (9.9)	12 (9.3)	6 (8.0)
IA, n	397 (74.6)	322 (75.9)	57 (83.0)	88 (67.7)	53 (70.7)
CAD, n	101 (19.0)	74 (17.5)	15 (21.1)	13 (10.0)	7 (9.3)
Ictus/TIA, n	114 (21.4)	89 (21.0)	16 (22.6)	13 (10.0)	10 (13.3)
Depressione, n	169 (31.8)	137 (32.3)	19 (26.8)	50 (35.5)	32 (42.7)
ACEi/ARB, n	275 (51.7)	226 (53.3)	38 (53.5)	64 (49.3)	41 (54.7)
Alfa-litici, n	68 (12.8)	57(13.4)	6 (8.5)	10 (7.7)	2 (2.7)
Antidep, n	186 (35)	145 (34.2)	22 (31.0)	69 (53.1)	41 (54.7)
BDZ, n	109 (20.5)	82 (19.3)	17(23.9)	19 (14.6)	19 (25.3)

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; ECG pat.: ECG patologico; AD: Alzheimer Disease; VD: Vascular Dementia; Parkinson D: Parkinson Dementia; IA: Ipertensione arteriosa; CAD: cardiopatia ischemica; TIA: attacco transitorio acuto; Antidep: antidepressivi; BDZ: benzodiazepine.

Dopo il TT non sono state riscontrate complicanze gravi. Complicanze lievi/moderate sono state osservate in 2 casi. L'intolleranza al TT è stata osservata in 1 paziente (1,3% del totale). Di seguito sono state riportate le valutazioni in Syncope Unit di tali pazienti.

Caso clinico 1

G.E, donna di 92 anni

Anamnesi	Malattia polmonare ostruttiva cronica e malattia di Alzheimer (punteggio al MMSE: 15/30) trattata con memantina.
Descrizione degli episodi	Tre episodi sincopali preceduti dal rallentamento ideo-motorio e da parola impastata, alla fine di un pasto o dopo il cambiamento posturale per cui il marito la aiutava a sdraiarsi sul divano. Il recupero, sempre rapido e spontaneo, era seguito da ipersonnia con successiva regressione completa dei sintomi.
Valutazione Syncope Unit	In visita il valore della pressione sistolica da supina era bassa (PAS 95 mmHg) con positività alle prove di ipotensione ortostatica. Durante il tilt test, i valori di pressione arteriosa sistolica erano costantemente inferiori a 100 mmHg con scarsa variabilità della frequenza cardiaca, pertanto non è stato possibile eseguire il protocollo abbreviato con nitroglicerina. Dopo 10' di ortostatismo prolungato, la paziente appariva sonnolente e astenica, condizione riconosciuta come tipica. E' stata necessaria la somministrazione di liquidi endovena per ottenere un lento ma completo recupero.
Conclusioni	Episodi sincopali causati da ipotensione ortostatica classica e disautonomica.

Caso clinico 2

F.M, un uomo di 91 anni

Anamnesi	Malattia di Alzheimer e cerebrovascolare, insufficienza renale cronica complicata da anemia, ipertrofia prostatica benigna, ateroma carotideo stabile, in terapia con memantina, beta-bloccante, citalopram, clorpromazina, cardioaspirina.
Descrizione degli episodi	In storia episodi di pdc sospetti per sincope post prandiale e in posizione ortostatica, per i quali la paziente non era in grado di riferire prodromi, con recupero accompagnato sempre da episodi di vomito
Valutazione Syncope Unit	l'obiettività cardiaca era positiva per soffio aortico sistolico, nessun rilievo patologico all'elettrocardiogramma. Il MSC era negativo. Durante il TT è stata registrata normale risposta in pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Tuttavia, dopo la somministrazione di nitroglicerina è stata rilevata nsVT in assenza di sintomi e a risoluzione spontanea.
Conclusioni	episodi sincopali di probabile origine ipotensiva e ortostatica.

Caso clinico 3

R.A, donna di 74 anni

Anamnesi	Cardiopatía ischemica già trattata con rivascolarizzazione percutanea, ipotensione ortostatica, demenza di grado moderato (MMSE 17/30) in terapia con memantina e verapamil.
Descrizione degli episodi	Episodi di pdc transitoria sospetti per sincope, subito dopo il cambio di posizione, non preceduti da prodromi ma con attuazione dei riflessi paracadute. Un episodio sincopale dopo la minzione e uno in corso di febbre preceduto da confusione mentale regredito con la posizione supina per cui il medico curante aveva consigliato l'incremento di liquidi quotidiani e l'utilizzo di calze elastiche.
Valutazione Syncope Unit	Non veniva riscontrata ipotensione ortostatica e il MSC era negativo. La paziente appariva sospettosa e ansiosa. Il TT è stato eseguito fino al 15 ° minuto di verticale passivo e interrotto precocemente per la comparsa di una crisi di pianto.
Conclusioni	Episodi sincopali di origine riflessa situazionale favoriti da ipotensione ortostatica non presente durante la visita all'unità Syncope grazie alle norme comportamentali e alle calze elastiche.

2.3.4. I risultati preliminari del follow-up

Dei 532 pazienti arruolati, i dati del follow-up sono stati raccolti in 355 pazienti (66.7%) per una durata media di 197.4±128.5 giorni (range 90-365 giorni), durante il quale sono deceduti 87 (24.5%) pazienti di cui 5 durante il ricovero ospedaliero. I risultati sono preliminari in attesa del completamento della raccolta dati nei vari centri.

Le caratteristiche generali dei pazienti seguiti in follow-up sono riportate nella Tabella 31. I pazienti deceduti erano in prevalenza uomini con alto indice di comorbilità e maggiore compromissione funzionale.

Tabella 31: Caratteristiche generali dei pazienti deceduti al follow-up

	Vivi n=273	Deceduti n=87	p
Età media (n±ds)	82.8±6.3	84.5±5.9	0.031
Donne n, (%)	174 (63.7)	35 (40.2)	0.001
CIRS comorbilità (n±ds)	3.2±1.9	3.6±1.8	0.057
CIRS severità (n±ds)	1.7±0.4	1.7±0.3	0.109
ADL perse (n±ds)	2.8±2.1	3.5±2.1	0.005
IADL perse (n±ds)	5.9±2.5	6.6±2.1	0.019
MMSE (n±ds)	17.0±5.5	15.7±5.9	0.082
GDS (n±ds)	6.0±3.5	5.4±3.5	0.406

p, differenza tra i gruppi "vivi" e "deceduti"; p significativa<0.05

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale

In relazione alle comorbidità, i pazienti deceduti erano affetti più frequentemente da fibrillazione atriale e diabete mellito seppur in modo non significativo, e meno frequentemente da sintomatologia depressiva, con differenza significativa rispetto ai sopravvissuti (Tabella 32).

Tabella 32: Comorbidità nei pazienti deceduti durante il follow-up

	Vivi n=273	Deceduti n=87	p
Patologie cardiovascolari n, (%)	249 (91.5)	81 (93.1)	0.642
Iipertensione n, (%)	205 (75.1)	64 (73.6)	0.732
Cardiop. ischemica n, (%)	52 (19.0)	22 (25.3)	0.216
Scopenso cardiaco n, (%)	25 (9.2)	12 (13.8)	0.219
Valvulopatia n, (%)	43 (15.7)	13 (14.9)	0.846
Fibrillazione atriale n, (%)	64 (23.4)	27 (31.0)	0.161
Ateromasia carotidea n, (%)	72 (26.3)	18 (20.7)	0.279
Ictus n, (%)	43 (15.7)	14 (16.1)	0.950
TIA n, (%)	20 (7.3)	9 (10.3)	0.373
Epilessia n, (%)	8 (2.9)	3 (4.2)	0.575
Depressione n, (%)	97 (35.5)	18 (20.7)	0.009
Diabete mellito n, (%)	59 (21.6)	27 (31.0)	0.076
Ipotiroidismo n, (%)	20 (7.3)	8 (9.2)	0.577
Malattia di Alzheimer n, (%)	91 (33.3)	35 (40.2)	0.249
Demenza vascolare n, (%)	112 (41.0)	31 (35.6)	0.358
Forme miste (AD+DV) n, (%)	40 (14.6)	12 (13.8)	0.833
Parkinson D/DCL n, (%)	21 (7.7)	8 (9.2)	0.633

p, differenza tra i gruppi "vivi" e "deceduti"; p significativa<0.05 TIA: attacco ischemico transitorio; Parkinson D: Parkinson demenza, DCL: demenza a corpi di Lewy

I pazienti deceduti erano meno frequentemente in trattamento con statine, memantina, inibitori delle colinesterasi, con differenza significativa rispetto ai

sopravvissuti (Tabella 33).

Tabella 33: Farmaci assunti nei pazienti deceduti rispetto ai vivi

	Vivi n=273	Deceduti n=87	p
Terapia n, (%)	268 (98.2)	85 (97.7)	0.600
Media farmaci assunti (n±ds)	6.3±2.8	6.3±2.7	0.901
Antiaggreganti n, (%)	160 (58.6)	52 (59.8)	0.876
ACE-inibitori n, (%)	91 (33.3)	28 (32.2)	0.826
Sartani n, (%)	57 (20.9)	13 (14.9)	0.218
Diuretici n, (%)	107 (39.2)	36 (41.4)	0.735
Beta bloccanti n, (%)	73 (26.2)	20 (23.0)	0.476
Statine n, (%)	78 (28.6)	13 (14.9)	0.010
Calcio antagonisti n, (%)	41 (15.0)	19 (21.8)	0.141
Antiaritmici n, (%)	22 (8.1)	5 (5.7)	0.471
Digitale n, (%)	16 (5.9)	6 (6.9)	0.731
Anticoagulanti n, (%)	30 (11.0)	16 (18.4)	0.074
Nitrati n, (%)	34 (12.5)	13 (15.9)	0.557
Alfalitici n, (%)	36 (13.2)	16 (18.4)	0.234
Antidiabetici orali n, (%)	38 (13.9)	15 (17.3)	0.454
Insulina n, (%)	16 (5.9)	8 (9.2)	0.282
Antidepressivi n, (%)	94 (34.4)	21 (24.1)	0.070
Antipsicotici n, (%)	65 (23.8)	25 (28.7)	0.365
Antiparkinsoniani n, (%)	22 (8.1)	8 (9.2)	0.745
Antiepilettici n, (%)	17 (6.2)	5 (5.7)	0.865
Benzodiazepine n, (%)	57 (20.9)	17 (19.5)	0.776
Inibitori delle Colinesterasi n, (%)	39 (14.3)	5 (5.7)	0.033
Memantina n, (%)	25 (9.1)	2 (2.3)	0.034
Levo-tiroxina n, (%)	15 (5.5)	4 (4.6)	0.739

p, differenza tra i gruppi "vivi" e "deceduti"; p significativa<0.05

I pazienti deceduti presentavano più frequentemente un ECG patologico, in particolare è risultato significativo il rilievo di fibrillazione atriale persistente o permanente, una frequenza cardiaca più elevata e un intervallo QT più lungo (Tabella 34).

Tabella 34: Alterazioni elettrocardiografiche nei pazienti deceduti rispetto ai vivi

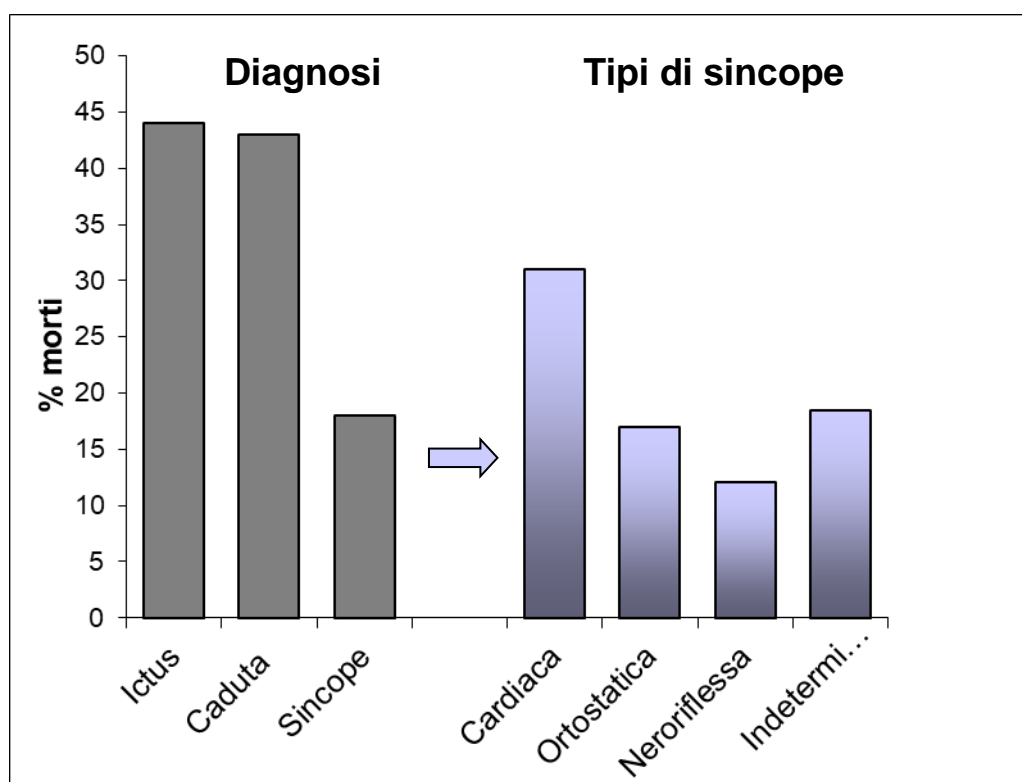
	Vivi n=273	Deceduti n=87	P
ECG patologico n, (%)	75 (27.5)	34 (39.1)	0.042
FC (n±ds)	73.1±13.9	81.9±16.4	<0.001
QT corretto (n±ds)	435.5±37.0	450.8±38.5	0.002
Fibrillazione atriale n, (%)	40 (14.7)	21 (24.1)	0.041
BAV III grado n, (%)	1 (0.4)	1 (1.1)	0.394
BBS n, (%)	16 (5.9)	7 (8.0)	0.473
BBD+EAS n, (%)	14 (5.1)	4 (4.6)	0.838
IMA pregresso n, (%)	11 (4.0)	6 (6.9)	0.276

p, differenza tra i gruppi "vivi" e "deceduti"; p significativa<0.05

ECG: elettrocardiogramma; FC: frequenza cardiaca; BAV: blocco atrioventricolare; BBS: blocco di branca sinistra; BBD+EAS: blocco di branca destra + emiblocco anteriore sinistro (blocco bifascicolare); IMA: infarto miocardico acuto.

Il numero di morti è stato maggiore tra i pazienti con diagnosi finale di ictus (7/16, 43.8%) e caduta indeterminata (38/89, 42.7%), rispetto ai pazienti con sincope (40/227, 17.6%; p=0.002). Tra questi, le forme cardiache (soprattutto strutturali) presentavano una prognosi più infausta (9/29, 31.0%), seguite dalle forme indeterminate (5/27, 18.5%), ortostatiche (18/105, 17.1%) e neuroriflesse (8/66, 12.1%) come riportato nella Figura 15.

Figura 15: Numero percentuale di morti nei pazienti con diagnosi finale di ictus, caduta non spiegata e sincope



Il follow-up preliminare della popolazione di pazienti che hanno ricevuto la diagnosi finale di “sincope confermata” (SC), “caduta sincopale” (CS) e “caduta non sincopale” (CNS) è stata eseguita su 334 pazienti.

Se analizziamo i tre sottogruppi della popolazione notiamo come il 16.9% dei pazienti con SC, il 19.7% dei pazienti con CS e il 42.7% dei pazienti con CNS sia

deceduto entro l'anno con una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi (Tabella 35).

Tabella 35: Mortalità entro l'anno nei sottogruppi SC, CS, CNS.

Sottogruppi	Vivi	Deceduti	Totale
SC n, (%)	123 (83.1)	25 (16.9)	148 (100)
CS n, (%)	57 (80.3)	14 (19.7)	71 (100)
CNS n, (%)	51 (57.3)	38 (42.7)	89 (100)

P < 0.001

p, differenza tra i gruppi "SC", "CS" e "CNS"; p significativa < 0.05

Ad un modello di regressione logistica multivariata (variabili considerate nell'analisi età, sesso, compromissione funzionale, statine, CNS, CS, SC), aggiustato per età e sesso, è risultato predittore di mortalità oltre al sesso maschile, la maggiore compromissione funzionale, la caduta non sincopale, rimasta inspiegata dalla prima valutazione fino al termine dell'iter diagnostico. L'utilizzo di statine si associava ad una prognosi migliore (Tabella 36).

Tabella 36: Analisi multivariata sui predittori di mortalità

	Deceduti vs Vivi	
	OR [95% CI]	p
BADL perse	1.135 [1.001, 1.287]	0.048
Statine	0.447 [0.225, 0.887]	0.021
Sesso femminile	0.320 [0.188, 0.547]	0.001
Caduta Non Sincopale	3.265 [1.866, 5.713]	0.001

OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza

Sono state analizzate le caratteristiche dei pazienti che hanno presentato recidive al follow-up rispetto ai pazienti non recidivati. I due gruppi erano omogenei per età, sesso, grado di compromissione cognitiva, funzionale e indice di comorbilità (Tabella 37).

Tabella 37: Caratteristiche generali dei pazienti che hanno presentato recidive al follow-up

	No recidive n=251	Recidive n=104	p
Età media (n±ds)	83.3±6.5	82.9±5.9	0.197
Donne n, (%)	140 (55.8)	69 (66.3)	0.065
CIRS comorbilità (n±ds)	3.4±1.9	3.1±1.9	0.849
CIRS severità (n±ds)	1.7±0.35	1.6±0.34	0.713
ADL perse (n±ds)	3.0±2.1	3.0±2.0	0.920
IADL perse (n±ds)	6.1±2.5	6.0±2.4	0.853
MMSE (n±ds)	16.7±5.7	16.7±5.5	0.968
GDS (n±ds)	6.0±3.5	5.6±3.3	0.539
ECG patologico n, (%)	76 (30.3)	29 (27.9)	0.653

p, differenza tra i gruppi “no recidive” e “recidive”; p significativa<0.05

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL: Activities of Daily Living; IADL: Instrumental

Activities of Daily Living; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi in relazione alle comorbidità (Tabella 38).

Tabella 38: Comorbidità nei pazienti che hanno presentato recidive al follow-up

	No recidive n=251	Recidive n=104	p
Patologie cardiovascolari n, (%)	232 (92.4)	94 (90.4)	0.522
Iipertensione n, (%)	186 (74.1)	80 (76.9)	0.577
Cardiop. ischemica n, (%)	52 (20.7)	20 (19.2)	0.751
Scopenso cardiaco n, (%)	24 (9.6)	10 (9.6)	0.988
Valvulopatia n, (%)	38 (15.1)	18 (17.3)	0.610
Fibrillazione atriale n, (%)	65 (25.9)	24 (23.1)	0.577
Ateromasia carotidea n, (%)	57 (22.7)	33 (31.7)	0.075
Ictus n, (%)	39 (15.5)	18 (17.3)	0.679
TIA n, (%)	18 (7.2)	11 (10.6)	0.286
Epilessia n, (%)	11 (4.4)	2 (1.9)	0.262
Depressione n, (%)	81 (32.3)	34 (32.7)	0.938
Diabete mellito n, (%)	55 (21.9)	29 (27.9)	0.228
Ipotiroidismo n, (%)	19 (7.6)	9 (8.7)	0.730
Malattia di Alzheimer n, (%)	85 (33.9)	39 (37.5)	0.513
Demenza vascolare n, (%)	102 (40.6)	39 (37.5)	0.582
Forme miste (AD+DV) n, (%)	38 (15.1)	14 (13.5)	0.684
Parkinson D/DCL n, (%)	20 (8.0)	9 (8.6)	0.787

p, differenza tra i gruppi “no recidive” e “recidive”; p significativa<0.05

TIA: attacco ischemico transitorio; AD: Malattia di Alzheimer, DV: demenza vascolare, Parkinson D: Parkinson demenza, DCL: demenza a corpi di Lewy

L'assunzione di calcio antagonisti si associava ad una minore frequenza di recidive, l'assunzione di inibitori delle colinesterasi si associava a una maggiore frequenza di recidive (Tabella 39).

Tabella 39: Farmaci assunti nei pazienti che hanno presentato recidive

	No recidive n=251	Recidive n=104	p
Terapia n, (%)	248 (98.8)	101 (97.1)	0.261
Media farmaci assunti (n±ds)	6.1±2.8	6.3±2.7	0.447
Antiaggreganti n, (%)	141 (56.2)	69 (66.3)	0.076
ACE-inibitori n, (%)	79 (31.5)	37 (35.6)	0.453
Sartani n, (%)	48 (19.1)	21 (20.2)	0.817
Diuretici n, (%)	103 (41.0)	37 (35.6)	0.338
Beta bloccanti n, (%)	65 (25.9)	25 (24.0)	0.714
Statine n, (%)	64 (25.5)	25 (24.0)	0.773
Calcio antagonisti n, (%)	51 (20.3)	8 (7.7)	0.004
Antiaritmici n, (%)	18 (7.2)	9 (8.7)	0.632
Digitale (n, %)	17 (6.8)	5 (4.8)	0.485
Anticoagulanti (n, %)	36 (14.3)	8 (7.7)	0.084
Nitrati n, (%)	29 (11.6)	16 (15.4)	0.323
Alfalitici n, (%)	39 (15.5)	12 (11.5)	0.328
Antidiabetici orali n, (%)	34 (13.5)	18 (17.3)	0.362
Insulina n, (%)	18 (7.2)	5 (4.8)	0.410
Antidepressivi n, (%)	75 (29.9)	40 (38.5)	0.116
Antipsicotici n, (%)	56 (22.3)	33 (31.7)	0.062
Antiparkinson n, (%)	17(6.8)	13 (12.5)	0.077
Antiepilettici n, (%)	18 (7.2)	4 (3.8)	0.237
Benzodiazepine n, (%)	50 (19.9)	23 (22.1)	0.641
Inibitori delle Colinesterasi n, (%)	25 (10.0)	19 (18.3)	0.031

Memantina n, (%)	20 (8.0)	7 (6.7)	0.689
------------------	----------	---------	-------

p, differenza tra i gruppi "no recidive" e "recidive"; p significativa<0.05

In relazione alla diagnosi finale, presentavano recidive il 63.3% dei pazienti con sincope e il 28.3% di quelli con caduta, come riportato in Tabella 40. Tra i pazienti con sincope, quelli con diagnosi cardiaca presentavano un minor numero di recidive (2 pazienti con sindrome tachicardia-bradicardia entrambi sottoposti all'impianto di pacemaker e 1 paziente con tachiaritmia).

Tabella 40: Recidive nei pazienti con diagnosi finale di sincope o caduta

	No recidive n=251	Recidive n=104	P
Sincope n, (%)	159 (63.3)	66 (63.5)	0.984
Cardiaca n, (%)	25 (10.0)	3 (2.9)	0.024
Riflessa n, (%)	42 (16.7)	24 (23.1)	0.472
Ortostatica n, (%)	74 (29.5)	30 (28.8)	0.104
Indeterminata n, (%)	18 (7.2)	9 (8.7)	0.632
Cadute n, (%)	71 (28.3)	24 (23.1)	0.313

p, differenza tra i gruppi "no recidive" e "recidive"; p significativa<0.05

Durante il follow-up, in 32 pazienti è stata sospesa la terapia antipertensiva, in 17 dei quali solo dopo recidiva di sincope o caduta; in 2 pazienti è stato impiantato il pacemaker.

2.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La disfunzione autonoma cardiovascolare nel paziente anziano

L'analisi della funzione autonoma cardiovascolare è la pietra miliare della valutazione clinica del SNA. Inoltre, è divenuta un importante strumento di ricerca e diagnostico in diverse condizioni cliniche anche non neurologiche, quali le cardiopatie aritmiche, i disturbi del sonno, l'ipertensione arteriosa e l'obesità.

Dato che la localizzazione dei centri autonomi di controllo dell'apparato cardiovascolare li rende inaccessibili a test che ne indagano direttamente il funzionamento, è stata sviluppata una batteria di test clinici mirati alla valutazione della funzione cardiovascolare, al fine di misurare le risposte effettrici dei vari organi a vari stimoli fisiologici e farmacologici.

Molti metodi di valutazione della funzione autonoma sono stati descritti, alcuni dei quali sono di facile impiego clinico, mentre altri sono per lo più indirizzati alla ricerca scientifica.

La batteria di test di Ewing, ideata inizialmente per la ricerca di neuropatia autonoma nei pazienti diabetici, consiste nella valutazione delle risposte in termini di frequenza cardiaca e pressione arteriosa ad una serie di stimoli (*Ewing DJ, 1982*). La funzione parasimpatica viene indagata tramite le risposte in termini di frequenza cardiaca all'inspirazione profonda, all'ortostatismo, all'iperventilazione. L'efferenza ortosimpatica viene invece valutata tramite stimoli pressori, quali l'isometria, lo stress mentale, lo stimolo da freddo. Entrambe le componenti sono estensivamente indagate durante la misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo passivo o tramite active standing test e durante la manovra di Valsalva, che rappresenta la metodica più accurata.

Dirimenti per l'identificazione della presenza o meno di disfunzione autonoma cardiovascolare diffusa sono state considerate la positività della manovra di Valsalva in associazione alla presenza di ipotensione ortostatica, a configurare il quadro di ipotensione ortostatica neurogena.

In 22 pazienti è stata rilevata la presenza di disautonomia cardiovascolare (33.8%), con manovra di Valsalva patologica nel 32.1% dei pazienti che l'hanno eseguita, ed ipotensione ortostatica classica nel 55.4% dei casi. In particolare la disautonomia è stata identificata in 2 pazienti con amiloidosi AL, in 6 pazienti affetti da malattia di Parkinson ed infine il protocollo ha consentito di porre diagnosi di MSA-C in un paziente.

La valutazione delle efferenze simpatiche è stata effettuata tramite hand grip, patologico nel 15.6% dei casi, cold pressor test e stress mentale, positivi nel 10.9% dei casi.

La valutazione della componente parasimpatica è stata effettuata tramite deep breathing, positivo nel 20.7% dei casi, e risposta cronotropa all'iperventilazione, patologica nell'15.9% dei casi.

I pazienti con disautonomia cardiovascolare diffusa confermata sono stati inviati da specialisti neurologi, sia interni che esterni alla nostra realtà ospedaliera, a sottolineare quindi l'importanza della multidisciplinarietà e cooperazione quali requisiti fondamentali per la presa in carico di questi pazienti.

I risultati della nostra valutazione hanno consentito l'identificazione e la caratterizzazione di quadri patologici solo inizialmente sospettati. La possibilità di rilevare la disautonomia cardiovascolare diffusa in pazienti affetti da patologie neurodegenerative e da patologie sistemiche, come nel caso dell'amiloidosi AL, ha un'importante valenza non solo ai fini diagnostici, ma anche per quanto riguarda l'approccio terapeutico volto alla correzione di quadri clinici e sintomatologici, non sempre curabili, molto invalidanti per la qualità della vita del paziente.

Sono state quindi intraprese misure comportamentali finalizzate al contenimento degli episodi ipotensivi, e quindi alla prevenzione delle gravi conseguenze dell'ipotensione, quali le cadute. Laddove la strategia non farmacologica non è risultata efficace, è stata intrapresa una terapia vasoattiva o mineralritentiva sotto stretto monitoraggio del paziente, al fine di valutare nel tempo l'evoluzione del quadro clinico e l'eventuale necessità di modifiche terapeutiche.

In 29 pazienti è stata confermata la presenza di ipotensione ortostatica in assenza di positività della manovra di Valsalva, ad identificare quindi un quadro ipotensivo probabilmente non neurogeno e da ascrivere ad altra causa. Questi pazienti

risultavano ipertesi nel 72.4% dei casi e diabetici nel 24.1% dei casi. Nel 31.0% dei casi erano comunque affetti da malattia di Parkinson, che può associarsi ad ipotensione ortostatica, anche iatrogena, pur mantenendo conservato il riflesso barocettivo. Assumevano una media di 6.0 ± 4.1 farmaci (range 0-15), in particolare ACE-inibitori e calcioantagonisti nel 24.1% dei casi, sartani nel 31.0%, diuretici e alfa-litici nel 13.8% e beta-bloccanti nel 10.3% dei casi. Si può quindi ipotizzare, quale meccanismo determinante l'ipotensione ortostatica, l'ipertensione arteriosa ed il trattamento farmacologico della stessa.

Nonostante l'assenza di disautonomia diffusa, questi pazienti mostravano comunque alterazioni isolate o combinate dell'efferenza simpatica e/o parasimpatica, a configurare quadri di interessamento iniziale di una o entrambe le componenti. Tuttavia la normalità della manovra di Valsalva in questi pazienti ha consentito di escludere, almeno allo stato attuale, la presenza di una patologia diffusa.

È possibile infatti che una risposta alterata a stimoli quali lo stress mentale o l'isometria sia condizionata dalla capacità del paziente di concentrarsi ed eseguire in modo adeguato la manovra, così come è possibile l'effetto della terapia antiipertensiva, o con L-DOPA o beta-bloccanti sulle variazioni di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca.

Inoltre anche in questi pazienti sono state comunque apportate modifiche terapeutiche per cercare il più possibile di prevenire l'evoluzione verso i sintomi e di contenere eventuali effetti collaterali di terapie farmacologiche non sempre indicate.

Dalla presente ricerca, seppur su campione contenuto, emerge un messaggio comunque importante, punto di partenza per studi ed esperienze future:

- Le alterazioni del SNA sono spesso misconosciute, poco ed erroneamente indagate, incappando in percorsi diagnostici lunghi, dispendiosi ed inconclusivi.
- L'ipotensione ortostatica è solo una delle possibili manifestazioni cliniche e non sempre a tipica modalità di presentazione.
- L'implementazione di un approccio standardizzato consente un più accurato inquadramento diagnostico e terapeutico, che necessita tuttavia di cooperazione tra varie figure specialistiche e quindi interdisciplinarietà.

L'ipotensione ortostatica tardiva nell'anziano con malattia di Parkinson e nella popolazione generale geriatrica

L'ipotensione ortostatica è una condizione patologica frequente nel paziente anziano, comunemente associata alla farmacoterapia (*Rafanelli M, 2014*), ma anche secondaria a patologie neurodegenerative con interessamento del SNA, neuropatie periferiche, stati di disidratazione, anemia o neoplasie (*Marrison V.K., 2012*). Nella popolazione anziana riveste particolare interesse la forma iniziale di ipotensione ortostatica, con significative implicazioni soprattutto in caso di assunzione di farmaci con effetto cronotropo negativo o vasoattivi o in pazienti più fragili, istituzionalizzati, in cui è stata dimostrata una considerevole percentuale di cadute all'immediata assunzione della stazione eretta, alla base delle quali si deve quindi sospettare un calo pressorio fugace, tale da influire sulla stabilità posturale (*Robinovitch SN, 2013*).

L'ipotensione ortostatica tardiva, che si manifesta in ortostatismo prolungato, (*Gibbons H, 2015*), è associata a disfunzione sia simpatica che parasimpatica di entità inferiore rispetto alla forma classica, e rappresenta una possibile causa di intolleranza ortostatica (*Freeman R, 2011*), correlata allo sviluppo di alfa-sinucleinopatie e ad una maggiore mortalità (*Gibbons H, 2015*). Può essere quindi considerata una forma precoce e più lieve di IO, se pur non benigna, che con il tempo tende ad evolvere in IO in più della metà dei pazienti, con simile prognosi.

In Letteratura tuttavia non sono ancora disponibili dati sull'effettiva prevalenza di questa specifica condizione nel paziente anziano, affetto da malattia neurodegenerativa come il PD o meno, dati su quali siano i predittori di ipotensione ortostatica tardiva e quanto sia essa correlata a manifestazioni cliniche frequenti nel paziente geriatrico, come la sincope e le cadute.

Grazie alla collaborazione con l'Autonomic Unit del Dipartimento di Neurologia della Medical University of Innsbruck, sono stati quindi arruolati retrospettivamente 213 pazienti ultrasessantacinquenni affetti da malattia di Parkinson e confrontati con 199 pazienti ultrasessantacinquenni, non affetti da PD, valutati presso la Syncope Unit della SOD di Geriatria e UTIG, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze e Università degli Studi di Firenze, tra gennaio 2008 e settembre

2016, con lo scopo di indagare la frequenza di ipotensione ortostatica tardiva nelle due popolazioni, stabilire la correlazione tra IOT, sincope e cadute, ed identificare possibili predittori di IOT. Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati clinico-demografici ed analizzati parametri durante Tilt Test in ortostatismo passivo per almeno 10 minuti.

L'età media delle due popolazioni era sovrapponibile. I pazienti affetti da PD presentavano più spesso decadimento cognitivo (29% vs 7%, $p < 0.001$), verosimilmente correlato alla neurodegenerazione di base.

Se da un lato non sono state rilevate differenze significative in termini di storia di cadute, la popolazione generale geriatrica presentava più spesso sincope e cadute correlate a sincope, a conferma che si trattava di pazienti estremamente selezionati e valutati in ambito specialistico per tali problematiche cliniche.

I pazienti affetti da PD assumevano più spesso terapia vasoattiva antiipertensiva, rispetto alla popolazione generale geriatrica, che invece, presentando maggiore comorbilità cardiovascolare, era limitata nell'utilizzo di queste classi di farmaci, per i potenziali effetti collaterali.

Analizzando parametri quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca durante ortostatismo passivo su Tilt Test, i pazienti affetti da PD manifestavano più spesso varie forme di ipotensione ortostatica, sia classica che tardiva, ed ipertensione clinostatica, coerentemente con l'alterazione del riflesso barocettivo legata alla patologia neurodegenerativa di base. L'ipotensione ortostatica era comunque presente nel 9% dei pazienti anziani, così come la forma tardiva. Dato, questo, a nostro avviso nuovo in Letteratura e quindi da ricercare in questo gruppo di pazienti, per le implicazioni sia terapeutiche che prognostiche. E' noto infatti che la mortalità a 10 anni nei pazienti con IOT è maggiore rispetto a coloro che non la manifestano, ed è associata alla progressione verso la forma classica di IO (*Gibbons H, 2015*).

I pazienti con PD ed IOT erano più spesso sintomatici per cadute associate ad episodi sincopali, sincope in corso di Tilt Test ed ipertensione arteriosa, rispetto ai parkinsoniani senza IOT, in accordo con il maggiore consumo di farmaci antiipertensivi, ma anche di diuretici ed ACE-inibitori. Tale associazione

farmacologica può essere giustificata dalla frequente coesistenza di ipotensione ortostatica/ipertensione clinostatica nei pazienti con disautonomia cardiovascolare, espressione di disfunzione barocettiva e reale challenge terapeutico. Molti dei farmaci vasoattivi utilizzati per contrastare l'ipotensione ortostatica, possono infatti causare o aggravare l'ipertensione clinostatica, rendendo quindi particolarmente complessa la gestione clinica, in quanto il trattamento di una condizione può negativamente influire sull'altra e viceversa (*Gibbons H, 2017*).

Polifarmacoterapia e diuretici caratterizzavano anche i pazienti anziani con IOT, che mostravano inoltre una lieve prevalenza di decadimento cognitivo, rispetto agli anziani senza IOT. E' infatti nota la correlazione tra disturbi del controllo pressorio come l'ipotensione ortostatica, lo sviluppo di leucoaraiosi e la riduzione delle performance cognitive negli anziani (*Kennelly SP, 2009; Mehrabian S, 2010*), tuttavia dati su IOT e declino cognitivo non sono ad oggi disponibili in Letteratura.

All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per sesso, decadimento cognitivo, diabete, ipertensione, comorbilità cardiovascolare, malattia di Parkinson, numero totale di farmaci, utilizzo di antiipertensivi ed antiipotensivi, neurolettici ed antidepressivi, la presenza di malattia di Parkinson è risultata significativamente correlata con lo sviluppo di intolleranza ortostatica, ipotensione ortostatica sia classica che tardiva. L'utilizzo di antiipotensivi, come atteso, svolge invece un ruolo protettivo sullo sviluppo di entrambe le forme. La polifarmacoterapia è associata in modo lieve, ma significativo, allo sviluppo di ipotensione ortostatica tardiva.

Si può quindi ipotizzare una sorta di relazione biunivoca tra alfa-sinucleinopatia ed alterazione del controllo pressorio. Se da un lato infatti, soggetti con ipotensione ortostatica tardiva evolutiva, tendono a sviluppare alfa-sinucleinopatia (*Gibbons H, 2015*), è comunque possibile che la patologia neurodegenerativa stessa contribuisca alla disfunzione sia simpatica che parasimpatica e quindi all'alterazione del controllo pressorio, come emerge dalla presente analisi.

La nostra ricerca fornisce dati nuovi relativi ad una condizione clinica poco conosciuta, spesso non diagnosticata in modo adeguato e che merita approfondimenti per le implicazioni prognostiche e terapeutiche.

La disautonomia cardiovascolare nel paziente con decadimento cognitivo

Il “Syncope & Dementia Registry” è il primo studio che ha valutato le cause di sincope nel paziente affetto da demenza, mediante un protocollo diagnostico previsto nelle linee guida della sincope (Ungar A, 2016). Il registro ha continuato ad arruolare pazienti fino a dicembre 2016, raggiungendo un numero di 532 pazienti, rispetto ai 380 dello studio pubblicato inizialmente. In questa tesi sono state analizzate le caratteristiche generali e i risultati ottenuti nei pazienti arruolati, che peraltro non differiscono da quelli pubblicati nel 2016. Alla fine dell’iter diagnostico nella maggior parte dei pazienti arruolati per perdita di coscienza (89.3%) è stata confermata la natura sincopale dell’episodio, mentre in circa la metà di quelli afferiti per caduta non spiegata (45.7%) è stata posta una diagnosi finale di sincope. Si evidenzia pertanto l’importanza di estendere anche ai pazienti con demenza la valutazione neuroautonomica, che si è dimostrata un efficace strumento diagnostico in pazienti con storia di cadute, senza declino cognitivo (Rafanelli M, 2014; McIntosh SJ, 1993; Mussi C, 2013).

Le cadute nel paziente anziano con demenza

Le cadute rappresentano uno dei più rilevanti problemi di natura sanitaria ed economica ed una delle principali cause di morbidità, disabilità, istituzionalizzazione e morte nella popolazione anziana. La metà delle cadute negli ultrasessantacinquenni comporta un trauma, ma solo il 10% causa gravi traumi come la frattura di femore (5%), trauma cranico o altri tipi di fratture (Nilsson M, 2016).

Le cadute sono la prima causa di incidenti domestici tra gli ultrasessantacinquenni: il 56% degli accessi in Pronto Soccorso avviene per una caduta o per le sue sequele (Kannus P, 2005). Approssimativamente un anziano su tre di età superiore a 65 anni ed uno su due di oltre 80 anni cade accidentalmente almeno una volta l’anno. Circa il 30% degli anziani a domicilio e circa il 50% di quelli residenti in RSA presenta

almeno un episodio di caduta l'anno, e in circa la metà dei casi gli episodi sono ricorrenti (*Tinetti ME, 1997*). Le cadute possono determinare nel paziente anziano fragile gravi conseguenze di tipo traumatico e psicologico, come insicurezza, tendenza ad un progressivo isolamento, riduzione delle attività quotidiane e dei rapporti interpersonali (*Salsi A, 2010*). Sono state identificate molteplici cause e numerosi fattori di rischio nell'eziologia delle cadute, l'evento può essere considerato pertanto come il segnale di una incapacità a fornire efficienti risposte agli ostacoli ambientali. La debolezza muscolare, i disturbi dell'andatura, i deficit posturali, le barriere ambientali, l'impiego di ausili per la deambulazione, i disturbi visivi, la demenza, i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, sono tutti descritti in letteratura come fattori di rischio per le cadute (*Rubenstein LZ, 2002*). Numerosi studi hanno dimostrato come la riabilitazione motoria, il trattamento per l'osteoporosi e il monitoraggio della terapia farmacologica, con particolare attenzione ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale, possano ridurre notevolmente il rischio di cadute e limitare il numero di complicanze (*Bottignole G, 2013*).

Nelle coorti più anziane le cadute inspiegate rappresentano il 20% di tutte le cadute; in uno studio di un unico centro, prospettico, osservazionale di coorte (*Bhangu J, 2016*), effettuato su 70 pazienti anziani con storia di cadute che si presentavano al DEA per caduta inspiegata e sottoposti a impianto di loop recorder, nel 20% è stata dimostrata un'aritmia all'origine della caduta per cui 10 pazienti hanno posizionato il pacemaker e 4 sono stati trattati farmacologicamente per riscontro di tachicardia parossistica sopraventricolare. Da una sottoanalisi ricavata dello studio di coorte longitudinale Irlandese TILDA (*Finucane C, 2017*), valutando i pazienti over 65 anni affetti da ipertensione arteriosa di grado I, l'ipotensione ortostatica si associava ad un aumento del rischio relativo di cadute inspiegate RR (1.52 95% CI: 1.06-3.09), risultando pertanto un fattore di rischio indipendente di caduta e di caduta inspiegata. Un altro studio prospettico di coorte (*Menant J, 2016*) condotto all'interno della comunità di Sydney che valutava i fattori di rischio di cadute inspiegate in anziani residenti in comunità, ha arruolato 529 pazienti di età media di 79.8 ± 4.4 anni. Di questi il 45.5% era caduto in modo inspiegato almeno una volta nella vita. Attraverso un modello di regressione logistica multivariata i sintomi

depressivi e l'ipotensione ortostatica erano determinanti significativi e indicativi di caduta inspiegata, al contrario i deficit cognitivi e di equilibrio non ne aumentavano il rischio.

Dai risultati del nostro studio si evince che il 43% dei pazienti arruolati per caduta ha ricevuto una diagnosi finale di sincope (CS) e nel 45% dei casi la caduta è rimasta non spiegata e definita come non sincopale (CNS). La sincope è stata inoltre confermata (SC) nell'88% dei pazienti afferiti per perdita di coscienza. Secondo lo studio di *Ungar A, 2013*, circa il 20% delle sincopi nei pazienti di età superiore a 70 anni senza decadimento cognitivo appare come una caduta, soprattutto nel caso della sindrome seno-carotidea e dell'ipotensione ortostatica. Nello studio di *Parry SW, 2005*, sono stati analizzati i pazienti di età superiore ai 60 anni che sono afferiti in ospedale per caduta o sincope. Quelli con cadute e sindrome senocarotidea mostravano amnesia retrograda per la perdita di coscienza più frequentemente dei pazienti con sincope. In una metanalisi (*Alboni P, 2015*) viene affermato che molti pazienti anziani con cadute inspiegate potrebbero avere in realtà episodi di sincope riflessa con amnesia retrograda in quanto riproducibili sul TT o al MSC. Nello studio di *Kenny RA, 2001*, su un ampio gruppo di pazienti afferiti al Dipartimento di Emergenza, il 39% aveva avuto una caduta accidentale, il 26% aveva avuto una caduta strettamente correlati a una condizione clinica e il 14% aveva avuto una caduta inspiegata. In questo ultimo gruppo di pazienti, il 34% aveva ipersensibilità seno-carotidea (nel 50% dei casi di tipo cardio-inibitorio).

In uno studio osservazionale di coorte (*Ruiter S, 2017*) in cui sono stati valutati 200 pazienti di età superiore a 65 anni con sincope e/o cadute inspiegate, la prevalenza di Mild Cognitive Impairment e di demenza era del 58% sia nei pazienti con sincope sia nei pazienti con caduta inspiegata, escludendo la presenza di decadimento cognitivo come fattore di rischio di caduta inspiegata. Pertanto la Letteratura, in accordo con i risultati del nostro studio, indica chiaramente che i pazienti più anziani con storia di cadute dovrebbero essere sottoposti ad una valutazione cardiovascolare e neuroautonomica, oltre che alla rilevazione di altri fattori di rischio.

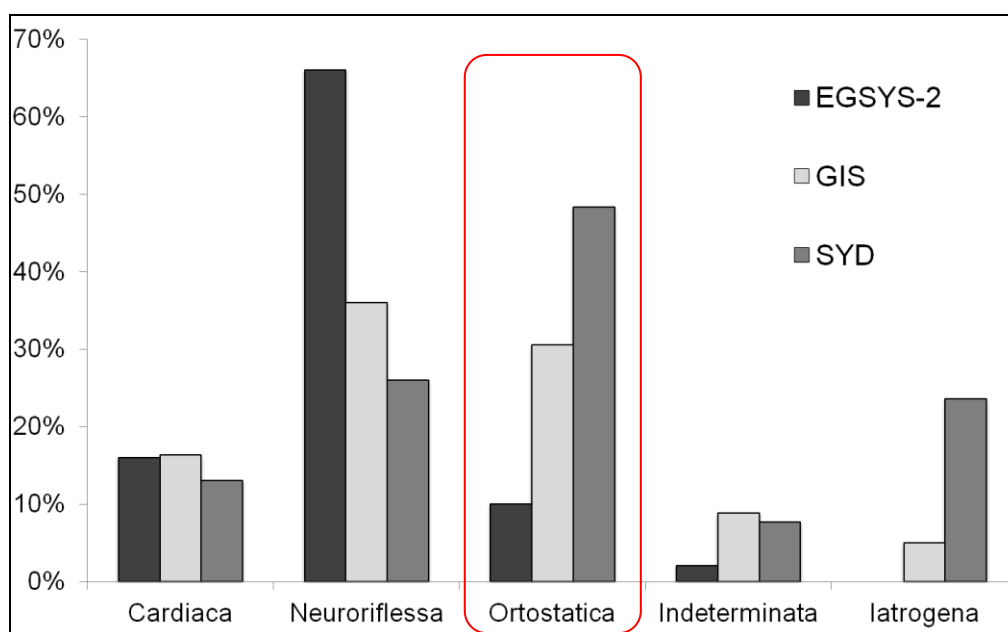
Nel nostro studio abbiamo identificato come predittori di CS la presenza anamnestica di fattori precipitanti, mentre i prodromi e le situazioni scatenanti sono

più spesso rilevati nei soggetti con diagnosi finale di SC. Viceversa, sono risultati predittori di CNS il trattamento con insulina e benzodiazepine. Molti studi randomizzati in accordo con le linee guida sulla sincope (*Moya A, 2009*), definiscono difficile o addirittura impossibile la diagnosi delle CS nei pazienti anziani affermando la necessità di una valutazione multidimensionale e di un trattamento multifattoriale al fine di ridurre le recidive. Al contrario i nostri dati dimostrano che la ricerca dei sintomi prodromici e dei fattori precipitanti fin dalla prima valutazione è utile nella diagnostica differenziale tra sincope e caduta. I dati anamnestici devono essere integrati con un'attenta anamnesi farmacologica, focalizzata anche sulla gestione delle CNS. E' possibile in questa popolazione sospettare una causa iatrogena, quale un'ipoglicemia non riconosciuta provocata da un'inadeguata gestione della terapia insulinica o un'inappropriata assunzione di benzodiazepine che può essere autogestita dal paziente o dal caregiver senza controllo medico. L'associazione osservata tra l'assunzione di insulina e benzodiazepine (di qualsiasi tipo) con la CNS è coerente con i dati in Letteratura sul rischio di caduta nei soggetti più anziani (*Johnell K, 2017; Berlie HD, 2010; Monstastruc F, 2013; Landi F, 2005*) e molti autori sconsigliano l'utilizzo delle benzodiazepine nei pazienti con compromissione cognitiva (*Bloch F 2011*).

L'ipotensione ortostatica e la sincope

La causa più frequente di sincope nel paziente anziano con demenza è quella dovuta ad ipotensione ortostatica (48.8% delle diagnosi totali), che in circa la metà dei casi è su base iatrogena. Confrontando i nostri risultati con quelli di due studi multicentrici italiani condotti su popolazioni adulte o anziane senza decadimento cognitivo (*Brignole M, 2006; Galizia G, 2009*) è stato evidenziato che le forme neuroriflesse rappresentano la causa più frequente di sincope nell'adulto, che tuttavia si riducono nella popolazione anziana senza decadimento cognitivo e risultano ancora meno rappresentate nei pazienti affetti da demenza (Figura 16).

Figura 16: Confronto delle diagnosi finali di sincope dello studio SYD con due studi multicentrici italiani condotti su popolazioni adulte o anziane senza decadimento cognitivo



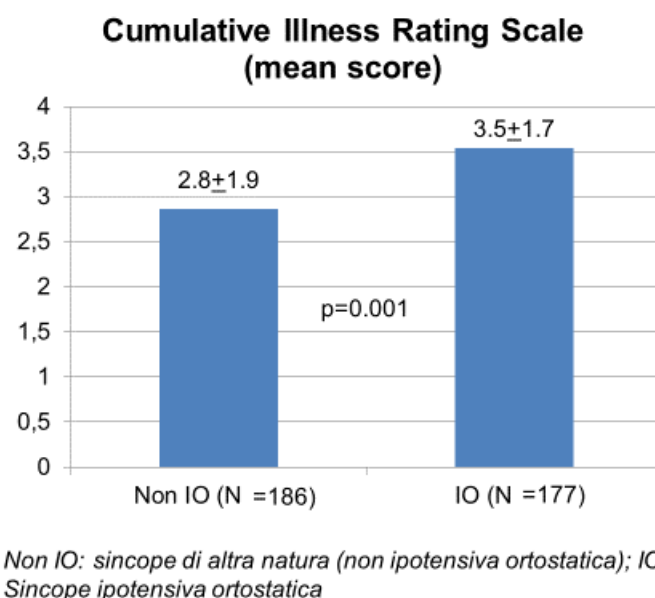
Legenda: **EGSYS-2** (*Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 – Brignole M, 2006*), studio prospettico osservazionale che ha arruolato pazienti adulti afferenti al DEA per perdita di coscienza transitoria. **GIS** (*Group for the Study of Syncope in the Elderly – Galizia G, 2009*), studio prospettico osservazionale che ha arruolato pazienti anziani afferenti in Syncope Unit senza decadimento cognitivo. **SYD** Syncope & Dementia Registry

Viceversa, la forma ortostatica aumenta con l'aumentare dell'età, arrivando a rappresentare la principale causa di sincope nella nostra popolazione, fragile e con elevata disabilità.

La sincope cardiaca presenta percentuali sovrapponibili nei tre studi, nonostante l'elevata comorbilità cardiovascolare di cui è affetta la nostra popolazione. Allo stesso modo, nel nostro studio, la sincope è rimasta indeterminata in percentuali sovrapponibili a quelle della popolazione anziana senza decadimento cognitivo, sottolineando l'importanza della valutazione neuroautonomica e dell'applicazione delle linee guida della sincope anche nel paziente con demenza.

Nonostante non esistano differenze significative per quanto riguarda il tipo di patologie, i pazienti con demenza e sincope ipotensiva ortostatica, hanno una classe di comorbilità più elevata (Figura 17) e assumono un numero maggiore di farmaci. Allo stesso modo la sincope ortostatica iatrogena si associa in modo indipendente ad una CIRS più elevata e ad una maggiore polifarmacoterapia rispetto alle altre forme ortostatiche. Prevale in questi pazienti l'assunzione di diuretici, ACE-inibitori, anti-Parkinson senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ad un modello di analisi multivariata.

Figura 17: Confronto tra gruppi (sincope IO e sincope non IO) riguardo in base ai valori di CIRS comorbilità.



In Letteratura diversi studi (*Frith J, 2017*) hanno valutato l'associazione di farmaci vasoattivi con ipotensione ortostatica e cadute con risultati contrastanti. Fino ad oggi, nessuno studio ha collegato direttamente l'ipotensione ortostatica farmaco-indotta con le cadute nei pazienti più anziani o ha valutato gli effetti del proseguimento e/o sospensione della terapia in modo longitudinale (*Zia A, 2015; Bradley JC, 2003*). L'associazione tra terapia anti-ipertensiva e ipotensione ortostatica non è coerente in Letteratura (*Zia A, 2015*). Alcuni studi hanno dimostrato un aumento del rischio di ipotensione ortostatica all'aumentare del burden di farmaci antipertensivi (*Kamaruzzaman S, 2010; Heitterachi E, 2002*), ma questa affermazione non è stata confermata in tutti gli studi (*Hiitola P, 2009*). Tale associazione è stata valutata anche nello studio prospettico di coorte su soggetti irlandesi di età > 50 anni affetti da ipertensione arteriosa di I grado (*Canney M, 2016*): è stata osservata una probabilità due volte maggiore di ipotensione ortostatica iniziale e una probabilità tre volte maggiore di ipotensione ortostatica sostenuta nei pazienti in monoterapia con beta bloccante rispetto ai soggetti ipertesi non trattati. E' noto come alcune classi di farmaci (diuretici tiazidici, alfa-

litici, calcio-antagonisti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina e antidepressivi triciclici), si associno alla presenza di ipotensione ortostatica in una popolazione geriatrica affetta anche da decadimento cognitivo (*Press Y, 2016*). Inoltre nello studio di *Mussi C, 2009*, sono risultati fattori di rischio di sincope ortostatica in pazienti ultrasessantacinquenni afferenti al DEA per T-LOC, la malattia di Parkinson, l'uso di diuretici e di nitrati.

Pertanto, sebbene la presenza di ipotensione ortostatica non sia sufficiente per porre diagnosi di sincope (nella nostra popolazione il 26% dei pazienti con ipotensione ortostatica aveva una diagnosi alternativa), il trattamento antipertensivo deve essere valutato attentamente nel paziente anziano con multiple comorbilità ed alto rischio di cadute (*Butt DA, 2015*). La sospensione di questi farmaci deve essere presa in considerazione al fine di prevenire eventuali recidive in pazienti con storia di sincope o cadute, in accordo con quanto riportato sulla popolazione geriatrica senza demenza (*Van der Velde N, 2007*). Un eccessivo controllo pressorio nel paziente affetto da demenza è comunque sconsigliato in quanto accelera il declino cognitivo preesistente (*Mossello E, 2015*) e può associarsi ad un aumento della mortalità nella popolazione anziana (*Benetos A, 2015*).

La valutazione neuroautonomica

TT e MSC sono utili per confermare l'ipotesi di sincope riflessa come potenziale causa di cadute inspiegate e la positività al TT tende ad aumentare in modo esponenziale con l'età (*Anpalahan M, 2012*). Una valutazione iniziale, sostenuta da una valutazione cardiovascolare completa e neuroautonomica, permette di raggiungere una diagnosi finale nella maggior parte dei casi, dimostrando un ruolo chiave nell'identificazione dell'eziologia della caduta. In uno studio osservazionale di coorte (*Ruiter S, 2017*) in cui sono stati valutati 200 pazienti di età superiore a 65 anni con sincope e/o cadute inspiegate, la prevalenza di Mild Cognitive Impairment e di demenza era del 58% sia nei pazienti con sincope sia nei pazienti con caduta inspiegata, escludendo la presenza di decadimento cognitivo come fattore di rischio di caduta inspiegata. Pertanto la Letteratura, in accordo con i risultati del nostro studio, indica chiaramente che i pazienti più anziani con storia di cadute dovrebbero

essere sottoposti ad una valutazione cardiovascolare e neuroautonomica, oltre alla rilevazione di altri fattori di rischio.

Nella nostra esperienza si sono presentate delle difficoltà nello studiare la popolazione in esame: talora erano così compromessi da un punto di vista funzionale che non erano in grado di sostenere la valutazione neuroautonomica o di concedere il consenso informato all'esecuzione dell'esame. Inoltre coesistevano problematiche gestionali legate alle difficoltà nel raggiungere la Syncope Unit più vicina (presenza di solo tre Syncope Unit fornite di Tilt Test: Firenze, Napoli, Modena). Nella nostra casistica, seppur limitata, in coloro che siamo riusciti a studiare in maniera completa, è stata ottenuta nella maggior parte dei casi la diagnosi certa senza effettive complicanze. Si deve pertanto estendere la valutazione neuroautonomica anche ai pazienti con cadute affetti da demenza e sarebbe auspicabile una maggiore presenza sul territorio di Syncope Unit per implementare la diagnosi in questi pazienti.

I risultati di follow-up

Le cadute sono la causa principale di morte correlata al trauma negli anziani, ma in Letteratura vi sono scarse evidenze circa l'impatto prognostico dopo la dimissione. In circa l'1% dei pazienti anziani con caduta si verifica una frattura di femore con una mortalità ad un anno del 20-30% e un impatto negativo sulla capacità funzionale (*Ungar A, 2013*).

In un recente studio retrospettivo (*Larson LM, 2016*) condotto in pazienti di età superiore ai 65 anni ricoverati per caduta e successivamente dimessi, è stata valutata la mortalità a 12 mesi dalla dimissione e le cause della morte. Dei 347 pazienti, 74 (21.3%) sono morti entro 12 mesi dalla dimissione. Questi pazienti erano più anziani rispetto ai sopravvissuti (83.4 vs 79.1 anni, $p < 0.001$). La maggior parte delle tipologie di trauma non erano predittivi di morte post-dimissione, mentre numerose comorbidità erano più comuni in coloro che erano deceduti. La morte era associata alla caduta in 13 pazienti dei 74 deceduti (17.6%). Le caratteristiche dei traumi non predicavano la mortalità post-dimissione mentre le comorbidità preesistenti e anche l'età avanzata, erano predittive di mortalità.

In uno studio di coorte retrospettivo (*Ayoung-Chee P, 2014*), su pazienti di età superiore a 65 anni ammessi per caduta traumatica in un centro regionale traumatologico di livello I, dal 2005 al 2008, è stato dimostrato che, dei 1.352 pazienti arruolati consecutivamente, il 48% aveva riportato traumi maggiori e il 12% era deceduto durante il ricovero. Per i pazienti che erano stati dimessi, la mortalità ad un anno dall'evento risultava del 24%.

Dall'analisi preliminare del nostro follow-up risultano deceduti entro l'anno il 43% dei pazienti con caduta non spiegata, percentuale più alta rispetto alla mortalità per caduta in generale. La caduta non sincopale acquista un significato prognostico negativo da non sottovalutare sia nei pazienti che sono stati ospedalizzati, sia in coloro in cui è stata sufficiente una valutazione ambulatoriale. Uno dei predittori indipendenti di mortalità è risultato infatti la caduta rimasta non spiegata al termine dell'iter diagnostico, definita come caduta non sincopale, probabilmente per la maggiore severità delle patologie di base di cui erano affetti questi pazienti. Il maggior rischio di morte può essere associato sia alla severità delle condizioni cliniche sottostanti che alle sequele della caduta non spiegata, in cui si registra un maggior numero di traumi rispetto ai pazienti con sincope. A conferma si riporta uno studio (*Mullins RJ, 1998*) volto a valutare la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti ricoverati in seguito a traumi, mediante un'analisi di coorte retrospettiva su un totale di 90.048 pazienti traumatizzati ammessi a tutti gli ospedali acuti negli Stati Uniti nel periodo 1991-1993; in questo studio si evidenziava che la causa della morte, soprattutto nei pazienti più anziani spesso rifletteva le condizioni mediche preesistenti.

I pazienti con sincope confermata avevano complessivamente una prognosi migliore, eccetto le forme cardiache, in particolare quelle strutturali, che raggiungevano una mortalità del 31%. La prognosi sfavorevole delle sincopi cardiache è riportata in numerosi studi e giustifica l'adozione di score diagnostici e prognostici della sincope, focalizzati sulla ricerca di cardiopatie strutturali e di aritmie potenzialmente fatali (*Del Rosso A, 2008*). Nella nostra popolazione, 87 pazienti (24.5%) sono deceduti entro un anno dalla valutazione iniziale. Questo sottogruppo presentava più frequentemente ECG patologico ($p = 0.042$), in particolare fibrillazione atriale persistente o permanente ($p = 0.041$), strettamente correlata alla presenza di

cardiopatia strutturale (valvulopatia, scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica), aveva una frequenza cardiaca più elevata ($p < 0.001$) e un intervallo QT più lungo ($p = 0.002$) rispetto ai sopravvissuti.

I pazienti anziani con demenza e cadute non sincopali sono molto spesso affetti da pluripatologie, assumono multiple terapie farmacologiche, e hanno una maggiore compromissione funzionale. Pertanto gli obiettivi del trattamento dovrebbero essere indirizzati alla prevenzione delle recidive e quindi dei traumatismi associati, al fine di ridurre il rischio di morte.

Si sono verificate recidive di sincope e/o caduta nel 29% dei pazienti in cui è stato eseguito il follow-up. Non sono state rilevate differenze significative tra i pazienti che hanno presentato recidive rispetto ai pazienti non recidivati per quanto riguarda età, sesso, grado di compromissione cognitiva, funzionale e indice di comorbidità. In relazione alla diagnosi finale, presentavano recidive il 63% dei pazienti con sincope e il 28% di quelli con caduta. I pazienti con diagnosi certa di sincope cardiaca presentavano un minor numero di recidive, a conferma dell'importanza di inquadrare il prima possibile l'origine degli episodi al fine di attuare un trattamento adeguato e migliorarne la prognosi.

Dai risultati della nostra ricerca emerge come nei pazienti anziani con demenza sia stato possibile individuare nella quasi totalità dei casi l'origine della sincope o della caduta e riconoscere un'origine sincopale in circa il 50% delle cadute inizialmente non spiegate. La terapia assume un ruolo importante nell'eziopatogenesi delle cadute non sincopali: in particolare deve essere valutata la gestione della terapia insulinica per il rischio di ipoglicemie e la somministrazione di benzodiazepine, da molti autori già ampiamente sconsigliate nella popolazione con decadimento cognitivo.

Dai nostri dati si evince come la causa più frequente di sincope in questi pazienti sia l'ipotensione ortostatica, in particolare quella di origine iatrogena. Nonostante non esistano differenze significative per quanto riguarda il tipo di patologie, i pazienti con demenza e sincope ipotensiva ortostatica, hanno una classe di comorbidità più elevata e assumono un numero maggiore di farmaci; in particolare i pazienti con

sincope ortostatica iatrogena assumono più frequentemente ACE-inibitori, diuretici, anti-Parkinson. E' necessaria pertanto una particolare attenzione nel somministrare alcune classi di farmaci vasoattivi in pazienti con demenza, verificando la loro efficacia, la reale necessità e rivalutando nel tempo i loro effetti.

Nella nostra casistica è stata ottenuta in una buona parte dei casi la diagnosi certa degli episodi sincopali mediante la valutazione neuroautonomica comprensiva di TT e MSC. Sarebbe pertanto auspicabile una maggiore presenza sul territorio di Syncope Unit per implementare la diagnosi anche in questi pazienti al fine di impostare un trattamento adeguato, valutarne la prognosi e ridurre il rischio di recidive, re-ricoveri e morte.

Le cadute non-sincopali predicono la mortalità a breve termine nei pazienti anziani con demenza. È necessario quindi prestare una particolare attenzione ai pazienti con caduta non sincopale che dovrebbero richiedere una maggiore supervisione e dovrebbero essere seguiti nel tempo.

“Syncope e Dementia (SYD) Registry” è il primo studio che ha indagato le perdite di coscienza transitorie sospette per sincope e le cadute inspiegate nei pazienti anziani con demenza. Dal nostro studio emerge che tale popolazione, ad alto rischio per la presenza di polipatologie e politerapia, non deve essere esclusa dal protocollo diagnostico della sincope ma, al contrario, è meritevole di approfondimento al fine di inquadrare correttamente l'origine di molte condizioni cliniche. Una diagnosi certa permette di intraprendere modifiche terapeutiche e comportamentali tali da trattare particolari condizioni potenzialmente gravi quali le forme cardiogene e ridurre il rischio di recidive.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I: *A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:528-36.
2. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith IG, O'Brien JT, Perry EK. *Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. J Clin Psychiatry* 2005;66:633-7.
3. Aksamit TR, Floras JS, Victor RG, et al. *Paroxysmal hypertension due to sinoaortic baroreceptor denervation in humans. Hypertension* 1987; 9:309-14.
4. Alboni P, Coppola P, Stucci, N et al. *Differential diagnosis between unexplained fall and syncopal fall: a difficult or impossible task. Journal of Cardiovascular Medicine.* 2015 p 82–89.
5. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, et al. *Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. PLoS ONE* 2009; 4: e5521.
6. Allcock LM, Kenny RA, et al: *Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease and orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison. Mov Disord* 2006;21(11):1851-5.
7. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. *Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. Brain Pathol.* 2005 Jan;15(1):29-34.
8. Andersen MC, Doyle MW, Jin YH, Bailey TW: *Cellular mechanisms of baroreceptor integration at the nucleus tractus solitarius. Ann N Y Acad Sci* 940:132, 2001.
9. Ando Y, Asahara K, Obayashi K, Suhr O, Yonemitsu M, Yamashita T, Tashima K, Uchino M, Ando M (1996) *Autonomic dysfunction and anemia in neurologic disorders. J Auton Nerv Syst* 61(2):145–148.
10. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. *Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as*

overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2014;32(8):1562- 1571; discussion 1571.

11. Anpalahan M, Gibson S. The prevalence of Neurally Syncope in older patients presenting with unexplained falls. *European Journal of internal Medicine* 2012; e48-e52.
12. Antunes-Rodrigues J, De castro M, Elias LLK, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84: 169, 2004.
13. Arbogast SD, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeeley K, Chelimsky TC. Hypotension unawareness in profound orthostatic hypotension. *Am J Med.* 2009;122(6):574-580.
14. Atkins D, Hanusa B, Sefcik T and Kapoor W. Syncope and orthostatic hypotension. *Am J Med* 1991; 91: 179-85.
15. Ayoung-Chee P, McIntyre L, Ebel BE et al. Long-term outcomes of ground-level falls in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76: 498Y503.
16. Baas SJ, Endert E, Fliers E, Prummel MF, Wiersinga WM (2003) Establishment of reference values for endocrine tests. III: primary aldosteronism. *The Netherlands J Med* 61(2):37–43.
17. Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R: High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology* 1998;51:1760-2.
18. Bannister R. and Hoyes, A. D. (1981). Generalised smooth-muscle disease with defective muscarinic receptor function. *Br. Med. J.* 282, 1015-18.
19. Bannister, R., Davies, I. B., Holly, E., Rosenthal, T., and Sever, P. (1979). Defective cardiovascular reflexes and supersensitivity to sympath-omimetic drugs in autonomic failure. *Brain* 102, 163-76.
20. Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F (2002) Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 97(1):45–54.
21. Benetos A, Labat C, Rossignol P et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:989-995.

22. Benjamini, Y., Hochberg, Y. *Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Journal of the royal statistical society, Series B* 1995;57: 289-300.
23. Berlie HD, Garwood CL. *Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. Ann Pharmacother.* 2010; 44:712-717.
24. Berry MK, Russo A, Wishart JM, Tonkin A, Horowitz M, Jones KL (2003) *Effect of solid meal on gastric emptying of, and glycemic and cardiovascular responses to, liquid glucose in older subjects. Am J Physiol Gastrointest Liv Physiol* 284(4):G655–G662.
25. Bhangu J, Mahon CG, Hall P et al. *Long-term cardiac monitoring in older adults with unexplained falls and syncope. Heart* 2016; 102:681-686.
26. Biaggioni I et al. *Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarii. Hypertension* 1994; 23:491-5.
27. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H, Droxidopa I (2015) *Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. Hypertension* 65(1):101–107.
28. Bleasdale-Barr KM, Mathias CJ (1998) *Neck and other muscle pains in autonomic failure: their association with orthostatic hypotension. J R Soc Med* 91(7):355–359.
29. Bloch F, Thibaud M, Dugué B et al. *Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. J Aging Health* 2011; 23:329-346.
30. Borst C, Wieling W, Van Brederode J.F.M, Hond A, De Rijk L.G. and Dunning A.J. *Mechanism of initial heart rate response to postural change. Am J Physiol* 1982; 243: 676-81.
31. Bottignole G, Grillo S, Tibaldi V et al. *Falls in the frail elderly as a cause of admission to the emergency department: phenomenon analysis and follow-up study. G Gerontol* 2013; 61:69-73.
32. Bradbury, S., and Eggleston, C. (1925). *Postural hypotension: a report of three cases. Am. Heart J.* 1, 73-86.
33. Bradley J.G., Davis K.A., *Orthostatic hypotension. Am Fam Physician* 2003; 68: p. 2393–8.

34. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1020-5.
35. Brett H. Shaw, Victoria E. Claydon. The relationship between orthostatic hypotension and falling in older adults. *Clin Auton Res* 2014;24:3–13.
36. 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. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000; 2:66-76.
37. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A et al for the Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) group. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006; 27:76-82.
38. Burnstock G (1972): Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.* 24,509-81.
39. Burnstock G (1986): The changing face of autonomic neurotransmission. *Acta Physiol. Scand.* 126, 67-91.
40. Burnstock G (1987): Mechanisms of interaction of peptide and nonpeptide vascular neurotransmitter systems. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 10 (suppl.12), S74-S81.
41. Burnstock G (1996): Cotransmission with particular emphasis on the involvement of ATP.
42. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. *J Intern Med* 2015; 278:599-626.
43. Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF (1975) 9-Alpha-fluorohydrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 24:381–384.
44. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM et al. Single Agent Antihypertensive Therapy and Orthostatic Blood Pressure Behaviour in Older Adults Using Beat-to-Beat Measurements: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *PLoS One* 2016 DOI:10.1371/journal.pone.0146156.

45. Chang CC, Lin PH, Chang YT et al. *The Impact of Admission Diagnosis on Recurrent or Frequent Hospitalizations in 3 Dementia Subtypes: A Hospital-Based Cohort in Taiwan with 4 Years Longitudinal Follow-Ups.* *Md-Journal* 2015; 94:e2091.
46. Cao WH, Fan W, Morrison SF: *Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus, Neuroscience* 126:229, 2004.
47. Clellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI (1998) *Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. Drugs Aging* 12(1):76–86.
48. Centi J, Freeman R, Gibbons CH, Nearing S, Canova AO, Cronin-Golomb A (2016) *Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. Neurology.*
49. Chan WS, Wei WI, Tse HF. "Malignant" baroreflex failure after surgical resection of carotid body tumor. *Int J Cardiol* 2007; 118(3):e81-2. June 12.
50. Chang HY, Mashimo, Goyal RK: *Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G357, 2003.
51. Chou RH, Liu CJ, Chao TF, et al. *Association between orthostatic hypotension, mortality, and cardiovascular disease in Asians. Int J Cardiol.* 2015;195:40-44.
52. Christopher J. Mathias, Sir Roger Bannister. *Investigation of autonomic disorders. Autonomic Failure* 2013; 259-87.
53. Chrysostome V, Tison F, Yekhlief F et al: *Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. Neuroepidemiology* 2004;23:201-8.
54. Chung EJ, Kim EG, Kim MS, Bae SK, Seog DH, Oh SJ, Oh M, Kim SJ. *Differences in myocardial sympathetic degeneration and the clinical features of the subtypes of Parkinson's disease. J Clin Neurosci.* 2011 Jul;18(7):922-5.
55. Chung EJ, Kim SJ. (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Lewy Body-Related Disorders: A Literature Review. *J Mov Disord.* 2015 May;8(2):55-66.
56. Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, Kim BJ, Lee GH. *MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1650-5.

57. Conradsson M, Rosendahl E, Littbrand H et al. Usefulness of the Geriatric Depression Scale 15-item version among very old people with and without cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2013; 17: 638-645.
58. Cordeiro RC, Jardim JR, Perracini MR, et al. Factors associated with functional balance and mobility among elderly diabetic outpatients. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:834–843.
59. Cowley AW Jr, Guyton AC: Baroreceptor reflex contribution in angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 50:61, 1974.
60. Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004.
61. Dampney RA, Horiuchi J, Tagawa T, et al: Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. *Acta Physiol Scand* 177:209, 2003.
62. Decaux G (1979) Fludrocortisone in orthostatic hypotension [letter]. *N Engl J Med* 301:1121–1122.
63. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008; 94: 1620-1626.
64. Del-Ser T, Mundoz DG, Hachinski V: Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996;46:682-6.
65. Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, Felten J, Convertino VA, Low PA (1997) Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 7(6):321–326.
66. Di Bona GF: Peripheral and central interactions between the renin-angiotensin system and the renal sympathetic nerves in control of renal function. *Ann N Y Acad sci* 940:395, 2001.
67. Di Carlo SE, Bishop VS: central baroreflex resetting as a means of increasing and decreasing sympathetic outflow and arterial pressure. *Ann N Y Acad Sci* 940:324, 2001.

68. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, et al: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes care* Oct, 2006; 29(10):2282-8.
69. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2509-18.
70. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurol* 2010; 9:969-77.
71. Emre, M., D. Aarsland, R. Brown, D. J. Burn, C. Duyckaerts, Y. Mizuno, G. A. Broe, J. Cummings, D. W. Dickson, S. Gauthier, J. Goldman, C. Goetz, A. Korczyn, A. Lees, R. Levy, I. Litvan, I. McKeith, W. Olanow, W. Poewe, N. Quinn, C. Sampaio, E. Tolosa and B. Dubois. *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord* 2007;22: 1689-1707.
72. Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand* 177:275, 2003.
73. Ewing D.J, Clarke B.F. *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ* 1982;285:916-918.
74. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: *The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med* 1980;49(193):95-108.
75. Fagius J, Wallin BG, Sundlof G, et al. *Sympathetic outflow in man after anaesthesia of the glossopharyngeal and vagus nerves. Brain* 1985; 108:423-38.
76. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. *Transcript for the January 14, 2014 meeting. FDA website.*
www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM396030.pdf. Accessed July 4, 2014.
77. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. *Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J.* 2010;31(1):85-91.

78. Felder RB, Francis J, Zhang ZH, et al: Heart failure and the brain: new perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R259, 2003.
79. Fichet JP, Sternon, J. E., Franken, L., Demanet, J. C., and Vanderhaegen, J. J. (1965). *Etude anatomo-clinique d'un cas d'hypotension orthostatique 'idiopathique'. Considerations pathogenique. Acta Cardiol.* 20, 332-48.
80. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA (2010) Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 77(5):298–306.
81. Finucane C, O'Connell MDL, Donoghue O et al. Impaired Orthostatic Blood Pressure Recovery Is Associated with Unexplained and Injurious Falls. *Am Geriatr Soc* 2017; 65:474-482.
82. Floras JS: Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure. *Ann N Y Acad Sci* 940:500, 2001.
83. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
84. Ford FR. Fatal hypertensive crisis following denervation of the carotid sinus for the relief of repeated attack of syncope. *Johns Hopkins Med J* 1956; 100:14-16.
85. Fowler CJ, O'Malley KJ: Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(suppl. 4):iv27-31.
86. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension.* 2010;56(6):1054-1059.
87. Fraser CM, Venter, J. C., and Kaliner, M. (1981). Autonomic abnormalities and auto-antibodies to beta-adrenergic receptors. *New engl. J. Med.* 305, 1165-70.
88. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz IJ, Schondorf R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 2011 Apr 26;161(1-2):46-8.

89. Frith J. *The association of orthostatic hypotension with falls-an end to the debate?* *Age Ageing* 2017; 24:1-2.
90. Furness JB, Costa M (1987). *The enteric nervous system*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
91. Galizia G, Abete P, Mussi C et al. *Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian Group for the Study of Syncope in the Elderly*. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 18-23.
92. Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I: *How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art*. *Mov Disord* 2005;20(Suppl. 12):S11-20.
93. Gibbins IL, Jobling P, Morris JL: *Functional organization of peripheral vasomotor pathways*. *Acta Physiol Scand* 177:237, 2003.
94. Gibbons CH, Freeman R (2005) *Orthostatic dyspnea: a neglected symptom of orthostatic hypotension*. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 15(1):40–44.
95. Gibbons CH, Freeman R. *Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance*. *Neurology* 2006;67: 28–32.
96. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdiraz A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. *The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension*. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1567-1582.
97. Gibbons, C. H. and R. Freeman (2015). "Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study." *Neurology* 85(16): 1362-1367.
98. Gilman S, Little R, Johanns J, et al: *Evolution of sporadic oliopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy*. *Neurology* 2000;55:527-32.
99. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al: *Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy*. *Neurology* 2008;71:670-6.
100. Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR. *Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants*. *J Nucl Med*. 1989 Jul;30(7):1182-91.

101. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19:1020-8.
102. Goldstein D.S, Holmes C, Sharaby Y, Brentzel S. and Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 2003; 60: 1327-32.
103. Goldstein D.S, Holmes C, Stuhlmuller J.E, Lenders J.W.M. and Kopin I.J. 6[18 F] Fluorodopamine positron emission tomographic scanning in the assessment of cardiac sympathoneural function-studies in normal humans. *Clin. Auton. Res.* 1997; 7: 17-29.
104. Goldstein D.S, Polinsky R.J, Garty M et al. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 1989; 26: 558-63.
105. Goldstein D.S, Sharaby Y, Karp B.I et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Clin. Auton Res.* 2007; 133: 118-21.
106. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO 3rd, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med.* 1997 Mar 6;336(10):696-702.
107. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y (2003) Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 42(2):136–142.
108. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of th autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 137:753, 2002.
109. Goldstein DS: Catecholamines and stress. *Endocr Regul* 37:69, 2003.
110. Guaraldi P, Poda R, Calandra-Buonaura G, Solieri L, Sambati L, Gallassi R, Cortelli P (2014) Cognitive function in peripheral autonomic disorders. *PLoS One* 9(1):e85020.
111. Guasti L, Simoni C, Scamoni C, et al. Mixed cranial nerve neuroma revealing itself as baroreflex failure. *Auton Neurosci* 2006; 130(1-2): 57-60. December 30.
112. Guyton AC: *Arteriale Pressure and Hypertension.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.

113. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. *The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8):625-628.
114. Hague K, Lento S, Morgello S, Caro S, Kaufmann H: *The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: Autopsy findings and review of the literature. Acta Neuropathologica* 1997;94:192-6.
115. Hokusui S, Yasuda T, Yanagi T, Tohyama J, Hasegawa Y, Koike Y, Hirayama M, Takahashi A. *A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[123I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. J Auton Nerv Syst.* 1994 Sep;49(1):81-4.
116. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G (2015) *Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). Mov Disord* 30(5):646–654.
117. Henry R, Rowe J, O'Mahony D (1999) *Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with orthostatic hypotension [letter]. Lancet* 354(9172):45–46.
118. Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J. *Baroreflex failure. Hypertension* 2005; 45(5):834-9. May.
119. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P et al. *Blood pressure changes on upright tilting predict falls in older people. Age and ageing* 2002.
120. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R et al. *Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. Journal of human hypertension.* 2009;23:33–39.
121. Hohler AD, Zuzuarregui JR, Katz DI, et al. *Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension. Int J Neurosci* 2012;122:233–236.
122. Hughes A. J., Y. Ben-Shlomo, S. E. Daniel and A. J. Lees. *What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study.* 1992. *Neurology* 2001;57: S34-38.

123. Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:169-176.
124. Jamnadas –Khoda J, Koshy S, et al: Are current recommendations to diagnose orthostatic hypotension in parkinson's disease satisfactory? *Mov Disord* 2009;24(12):1747-51.
125. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM (1993) Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo- controlled study with midodrine. *Am J Med* 95(1):38–48.
126. Jansen RW, Lipsitz LA (1995) Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 122(4):286–295.
127. Jansen RW, Peeters TL, Van Lier HJ, Hoefnagels WH (1990) The effect of oral glucose, protein, fat and water loading on blood pressure and the gastrointestinal peptides VIP and somatostatin in hypertensive elderly subjects. *Eur J Clin Invest* 20(2):192–198.
128. John Frewen, Ciaran Finucane, George M. Savva, et al. Orthostatic Hypotension Is Associated With Lower Cognitive Performance in Adults Aged 50 Plus With Supine Hypertension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:878–885.
129. John Frewen, George M. Savva, Gerard Boyle, et al. Cognitive Performance in Orthostatic Hypotension: Findings from a Nationally Representative Sample. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:117-122.
130. Johnell K, Bergman BJ, Fastbom J et al. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32: 414-420
131. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, et al: Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care* Feb, 2004;27(2):448-54.
132. Johnson RH, Lee, G. de J., Oppenheimer, D. R., and Spalding, J. M. K. (1966). Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. *Quart. J. Med.* 35, 276-92.

133. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2012;59(5):913-918.
134. Jordan J, Biaggioni I (2002) Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 4(2):139–145
135. Jordan J, Shannon JR, Black B, et al. Malignant vagotonia due to selective baroreflex failure. *Hypertension* 1997;30:1072-7.
136. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D (2000) The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 101(5):504–509.
137. Kahle PJ, Neumann M, Ozmen L, et al: Hyperphosphorylation and insolubility of alpha-synuclein in transgenic mouse oligodendrocytes. *EMBO Rep* 2002;3:583-8.
138. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C et al. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age and ageing*. 2010.
139. Kannus P, Sievanen h, Palvanen M et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885-1893.
140. Katz S, Ford AB. Study of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914–919.
141. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, Mauney J, Feirtag M, Mathias CJ, Investigators NOH (2014) Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology* 83(4):328–335.
142. Kaufmann H, Goldstein DS: Pure autonomic failure: a restricted Lewy body synucleinopathy or early Parkinson disease? *Neurology* 2010;74(7):536-7.
143. Kaufmann H, Hague K, Perl D: Accumulation of alpha synuclein in autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology* 2001;56:980-1.

144. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. *The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. Clin Auton Res. 2012;22(2):79-90.*
145. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D: *Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. Neurology 2004;63:1093-5.*
146. Kaufmann H, Oribe E, Miller M, Knott P, Wiltshire-Clement M, Yahr MD: *Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. Neurology 1992;42:590-3.*
147. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. *Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. Ageing Res Rev 2009;8:61–70.*
148. Kenny RA, Richardson DA, Steen N et al. *Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). J Am CollCardiol 2001; 38: 1491-1496.*
149. Kerstens MN, Kobold AC, Volmer M, Koerts J, Sluiter WJ, Dullaart RP (2011) *Reference Values for Aldosterone–Renin Ratios in Normotensive Individuals and Effect of Changes in Dietary Sodium Consumption. Clin Chem 57(11):1607–1611.*
150. Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: *Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. Circulation 105:2518, 2002.*
151. Kimber JR, Watson, L., and Mathias, C. J. (1997). *Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple system atrophy by stimulation of growth hormone release with clonidine. Lancet 349, 1877-81.*
152. Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: *Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.*
153. Krieger EM, Da Silva GJ, Negrao CE: *Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. Ann N Y Acad Sci 940:338, 2001.*
154. Kuchel H, Kezdi P, Kopperman E, et al. *Experimenteller Entzugelungshochdruck bei arterieller Hypertonie. Zeitschrift fur Kreislaufforschung 1949;38:577-92.*
155. Lahrmann H, Cortelli P, et al: *EFNS guidelines on the diagnosis and management of*

- orthostatic hypotension. Eur J Neurol 2006;13(9):930-6.*
156. Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias C, Struhal W, Tassinari M (2011) Orthostatic hypotension. In: Barnes MP, Brainin M, Gilhus NE (eds) *European handbook of neurological management Vol. 1, 2nd edn.* Wiley-Blackwell, Oxford, pp 469–475.
157. Landi F, Onder G, Cesari M et al. *Psychotropic Medications and Risk for Falls among community-dwelling frail older people: an observational study.* *Journal of Gerontology: Medical Sciences 2005; 60: 622-626.*
158. Larson L, Sliter R, Helmer S et al. *Outcomes in elderly fall victims: what happens after hospital discharge? The American Journal of Surgery 2016.*
159. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ: *Catecholamines cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. Circulation 101:1634, 2000.*
160. Lindersson E, Lundvig D, Petersen C, et al: *P25 α stimulates alpha-synuclein aggregation and is co-localized with aggregated alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. J Biol Chem 2005;280:5703-15.*
161. Lindqvist A, Torffvit O, Rittner R, Agardh C.D and Pahlm O. *Artery blood pressure oscillation after active standing up: an indicator of sympathetic function in diabetic patients. Clin Physiol 1997; 17: 159-69.*
162. Linn BS, Linn MW, Gurel L. *Cumulative illness rating scale. J Am GeriatrSoc 1968; 16: 622-626.*
163. Lohmeier TE: Lohmeier JR, Warren S, et al: *Sustained activation of the central baroreceptor pathway in angiotensin hypertension. Hypertension 39:550, 2002.*
164. Lohmeier TE: *The sympathetic nervous system and longterm blood pressure regulation. Am J Hypertens 14:147S, 2001.*
165. Low P.A, Denq J.C, Opfer-Gehrking T.L, Dyck P.J, O'Brien P.C, Slezac J.M. *Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle nerve 1997; 20: 1561-68.*
166. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. *Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care. 2004;27(12):2942-2947.*

167. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA (1997) Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, doubleblind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 277(13):1046–1051.
168. Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):710-719.
169. Low PA, Singer W (2008) Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 7(5):451–458.
170. Low PA, Singer W (2008) Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol* 7(5):451–458.
171. Low PA. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2015 Oct;21(13 Suppl):s248-57. Review.
172. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18(suppl 1):8-13.
173. Lu CC, Li MH, et al: Glucose reduces the effect of water to promote orthostatic tolerance. *Am J Hypertens* 2008;21(11):1177-82.
174. Luk KC, Song C, O'Brien P, et al: Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:20051-6.
175. Mader SL, Josephson KR, Rubenstein LZ. Low prevalence of postural hypotension among community-dwelling elderly. *JAMA*. 1987;258(11):1511-1514.
176. Malpas SC: What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R1, 2004.
177. Marsh L: Treatment of Lewy bodies dementias and psychopathology. *Lancet Neurol* 2010;9:943-5.
178. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation*. 1998;98(21):2290-2295.
179. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895–1901.

180. Mathias CJ, Bannister, R., Cortelli, P., Heslop, K., Polak, J. M., Raimbach, S., Springall DR, and Watson, L. (1990). *Clinical, autonomic and therapeutic observations in two siblings with postural hypotension and sympathetic failure due to an inability to synthesize noradrenaline from dopamine because of a deficiency of dopamine beta hydroxylase. Quart. J. Med., New Series 75, 617-33.*
181. Mathias CJ: *Assessment of autonomic function. In Clinical Neurophysiology, (ed. J. Osseslton with C. Binnie, R. Looper, C. Fowler, F. Maguire and P. Prior). Heinenmann, Butterworth, London 1995; 218-32.*
182. Maule S, Milazzo V, Maule MM, Di Stefano C, Milan A, Veglio F. *Mortality and prognosis in patients with neurogenic orthostatic hypotension. Funct Neurol. 2012;27(2):101-106.*
183. May M, Jordan J (2011) *The osmopressor response to water drinking. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300(1):R40–R46.*
184. McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. *Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. Age Ageing 1993; 22: 53-58.*
185. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al: *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-72.*
186. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996;47:1113-24.*
187. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, et al: *Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:387-92.*
188. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. *Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. J Neurol Sci 2010;299:45–48.*
189. Menant J, Wong A, Trollor J et al. *Depressive Symptoms and Orthostatic Hypotension Are Risk Factors for Unexplained Falls in Community-Living Older People. J Am Geriatr Soc 2016;64:1073-1078.*
190. Mifflin SW: *What does the brain know about blood pressure? News Physiol Sci*

- 16:266, 2001.
191. Miyazaki M. (1978). *Shy-Drager syndrome-a nosological entity? In International symposium on spinocerebellar degenerations. Medical Research Foundation, Tokyo.*
192. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ: *The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1200-3.*
193. Montastruc F, Gardette V, Cantet C et al. *Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1589-97.*
194. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N et al. *Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. JAMA Intern Med 2015;175:578-585.*
195. Morrison SF: *Differential control of sympathetic outflow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 281:R683, 2001.*
196. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB et al. *Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J 2009; 30: 2631-71.*
197. Mtinangi BL, Hainsworth R (1998) *Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc 8(4):231–235.*
198. Mullins RJ, Mann NC, Hedges JR et al. *Adequacy of hospital discharge status as a measure of outcome among injured patients. JAMA 1998;279:1727-1731.*
199. Mussi C, Ungar A, Salvioli G, et al; *Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(7):801-806.*
200. Mussi C, Galizia G, Abete P et al. *Unexplained falls are frequent in patients with fall-related injury admitted to orthopaedic wards: The UFO Study (Unexplained Falls in Older Patients). Current Gerontology and Geriatrics Research 2013.*

201. Nagaratnam N, Gayagay G Jr. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in hospitalized nonagenarians. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 44: 29–36.
202. Nagayama H, Hamamoto M, et al: Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(2):249-51.
203. Nanda RN, Boyle, R. C., Gillespie, J. S., Johnson, R. H., Keogh, H. J. (1977). Idiopathic orthostatic hypotension from failure of noradrenaline release in a patient with vasomotor innervation. *J. Neurol Neurosurg. Psychiat.* 40, 11-19.
204. Nemeč M, Koller MT, Nickel CH et al. Patients presenting to the emergency department with non-specific complaints: the Basel Non-specific Complaints (BANC) study. *Acad Emerg Med* 2010; 17:284–292.
205. Nilsson M, Eriksson J, Larsson B et al. Fall Risk Assessment Predicts Fall-Related Injury, Hip Fracture, and Head Injury in Older Adults. *JAGS* 2016 DOI: 10.1111/jgs.14439.
206. Novak V, Novak P, Spies JM, Low PA. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke.* 1998;29(1):104-111.
207. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ, Harder R, Whitfield JS, Iqbal F, Gamboa A, Shihao CA, Black BK, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I (2016) Efficacy of Servo-Controlled Splanchnic Venous Compression in the Treatment of Orthostatic Hypotension: A Randomized Comparison With Midodrine. *Hypertension.*
208. Olanow CW, Rascol O, et al: A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361(13):1268-78.
209. Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kingaid D, Robertson D (1985) Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med* 313(9):549–554.
210. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med.* 2000;108(2):106-111.
211. Pakiam AS, Bergeron C, Lang AE: Diffuse Lewy bodies disease presenting as a multiplesystem atrophy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:127-31.
212. Parry SW, Kenny RA. The role of tilt table testing in neurocardiovascular instability in older adults. *Eur Heart J* 2001; 22: 370–372.

213. Parry SW, Steen IN, Baptist M et al. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am CollCardiol* 2005; 45: 1840-1843.
214. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):501-505.
215. Phillips AM, Jardine DL, Parkin PJ, et al. Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke* 2000; 31:1997-2001.
216. Pierangeli G, Provini F, Maltoni P, Barletta G, Contin M, Lugaresi E, Montagna P, Cortelli P (2001) Nocturnal body core temperature falls in Parkinson's disease but not in Multiple-System Atrophy. *Mov Disord* 16(2):226–232.
217. Piha S.J. Age-related diminution of the cardiovascular autonomic responses: diagnostic problem in the elderly. *Clin Physiol* 1993; 13: 507-17.
218. Polinsky RJ, Kopin IJ, Ebert MH, Weise V: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 1981;31:1-7.
219. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al: Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33(7):1578-84.
220. Press Y, Punchik B, Freud T. Orthostatic hypotension and drug therapy in patients at an outpatient comprehensive geriatric assessment unit. *J Hypertens*. 2016;34:351-358.
221. Provitera V, Nolano M, Pagano A (2006) Acetylcholinesterase inhibition and orthostatic hypotension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 16(2):136.
222. Puisieux F, Boumbar Y, Bulckaen H, Bonnin E, Houssin F, Dewailly P (1999) Intraindividual variability in orthostatic blood pressure changes among older adults: the influence of meals. *J Am Geriatr Soc* 47(11):1332–1336.
223. Puvi-Rajasingham S, Mathias CJ (1996) Effect of meal size on post-prandial blood pressure and on postural hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 6(2):111–114.

224. Rafanelli M, Morrione A, Landi A, et al. Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: incidence of complex neurally mediated diagnoses in the elderly. *Clin Interv Aging* 2014;9:333-8.
225. Rafanelli M, Ruffolo E, Chisciotti VM et al. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroanatomic evaluation in patients with unexplained falls. *Aging Clin Exp Res* 2014; 26:33–37.
226. Raj SR, Biaggioni I, et al: Sodium Paradoxically reduces the gatropressor response in patients with orthostatic hypotension. *Hypertension* 2006;48(2):329-34.
227. Rand MJ (1992): Nitrergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 19, 147-69.
228. Rascol O, Perez-Lloret S, Damier P, et al. Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* Published online: April 7, 2015.
229. Raviele A, Menozzi C, Brignole M et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995.
230. Ravina B, Eidelberg D, et al: The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005;76(2):249-51.
231. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36(25):1609-1617.
232. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, et al. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1449-55.
233. Robertson D, Kincaid DW, Haile V, Robertson RM (1994) The head and neck discomfort of autonomic failure: an unrecognized aetiology of headache. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*4(3):99–103.
234. Robinovitch SN, Feldman F, Yang Y, et al. Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet* 2013;381:47–54.

235. Rubenstein LZ, Josephson KR. *The epidemiology of falls and syncope. Clin Geriatr Med.* 2002;18:141-58.
236. Ruiters S, Jonghe J, Germans T et al. *Cognitive Impairment Is Very Common in Elderly Patients With Syncope and Unexplained Falls. JAMDA* 2017; Volume 18, Issue 5.
237. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. *Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. Hypertension.* 1992;19(6 pt 1):508-519.
238. Sage JI, Mark MH: *Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. Ann Neurol* 1995;37(1):120-2.
239. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. *MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Mar;20(3):267-73.
240. Salsi A, Natali M, Cenni A et al. *Falls prevention among older adults living in community: a feasibility assessment. G Gerontol* 2010;58:87-94.
241. Saper CB: *The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci* 25:433, 2002.
242. Sved AF, Ito S, Sved JC: *Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. Curr Hypertens Rep* 5:262, 2003.
243. Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, Goetz CG, Jankovic J, Kaufmann HC, et al: *Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. Neurology* 1996;46:1470.
244. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al: *SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. Ann Neurol* 2009;65:610-14.
245. Schrezenmaier C, Gehrking JA, Hines SM, Low PA, Benrud-Larson LM, Sandroni P. *Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):330-334.
246. Scuffham P, Chaplin S, Legood R. *Incidence and costs of unintentional falls in older people in the United Kingdom. J Epidemiol Community Health* 2003;57:740-744.

247. Senard JM (2005) Pyridostigmine in the treatment of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 15(6):421–422.
248. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J (2002) Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 112(5):355–360
249. Sharaby Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S and Goldstein D.S. Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2008; 23: 1725-32.
250. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Dossett C, Choi L, Farley G, Biaggioni I (2007) Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 50(1):54–61.
251. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I, American Society of Hypertension Writing Group (2013) Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens* 7(4):317–324.
252. Shy GM, and Drager, G. A. (1960) A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol., Chicago* 3, 5511-27.
253. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA (2003) Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9):1294–1298.
254. Singer W, Opfer-Gehrking TL, Nickander KK, Hines SM, Low PA (2006) Acetylcholinesterase inhibition in patients with orthostatic intolerance. *J Clin Neurophysiol* 23(5):476–481.
255. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA (2006) Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 63(4):513–518.
256. Skrabal F (2004) Syncope, falls and cobalamin deficiency in the old population. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 14(2):60–66.
257. Smith GD, Mathias CJ (1995) Postural hypotension enhanced by exercise in patients with chronic autonomic failure. *QJM* 88(4):251–256.
258. Stefanova N, Poewe W, Wenning GK: Rasagiline is neuroprotective in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol* 2008;210:421-7.

259. Streeten DH, Anderson GH Jr. Delayed orthostatic intolerance. *Arch Intern Med* 1992;152:1066–1072.
260. Streeten DH, Anderson GH Jr. The role of delayed orthostatic hypotension in the pathogenesis of chronic fatigue. *Clin Auton Res* 1998;8:119–124.
261. Suchowersky O, Gronseth G, et al: Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):976-82.
262. Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79:855, 1999.
263. Taylor J.A, Hand G.A, Johnson D.G and Seals D.R. Sympathoadrenal-circulatory regulation of arterial pressure during orthostatic stress in young and older men. *Am J Physiol* 1992; 263: 1147-55.
264. Téllez MJ, Norcliffe-Kaufmann LJ, Lenina S, Voustianiouk A, Kaufmann H: Usefulness of tilt-induced heart rate changes in the differential diagnosis of vasovagal syncope and chronic autonomic failure. *Clin Auton Res* 2009;19(6):375-80.
265. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ Van Lieshout EJ and Wieling W: Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding test. *J Appl. Physiol* 1990; 68: 147-53.
266. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W (1992) Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head- up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 232(2):139–145.
267. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* Jan, 2005;352(4):341-50.
268. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997; 337:1279-84.
269. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;62(10):1804-1809.
270. Diabetes Control and Complications Trial Research Group., Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term

- complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.*
271. Thrasher TN: *Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282:R1044, 2002.*
272. Tomlinson, C. L., R. Stowe, S. Patel, C. Rick, R. Gray and C. E. Clarke. *Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25: 2649-2653*
273. Trachani E, Constantoyannis C, et al: *Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(3):213-7.*
274. Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, et al: *Rifampicin reduces alpha-synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. Neuroreport 2008;19:1271-6.*
275. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A et al. *Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1531-1536.*
276. Ungar A, Rivasi G, Rafanelli M et al. *Safety and tolerability of Tilt Testing and Carotid Sinus Massage in the octogenarians Age and Ageing 2016; 45: 242–248.*
277. Andrea Ungar, Chiara Mussi, Alice Ceccofiglio, et al. *Etiology of Syncope and Unexplained Falls in Elderly Patients with Dementia. SYNCOPE and Dementia (SYD) study. J Am Geriatr Soc. 2016;64:1567-73.*
278. Ungar A, Rafanelli M, Iacomelli I et al. *Fall prevention in the elderly. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2013; 10: 91-95.*
279. *Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons and Recommendations. J Am Geriatr Soc 2010.*
280. V.K. Marrison, A. Fletcher, S.W. Parry. *The older patient with syncope: Practicalities and controversies. International Journal of Cardiology 2012;155:9–13.*
281. Van der Velde N, Stricker BH, Pols HA et al. *Risk of falls after withdrawal of fall-risk-increasing drugs: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:232-237.*

282. Van Dijk J.G, Tjon-A-Tsien A.M. L, Kamzuol B.A, Kramer C.G.S. and Lemkes H.H.P.J. *Effects of supine blood pressure on interpretation of standing up test in 500 patients with diabetes mellitus. J Autonom Nerv. System 1994; 47: 23-31.*
283. Van Lieshout J.J, Wieling W, Karemaker J.M and Eckberg D.L. *The vasovagal response. Clin Sci. 1991; 81: 5875-86.*
284. Van Lieshout J.J, Wieling W, Wesseling K.H and Karemaker J.M. *Pitfalls in the assessment of cardiovascular reflexes in patients with sympathetic failure but intact vagal control. Clin Sci 1989; 76: 523-28.*
285. Van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W (2000) *Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc 10(1):35–42.*
286. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. *Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(10):724-729.*
287. Walter BL: *Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. Cleve Clin J Med 2008;75(Suppl. 2):S54-8.*
288. Wanamaker CP, Christianson JC, Green WN: *Regulation of nicotinic acetylcholine receptor assembly. Ann N Y Acad Sci 998:66, 2003.*
289. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. *Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. Mayo Clin Proc. 2008;83(11):1226-1230.*
290. Watt SJ, Tooke JE, Perkins CM, Lee MR (1981) *The treatment of idiopathic orthostatic hypotension: a combined fludrocortisone and flurbiprofen regime. Q J Med 50:205–212*
291. Weintraub D: *Dopamine and impulse control disorders in Parkinson's disease. Ann Neurol 2008;64(Suppl. 2):S93-S100.*
292. Weissman D, McKeith I: *Dementia with Lewy bodies. Semin neurol 2007;27:42-7.*
293. Wess J: *Novl insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology. Trends Pharmacol Sci 24:414, 2003.*
294. White NJ (1980) *Heart-rate changes on standing in elderly patients with orthostatic hypotension. Clin Sci 58(5):411–413.*

295. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci* 2007;112:157–165.
296. Wieling W, Smith AAJ and Karemaker JM: Autonomic dysfunction in diabetic patients. *Neuroscience Research Communications* 1997; 21: 67-74.
297. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132:2630–2642.
298. Wieling W, Van Brederode JFM, De Rijk LG, Borst C. and Dunning A.J. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age; a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia* 1982; 22: 163-66.
299. Wieling W, van Lieshout JJ, van Leeuwen AM (1993) Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 3(1):57–65.
300. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA (1998) A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 51(1):120–124.
301. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart* 2014; 100:406–413.
302. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res* 1982-1983; 17: 37-49.
303. Zesiewicz TA, Helal M, et al: Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15(2):305-8.
304. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. Blood pressure lowering therapy in older people: Does it really cause postural hypotension or falls? *Postgrad Med* 2015; 127: 186–193.
305. Zion AS, De Meersman R, Diamond BE, Bloomfield DM (2003) A home-based resistance-training program using elastic bands for elderly patients with orthostatic hypotension. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 13(4):286–292.
306. Zucker IH, Wang W, Pliquett RU, et al: The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann N Y*

Scad Sci 940:431, 2001.