



Fondatore: Prof. Franco Granone

CORSO DI FORMAZIONE IN IPNOSI CLINICA

E COMUNICAZIONE IPNOTICA

Anno 2020

**STUDIO NON INVASIVO DEL FLUSSO CORONARICO
DURANTE COLD PRESSOR TEST PRIMA E DURANTE IPNOSI.
*DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI.***

Candidato

Dott. Emilio Miglierina

Relatori

Prof. Edoardo Casiglia

Prof. Marco Scaglione

INDICE

INTRODUZIONE

- Circolo coronarico e autoregolazione.
- Studio non invasivo del flusso coronarico mediante ecocardiografia color-Doppler transtoracica.
- Stressor farmacologici e fisici (cold pressor test).
- Ipnosi, analgesia e sistema cardiovascolare.

IPOTESI DI STUDIO

CASI CLINICI

RISULTATI E CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

CIRCOLO CORONARICO E AUTOREGOLAZIONE

Il circolo arterioso coronarico è costituito da tre compartimenti principali aventi differenti caratteristiche morfo-funzionali, anche se i limiti anatomici di ciascuno di essi non possono essere definiti con assoluta certezza. **Il compartimento prossimale** è rappresentato dai rami coronarici epicardici di grosso calibro, i quali hanno una prevalente funzione capacitiva ed offrono scarsa resistenza al flusso ematico coronarico. Il diametro delle arterie coronariche epicardiche varia approssimativamente tra 500 micron e 5 mm. **Il compartimento intermedio** è rappresentato dalle pre-arteriole ed è caratterizzato da una caduta di pressione misurabile lungo il loro decorso. Questo distretto vascolare non sembra essere sotto diretto controllo vasomotorio da parte dei metaboliti miocardici diffusibili a causa della localizzazione extra-miocardica di questi segmenti vascolari e dello spessore della loro parete vascolare. Il loro diametro varia approssimativamente tra 100 e 500 micron, e la loro funzione specifica è quella di mantenere la pressione all'origine del distretto arteriolare entro un ristretto range di valori, anche in occasione di variazioni della pressione di perfusione e/o del flusso coronarico. **Il compartimento distale** è rappresentato dalle arteriole intramurali, ed è caratterizzato da un marcato calo pressorio lungo il loro decorso. Le arteriole hanno un diametro inferiore a 100 μm e la loro funzione principale è quella di adeguare il flusso ematico coronarico alle variazioni istantanee della richiesta di ossigeno miocardica. Ognuno di questi tre compartimenti maggiori non si comporta in maniera omogenea dal punto di vista funzionale. Esempi di questa eterogeneità sono la distribuzione non uniforme dei recettori adrenergici nei vari segmenti vascolari e la variabilità della risposta vasomotoria agli agonisti adrenergici, la differente vulnerabilità agli insulti ischemici degli strati sub-

endocardici e sub-epicardici, la variabilità nella distribuzione spaziale del flusso coronarico. Misurazioni dirette delle variazioni fasiche della pressione di perfusione in arteriole coronariche fino ad un diametro di 85 micron hanno mostrato che circa il 45-50% della resistenza coronarica totale risiede in pre-arteriole ed arteriole di diametro > 100 micron, contrariamente a precedenti teorie che consideravano la quasi totalità delle resistenze localizzate in vasi di diametro < 100 μm . Analogamente, la vasodilatazione coronarica farmacologica mediante somministrazione di dipiridamolo, provoca un shifting significativo della distribuzione totale delle resistenze vascolari. Le resistenze vascolari coronariche sono regolate da una considerevole componente del microcircolo caratterizzata da un'ampia variabilità dei diametri di riferimento e il relativo contributo dei singoli distretti vascolari alle resistenze vascolari totali può essere modificato marcatamente dalla somministrazione di agenti farmacologici.

Regolazione miogena

Nel 1902 Bayliss osservò che la muscolatura liscia della parete arteriolare si contraeva in risposta ad un incremento della pressione intraluminale. La regolazione miogena, non è mediata dall'attivazione nervosa, dall'azione di metaboliti vasoattivi o dalla presenza di sostanze vasoattive circolanti. Inoltre, la regolazione miogena è presente anche in arterie deprivate dello strato endoteliale, indicando come essa sia dovuta ad una proprietà intrinseca delle cellule muscolari lisce le quali rispondono a variazioni dello stretch di parete modificando il loro stato di contrazione, verosimilmente attraverso l'apertura di canali cationici di membrana sensibili allo stretch. Questo meccanismo autoregolatorio non si manifesta con la stessa intensità nei diversi distretti vascolari, per cui risulta maggiormente evidente nelle pre-arteriole con diametri compresi tra 100 e 150 micron ed un gradiente trans-murale per cui le arteriole sub-epicardiche mostrano variazioni di calibro molto più evidenti rispetto a quelle sub-endocardiche sia a bassi che ad alti valori di pressione endoluminale. Queste variazioni possono in

parte spiegare la variabilità nelle differenze trans-murali di autoregolazione; in particolare l'autoregolazione negli strati sub-epicardici opera in un range molto più ampio di valori di pressione. La regolazione miogena riveste un importante ruolo fisiologico nella regolazione del flusso coronarico, contribuendo al mantenimento del tono vasomotorio in condizioni basali ed al mantenimento di una pressione di perfusione relativamente costante all'origine del distretto arteriolare.

Vasodilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente

Una risposta vasodilatatoria ad un aumento del flusso ematico è stata descritta in molteplici distretti vascolari. Contrariamente a quanto osservato per la regolazione miogena, la vasodilatazione flusso-mediata viene abolita dalla rimozione selettiva dello strato cellulare endoteliale. Furchgott postulò l'esistenza di un mediatore a brevissima emivita (EDRF - Endothelial Derived Relaxing Factor) che viene sintetizzato e rilasciato dalle cellule endoteliali e che provoca il rilassamento della tonaca muscolare sottostante. Successivamente questo mediatore è stato identificato ed è risultato essere rappresentato dall'ossido nitrico. Esso agisce legandosi ed attivando la guanilato ciclasi solubile con conseguente incremento dei livelli intracellulari di GMP-ciclico ed attivazione di una cascata di fosforilazioni delle proteine citosoliche, che in ultima analisi si traducono nel rilasciamento della cellula muscolare. A causa della natura pulsatile della pressione e del flusso nel sistema arterioso, l'endotelio vascolare è sottoposto in maniera permanente a stimoli meccanici rappresentati dalle variazioni cicliche di stretching della parete e dello shear stress. La maggior parte della componente pressoria dello stress di parete è sopportata dalle cellule muscolari lisce della tonaca media, mentre lo "shear-stress", la componente tangenziale delle sollecitazioni emodinamiche, agisce prevalentemente sulle cellule endoteliali. Gli eventi che intercorrono tra lo stimolo meccanico e la produzione del mediatore chimico ossido nitrico (NO) e, più in generale, i

meccanismi di “sensing” attraverso i quali le cellule percepiscono gli stimoli meccanici per convertirli in una risposta rilevante dal punto di vista fisiologico, verosimilmente dipendono dall'interazione coordinata di molteplici molecole meccano-trasduttrici. I principali elementi molecolari che orchestrano la trasduzione degli stimoli meccanici nelle cellule endoteliali includono molecole della matrice extra-cellulare, molecole di adesione intercellulare e componenti della membrana plasmatica quali canali ionici, recettori di membrana e filamenti del citoscheletro. Lo shear-stress rappresenta una variabile sottoposta a regolazione nel circolo coronarico, seppure in maniera eterogenea. Le modificazioni istantanee di shear-stress generano una risposta vasomotoria endotelio-mediata che tende a riportare i valori di shear-stress nelle condizioni basali. Analogamente agli altri meccanismi autoregolatori, l'entità della vasodilatazione flusso-mediata varia tra i diversi distretti del circolo coronarico. In particolare è stato riportato un gradiente longitudinale della risposta vasodilatatoria flusso-mediata con una risposta gerarchica che può essere rappresentata come segue: pre-arteriole ed arteriole di ampio calibro > arteriole di calibro intermedio > piccole arteriole = arterie di piccolo calibro > arterie epicardiche (Figura 1).

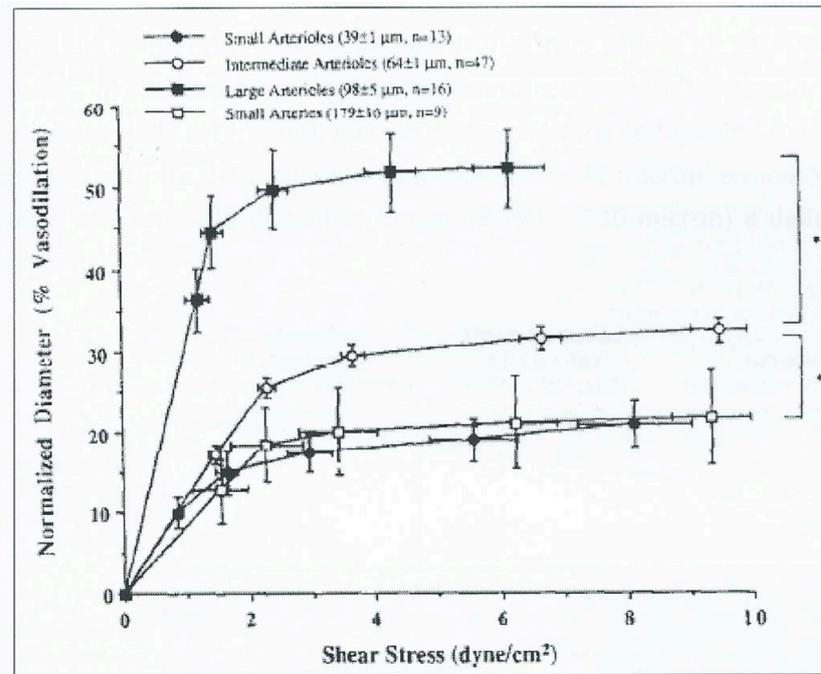


Figura 1. Risposta vasodilatatoria all'incremento del flusso (shear stress) in quattro rami coronarici di calibro differente. Le risposte vasodilatatorie sono state ottenute in assenza di variazioni della pressione luminale. (Muller JM et. al. Cardiovascular Research 1996;32:668-678)

Regolazione metabolica

Il controllo metabolico locale viene considerato il più importante meccanismo attraverso il quale incrementi della richiesta metabolica e del consumo di ossigeno tissutale inducono un proporzionale aumento del flusso ematico coronarico. Anche in assenza di alterazioni delle richieste metaboliche è possibile che variazioni della pressione di perfusione coronarica alterino le concentrazioni di metaboliti vasoattivi. Ad esempio, una riduzione della pressione di perfusione provoca inizialmente una riduzione del flusso, che a sua volta si accompagna ad un ridotto wash-out dei metaboliti tissutali. Questo comporta un incremento della concentrazione tissutale di metaboliti vasoattivi, con conseguente vasodilatazione autoregolatoria. Nonostante un incremento dell'attività metabolica provochi un incremento della concentrazione di metaboliti vasoattivi a tutti i livelli del circolo coronarico, i meccanismi di controllo metabolico appaiono essere prominenti nelle arteriole di piccolo calibro. Il principale metabolita tissutale ad agire sul

microcircolo coronarico è rappresentato dall'adenosina, e le arteriole coronariche di piccolo calibro rappresentano il principale target degli effetti di questo mediatore (Figura 2).

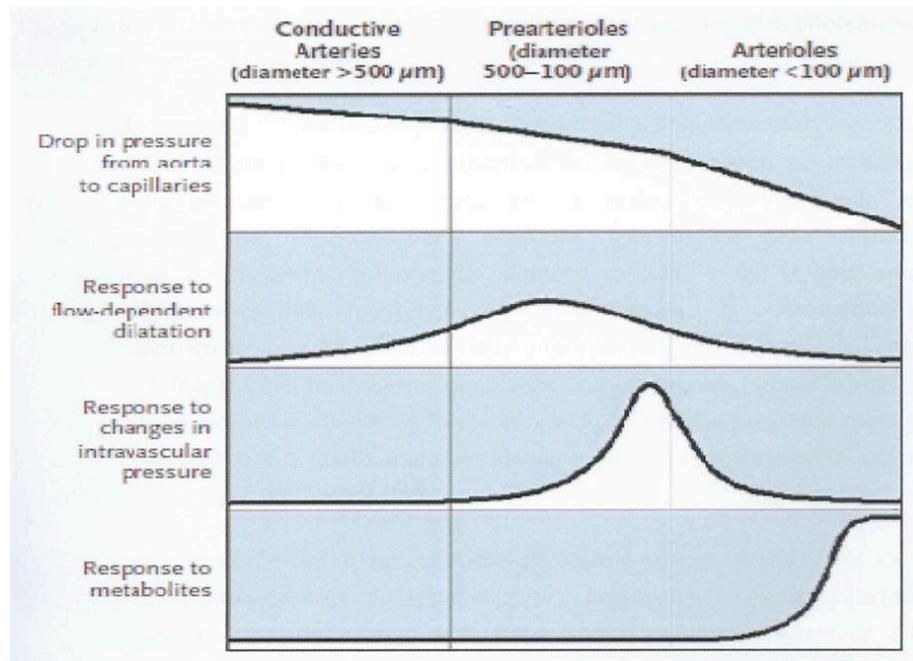


Figura 2. Compartimenti funzionali del circolo coronarico e meccanismi regolatori prevalenti in ognuno di essi. (Kuo L. et al. Circulation 1995;92:518-525).

Interazione tra contrazione e circolo coronarico

L'effetto della contrazione miocardica sul flusso arterioso e venoso coronarico è stato studiato a lungo. L'iniziale dimostrazione da parte di Anrep et al. e Gregg et al. di un ostacolo al flusso arterioso coronarico ed un incremento del flusso venoso durante la sistole cardiaca, è stata successivamente confermata da numerosi Autori. In condizioni di vasodilatazione coronarica e di incrementata contrattilità miocardica, si può verificare una inversione del flusso coronarico in protosistole. Il flusso arterioso coronarico e l'irrorazione miocardica, quindi, si verificano prevalentemente durante la diastole. Sono stati proposti due modelli principali per spiegare questo fenomeno. Il primo modello si basa su un effetto diretto del muscolo cardiaco sul letto vascolare. Secondo questo modello, la sistole cardiaca

provoca un incremento del volume delle cellule muscolari con conseguente compressione diretta del letto vascolare da parte dei cardiomiociti ed una deformazione dell'architettura del microcircolo (modificazione degli angoli di biforcazione ed incremento della tortuosità vascolare). Il secondo modello postula una trasmissione della pressione endo-ventricolare, generata durante la sistole cardiaca, al compartimento intramiocardico ed interstiziale. L'incremento della pressione intramiocardica, che è proporzionale a quella endoventricolare, provoca una riduzione della pressione trasmurale del letto vascolare intramiocardico con conseguente riduzione dei diametri vascolari e del volume ematico intravascolare ed aumento della resistenza coronarica. Tuttavia, la trasmissione della pressione endoventricolare non si verifica in modo uniforme lungo lo spessore della parete ventricolare, ma è maggiormente evidente negli strati sub-endocardici rispetto agli strati subepicardici. Vi è quindi un gradiente endo-epi-miocardico, con una pressione negli strati subendocardici paragonabile a quella endoventricolare mentre la trasmissione agli strati subepicardici risulta essere trascurabile. In condizioni di massiva vasodilatazione e durante arresto diastolico prolungato, il flusso negli strati subendocardici è maggiore (60 % circa) rispetto agli strati subepicardici. Viceversa quando il cuore si sta contraendo, vi è un'inversione di questo pattern di distribuzione, ed il flusso sub-endocardico risulta essere inferiore a quello subepicardico. Queste differenze nella distribuzione del flusso coronarico tra i vari strati della parete ventricolare sinistra sono dovute alla differente trasmissione della pressione sistolica endoventricolare ai diversi strati della parete ed all'interazione che esiste tra la fase sistolica e quella diastolica del flusso coronarico. Il gradiente di pressione interstiziale che si viene a creare tra i vari strati della parete miocardica come conseguenza della trasmissione della pressione intraventricolare, crea un gradiente tra le pressioni endovascolari dei vari strati, in quanto la pressione endovascolare è rappresentata dalla somma della pressione interstiziale e della pressione endovascolare diastolica. La differente entità d'incremento della pressione all'interno dei distretti microcircolatori dei

vari strati provoca una decelerazione del flusso ematico sistolico, con arresto ed inversione del flusso negli strati sub-endocardici e preesistenza di flusso anterogrado negli strati sub-epicardici (Figura 3).

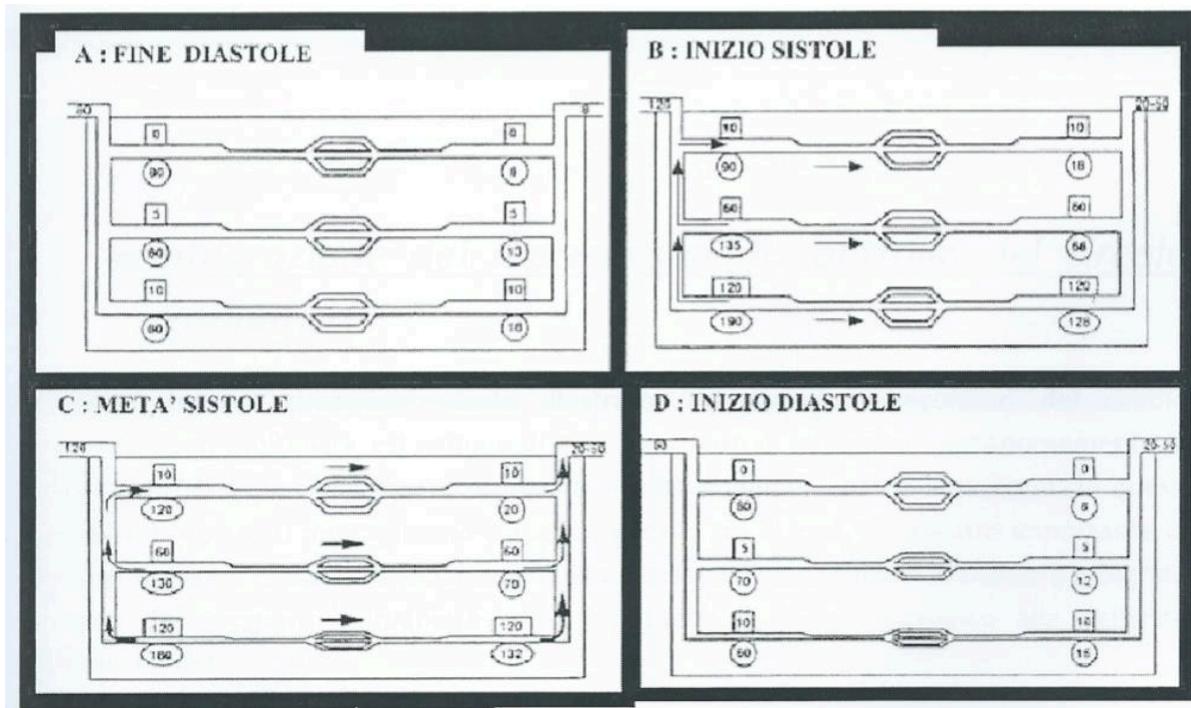


Figura 3. Diagramma che indica l'interazione tra ciclo cardiaco, pressioni intramiocardiche, pressioni intravascolari e flussi regionali anterogradi e retrogradi. (Hoffman JIE et al. *Physiol Rev* 1990;70:331-390).

Quindi, al termine della sistole, i vasi situati negli strati sub-endocardici sono caratterizzati da un minore diametro luminale e da una maggiore resistenza al flusso rispetto ai vasi situati negli strati sub-epicardici. Questo modello spiega la maggiore vulnerabilità degli strati sub-endocardici agli insulti ischemici, rappresentati dalla riduzione della pressione di perfusione coronarica (come quella che si verifica distalmente ad una stenosi di un ramo epicardico) oppure dalla riduzione della durata della diastole che si associa agli incrementi della frequenza cardiaca. Infatti, studi sperimentali hanno confermato che la perfusione degli strati sub-endocardici dipende in modo critico dal rapporto tra la durata della

diastole e la durata complessiva del ciclo cardiaco. Questo parametro, definito frazione di tempo diastolico (diastolic time fraction) rappresenta la percentuale del ciclo cardiaco durante la quale non si verifica compressione delle arterie intramurali da parte del muscolo che si contrae .

Integrazione dei meccanismi di controllo del circolo coronarico

Come abbiamo precedentemente illustrato, i meccanismi regolatori del circolo coronarico sono molteplici ed ognuno di essi è in grado di influenzare autonomamente le resistenze totali della circolazione coronarica. Risulta quindi essenziale il modo in cui questi meccanismi regolatori interagiscono e si compensano tra di loro. Un aspetto importante di questa interazione riguarda i meccanismi attraverso i quali essi agiscono in maniera integrata in modo da adeguare in maniera quasi istantanea il flusso coronarico alle richieste metaboliche del miocardio. Tenendo conto della distribuzione disomogenea di questi meccanismi regolatori, della differente sensibilità dei diversi distretti vascolari all'azione dei singoli meccanismi regolatori e dell'esistenza di gradienti longitudinali dell'autoregolazione metabolica e delle risposte pressione- e flusso-mediate, i dati sperimentali possono essere integrati in un ipotetico sistema di regolazione in grado di adeguare il flusso ematico coronarico alle richieste metaboliche tissutali (Figura 4).

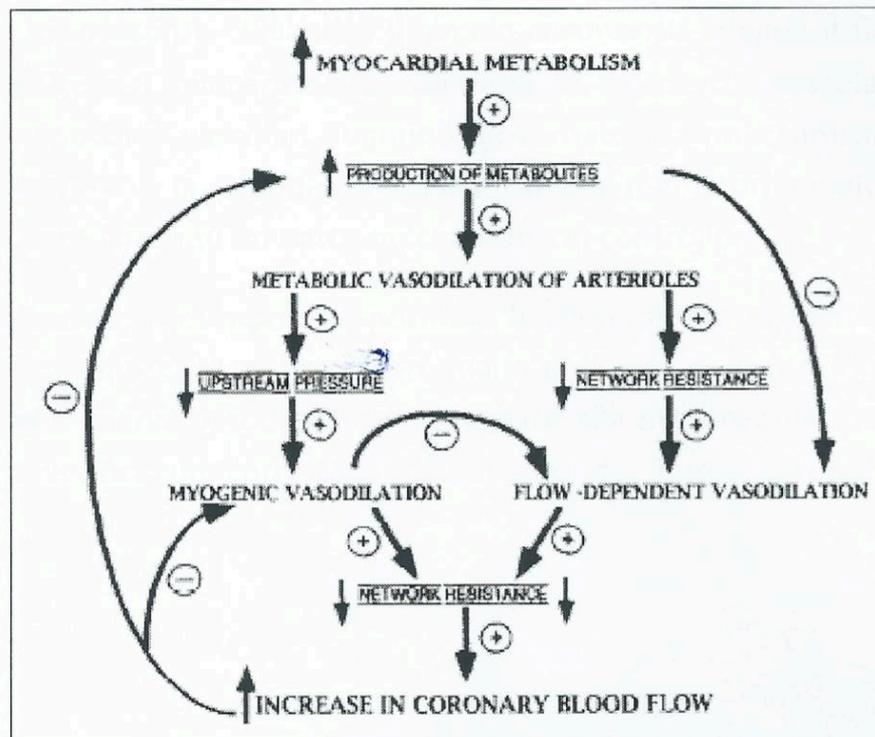


Figura 4. Integrazione dei meccanismi di regolazione metabolica, miogena, e flusso-mediata delle resistenze vascolari coronariche in corso di un incremento della richiesta metabolica del miocardio. (Muller JM et. al. Cardiovascular Research 1996;32:668-678)

Secondo questa ipotesi, un incremento del consumo di ossigeno miocardico e delle richieste metaboliche tissutali durante perturbazioni emodinamiche di vario tipo, comporta un incremento della produzione locale di metaboliti tissutali. Questo incremento della concentrazione dei metaboliti, e dell'adenosina in particolare, provoca una vasodilatazione preferenziale delle arteriole di calibro minore che in condizioni basali sono caratterizzate da uno stato di relativa vasocostrizione e da un elevato tono vascolare, riducendo in tal modo le resistenze microvascolari ed aumentando la perfusione miocardica. Con il progressivo calo pressorio che si verifica a monte, viene evocata una vasodilatazione miogena delle arteriole di calibro maggiore (maggiormente sensibili alle variazioni dello stretch di parete), provocando quindi una ulteriore riduzione delle resistenze microvascolari. L'incremento di flusso che si verifica nelle arterie di calibro maggiore provoca una vasodilatazione flusso-mediata di questi distretti vascolari, riducendo

ulteriormente la resistenza complessiva del sistema. E' altrettanto importante sottolineare i meccanismi di feedback negativo che sono intrinseci a questa interazione tra i vari meccanismi regolatori; infatti, la dilatazione dei segmenti prossimali permette la trasmissione di una maggiore pressione di perfusione ai segmenti distali, limitando in questo modo un'ulteriore dilatazione miogena. Inoltre, la riduzione delle resistenze complessive del sistema e l'incremento del flusso, inducono un washout più rapido dei metaboliti vasoattivi che hanno inizialmente innescato la risposta iperemica, attenuando in tal modo un'eccessiva vasodilatazione. Un ritorno delle richieste metaboliche nelle condizioni basali si associa ad una sequenza di eventi inversa con il ripristino delle condizioni basali di flusso. Quindi come proposto da Chilian, il circolo coronarico adegua il flusso ematico alle richieste metaboliche del miocardio, coordinando le resistenze vascolari all'interno dei differenti distretti vascolari, ognuno governato da meccanismi di regolazione distinti. Tale integrazione e la ridondanza dei meccanismi regolatori appaiono vantaggiosi in quanto il sistema non si basa su un unico meccanismo di controllo. Lo schema proposto, presuppone il normale funzionamento di tutti i singoli segmenti vascolari e dei relativi meccanismi regolatori, ma in presenza di disfunzione endoteliale e/o di esaurimento della riserva vasodilatatoria associata alla presenza di una stenosi dei rami epicardici, non si verifica un corretto adeguamento del flusso coronarico alle richieste tissutali.

Relazione pressione-flusso, autoregolazione e riserva di flusso coronarico

Un altro modo di studiare il circolo coronarico è quello di caratterizzare la relazione che intercorre tra la pressione di perfusione ed il flusso ematico coronarico in assenza di variazioni delle richieste metaboliche tissutali. In tutti i distretti vascolari, al di fuori del ventricolo sinistro, questa relazione può essere ottenuta variando la pressione aortica e misurando le variazioni di flusso che ne conseguono. Nel ventricolo sinistro tuttavia, un incremento della pressione aortica

comporta un aumento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio ed un conseguente incremento del flusso coronarico, alterando in tal modo le condizioni del sistema. Per superare questo ostacolo, nel 1964 Mosher utilizzò un modello sperimentale (cane) ed incannulò il tronco comune della coronaria sinistra, potendo così variare in modo indipendente la pressione di perfusione del circolo coronarico in assenza di variazioni della pressione aortica. In questo modo variando la pressione di perfusione egli misurò le variazioni di flusso istantanee (variazioni di flusso che avvengono entro 1-2 sec. prima dell'intervento di qualsiasi meccanismo di regolazione) e quelle che si verificavano dopo il raggiungimento di un nuovo stato stazionario; variando in maniera isolata la pressione aortica si è potuto valutare l'effetto di un aumento delle richieste metaboliche tissutali sulla relazione pressione-flusso. I valori di pressione ed i corrispondenti valori di flusso dopo raggiungimento di un nuovo stato stazionario sono rappresentati nel grafico sottostante (Figura 5).

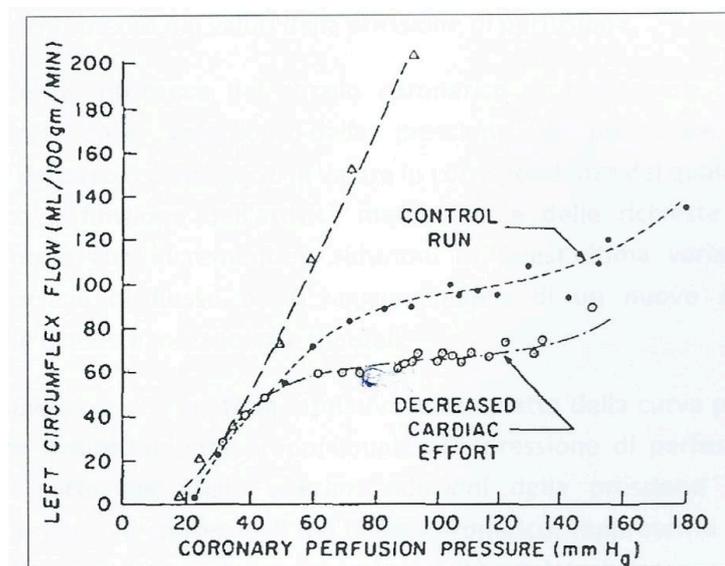


Figura 5. Curve pressione di perfusione - flusso coronarico in corrispondenza di uno stato stazionario (steady-state) in condizioni basali e dopo riduzione delle richieste metaboliche tissutali. La relazione fra pressione di perfusione e variazione istantanea di flusso è rappresentata dai triangoli. (Mosher P et al. Circ Res 1964;14:250-259).

La risposta del letto vascolare coronarico a brusche variazioni della pressione di perfusione è risultata simile in tutti gli esperimenti eseguiti. Una variazione improvvisa della pressione di perfusione era accompagnata da un'iniziale variazione di flusso nella stessa direzione. Tuttavia, nell'arco di pochi secondi, il flusso coronarico si modificava per tornare verso i valori basali nonostante la pressione fosse mantenuta stabile ad un nuovo livello. Questa relazione evidenzia l'esistenza di un range di pressioni, da circa 70 a 140 mmHg, all'interno del quale il flusso coronarico è relativamente indipendente dalla pressione di perfusione. Il valore medio di pressione di perfusione, al di sotto del quale la capacità di mantenere invariato il flusso coronarico viene perduta, è risultato pari a 70 mmHg; al di sotto di questo valore di pressione, il flusso coronarico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione. Allo stesso modo, valori di pressione superiori a 144 mmHg, comportavano un'incapacità di tornare verso i valori basali e si accompagnavano ad un proporzionale incremento del flusso coronarico. Variazioni isolate del lavoro cardiaco, in assenza di modificazioni della pressione di perfusione coronarica, si accompagnavano a variazioni consensuali del flusso coronarico che si stabilizzava in corrispondenza di un nuovo livello, mantenendo la sua relativa indipendenza dalla pressione di perfusione nel range di valori descritto in precedenza. Questo esperimento evidenzia come in un range fisiologico di variazioni della pressione arteriosa, la pressione di perfusione coronarica non è un determinante primario del flusso coronarico. In questo range di pressioni di perfusione, i meccanismi di regolazione che abbiamo descritto precedentemente, sono in grado di variare le resistenze specifiche dei diversi distretti del circolo coronarico, in modo da mantenere i valori di flusso relativamente costanti indipendentemente dai valori della pressione di perfusione. Questa tendenza intrinseca del circolo coronarico di mantenere costante il flusso indipendentemente dalle variazioni della pressione di perfusione, viene definita autoregolazione del circolo coronarico. Il valore in corrispondenza del quale viene

regolato il flusso coronarico è funzione dell'attività metabolica e delle richieste di ossigeno del miocardio, in modo che incrementi o riduzioni di quest'ultima variabile comportano variazioni consensuali di flusso ed il raggiungimento di un nuovo stato stazionario, proporzionale alle richieste metaboliche tissutali. Al di sotto della porzione centrale e relativamente piatta della curva pressione-flusso, il flusso coronarico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione. Il valore di pressione al di sotto del quale ulteriori riduzioni della pressione di perfusione si accompagnano a riduzioni consensuali del flusso coronarico, rappresenta verosimilmente il valore minimo di pressione per cui i meccanismi autoregolatori riescono a compensare la riduzione della pressione di perfusione; a questo punto la vasodilatazione del circolo coronarico è completa o quasi completa e non si possono verificare ulteriori riduzioni di resistenza per far fronte alle riduzioni di pressione. Anche la branca ascendente della relazione pressione-flusso, riconosce un meccanismo analogo, e rappresenta verosimilmente il punto in cui la vasocostrizione coronarica non è più in grado di regolare il flusso coronarico generato da valori crescenti di pressione di perfusione.

La riserva di flusso coronarico

Il flusso ematico coronarico può essere incrementato rispetto ai valori basali tramite numerosi interventi, quali un'occlusione transitoria seguita da una risposta iperemica, l'esercizio fisico, il pacing oppure attraverso una vasodilatazione massimale farmacologica (adenosina/dipiridamolo). La relazione pressione-flusso, in corso di vasodilatazione massimale, ha un andamento pressoché rettilineo, anche se alcuni studi più recenti hanno evidenziato una porzione curvilinea in corrispondenza di valori pressori molto bassi. Il valore massimale di flusso che corrisponde ad una determinata pressione di perfusione, è una funzione dell'area di sezione trasversa dei vasi di resistenza del microcircolo coronarico. Se lo stimolo iperemico produce una vasodilatazione coronarica massimale, allora l'incremento del flusso coronarico rispetto ai valori basali sarà anch'esso

massimale. Il rapporto tra il flusso coronarico durante vasodilatazione massimale ed il flusso basale viene definito riserva di flusso coronarico. E' importante sottolineare come non esista un singolo valore numerico in grado di caratterizzare la riserva di flusso coronarico a causa della dipendenza della riserva di flusso dalla pressione di perfusione. Inoltre tutte le condizioni fisiopatologiche che comportano un aumento del flusso coronarico basale, come l'anemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra o un incremento della contrattilità miocardica, provocano una riduzione della riserva di flusso coronarica in quanto il flusso durante vasodilatazione massimale non è influenzato in maniera significativa (Figura 6).

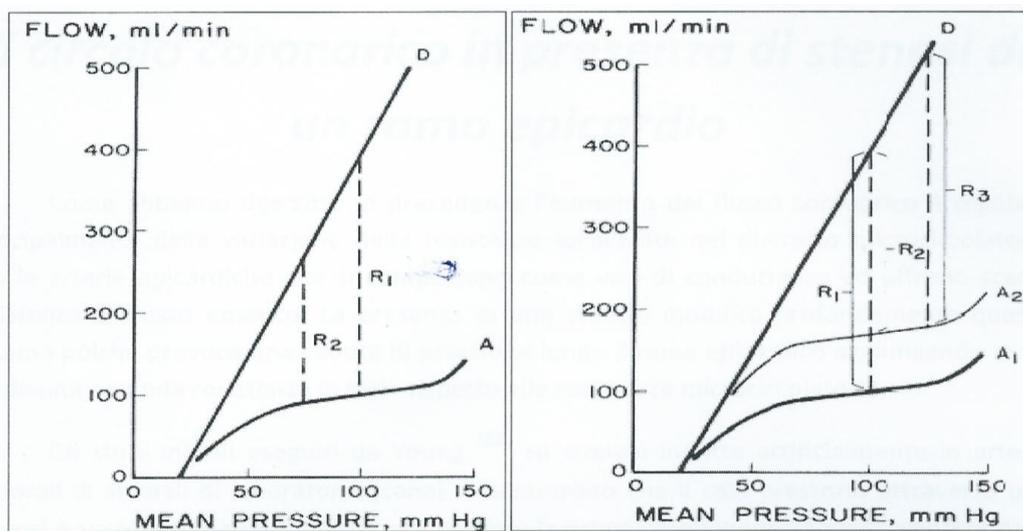


Figura 6. Diagrammi di relazione pressione-flusso in un ventricolo sinistro normale in corso di autoregolazione (A) e durante vasodilatazione massimale farmacologica (D). R2 ed R1 rappresentano la riserva di flusso coronarico corrispondente ad una pressione media di perfusione rispettivamente di 75 e 100 mm Hg. B- Diagrammi di relazione pressione-flusso durante autoregolazione in un ventricolo sinistro normale (A1) ed in un ventricolo sinistro ipertrofico (A2). Dato che la relazione durante vasodilatazione massimale è sovrapponibile per i due ventricoli, la riserva di flusso nel ventricolo normale (R1) è maggiore rispetto a quella del ventricolo ipertrofico (R2). Se, tuttavia, la pressione di perfusione è elevata (ipertensione arteriosa), la riserva di flusso assoluta può essere normale (R3) anche nel ventricolo ipertrofico. (Hoffman JI et al. Circulation 1984;70:153-159).

Allo stesso modo, la riserva di flusso coronarico risulterà ridotta in tutte quelle condizioni fisiopatologiche che si associano ad una riduzione del flusso iperemico massimale, quali una patologia dei vasi epicardici e/o del microcircolo, policitemia o tachicardia (Figura 7).

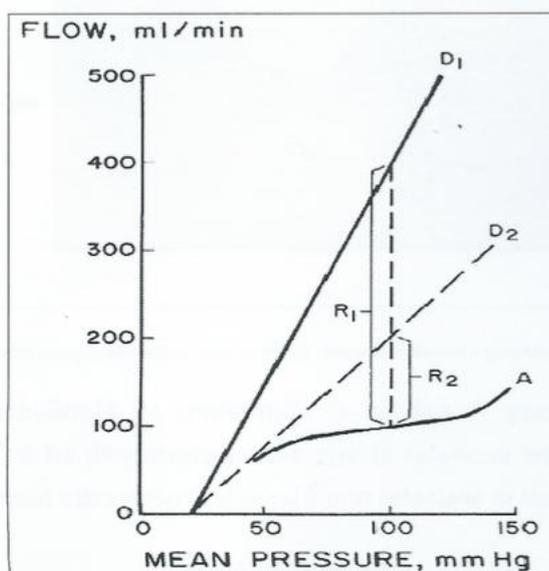


Figura 7. Diagramma di relazione pressione-flusso in condizioni di autoregolazione (A) e durante iperemia massimale (D1) in un cuore normale e in una condizione in cui la pendenza della relazione pressione-flusso è ridotta (D2) per effetto di un incremento delle resistenze coronariche. Per ogni valore di pressione, la riserva di flusso coronarica è maggiore nel cuore normale (R1) rispetto a quello in cui vi è un incremento del valore minimo di resistenza coronarica (R2). (Hoffman JI et al. *Circulation* 1984;70:153-159).

STUDIO NON INVASIVO DEL FLUSSO CORONARICO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA COLOR DOPPLER TRANSTORACICA

Storicamente lo studio anatomico delle coronarie e del flusso coronarico è stato oggetto di valutazione invasiva ricorrendo a varie metodiche quali la coronarografia, l'ecografia intracoronarica (IVUS), la tomografia a coerenza ottica (OCT), il Doppler flow wire, la termodiluizione, la fractional flow reserve e l'indice della resistenza microvascolare. Non invasivi, ma ad alto costo biologico in termini di esposizione a radiazioni sono altre tecniche quali la cardio-TAC e la PET. L'ecocardiografia transesofagea permette di realizzare immagini di buona qualità del tratto prossimale delle coronarie e di ottenere un buon allineamento del fascio Doppler con il flusso coronarico consentendo anche una valutazione di tipo funzionale; le applicazioni cliniche rimangono tuttavia modeste principalmente per il carattere semi-invasivo della metodica (non gradito dal paziente) e inoltre per la mancanza di informazioni relative ai tratti medi e distali delle coronarie oltre al microcircolo coronarico. L'ecocardiografia transtoracica (TTE) soprattutto grazie all'avvento dell'armonica tissutale, ha consentito una migliore visualizzazione delle coronarie, ma è soprattutto la registrazione delle velocità di flusso coronarico mediante Doppler pulsato guidato dal segnale color che risulta oggi molto più fattibile. Per la sua vicinanza alla superficie toracica l'arteria coronarica meglio visualizzabile è l'interventricolare anteriore (IVA) prestandosi facilmente al campionamento Doppler con una fattibilità > del 95%; la fattibilità della metodica è minore per la coronaria destra e per il ramo circonflesso. L'approccio che consente il migliore allineamento tra flusso dell'IVA e fascio ultrasonoro è una sezione apicale 2-camere 'modificata'; in tal modo sulla parete epicardica della parete anteriore, nel solco interventricolare anteriore, risulta possibile individuare un segnale-colore relativo al tratto mediodistale dell'IVA, mediante una ulteriore rotazione in senso antiorario ed una angolazione mediale del trasduttore. Un particolare setting dei

parametri dell'ecocardiografo è necessario per ottenere immagini adeguate e per eseguire un'attendibile studio della riserva di flusso coronarico; in particolare si tende ad utilizzare una bassa frequenza di ripetizione degli impulsi del color-Doppler (PRF=11-25 cm/sec), una dimensione del volume-campione del Doppler pulsato aumentato, il guadagno del colore incrementato fino alla comparsa del rumore di fondo, una riduzione delle dimensioni del box colore. Si tendono a utilizzare trasduttori con frequenze più elevate (fino a 7-8 MHz) che consentono una migliore risoluzione spaziale, ma in alcuni casi si può optare per sonde multifrequenza (2-5,5 MHz) che grazie ad un maggior potere di penetrazione consentono la visualizzazione di tutte e tre le coronarie. In una piccola percentuale di casi, per ottenere la visualizzazione del ramo IVA è descritto il ricorso anche a mezzi di contrasto. La possibilità di effettuare un campionamento Doppler del flusso coronarico in più punti del decorso di un ramo coronarico, può in talune circostanze essere sufficiente per identificare condizioni di significativa 'restrizione' del vaso coronarico (ipertono vasale, stenosi coronariche, 'ponti muscolari'); nello specifico si può documentare una elevata velocità di flusso (in genere $> 0.6-0.7$ m/sec) campionando un punto circoscritto del vaso se rapportato a normali velocità di flusso campionabili in un segmento coronarico più a valle o più a monte. La possibilità di campionare il flusso coronarico ha permesso inoltre di ottenere dati molto solidi sullo studio della riserva di flusso coronarico (CFR) impiegando opportuni stimoli iperemici; la fattibilità è risultata prossima al 98% dei casi con una eccellente correlazione con la metodica invasiva del Doppler flow wire. Il flusso coronarico appare come un'onda bifasica con una velocità di picco minore in sistole e una maggiore in diastole. Le resistenze miocardiche extravascolari infatti sono più elevate in sistole e minori durante la diastole per l'effetto dell'azione compressiva della contrazione miocardica. (fig. 8). Le variazioni delle velocità di flusso coronarico sono proporzionali al flusso ematico solo se il lume del vaso viene tenuto costante (ciò avviene soprattutto mediante l'impiego del cold pressor test mentre solo in parte con l'utilizzo di adenosina e

dipiridamolo e molto meno con la dobutamina). Per il calcolo della CFR si effettua il rapporto della velocità massima diastolica di flusso coronarico tra fase di iperemia e riposo. Il valore normale è $> 2,5$. Quando la CFR è < 2 risulta compatibile con una stenosi angiografica $> 70\%$ o con una grave disfunzione microcircolatoria. Il riscontro di una CFR alterata correla con una prognosi sfavorevole in diverse patologie cardiache a eziologia anche non ischemica e caratterizzate da disfunzione del microcircolo. Una delle applicazioni cliniche più diffuse è il follow-up di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica sul ramo IVA o a bypass con arteria mammaria su IVA in cui l'aggiunta dello studio della CFR all'ecostress permette di aumentare molto sensibilità e specificità per ristenosi coronarica.

STRESSOR FARMACOLOGICI E FISICI

Gli 'stressor' impiegati nello studio della CFR possono essere divisi in farmacologici e non farmacologici. Tra gli stressor farmacologici adoperati nella pratica clinica per indurre vasodilatazione coronarica vi sono il dipiridamolo e l'adenosina. **Il dipiridamolo** è un vasodilatatore che attua una maldistribuzione ('furto') di flusso, stimolando i recettori A₂ a-adrenergici presenti sulle cellule endoteliali e su quelle muscolari lisce delle arteriole coronariche; agisce in maniera indiretta aumentando i livelli endogeni di adenosina mediante la riduzione del reuptake cellulare e del metabolismo della stessa adenosina. Nell'ambito del test della riserva di velocità di flusso coronarico con ecocolorDoppler transtoracico, il protocollo 'fast' (0.84 mg/kg in 6') permette anche di effettuare la valutazione combinata del flusso coronarico nell'IVA e del wall motion regionale registrando le classiche immagini apicali (4-5-2-3 camere) dell'eco-stress. I possibili effetti collaterali descritti (cefalea, vampate di calore, ipotensione) sono in genere affrontati e annullati dall'iniezione dell'antidoto aminofillina. Le controindicazioni al dipiridamolo sono rappresentate da blocchi

atrioventricolari di 3 grado, dalla sindrome del nodo del seno, asma bronchiale. Il paziente non deve assumere bevande a base di caffeina e/o teofillina per le 24 ore precedenti l'esame in modo da avere liberi i recettori dell'adenosina durante il test. **L'adenosina** agisce attraverso i suoi recettori specifici che a livello delle arteriole coronariche sono localizzati sulla superficie esterna della membrana cellulare delle cellule endoteliali e di quelle muscolari lisce e ad un livello miocardico sono rappresentati dai recettori A2 inibitori (effetto dromotropo, cronotropo ed inotropo negativo). Anch'essa produce una maldistribuzione di flusso coronarico che in presenza di stenosi coronariche significative sarà orientato verso il letto coronarico vasodilatato e privo di stenosi a discapito del territorio miocardico (ischemico) irrorato dalla coronaria stenotica. A differenza del dipiridamolo, l'adenosina ha un'azione diretta con una emivita molto breve (secondi) che impedisce una valutazione combinata del flusso coronarico e della cinetica ventricolare sinistra. Anche gli effetti collaterali indotti dall'adenosina, uguali al dipiridamolo pur con una più accentuata iperventilazione da parte del paziente, sono fugaci e raramente richiedono la somministrazione di aminofillina. La somministrazione avviene mediante pompa di infusione e al fine di stimare la CFR, viene indicata una dose di 140 mcg/kg/min in 5' di infusione; a tale scopo altri autori hanno proposto anche una dose di soli 140 mcg/kg/min in 90'', considerandola più tollerata e più sicura prevenendo lo sviluppo di ischemia miocardica. Anche **la dobutamina** può essere adoperata per determinare la CFR. Si tratta di un'ammina simpaticomimetica che agisce direttamente sui recettori miocardici B1 adrenergici determinando un aumento di frequenza cardiaca e di contrattilità miocardica e sui recettori B2 localizzati sulle arteriole coronariche inducendo vasodilatazione coronarica. A dosaggi elevato la dobutamina provoca ischemia miocardica attraverso la risposta cronotropa e cronotropa dei recettori miocardici B1 inducendo un incremento del consumo di ossigeno. Gli effetti pro-ischemici includono inoltre anche la maldistribuzione del flusso coronarico (recettori B2) e il vasospasmo indotto dalla stimolazione dei recettori al

adrenergici presenti sulle cellule muscolari lisce delle coronarie epicardiche. In genere il protocollo standard prevede una infusione di farmaco a dosi incrementali da 5 a 40 mcg/kg/min con stadi da 3' con eventuale aggiunta di Atropina al picco. Come per il dipiridamolo è possibile una valutazione combinata di flusso coronarico nell'IVA + wall motion regionale.

I principali stressor non farmacologici adoperabili per determinare la CFR sono rappresentati dall'esercizio fisico, dal pacing cardiaco e dal cold pressor test.

L'esercizio fisico agisce aumentando la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e lo stato inotropo con un aumento globale del consumo miocardico di ossigeno.

La CFR aumenta durante esercizio fisico in relazione ad un effetto diretto del consumo miocardico di ossigeno. In generale la CFR da sforzo fisico è più facilmente quantificabile con metodiche di medicina nucleare quali SPECT e PET e più difficilmente mediante ecocolor-Doppler transtoracico per motivi puramente tecnici quali il movimento del torace, l'iperventilazione, etc.. Una possibilità di sforzo fisico isometrico con associato utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica potrebbe essere il test mediante handgrip anche se limiti metodologici e di sensibilità/specificità del test ne limitano un suo impiego clinico. In maniera non invasiva, nei portatori di pacemaker definitivo, è possibile adoperare il **pacing cardiaco** con incrementi controllati e progressivi della frequenza cardiaca e quindi del consumo miocardico di ossigeno. Con il pacing ventricolare destro la CFR può essere ridotta nell'arteria dominante da cui sono perfuse le regioni inferiore ed apicale del ventricolo sinistro mentre risulta normale nell'IVA. Tale anomalia può essere responsabile della ridotta specificità della scintigrafia miocardica con pacing mostrando una ipoperfusione infero-apicale anche in assenza di stenosi coronarica. Il protocollo per il pacing cardiaco nell'ambito dell'ecostress prevede un aumento della frequenza cardiaca di 10 battiti ogni 2-3' partendo da 110 bpm fino al raggiungimento della frequenza cardiaca massima per l'età. Esistono comunque anche protocolli accelerati in cui gli stadi sono di 20-30'' ciascuno. Oltre al campionamento Doppler del flusso coronarico è

possibile anche in questo caso una valutazione del wall motion regionale del ventricolo sinistro. Non risultano tuttavia studi clinici disponibili sulla CFR indotta dal pacing ai fini diagnostici, probabilmente anche per limitazioni tecniche che potrebbero minare l'attendibilità del campionamento Doppler. Al contrario dell'adenosina e del dipiridamolo, il cui stimolo è endotelio-indipendente, **il cold pressor test (CPT)** fornisce uno stimolo completamente dipendente dalla funzione endoteliale, adatto anch'esso alla valutazione della CFR. Il test viene eseguito immergendo una mano in acqua ghiacciata per 2 minuti, inducendo così un'iperemia reattiva dovuta alla liberazione di ossido nitrico (NO) endoteliale che segue all'attivazione simpatica ottenuta con lo stimolo del freddo. Quando la biodisponibilità di NO è diminuita, la vasocostrizione delle cellule muscolari lisce vasali, mediata dal tono α -adrenergico, non viene controbilanciata dalla normale vasodilatazione che ne segue: in tal caso prevale, quindi, l'effetto vasocostrittore ed il flusso coronarico non aumenta in maniera adeguata o può addirittura risultare ridotto a dispetto dell'aumento del lavoro cardiaco espresso dal doppio prodotto. La disfunzione endoteliale determinata mediante CPT predice gli eventi coronarici ed è utile nella stratificazione prognostica. Non esistono ancora dei valori normali di riferimento per la CFR da CPT e la risposta delle velocità coronariche risulta comunque molto inferiore rispetto a quella prodotta dai comuni stressor farmacologici; per tale motivo il test non viene adoperato per porre diagnosi di ischemia inducibile. A vantaggio del CPT rispetto ad altri agenti vasodilatanti c'è la variazione molto modesta del calibro delle coronarie epicardiche laddove viene effettivamente eseguito il campionamento Doppler del flusso coronarico, stimando tale variazione di calibro nel 14% circa rispetto alle condizioni basali, mentre la variazione di calibro sembrerebbe essere di circa il 31% per l'adenosina e molto di più per la dobutamina. Tale variazione di calibro può non rappresentare un elemento trascurabile poiché nel calcolo della CFR (rapporto vel. max diastolica di flusso al picco dell'iperemia/vel. max diastolica

di flusso basale) viene data come requisito indispensabile l'invariabilità di calibro dell'arteria coronarica campionata.

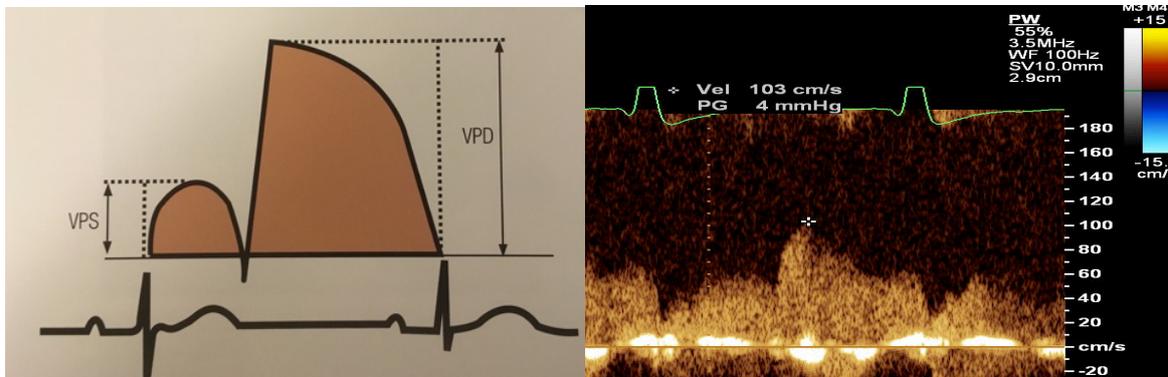


Fig. 8 Schema (a sinistra) e Doppler (a destra) di flusso coronarico con componenti di riempimento sistolico (VPS) e diastolico (VPD). (Galderisi M, Mondillo S. Atlante multi-modality di imaging coronarico. Menarini 2009)

IPNOSI , ANALGESIA E SISTEMA CARDIOVASCOLARE

La realizzazione di un *monoideismo plastico* nell'ambito di uno stato di coscienza modificato, portando alla focalizzazione dell'attenzione verso una particolare idea, risulta di grande interesse pratico per lo psicologo o il medico che possono sfruttare ai fini terapeutici la fenomenologia psichica o fisica prodotta dal paziente. Più generalmente in un contesto medico-chirurgico, l'induzione di uno stato ipnotico risulta particolarmente utile nel far sperimentare al paziente stati di analgesia favorenti l'esecuzione di procedure diagnostiche e/o terapeutiche fastidiose (es. endoscopie, cateterismi,...) o veri e propri interventi di piccola chirurgia, senza sperimentare alcun disagio. Lo stato ipnotico con induzione di analgesia si presta inoltre a studi sperimentali di pura ricerca rappresentando una metodica altamente efficace ed un utile strumento di indagine. Nonostante l'utilizzo dell'ipnosi al fine di indurre un'analgesia sia stato ampiamente dimostrato, i meccanismi alla base di questo fenomeno non appaiono tuttora completamente chiariti. Rispetto all'ipotesi dissociativa sperimentabile durante uno stato ipnotico, ad oggi sembra invece più plausibile l'ipotesi di un vero e

proprio blocco degli stimoli algici lungo le vie nervose. Nel primo caso infatti, in caso di dolore le ripercussioni sul sistema cardiovascolare dovrebbero essere mantenute in quanto i meccanismi riflessi attivati ad un livello inferiore rispetto alla coscienza soggettiva, porterebbero ad un aumento di frequenza cardiaca, pressione arteriosa e resistenze periferiche. Al contrario, in caso di blocco degli stimoli algici, non si osserverebbe un tale incremento di questi parametri. Gli studi di Casiglia et al. hanno infatti dimostrato che durante hypnotic focused analgesia, si otteneva non solo una riduzione nella percezione del dolore indotto dal cold pressor test, ma anche che la risposta cardiovascolare al dolore era ridotta con un minor aumento delle resistenze periferiche e una minore riduzione dell'indice cardiaco (Fig. 9).

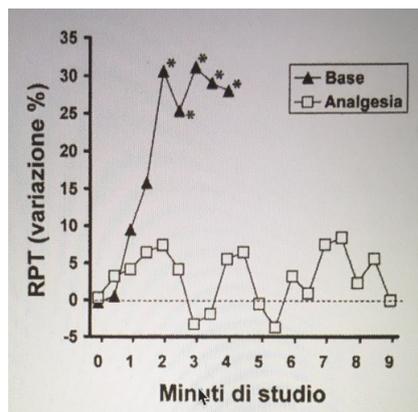


Fig.9. Il dolore da CPT aumenta del 30% le resistenze periferiche totali (RPT) in 20 volontari sani, mentre durante durante condizionamento di analgesia post-ipnotica alla mano la permanenza in acqua ghiacciata non è avvertita come dolorosa con conseguente assenza della vasocostrizione riflessa con solo piccole e non significative oscillazioni intorno allo zero. L'assenza di risposta simpatica conferma che durante analgesia ipnotica il dolore è non solo dissociato dalla coscienza ma realmente bloccato. (Casiglia E. et al. Am Journal of Clinical Hypnosis. 2007 April 49;4:255-66, modificato).

La teoria del 'gate control' rappresenta attualmente l'ipotesi più accreditata, riconoscendo nel corno dorsale del midollo spinale un meccanismo di blocco d'entrata in grado di modulare la trasmissione di segnali nocicettivi grazie all'influenza di impulsi nervosi corticali discendenti attivati durante lo stato ipnotico. Un'altra possibile spiegazione è rappresentata dalla teoria dei 'livelli multipli' ipotizzando un campo d'influenza dell'ipnosi più vasto, agendo sia modificando R-III nel midollo spinale, sia la sensazione del dolore sopra e oltre R-III, sia la qualità spiacevole del dolore ridimensionandone la portata e reinterpretando il significato associato alla sensazione dolorifica. Esistono altre teorie che implicano meccanismi coinvolgenti prevalentemente i centri superiori, che tuttavia dimostrano limiti evidenti nel non fornire una spiegazione convincente su come la risposta cardiovascolare riflessa al dolore dovrebbe essere mantenuta e di fatto ciò non risulti. Come già detto, nella pratica clinica l'ipnosi come metodica per indurre uno stato di analgesia è stata utilizzata in vari campi della medicina, sia nel paziente valutato in elezione sia in un ambito di urgenza clinica, e può essere contemplata in svariate situazioni, a partire da procedure quali la cateterizzazione vescicale fino ad interventi diagnostici e/o terapeutici di tipo invasivo. Nel campo specifico delle malattie cardiovascolari ci si è spinti con successo anche nell'eseguire procedure interventistiche quali impianti di pacemaker e defibrillatori o ablazioni transcateretere per fibrillazione atriale, inducendo il paziente in uno stato ipnotico fornendogli suggestioni di tipo analgesico sulle parti del corpo interessate dalla procedura. Nel soggetto in trance ipnotica l'analgesia può essere prodotta in diversi modi. Ad alcuni pazienti può essere semplicemente ordinato che la parte del corpo in oggetto divenga insensibile sperimentando così la scomparsa del dolore, spesso ricorrendo a suggestioni in grado di far rivivere pregresse sensazioni di anestesia già sperimentate in passato. In altri casi si può ricorrere ad immagini che evocano una sensazione di freddo localizzato in una parte del corpo, ad esempio suggerendo al paziente che un segmento corporeo sia immerso in acqua ghiacciata

o infilato in un cumulo di neve sfruttando la potenza analgesica del freddo. Un'altra metodica per ottenere un'intensa analgesia può essere quella di produrre un dismorfismo corporeo, suggerendo ad esempio come una parte del corpo non appartenga più all'individuo, risultando staccata da esso e pertanto completamente insensibile. Quest'ultimo metodo, utilizzato con successo nello studio di Casiglia già citato precedentemente, risulta particolarmente utile nel caso si utilizzi una metodica di stress fisico come il cold pressor test per verificare sperimentalmente le risposte fisiologiche cardiovascolari.

IPOSTESI DI STUDIO

Studiare con metodica non invasiva il flusso coronarico durante cold pressor test prima e dopo induzione ipnotica. Descrizione di due casi clinici.

CASI CLINICI

Ai fini del nostro studio abbiamo identificato due soggetti volontari, S.F., maschio, e C.C., femmina, entrambi di anni 24, apparentemente sani, asintomatici, senza precedenti patologici di rilievo e in assenza di alcuna terapia farmacologica in atto. L'esame obiettivo cardiologico è risultato normale con valori pressori e di frequenza cardiaca nei limiti di norma. Elettrocardiogramma e SatO₂ arteriosa basale nei limiti di norma. I soggetti sono stati quindi sottoposti ad ecocardiografia transtoracica standard, senza riscontro di reperti patologici sia morfologici che flussimetrici. In seguito, modificando il settaggio della sonda transtoracica utilizzando filtri e frequenze specifiche per lo studio delle coronarie, si è effettuato il campionamento color-Doppler del flusso coronarico in condizioni di riposo utilizzando una proiezione modificata e dedicata all'individuazione del ramo coronarico interventricolare anteriore (IVA) nel suo tratto medio-distale. Sono stati quindi misurati i valori di velocità massima diastolica del flusso coronarico e sono stati registrati i valori di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca. Successivamente, previo consenso informato, è stata eseguita per entrambi la prima seduta di cold pressor test immergendo la mano destra del soggetto in una bacinella contenente ghiaccio chiedendo di mantenerla in sede per il maggiore tempo possibile cronometrandone la durata totale. Durante l'intero test, mediante ecocolor-Doppler è stato costantemente campionato il flusso coronarico del ramo IVA al tratto mediodistale e sono stati registrati i valori di

pressione arteriosa e di frequenza cardiaca. Inoltre il dolore soggettivo è stato quantificato ricorrendo ad uno score utilizzando una scala da 1 a 10. Inaspettatamente (anche se già riportato in letteratura) entrambi i soggetti hanno presentato una lieve crisi vaso-vagale secondaria all'intenso dolore accusato immergendo la mano nel ghiaccio; la risoluzione dei sintomi è stata comunque rapida e priva di reliquati. In Tab. 1 sono riportati i parametri rilevati durante il test, con la documentazione di una riduzione contemporanea di pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), doppio prodotto (DP) e velocità massima di flusso coronarico del ramo IVA. In figura 10 e 11 sono riportati i campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. e C.C. sia in basale che dopo CPT.

1° SEDUTA (con crisi vagale)	PA (mmHg)	FC (bpm)	DP (PASxFC)	Vel.max IVA (m/sec)	Tempo (min)	SCORE dolore
S.F.						
BASALE	120/80	95	11400	0.30		
CPT	90/60	75	6750	0.20	1,40	10/10
C.C.						
BASALE	100/60	100	10000	0.70		
CPT	90/50	80	7200	0.50	1,40	10/10

TAB 1. Parametri rilevati ai soggetti S.F. e C.C. in occasione della prima seduta ('crisi vasovagale'), in basale e dopo CPT.

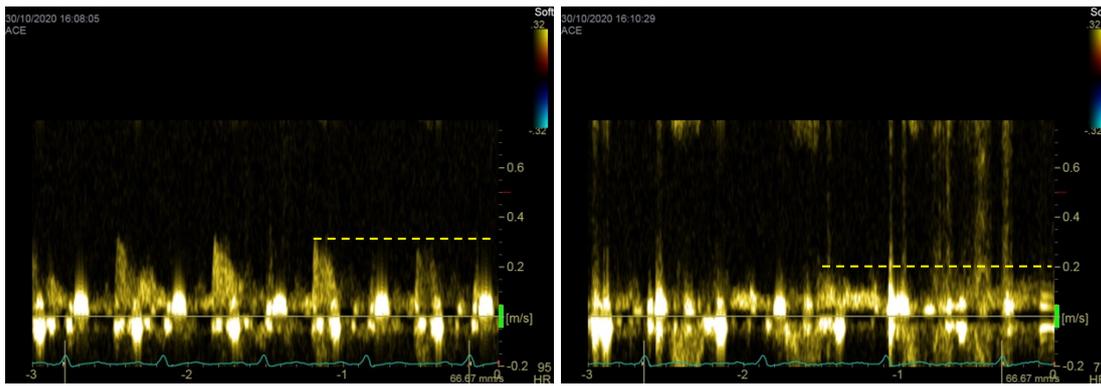


Fig. 10. Campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. in condizioni basali (0.30 m/sec) e dopo CPT (0.20 m/sec), con lieve crisi vasovagale.

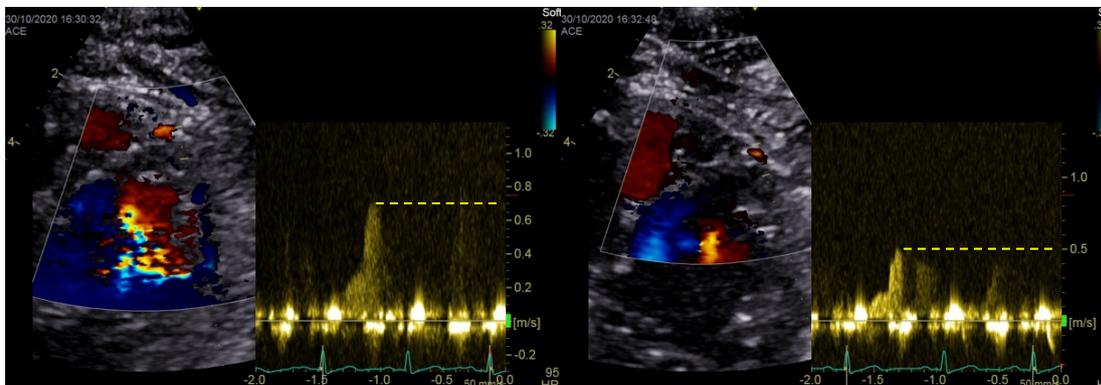


Fig. 11. Campionamenti Doppler del ramo IVA di C.C. in condizioni basali (0.70 m/sec) e dopo CPT (0.50 m/sec), con lieve crisi vasovagale.

In seguito, S.F. e C.C. sono stati sottoposti ad una seconda seduta di cold pressor test utilizzando le medesime modalità procedurali della prima seduta scongiurando un'ulteriore crisi vaso-vagale. In questo caso i soggetti hanno condotto il test senza alcuna complicanza; in Tab. 2 sono riportati i parametri rilevati durante l'esame, con la documentazione di un loro incremento dopo CPT. In figura 12 e 13 sono riportati i campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. e C.C. sia in basale che dopo CPT.

2° SEDUTA (senza ipnosi)	PA (mmHg)	FC (bpm)	DP (PASxFC)	Vel.max IVA (m/sec)	Tempo (min)	SCORE dolore
S.F.						
BASALE	120/80	90	10800	0.37		
CPT	125/85	118	14750	0.44	1,30	9/10
C.C.						
BASALE	95/50	77	7315	0.38		
CPT	100/60	103	10300	0.60	1,20	9/10

TAB 2. Parametri rilevati ai due soggetti S.F. e C.C. in occasione della seconda seduta, in 'basale' e dopo 'CPT'.

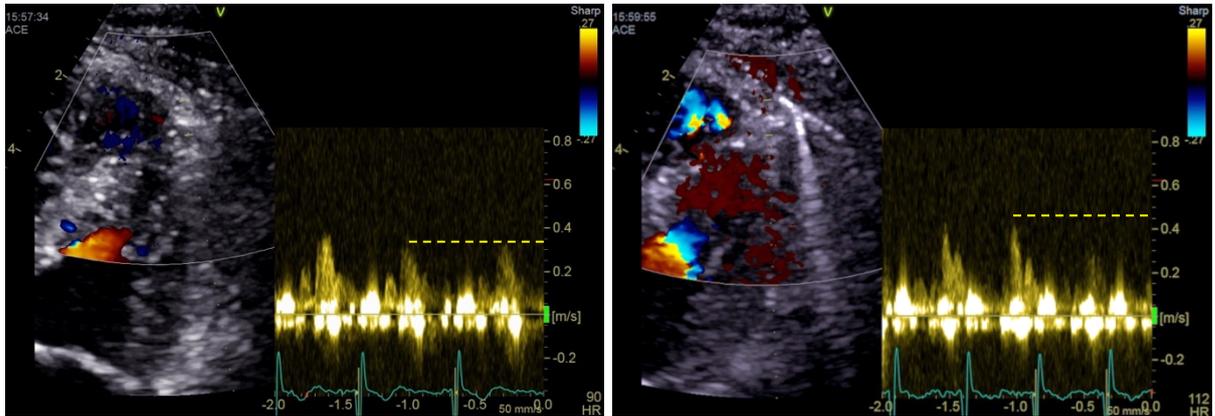


Fig. 12 Campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. in condizioni basali (0.37 m/sec) e dopo CPT (0.44 m/sec).

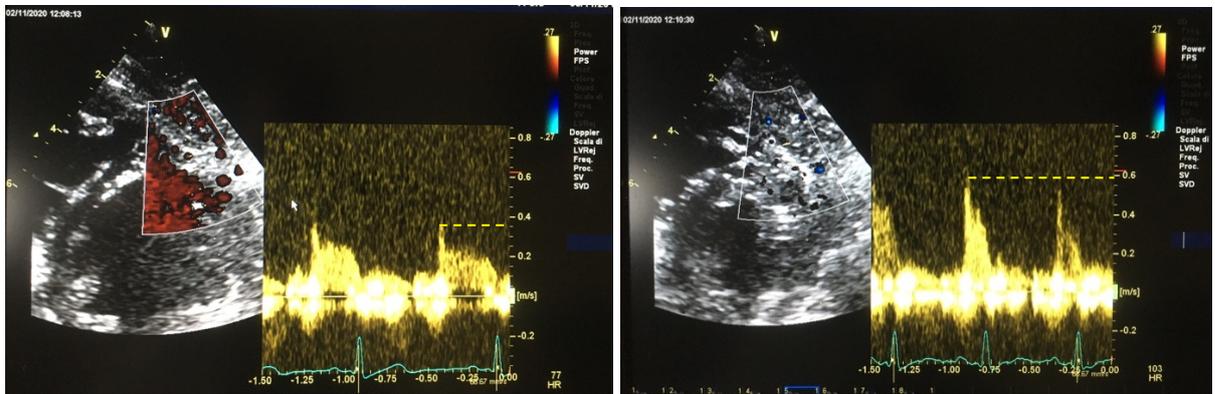


Fig. 13 Campionamenti Doppler del ramo IVA di C.C. in condizioni basali (0.38 m/sec) e dopo CPT (0.60 m/sec).

In occasione di una terza seduta, si è provveduto a ripetere il CPT dopo aver effettuato un'induzione ipnotica ai soggetti, utilizzando dapprima una tecnica di rilassamento progressivo con concentrazione sugli atti respiratori e successiva idealizzazione di un luogo sicuro, in seguito ricorrendo all'hypnotic focused analgesia con particolare riferimento al braccio destro e alla mano destra (da immergere nella bacinella con acqua ghiacciata) utilizzando la suggestione del dismorfismo. Nello specifico, si è suggerita l'immagine dell'arto destro staccato dal restante corpo e consegnato in custodia all'ipnotista per l'intera durata della seduta ipnotica per operare su di esso gli esperimenti del caso senza che ciò avesse influenza sulla coscienza del soggetto. Analogamente alla prima seduta, durante l'intero test è stato costantemente campionato in maniera non invasiva il flusso coronarico del ramo IVA al tratto mediodistale e sono stati registrati i valori di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca. Anche in questo caso si sono registrati i tempi di durata del test e, al termine, lo score relativo al dolore massimo accusato dai soggetti. In Tab. 3 sono riportati tutti i parametri considerati con rilievo di un notevole incremento della durata totale del test e della tolleranza al dolore in presenza di una sostanziale stabilità dei restanti parametri rilevati. In figura 14 e 15 sono raffigurati i campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. e C.C. sia in condizioni basali che dopo CPT.

3° SEDUTA (con ipnosi)	PA (mmHg)	FC (bpm)	DP (PASxFC)	Vel.max IVA (m/sec)	Tempo (min)	SCORE dolore
S.F.						
BASALE	120/80	100	12000	0.34		
CPT	120/80	95	11400	0.32	8,05	4/10
C.C.						
BASALE	100/60	90	9000	0.50		
CPT	100/60	90	9000	0.52	5,55	5/10

TAB 3. Parametri rilevati ai due soggetti S.F. e C.C. in occasione della terza seduta (con ipnosi), in basale e dopo CPT.

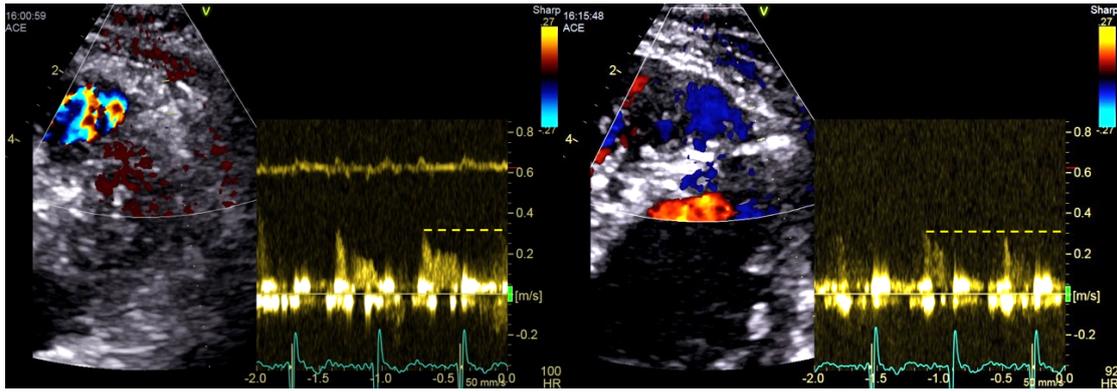


Fig. 14. Campionamenti Doppler del ramo IVA di S.F. in condizioni basali (0.34 m/sec) e dopo CPT (0.32 m/sec), in ipnosi.

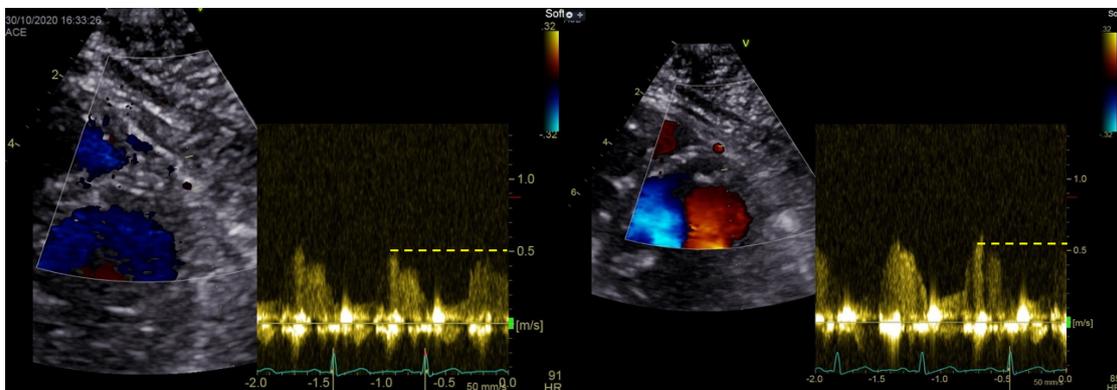


Fig. 15. Campionamenti Doppler del ramo IVA di C.C. in condizioni basali (0.50 m/sec) e dopo CPT (0.52 m/sec), in ipnosi.

Nei successivi grafici sono riportate le significative variazioni di flusso coronarico (Fig. 16 e 17), di durata del test e lo score del dolore (Fig. 18) di S.F. e C.C. nei vari test effettuati.

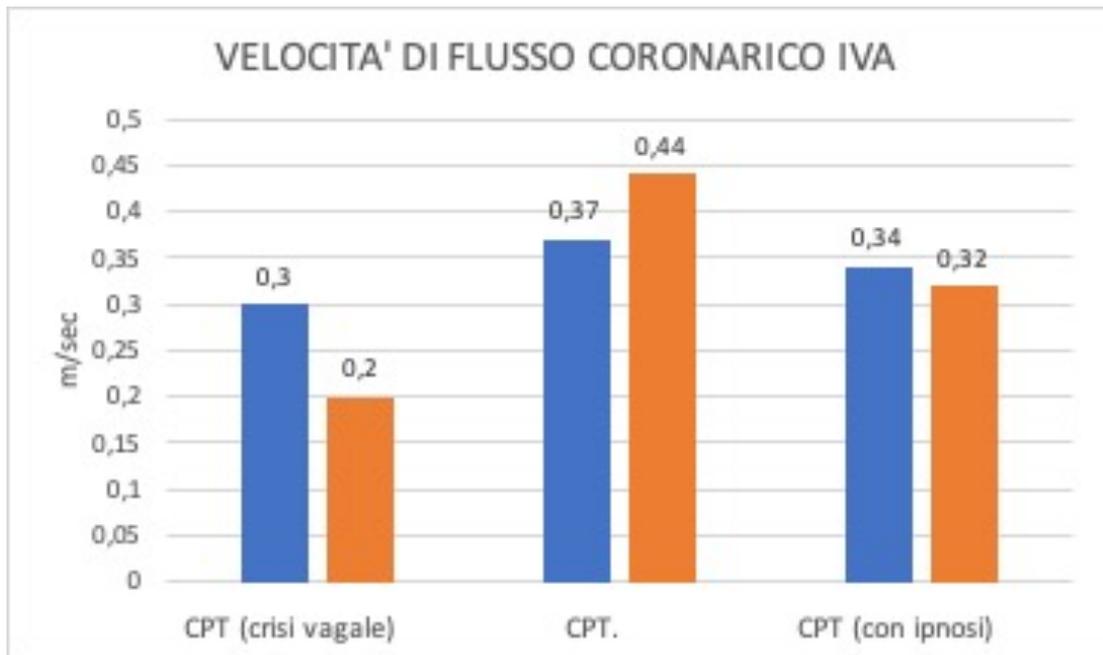


Fig. 16. Variazione delle velocità di flusso coronarico al campionamento Doppler del ramo IVA nelle tre sedute di S.F. (blu: in condizioni basali, arancione: durante CPT). Vedi testo per spiegazioni.

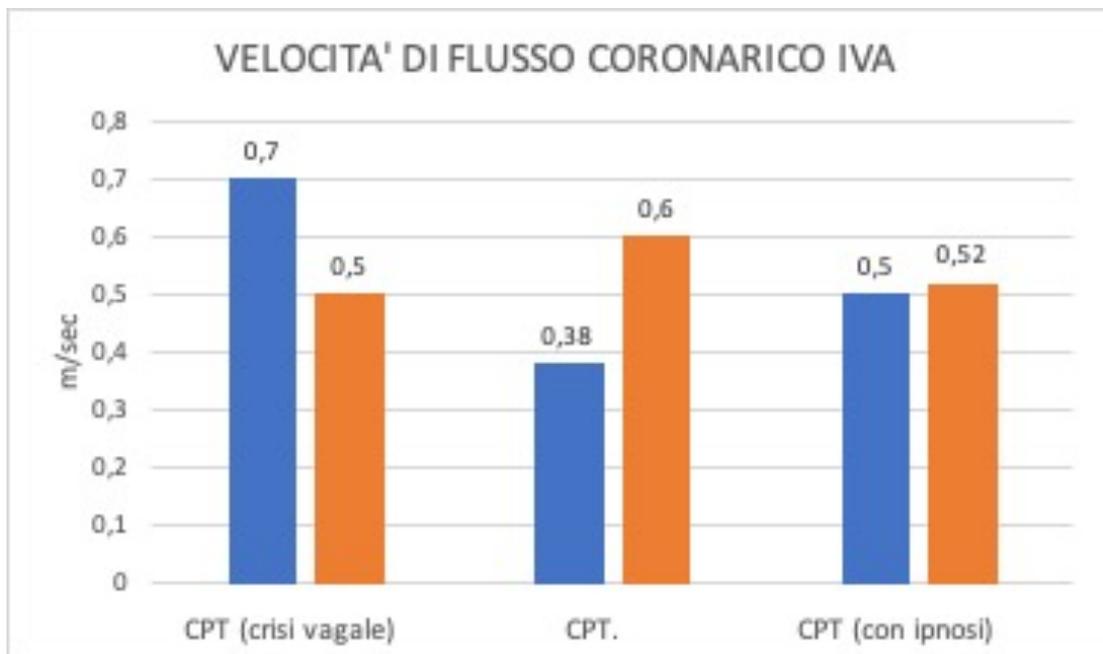


Fig. 17. Variazione delle velocità di flusso coronarico al campionamento Doppler del ramo IVA nelle tre sedute di C.C. (blu: in condizioni basali, arancione: durante CPT). Vedi testo per spiegazioni.

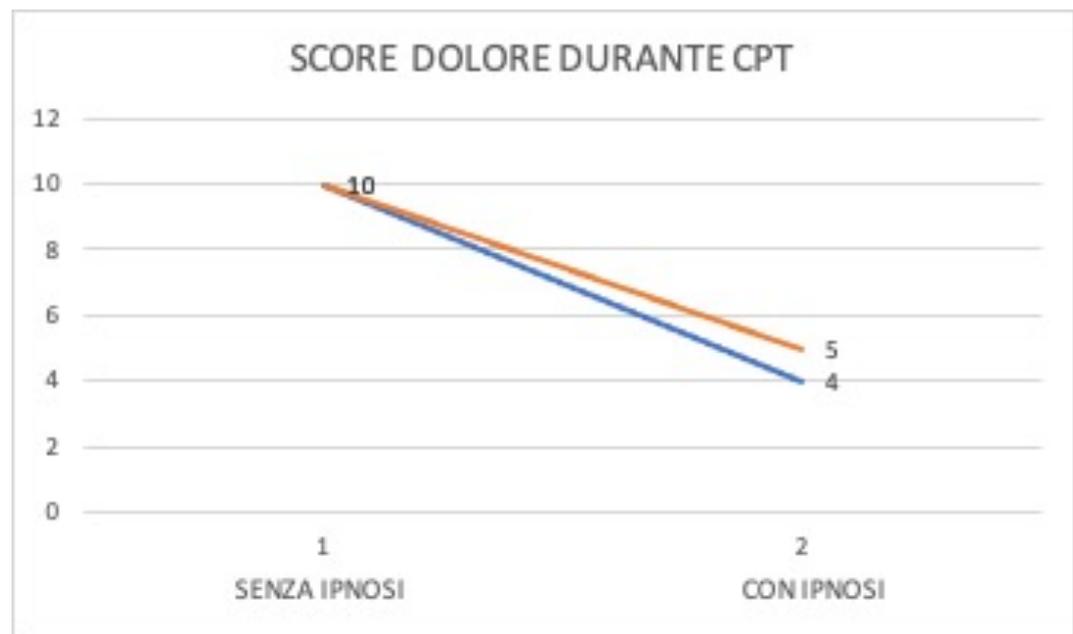
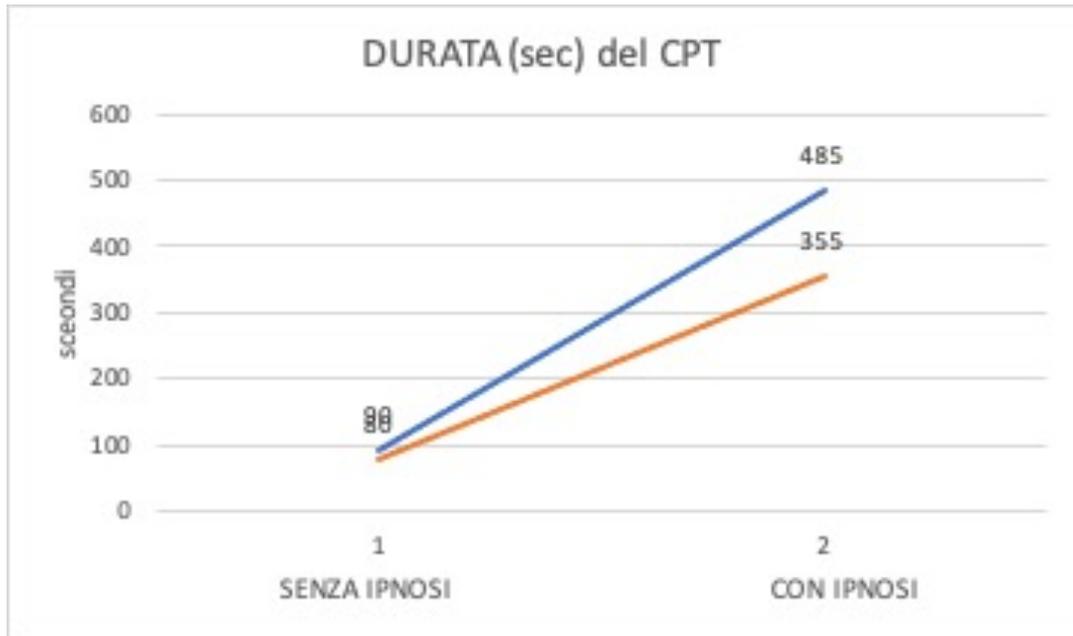


Fig.18 **In alto**, durata (in secondi) del CPT condotto senza ipnosi (1) e durante ipnosi (2) nei soggetti S.F. (blu) e C.C. (arancione). **In basso**, score del dolore su una scala 1-10, dopo CPT senza ipnosi (1) e durante ipnosi (2) nei soggetti S.F. (blu) e C.C. (arancione).

RISULTATI E CONCLUSIONI

I test sono risultati fattibili sia in assenza di induzione ipnotica sia durante ipnosi. In entrambi i soggetti si è resa necessaria la ripetizione del test iniziale per aver sperimentato una lieve crisi vaso-vagale senza altre ulteriori complicanze di tipo cardiovascolare. Per entrambi i soggetti, in occasione del test senza ipnosi, si è osservato un lieve incremento dei valori di pressione arteriosa, di frequenza cardiaca, del doppio prodotto e dei valori di velocità massima diastolica del flusso coronarico del ramo IVA campionato mediante ecocardiografia color-Doppler; in quest'ultimo caso l'incremento rispetto alle condizioni basali è stato del 18,9 % per S.F. e del 57,9 % per C.C. Tale dato appare in linea con precedenti osservazioni riportate in letteratura laddove ad un incremento del consumo di ossigeno legato principalmente a risposte riflesse su base algica corrispondeva un incremento di flusso coronarico purchè in assenza di stenosi coronariche epicardiche significative o di grave malattia del microcircolo coronarico. La durata del CPT è risultata breve per entrambi i soggetti rivelando una bassa soglia al dolore indotto dal freddo; a conferma di ciò si può ascrivere anche la crisi vasovagale secondaria al dolore sperimentato da S.F. e C.C. con riduzione di tutti i parametri considerati ed uno score del dolore di 10/10. Quando invece il CPT è stato ripetuto dopo induzione ipnotica, si è osservata in entrambi i soggetti una sostanziale stabilità di tutti i parametri considerati (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, DP, velocità Doppler) dimostrando in tal modo un'influenza dello stato ipnotico anche sul comportamento del flusso coronarico rimasto invariato per tutta la durata del test. Si sono inoltre osservati un aumento significativo della durata del test (+ 438% in S.F. e + 344% in C.C.) e una netta riduzione dello score correlato al dolore (- 60% in S.F. e - 50% in C.C.) rispetto al test eseguito in assenza di ipnosi. Questi ultimi parametri possono essere considerati essi stessi

come ratifica dell'avvenuta trance ipnotica. I dati rilevati confermerebbero l'esistenza di un certo grado di blocco indotto dallo stato ipnotico sulla trasmissione degli stimoli nocicettivi in un qualche punto non ben definito del midollo spinale (corno dorsale?), come già ipotizzato in precedenti osservazioni nell'ambito della teoria del gate-control. Lo stato ipnotico infatti inibirebbe di fatto quel 'cortocircuito' che lo stimolo algico utilizzerebbe nel modificare in via riflessa sia le risposte cardiocircolatorie sistemiche (già documentate in altri studi) sia localizzate al circolo coronarico con queste nuove osservazioni. Le suggestioni utilizzate ricorrendo alla tecnica del dismorfismo hanno permesso di ottenere un prolungato grado di analgesia che peraltro poteva essere anche maggiore in termini di tempo se non si fosse deciso di interrompere il test arbitrariamente da parte dell'ipnotista estraendo precauzionalmente la mano dei soggetti dalla bacinella contenente il ghiaccio. Intervistati a fine test, S.F e C.C. hanno infatti dichiarato che avrebbero potuto prolungare l'esame non avvertendo la necessità di estrarre la loro mano dal ghiaccio. Allo stato attuale non risultano precedenti studi relativi al comportamento del flusso coronarico durante ipnosi ed è necessario che il mancato incremento del flusso coronarico riscontrato nei nostri due casi in occasione di un test provocativo quale il CPT debba essere confermato in altri studi a più ampia scala. Se ciò fosse confermato, potrebbero aprirsi interessanti ipotesi che si allineerebbero a precedenti osservazioni frutto di studi già compiuti in passato da Casiglia et al. che però a differenza del nostro caso hanno indagato in modo più esteso e dettagliato il tipo di risposta cardiocircolatoria basandosi sulla rilevazione di variazione di parametri relativi al circolo arterioso sistemico periferico e non coronarico. La fattibilità del test e la sua peculiarità di esame completamente non invasivo sia in termini di test provocativo (ghiaccio) sia in termini di rilevamento dei parametri relativi al flusso coronarico (ecocardiografia color-Doppler transtoracica), lo rendono idoneo per un suo utilizzo nell'ambito di uno studio prospettico molto più esteso fornendoci in tal modo risultati più attendibili ed eventualmente differenziati per sesso ed età.

Restano inoltre aperte le possibilità di indagare il comportamento del flusso coronarico e della CFR in corso di ipnosi utilizzando altri tipi di stressor, sia farmacologici che non, e ancora più interessante la possibilità di effettuare un'analisi quantitativa del comportamento del flusso coronarico e della CFR in maniera non invasiva con campionamento ecocolor-Doppler del flusso sull'IVA anche in pazienti a riposo, non sottoposti ad alcuno 'stressor esterno' ma ai quali vengano fornite suggestioni ipnotiche di 'corsa' o di altra attività fisica impegnativa in grado di modificare il consumo miocardico di ossigeno. Anche una pregressa esperienza di ecostress con impiego di vasodilatatori come dipiridamolo o adenosina potrebbe essere utile nel riproporre poi allo stesso soggetto sotto ipnosi le stesse sensazioni già vissute e relative agli effetti già sperimentati del farmaco, onde replicare quelle variazioni di flusso coronarico già dimostrate in precedenza in assenza dello stato ipnotico.

BIBLIOGRAFIA

Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;95:522-8.

Chilian WM. Functional distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the coronary microcirculation. *Circulation* 1991;84:2108- 2122.

Chilian WM. Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circ Res* 1991;69:561- 570.

Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium – dependent and –independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995;92:518-525.

Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (Lond)*. 1902;28:220-231.

Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol*. 1988;255:H1558- H1562.

Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990;66:860-866.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.

Anrep GV, Cruickshank EW, Downing AC, Subba Rau A. The coronary circulation in relation to the cardiac cycle. *Heart* 1927;14:111-133.

Gregg DE, Green HD, Wiggers CJ. The phasic changes in coronary flow established by differential pressure curves. *Am J Physiol* 1935;112:627- 639.

Gregg DE, Sabiston DC Jr. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957;15:14-20.

Westerhof N, Boesr C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 2006;86:1263- 1308.

Hoffman JIE, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-390.

Merkus D, Kajiya F, Vink H, Vergroesen I, Dankelman J, Goto M, Spaan JAE. Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. *Circulation* 1999;100:75-81.

Fokkema DS, Van Teeffelen JWGE, Dekker S, Vergroesen I, Reitsma JB, Spaan JAE. Diastolic time fraction as a determinant of subendocardial perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2450-H2456.

Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovascular Research* 1996;32:668-678.

Mosher P, Ross J Jr, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964;14:250-259.

Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-159.

Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo-lab. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;25:8-16

Kenny A. Transthoracic high-frequency two-dimensional echocardiography, Doppler and color flow mapping to determine anatomy and blood flow patterns

in the distal left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1992;69:1265-8

Gould KL. Effects of coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55

Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1009-23

Lim HE. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:264-70

Voci P. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 2002;90:988-91

Rigo F. Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51% to 75% in diameter. *Am J Cardiol* 2007;100:1527-31

Rigo F. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008;29:79-88

Picano E. Pharmacologic stress echocardiography in the assessment of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:464-70

Sicari R. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626-31

Picano E. *Stress Echocardiography*. Springer-Verlag, Heidelberg (Germany) 2003 (4th Edition)

Nabel EG. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressure test. *Circulation* 1988;77:43-52

Zeiger AM. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-1190

Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906

Galderisi M. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 2008;68:579-590

Schindler TH. Assessment of intra and interobserver reproducibility of rest and cold pressor test stimulated myocardial blood flow with (13)N-ammonia and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1178-1188

Sidiropulos M. La riserva coronarica con dipiridamolo e cold pressure test: due stressors con caratteristiche diverse. *G Ital Cardiol* 2008;9(Suppl 2):79S

Granone F. *Trattato di ipnosi*. Vol.1-2, V edizione.

Casiglia E. Trattato di ipnosi e altre modificazioni di coscienza. CLEUP 2015

Holroyd J. Hypnosis treatment of clinical pain: understanding why hypnosis is useful. *Int J Clin Exp Hypn* 44,33,1996

Casiglia E. Hypnotic focused analgesia quantified by cold pressor test. A controlled clinical study in highly hypnotizable subjects. *Am J Hypn* 25,905,2006

Kiernan BD. Hypnotic analgesia reduces RIII nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain* 60,39, 1995

Gruzelier J. Neuropsychological evidence of reductions on left frontal tests with hypnosis. *Psychol Med* 23, 93, 1993

Scaglione M. Hypnotic communication for periprocedural analgesia during transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019 Sep;24:100405

Scaglione M. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation assisted by hypnotic communication in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep* 2019 Dec 26;6(4):198-201

Casiglia E. Hypnosis prevents the cardiovascular response to cold pressure test. *Am Journal of Clinical Hypnosis*. 2007 April 49;4:255-66