

SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROFISIOLOGIA CLINICA

SINC

Test di funzionalità del Sistema Nervoso Vegetativo

Procedura condivisa per lo studio del sistema cardiovascolare e sudomotorio

A cura del

Gruppo di Studio Sistema Nervoso Vegetativo e Neuropatie Periferiche

Versione di sintesi finale

Indice

Per aggiornare la numerazione delle pagine: selezionare l'indice e premere F9 (oppure tasto destro → Aggiorna campo).

TOC \h \o "1-3"HYPERLINK "" \l "_Toc232689070"Indice.....	PAGEREF _Toc232689070 \h 2
Introduzione e finalità.....	3
Valutazione preliminare.....	3
Preparazione al test.....	3
Studio di funzionalità del sistema nervoso vegetativo cardiovascolare.....	4
Primo livello.....	4
Parametri di acquisizione.....	4
Parametri e indici per manovra.....	4
Secondo livello.....	5
Registrazione basale.....	5
Manovra del respiro profondo (Deep Breathing).....	5
Manovra di Valsalva.....	6
Manovra ortostatica passiva – Head-Up Tilt Test (HUTT).....	6
Ortostatismo attivo – Lying to Standing.....	6
Test della contrazione muscolare isometrica prolungata (Sustained Handgrip).....	7
Altri test aggiuntivi.....	7
Cold Face Test.....	7
Cold Pressor Test.....	7
Calcolo Mentale.....	7
Manovra di massaggio del seno carotideo.....	7
Dosaggio delle catecolamine plasmatiche.....	8
Sicurezza e potenziali rischi.....	8
Allegato A – Scheda di preparazione al test.....	9
Valori normativi di riferimento.....	10
Deep Breathing.....	10
Head-Up Tilt Test.....	11
Manovra di Valsalva.....	11
Sforzo isometrico sostenuto.....	13
Bibliografia.....	14
La risposta simpatico cutanea.....	15
Introduzione.....	15
Preparazione.....	15
Esecuzione dell'esame.....	15
Analisi della risposta e dati normativi.....	16
Bibliografia dei valori normativi.....	17
Ruoli e responsabilità del tecnico e del medico.....	17
Centri afferenti e medici di riferimento.....	18

Introduzione e finalità

Lo studio del sistema nervoso vegetativo prevede l'applicazione di diverse metodiche che permettono di esplorare la funzione e verificare l'integrità dei diversi sistemi, tra cui i principali sono rappresentati dal sistema cardiovascolare, sudomotorio, vasomotorio, gastroenterico e pupillomotorio.

Questo documento è finalizzato a definire una procedura condivisa delle tecniche principali di studio del sistema cardiovascolare e sudomotorio, che possa costituire un primo riferimento per chi si avvicina al laboratorio e un passo verso l'armonizzazione dei laboratori, ponendo le basi per futuri studi collaborativi.

Le tecniche di studio del sistema nervoso vegetativo cardiovascolare e sudomotorio presentano un discreto grado di variabilità in relazione alla strumentazione a disposizione di ogni centro. In questo primo documento vengono identificati due livelli di studio del sistema cardiovascolare:

- **Primo livello** – attraverso l'utilizzo di tecniche e strumentazione *non dedicata*, permette l'esecuzione e l'analisi di un *minimum core* di esami;
- **Secondo livello** – prevede l'utilizzo di tecniche dedicate, non disponibili in tutti i centri, ma che, laddove presenti, consentono l'acquisizione di dati aggiuntivi utili sia a scopo diagnostico che di ricerca.

Per lo studio sudomotorio, il presente documento tratta esclusivamente le tecniche di primo livello, rappresentate dalla risposta simpatico cutanea, riservando a un successivo documento la trattazione delle tecniche di secondo livello.

Valutazione preliminare

La valutazione anamnestica preliminare è comune a tutti i test e comprende:

- Raccolta anamnestica e verifica delle condizioni preliminari per un'adeguata valutazione di funzionalità del sistema (es. sospensione di farmaci simpaticomimetici, parasimpaticomimetici e altri farmaci secondo modalità standardizzate; astensione da caffè e nicotina; esecuzione del test in condizioni controllate – vescica vuota, assenza di fase post-prandiale – e altre indicazioni riportate di seguito);
- Acquisizione della documentazione sanitaria, incluse eventuali valutazioni cliniche e strumentali pregresse;
- Verifica delle condizioni ambientali (temperatura ambientale 23°C, ambiente silenzioso, luce indiretta e soffusa);
- Informazione esaustiva al paziente riguardo alle modalità di esecuzione dell'esame e ai compiti da svolgere durante la registrazione, per consentirne un adeguato rilassamento.

Preparazione al test

Si raccomanda la sospensione dei farmaci che possano interferire con i risultati dell'esame, con tempistiche adeguate in relazione al tipo di farmaco. Ogni sospensione va comunque definita caso per caso in accordo con il medico curante. In alternativa, si può chiedere al paziente di non assumere alcuna terapia dalla mezzanotte precedente, ad eccezione dei farmaci "salvavita".

Tempistica di sospensione	Farmaci / indicazioni
Almeno 72 ore prima	Mineralocorticoidi (es. 9- α -fludrocortisone)
48 ore prima	Anticolinergici (es. antistaminici, antidepressivi) · Simpaticomimetici (α - e β -agonisti) · Parasimpaticomimetici · Diuretici
24 ore prima	Simpaticolitici (α - e β -antagonisti)
12 ore prima	Alcol · Analgesici
La mattina dell'esame	Non indossare abiti stretti o calze compressive
3 ore prima	Nicotina · Caffè · Taurina · Alimenti

Studio di funzionalità del sistema nervoso vegetativo cardiovascolare

Primo livello

Il primo livello prevede l'utilizzo di un elettromiografo e di uno sfigmomanometro, e comprende:

- Registrazione dei parametri cardiovascolari di frequenza cardiaca e pressione arteriosa brachiale (manuale o automatica) nel corso delle manovre previste dai test di Ewing;
- Esecuzione della manovra ortostatica attiva;
- Utilizzo della seguente strumentazione accessoria: manometro o vigorimetro per la manovra di sforzo isometrico, sistema per l'esecuzione della manovra di Valsalva, ghiaccio o tavolette refrigerate.

Parametri di acquisizione

- Derivazione cardiaca con singola traccia;
- Misurazione della pressione brachiale, preferibilmente automatica.

Parametri e indici per manovra

Manovra	Parametri e indici calcolati
Basale	Variabilità degli intervalli RR.
Respiro profondo – Deep breathing (6 atti/min)	Differenza tra FC massima e minima (media delle 3 FC più alte meno media delle 3 più basse) e rapporto E/I (expiration-inspiration ratio). In alcuni laboratori: media delle differenze cicliche di FC tra espirazione e inspirazione.
Valsalva (40 mmHg per 15 secondi)	Valsalva ratio (RR più lungo dopo l'espirazione / RR più breve durante l'espirazione) e pressione arteriosa in fase IV. La valutazione degli indici pressori richiede il monitoraggio continuo della pressione arteriosa (secondo livello).
Ortostatismo attivo – lying to standing (3 minuti)	Rapporto 30:15 della FC; differenza pressoria al 3° minuto rispetto al basale; indice di Kauffman ($\Delta FC/\Delta PAS$ al 3' HUTT).

Manovra	Parametri e indici calcolati
Sforzo isometrico sostenuto – sustained handgrip ($\geq 30\%$ sforzo massimo, ≥ 3 min)	Differenza tra il valore massimo di PA diastolica al 3°-5° minuto e la media di 3 valori di PA diastolica basale.

Secondo livello

Il secondo livello prevede l'utilizzo di strumentazione dedicata, comprensiva di un sistema per il monitoraggio non invasivo, battito a battito, dei parametri emodinamici, con registrazione dell'elettrocardiogramma (almeno due derivazioni), della pressione arteriosa in continuo con tecnica fotoplethysmografica (F.A.P., Finger Arterial Pressure) calibrata mediante rilevamento della pressione brachiale con bracciale ad occlusione, e dell'attività respiratoria con fascia addominale o toracica.

In relazione ai protocolli di valutazione, può essere preferibile un sistema video-poligrafico modulare che permetta l'integrazione del monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale (EEG) e dell'elettromiogramma.

Oltre alla determinazione di indici derivati dalla registrazione in tempo reale dei valori di pressione sistolica, diastolica e di frequenza cardiaca, è possibile ricavare dati aggiuntivi attraverso l'acquisizione e l'elaborazione dei dati con software dedicato: analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e della pressione arteriosa nel dominio delle frequenze e/o del tempo, e parametri di sensibilità barocettiva, calcolabili con diversi tipi di analisi.

Registrazione basale

Registrazione basale a riposo di almeno 10 minuti, con analisi della variabilità degli intervalli RR e della pressione arteriosa, e valutazione, lungo tutta la registrazione poligrafica, del profilo delle modificazioni pressorie e di frequenza cardiaca.

Parametri valutati – variabilità degli intervalli RR al basale; analisi spettrale nel dominio delle frequenze con determinazione del rapporto HF/LF.

Manovra del respiro profondo (Deep Breathing)

La manovra si esegue facendo eseguire al paziente respiri profondi, in modo da ottenere una significativa escursione toracica, a un ritmo definito di 6 atti respiratori al minuto (5 secondi di inspirazione e 5 secondi di espirazione), in posizione supina o seduta.

Si valuta la variabilità degli intervalli RR, espressa come differenza tra la media dei 3 intervalli più lunghi durante l'espirazione e la media dei 3 intervalli più brevi durante l'inspirazione (E-I), e il rapporto E/I (expiration-inspiration ratio), ottenuto calcolando il rapporto tra la media dei 3 intervalli più lunghi durante l'espirazione e la media dei 3 intervalli più brevi durante l'inspirazione.

In alcuni laboratori viene utilizzato un metodo alternativo, che prevede il calcolo della media delle sei differenze, ciclo per ciclo, tra la FC in espirazione e quella in inspirazione.

COSA VALUTA *funzione del parasimpatico cardiaco.*

Manovra di Valsalva

La manovra di Valsalva consiste in un'espirazione forzata a glottide aperta, eseguita facendo soffiare il soggetto in un boccaglio collegato a un manometro, mantenendo una pressione costante di 40 mmHg per 15 secondi. La manovra viene ripetuta per almeno tre volte, con un intervallo di circa 2 minuti e comunque dopo il ripristino dei parametri cardiovascolari basali.

Si valutano: il rapporto tra l'intervallo RR più lungo dopo la manovra e quello più breve durante l'espirazione (Valsalva ratio); la differenza di pressione arteriosa sistolica tra la fase II late e la fase II early; la differenza di pressione sistolica tra la fase IV post-manovra e i valori basali precedenti la manovra (overshoot); il tempo impiegato dalla pressione sistolica per ritornare dal valore di fase III al valore basale (PRT). In protocolli specifici si possono inoltre applicare diversi indici generalmente definiti come indici simpatici.

COSA VALUTA *integrità del baroriflesso e del simpatico adrenergico cardiovascolare. Le variazioni di FC tra fase 2 e fase 4 (tachicardia in fase di espirazione, bradicardia a fine manovra) e il Valsalva ratio esprimono l'integrità parasimpatica vagale e l'attivazione simpatica.*

Manovra ortostatica passiva – Head-Up Tilt Test (HUTT)

Manovra ortostatica con lettino basculante: dopo la registrazione basale, il paziente viene portato passivamente in posizione eretta a 60°-70°. Si verifica che il paziente si mantenga fermo e ben appoggiato, senza contrarre i muscoli delle gambe né spostare il peso da un piede all'altro.

La durata della manovra varia in base ai protocolli: solitamente 10 minuti quando si sospetta una disautonomia, protratta fino a 30 minuti o più quando il paziente presenta episodi di perdita di coscienza con sospetto di sincope neuromediata. Durante il tilt test si possono eseguire prelievi ematici per il dosaggio delle catecolamine plasmatiche, test provocativi nei pazienti con anamnesi di perdita di coscienza in condizioni particolari, o protocolli specifici in relazione alla patologia studiata.

Si valutano le modificazioni di PAS, PAD e FC durante la manovra e al termine del test rispetto ai valori basali; a fini diagnostici si considerano in particolare le variazioni nei primi tre minuti ed eventuali variazioni successive, con determinazione della differenza pressoria a 1', 3', 5' e 10', e dell'indice di Kauffman.

COSA VALUTA *integrità del baroriflesso; presenza di ipotensione ortostatica iniziale, ipotensione ortostatica neurogena e non neurogena, tachicardia persistente in ortostatismo.*

Ortostatismo attivo – Lying to Standing

Il paziente viene invitato a passare rapidamente dalla posizione sdraiata all'ortostatismo attivo, mantenuto per 3 minuti. Si valuta il rapporto 30:15 della frequenza cardiaca, ottenuto dividendo il valore dell'intervallo RR più lungo misurato tra il 25° e il 35° battito dopo l'assunzione dell'ortostatismo per il valore dell'intervallo RR più breve misurato tra il 10° e il 20° battito, e la differenza pressoria al terzo minuto rispetto al basale in clinostatismo.

COSA VALUTA *rispetto alla manovra passiva, risente anche dell'influenza dell'attivazione del simpatico muscolare.*

Test della contrazione muscolare isometrica prolungata (Sustained Handgrip)

Il paziente esegue una contrazione muscolare isometrica stringendo un dinamometro ed esercitando una forza continua pari al 30% dello sforzo massimo per almeno 3 minuti. Si calcolano le modificazioni di PAS, PAD e FC al termine dell'ultimo minuto rispetto ai valori basali (media dei 3 minuti precedenti).

Una risposta normale prevede un aumento della PAD uguale o superiore a 15 mmHg; borderline tra 11 e 14 mmHg; patologica se ≤ 10 mmHg. Si considera inoltre la differenza tra il valore massimo di pressione diastolica al terzo e quinto minuto e la media di tre valori di pressione diastolica misurati al basale.

COSA VALUTA *efferenze vasocostrittrici simpatiche.*

Altri test aggiuntivi

Possono essere eseguiti test aggiuntivi, tra cui il cold pressor test, il cold face test e il calcolo mentale.

Cold Face Test

Si applica uno stimolo freddo intenso – ad esempio un sacchetto pieno di acqua e ghiaccio – nell'area innervata dalla prima branca del trigemino, per un minuto, durante respirazione regolare. Si calcolano le modificazioni di PAS, PAD e FC al termine della manovra rispetto ai valori basali. Nel soggetto normale si osserva un aumento di PAS e PAD, mentre la FC tende a ridursi.

COSA VALUTA *drive vagale inibitorio (parasimpatico centrale).*

Cold Pressor Test

Si esegue preferibilmente nei soggetti non in grado di eseguire lo sforzo isometrico, immergendo la mano del paziente in acqua ghiacciata per 2 minuti. Si calcolano le modificazioni di PAS, PAD e FC al termine della manovra rispetto ai valori basali.

COSA VALUTA *attività simpatica mediata dall'attivazione dei termocettori e nocicettori cutanei.*

Calcolo Mentale

Si esegue facendo eseguire al paziente, per 3-5 minuti, un calcolo aritmetico mentale.

COSA VALUTA *attività simpatica.*

Manovra di massaggio del seno carotideo

Si esegue facendo ruotare il capo del paziente verso sinistra e praticando un massaggio a livello del seno carotideo destro per 10 secondi; la stessa manovra viene poi praticata controlateralmente. Si

calcola la differenza tra la FC (in battiti/min) al termine della manovra e la FC basale. La manovra deve essere eseguita sia in posizione supina che durante il tilt test, poiché talvolta la caduta pressoria si manifesta solo durante il test ortostatico.

COSA VALUTA svelare un'eventuale ipersensibilità del seno carotideo.

Dosaggio delle catecolamine plasmatiche

Il prelievo per il dosaggio delle catecolamine plasmatiche si esegue a completamento dell'HUTT. Si applica, prima dell'esame, un ago cannula; il paziente viene mantenuto in clinostatismo e si esegue un primo prelievo senza laccio dopo almeno 20 minuti dal posizionamento dell'ago (basale 1) e un ulteriore prelievo a distanza di 5 minuti (basale 2).

Successivamente si esegue il tilt test, con un ulteriore prelievo in ortostatismo a 10' di HUTT (TILT-10), con le medesime modalità. Dopo aver riportato il soggetto in posizione supina, si esegue un ultimo prelievo dopo 5 minuti di riposo (POST-5). Possono esservi variazioni in base ai protocolli dei diversi laboratori.

Si utilizzano provette con EDTA; il prelievo va posto immediatamente in ghiaccio e inviato al laboratorio per le analisi.

Sicurezza e potenziali rischi

ATTENZIONE – PRECAUZIONI CLINICHE

I test indicati sono non invasivi, con un elevato rapporto sicurezza-validità. I potenziali rischi riguardano principalmente la manovra di Valsalva, che comporta un aumento della pressione intratoracica, intraoculare e intracranica e potrebbe pertanto provocare dislocazione del cristallino – in particolare dopo interventi recenti – o emorragie retiniche in pazienti con retinopatia proliferante.

In generale, i test cardiovascolari – incluso lo sforzo isometrico e la manovra ortostatica – potrebbero indurre aritmie cardiache o importanti rialzi pressori nei soggetti predisposti. Prima dell'esecuzione dell'esame, la raccolta anamnestica deve comprendere un'attenta anamnesi cardiologica e farmacologica.

Controindicazioni principali –

- **Manovra di Valsalva:** retinopatia proliferante, ipertensione oculare, recente intervento al cristallino;
- **Sforzo isometrico e ortostatismo prolungato:** cardiopatia ischemica non compensata, recenti interventi vascolari;
- **Cold face test:** eccessiva bradicardia o blocchi di branca.

Allegato A – Scheda di preparazione al test

SCHEDA PER IL PAZIENTE

Di seguito le indicazioni generali, con i tempi raccomandati di sospensione delle terapie in uso, da seguire in preparazione al test di funzionalità del sistema nervoso vegetativo.

Tempistica di sospensione	Farmaci / indicazioni
Almeno 72 ore prima	Mineralocorticoidi (es. 9- α -fludrocortisone)
48 ore prima	Anticolinergici (es. antistaminici, antidepressivi) · Simpaticomimetici (α - e β -agonisti) · Parasimpaticomimetici · Diuretici
24 ore prima	Simpatolitici (α - e β -antagonisti)
12 ore prima	Alcol · Analgesici
La mattina dell'esame	Non indossare abiti stretti o calze compressive
3 ore prima	Nicotina · Caffè · Taurina · Alimenti

Nota

Scheda di preparazione al test, da consegnare al paziente al momento della prenotazione e da consultare insieme al medico inviante o al medico di medicina generale, per definire l'opportunità e i tempi di sospensione dei farmaci in uso.

Valori normativi di riferimento

Si riporta di seguito una sintesi dei principali riferimenti bibliografici relativi ai valori normativi degli indici di più frequente utilizzo, disponibili in alcuni casi per fascia di età e sesso (F = femmine, M = maschi). Gli apici numerici accanto al nome dell'autore rimandano alla bibliografia riportata al termine del documento.

Deep Breathing

Indice	Autore	Età					
		≤29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
RSA	Novak ⁷	≥14	≥12	≥10	≥9	≥7	9.1
	Balzani	21.6	19.3	15.3	12.9	10.8	
	Ewing ⁸	31±9	31±9	31±9	31±9	31±9	
Differenza E-I	Agelnik ¹ (n=309)	127.4-145.1 (F); 159-200 (M)	103-113 (F); 126-141 (M)	87-95 (F); 100-112 (M)	73-80 (F); 79-89 (M)	67-72 (F); 63-71 (M)	
	Ziegler ² (n=120)	119.4-145.1	111.9-119.4	98.2-104.8	86.2-92.0	75.7-80.8	
Rapporto E:I	Agelnik ¹ (n=309)	1.110-1.117 (F); 1.121-1.129 (M)	1.104-1.107 (F); 1.114-1.118 (M)	1.099-1.102 (F); 1.107-1.111 (M)	1.094-1.096 (F); 1.101-1.104 (M)	1.089-1.091 (F); 1.095-1.098 (M)	1.05 1.06
	Ziegler ² (n=120)	1.19-1.22		1.14-1.15	1.12-1.13	1.1-1.11	
	Cardone	1.24	1.16-1.17	1.15	1.11	1.08	
	Bax	1.29	1.19	1.21	1.12	1.10	
			1.29				
CV (%)	Agelnik ¹ (n=309)	4.83-5.92 (F) 4.97-6.34 (M)	3.94-4.36 (F) 3.89-4.4 (M)	3.21-3.56 (F) 3.05-3.44 (M)	2.62-2.9 (F) 2.39-2.7 (M)	2.14-2.37 (F) 1.87-2.11 (M)	2.6-2.78
	Ziegler ² (n=120)	4.47-5.12	3.91-4.18	3.41-3.65	2.98-3.19		

RSA: respiratory sinus arrhythmia (battiti/min); CV: coefficiente di variazione.

Head-Up Tilt Test

Indice	Autore	Età					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
30:15 ratio	Agelnik ¹ (n=309)	1.101- 1.104 (F) 1.103-1.107 (M)	1.099-1.099(F) 1.091-1.099(M)	1.095-1.096(F) 1.096-1.097(M)	1.092-1.093 (F) 1.092-1.094(M)	1.090 (F) 1.091(M)	
	Ziegler ²	1.15-1.12	1.1	1.08	1.07	1.06	
	Cardone	1.15	1.11	1.07	1.05	1.02	1.00
	Bax	1.19	1.16	1.09	1.05	1.04	1.02
	Balzani	1.21	1.13	1.05	0.99	0.91	0.85
	Ewing ⁸	1.29±0.17	1.29±0.17	1.29±0.17	1.29±0.17	1.29±0.17	
LF band (10 ⁻⁴ Hz ²)	Ziegler ² (n=120)	0.347-0.404	0.298-0.321	0.256-0.276	0.220-0.237	0.189-0.204	
MF band (10 ⁻⁴ Hz ²)	Ziegler ² (n=120)	0.424-0.614	0.293-0.352	0.202-0.243	0.140-0.168	0.096-0.116	
HF band (10 ⁻⁴ Hz ²)	Ziegler ² (n=120)	0.286-0.492	0.167-0.219	0.097-0.127	0.057-0.074	0.033-0.043	
Systolic blood pressure fall (mmHg)	Spallone	<20 normal 20-29 borderline ≥30 abnormal					
	Ewing ⁸	-1±8					

LF, MF, HF: bande di frequenza dell'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca.

Manovra di Valsalva

PAM: pressione arteriosa media; PRT: pressure recovery time; BRS_a, BRS_v, BRS_g: indici di sensibilità barocettiva (metodo α , sequenziale e a gradini).

Indice	Autore	Età						
		<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Valsalva ratio	Novak ⁷	1.22	1.46 (F); 1.59(M)	1.5 (F); 1.52 (M)	1.51 (F); 1.44 (M)	1.47 (F); 1.36 (M)	1.39 (F); 1.29 (M)	1.15 1.11 1.12
	Ziegler ²		1.21	1.19	1.18	1.17	1.16	
	Cardone		1.42	1.35	1.29	1.24	1.19	
	Bax		1.59	1.49	1.46	1.34	1.14	
	Balzani		1.48	1.39	1.32	1.25	1.17	
	Ewing ⁸	1.75±0.39	1.75±0.39	1.75±0.39	1.75±0.39	1.75±0.39	1.75±0.39	
	Schrezenmaier ⁹ (N=29)		2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	2.0 ± 0.4	
Massima caduta di PAM fase 2 early (ΔmmHg dal baseline)	Novak ⁷	≤20mmHg	≤20mmHg	≤20mmHg	≤20mmHg	≤20mmHg	≤20mmHg	≤20mmHg
	Wada ¹⁰ (N=187)		4.2 ± 13.8 3.8 ± 15.2 (F) 4.6 ± 12.5 (M)	4.4 ± 9.6 3.3 ± 12.3 (F) 6.2 ± 7.3 (M)	-1.3 ± 1.7 2.6 ± 8.3 (F) -1.3± 11.7(M)	6.2 ± 7.3 1.7 ± 13.1 (F) 4.4 ± 9.6 (M)	9.2 ± 13.5 9.4 ± 12.3 (F) 9.2 ± 13.5 (M)	5.9 ± 13.4 7.3 ± 15.9 (F) 5.9 ± 13.4 (M)
	Novak ⁷		≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline
	Wada ¹⁰ (N=187)		16.6 ± 9. 9 16.0 ± 10.8 (F) 17.3 ± 9.0 (M)	18.0 ± 10.0 16.1 ± 11.3 (F) 19.9 ±16.1 (M)	18.7 ± 10.9 17.0 ± 8.9 (F) 24.0 ± 15.4(M)	20.2 ± 14.5 21.7 ± 14.6 (F) 17.5 ± 14.8(M)	15.4 ± 10.6 19.9 ± 12.0 (F) 10.1 ± 5.1(M)	15.6 ± 14.0 27.3 ± 15.4 (F) 9.3 ± 8.3(M)
PAM fase 2 late (ΔmmHg dal baseline)	Novak ⁷	>baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline	≥baseline
	Wada ¹⁰ (N=187)		16.6 ± 9. 9 16.0 ± 10.8 (F) 17.3 ± 9.0 (M)	18.0 ± 10.0 16.1 ± 11.3 (F) 19.9 ±16.1 (M)	18.7 ± 10.9 17.0 ± 8.9 (F) 24.0 ± 15.4(M)	20.2 ± 14.5 21.7 ± 14.6 (F) 17.5 ± 14.8(M)	15.4 ± 10.6 19.9 ± 12.0 (F) 10.1 ± 5.1(M)	15.6 ± 14.0 27.3 ± 15.4 (F) 9.3 ± 8.3(M)
	Novak ⁷		>baseline (mmHg)	>baseline (mmHg)	>baseline (mmHg)	>baseline (mmHg)	>baseline (mmHg)	>baseline (mmHg)
	Wada ¹⁰ (N=187)		19.2 ± 10.4 20.2 ± 11.3 (F) 18.1 ± 9.6 (M)	21.4 ± 11.6 23.3 ± 14.0(F) 19.5 ± 8.8(M)	25.3 ± 12.2 25.3 ± 12.9(F) 25.4 ± 10.6(M)	25.2 ± 10.2 25.5 ± 10.3(F) 24.7 ±10. 6(M)	22.6 ± 11.0 24.4 ± 12.2 (F) 20.5 ± 9.7(M)	17.0 ± 9.5 23.0 ± 10.6(F) 13.8 ± 7.4(M)
Massima riduzione PA differenziale (PAS-PAD) (%)	Novak ⁷	≥50% del baseline	≥50% del baseline	≥50% del baseline	≥50% del baseline	≥50% del baseline	≥50% del baseline	≥50% del baseline
	Wada ¹⁰ (N=187)		29.0 ± 22.2 34.3 ± 22.0 (F) 23.3 ± 21.5(M)	36.7 ± 22.1 43.6 ± 19.4(F) 29.7 ± 23.0(M)	38.2 ± 19.4 41.1 ± 18.1(F) 29.0 ± 22.1(M)	54.0 ± 16.5 54.1 ± 19.4(F) 54.0 ± 10.7(M)	61.0 ± 16.3 65.8 ± 15.3(F) 55.4 ± 16.2(M)	60.8 ± 13.1 55.8 ± 15.7(F) 63.6 ± 11.4(M)
	Novak ⁷		<4	<4	<4	<4	<4	<4
	Wada ¹⁰ (N=187)		<2.39	2.68	3.01	3.38	3.79	4.25
Tempo di recupero PAS (PRT) (sec)	Novak ⁷	<4	<4	<4	<4	<4	<4	<4
	Low ¹¹		<2.39	2.68	3.01	3.38	3.79	4.25
	Wada ¹⁰ (N=187)		<2.39	1.7 ± 1.2 1.8 ± 0.9 (F) 1.6 ± 0.6(M)	1.6 ± 1.3 1.8 ± 1.7(F) 1.4 ± 0.7(M)	1.3 ± 0.6 1.7 ± 1.6(F) 1.2 ± 0.6(M)	1.5 ± 0.6 1.3 ± 0.6(F) 1.7 ± 0.7(M)	1.9 ± 0.8 1.4 ± 0.6(F) 2.0 ± 0.7(M)
	Wada ¹⁰ (N=187)		<2.39	1.7 ± 1.2 1.8 ± 0.9 (F) 1.6 ± 0.6(M)	1.6 ± 1.3 1.8 ± 1.7(F) 1.4 ± 0.7(M)	1.3 ± 0.6 1.7 ± 1.6(F) 1.2 ± 0.6(M)	1.5 ± 0.6 1.3 ± 0.6(F) 1.7 ± 0.7(M)	1.9 ± 0.8 1.4 ± 0.6(F) 2.0 ± 0.7(M)
BRS_a (mmHg/sec)	Low ¹¹	17.2-129.2 10.22-55.33	16.1-120.6	15-112.5	14-105.0	13.198.0	12.2-91.5	34.8 ± 27.9 62.3 ± 31.6(F) 19.8 ± 6.3(M)
	Schrezenmaier ⁹ (N=29)		10.22-55.33	10.22-55.33	10.22-55.33	10.22-55.33	10.22-55.33	
	Wada ¹⁰ (N=187)		28.1 ± 19.0 18.7 ± 22.0 (F) 27.5 ± 15.6 (M)	29.8 ± 20.1 26.6 ± 16.6(F) 32.9±23.3(M)	37.4 ± 25.4 35.8 ± 23.4(F) 42.3 ± 32.6(M)	33.6 ± 19.2 31.9 ± 15.0(F) 36.7 ± 26.0(M)	33.1 ± 24.0 38.0 ± 31.1(F) 27.4 ± 9.6(M)	
	Wada ¹⁰ (N=187)		28.1 ± 19.0 18.7 ± 22.0 (F) 27.5 ± 15.6 (M)	29.8 ± 20.1 26.6 ± 16.6(F) 32.9±23.3(M)	37.4 ± 25.4 35.8 ± 23.4(F) 42.3 ± 32.6(M)	33.6 ± 19.2 31.9 ± 15.0(F) 36.7 ± 26.0(M)	33.1 ± 24.0 38.0 ± 31.1(F) 27.4 ± 9.6(M)	
BRS_v (msec/mmHg)	Low ¹¹	1.64-13.87 1.24-13.09	1.43-12.08	1.24-10.52	1.08-9.17	0.94-7.98	0.82-6.95	3.6 ± 2.8 4.4 ± 2.6(F) 4.1 ± 2.8(M)
	Schrezenmaier ⁹ (N=29)		1.24-13.09	1.24-13.09	1.24-13.09	1.24-13.09	1.24-13.09	
	Wada ¹⁰ (N=187)		9.7 ± 3.5 9.5 ± 2.7 (F) 9.9 ± 4.3 (M)	8.6 ± 3.4 8.4 ± 3.4(F) 8.8 ± 3.5(M)	6.6 ± 2.9 6.8 ± 2.9(F) 6.0 ± 2.9 (M)	6.8 ± 3.0 7.0 ± 3.0(F) 6.5 ± 3.0(M)	3 ± 2.6 2.5 ± 2.7(F) 6.3 ± 2.4(M)	
	Wada ¹⁰ (N=187)		9.7 ± 3.5 9.5 ± 2.7 (F) 9.9 ± 4.3 (M)	8.6 ± 3.4 8.4 ± 3.4(F) 8.8 ± 3.5(M)	6.6 ± 2.9 6.8 ± 2.9(F) 6.0 ± 2.9 (M)	6.8 ± 3.0 7.0 ± 3.0(F) 6.5 ± 3.0(M)	3 ± 2.6 2.5 ± 2.7(F) 6.3 ± 2.4(M)	
BRS_g (msec/mmHg)	Low ¹¹	78.39-877.1 28.55-294.53	63.72-712.9	51.8-579.5	42.1-471.0	34.22-382.88	27.81-311.21	
	Schrezenmaier ⁹ (N=29)		28.55-294.53	28.55-294.53	28.55-294.53	28.55-294.53	28.55-294.53	

Sforzo isometrico sostenuto (Handgrip)

Indice	Autore	n	Range
Aumento della pressione diastolica (mmHg)	Ewing ⁸	139	34±10 (M) 25±8 (F)

Bibliografia

1. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*. 2001;11:99-108.
2. Ziegler D, Dannehl K, Spuler M, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1992;9:806-814.
3. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart*. 1988;80:156-162.
4. Rajendra Acharya U, Kannathal N, Ong Wai Sing, Luk Yi Ping, Tji Leng Chua. Heart rate analysis in normal participants of various age groups. *Biomed Eng Online*. 2004;3:24.
5. Agelink MW, Lemmer W, Malessa R, Zeit T, Majewski T, Klierer E. Improved autonomic neurocardial balance in short-term abstinent alcoholics treated with acamprosate. *Alcohol Alcohol*. 1998;33:602-605.
6. Pikkujämsä SM, Mäkilä TH, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged participants. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1400-H1406.
7. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp*. 2011;(53):e2502.
8. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1983;8:491-498.
9. Schrezenmaier C, Singer W, Muenster Swift N, et al. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure. *Arch Neurol*. 2007;64:381-386.
10. Wada N, Singer W, Gehrking TL, et al. Determination of baroreflex sensitivity in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2014;50:535-540.
11. Low PA, Tomalia VA, Park K. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*. 2013;9:1-8.

La risposta simpatico cutanea

Introduzione

La risposta simpatico-cutanea (RSC) è un potenziale che esprime la variazione di potenziale elettrico rilevata sulla superficie cutanea, attribuibile all'attività sudomotoria. Essa è determinata dall'attivazione sincrona delle ghiandole sudoripare eccrine mediata dal simpatico colinergico ed è espressione di un riflesso somato-simpatico multisinaptico intersegmentale. La RSC è evocata in maniera riflessa, a seguito di stimoli attivanti esogeni o endogeni (dolore, stimoli meccanici, stimoli sonori, respirazione profonda).

La prima descrizione della possibilità di registrare fenomeni galvanici dalla cute umana, a seguito di stimolazione degli organi di senso o di varie forme di attività fisica, risale al 1890. Per molti anni è stata utilizzata in campo psicofisiologico; solo successivamente si è cercato in maniera più precisa di standardizzarne i parametri in condizioni di normalità e di valutarne le alterazioni in corso di disordini neurologici.

La RSC è l'espressione, a livello della superficie cutanea, della componente non muscolare dell'"outflow" simpatico, registrabile con l'utilizzo della microneurografia per mezzo di microelettrodi a seguito di stimoli di "arousal".

Preparazione

La RSC può essere influenzata da fattori esterni, come la temperatura e il rumore, o interni, come lo stato emozionale e l'abitudine. Per questo motivo è necessario che il test venga effettuato in un ambiente a temperatura stabile e controllata (22-26 °C). La temperatura cutanea del paziente va mantenuta tra i 32 e i 36 °C.

Variazioni eccessive della temperatura possono incidere sia sull'ampiezza che sulla latenza del potenziale: una temperatura troppo alta può indurre sudorazione spontanea, interferendo con la risposta, mentre se la temperatura cutanea scende al di sotto dei 30 °C la risposta agli arti inferiori può scomparire. L'ambiente in cui si svolge l'esame deve essere inoltre silenzioso, per evitare stimoli interferenti, ed il paziente deve decubare comodamente in posizione supina.

Esecuzione dell'esame

Elettrodi di superficie vengono posizionati alle mani e ai piedi, con elettrodo registrante a livello del palmo della mano e della pianta del piede ed elettrodi di riferimento al dorso. Per la registrazione può essere usato un elettromiografo convenzionale, impostando un filtro con banda passante tra 0.1–0.5 Hz e 100–2000 Hz. Visti i tempi di conduzione delle risposte, il tempo di analisi deve essere di 5-10 secondi.

La RSC viene elicitata utilizzando uno stimolo elettrico a livello di un tronco nervoso (in genere si utilizzano il nervo mediano al polso e il nervo peroneale al collo del piede o il nervo tibiale alla caviglia). Lo stimolo elettrico avrà una durata di 0.1-0.2 ms e un'intensità di 2-3 volte la soglia sensoriale. Lo stimolo deve essere ripetuto diverse volte per verificarne la ripetibilità, ad intervalli random di 5-30 secondi, non regolari, per evitare il fenomeno dell'abitudine.

Nel corso della registrazione di un esame standard si eseguono diversi trial (da 4 a 10) per ciascun tipo di stimolo (elettrico, arousal, acustico, respiro profondo). In caso di non elicitabilità della RSC in seguito

a stimolo elettrico si può eseguire un treno di stimoli. Altri tipi di stimoli da considerare sono lo stimolo nocicettivo (ad esempio con stimolazione laser) e lo stimolo magnetico. La risposta viene registrata anche dopo aver invitato il paziente a effettuare un respiro profondo o un colpo di tosse, e dopo uno stimolo sonoro inatteso.

Analisi della risposta e dati normativi

La RSC è un potenziale bi o trifasico. A seguito di stimoli successivi la morfologia del potenziale può variare leggermente, mentre la latenza resta in genere costante. L'ampiezza è maggiore agli arti superiori che agli arti inferiori e a seguito di inspirazione profonda rispetto a quella ottenuta per stimolo elettrico. La latenza tende a correlare con l'altezza del soggetto ed è minore all'arto superiore che all'arto inferiore, indipendentemente dalla sede e dal tipo di stimolo.

La latenza del potenziale viene misurata dall'artefatto di stimolo al distacco dalla isoelettrica, e viene considerato il valore medio dei 5-10 potenziali registrati; la sua ampiezza viene misurata dal picco negativo a quello positivo e, tra i potenziali registrati, viene considerato quello con ampiezza maggiore.

Esistono diverse casistiche, più o meno ampie, riportate in letteratura come dati normativi, alcune delle quali sono riportate in calce a questo paragrafo. Dai risultati si evince la variabilità del dato; per questo motivo molti laboratori considerano l'assenza della risposta come l'unica condizione che ha certamente un significato patologico. Minor certezza e consenso vi è invece nell'interpretazione di variazioni in ampiezza o latenza. Tuttavia, risposte con latenza inferiore ai 2.0 secondi e ampiezza superiore a 1.2 mV al palmo della mano, e con latenza inferiore ai 2.5 secondi e ampiezza maggiore di 1.0 mV alla pianta del piede, sono generalmente considerate normali.

Risposte asimmetriche, con variazioni in ampiezza tra un lato e l'altro di oltre il 50%, vanno considerate come indicative di un'alterazione monolaterale della conduzione lungo la via. Poiché il test valuta l'intera via (afferente / integrazione centrale / efferente), l'assenza della risposta non ha significato localizzatorio, ma in associazione con test che esplorano la risposta sudomotoria locale, diretta o riflessa, permette di distinguere lesioni pre-gangliari da lesioni post-gangliari.

	Latenza Mano (ms)	Latenza Piede (ms)	Ampiezza Mano (mV)	Ampiezza Piede (mV)	N° Soggetti
Shahani et Al., 1984	1390 ± 70	1880 ± 110	0.806 ± 0.3	0.640 ± 0.3	30
Knezevic et Al., 1985	1520 ± 130	2070 ± 160	0.485 ± 0.1	0.102 ± 0.04	30
Soliven et Al., 1987	1310 ± 180	1930 ± 170	0.791 ± 0.3	0.388 ± 0.2	24
Uncini et Al., 1988	1510 ± 150	2040 ± 340	0.985 ± 0.3	0.615 ± 0.2	45
Ogura et Al., 2004	1240 ± 200	1870 ± 290	6.77 ± 3.89	3.57 ± 1.87	17
Aramaki et Al., 1997	1450 ± 230	2020 ± 240	6.78 ± 5.53	2.68 ± 2.47	50
Elie et Al., 1990	1490 ± 70	2070 ± 120	2.90 ± 1.70	1.40 ± 0.8	30
Schestatsky et Al., 2006	1383 ± 131	2105 ± 349	2.49 ± 1.59	1.45 ± 1.20	64

Bibliografia dei valori normativi

1. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response—a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):536-542.
2. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci*. 1985;67(2):239-251.
3. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, Spire JP. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1987;10(8):711-716.
4. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci*. 1988;87(2-3):299-306.
5. Ogura T, Kubo T, Lee K, Katayama Y, Kira Y, Aramaki S. Sympathetic skin response in patients with spinal cord injury. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004;12(1):35-39.
6. Aramaki S, Kira Y, Hirasawa Y. A study of the normal values and habituation phenomenon of sympathetic skin response. *Am J Phys Med Rehabil*. 1997;76(1):2-7.
7. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;76(3):258-267.
8. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(8):486-491.

Ruoli e responsabilità del tecnico e del medico

Attività	Responsabile
Prescrizione dell'esame	Medico
Setting ed organizzazione dell'esame	Tecnico NFP
Informazione al paziente	Tecnico NFP
Esecuzione dell'esame	Tecnico NFP
Supervisione dell'esame	Medico
Rilievo e registrazione dei parametri	Tecnico NFP
Compilazione del referto	Medico
Contestualizzazione clinica	Medico
Archiviazione dei dati e delle tracce	Tecnico NFP

Centri afferenti e medici di riferimento

Il presente documento è stato condiviso dai seguenti centri afferenti al:

Gruppo di Studio Sistema Nervoso Vegetativo e Neuropatie Periferiche

Coordinatori

Dott. Stefano Tozza – U.O.C. Neurologia - U.O.S. Neurofisiologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II”, Napoli

Dott. Christian Lettieri – SOSC Neurofisiopatologia, SOC Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Città	Struttura	Referente/i
Bologna	Istituto Scienze Neurologiche	Pietro Guaraldi
Cuneo	Azienda Ospedaliera S. Croce	Claudia Giliberto
Ferrara	Azienda Ospedaliero Universitaria	Jay Capone, Riccardo De Gennaro
Milano	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	Grazia Devigili, Antonio Elia, Valentina Leta, Mattia Tosi
Milano	ASST Gaetano Pini – CTO	Francesca Del Sorbo
Napoli	Azienda Ospedaliero Universitaria Federico II	Maria Nolano, Floriana Vitale
Novi Ligure	Ospedale S. Giacomo	Eugenia Rota, Elisabetta Ghiglione
Palermo	Azienda Ospedaliero Universitaria	Marcello Romano
Telese (BN)	ICS Maugeri	Vincenzo Provitera
Udine	Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale	Christian Lettieri
Venezia	Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo	Rita Dileo