

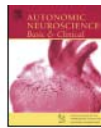


Cuore e Sclerosi multipla

Camilla Rocchi

UOC Neurologia - Policlinico Tor Vergata - Roma





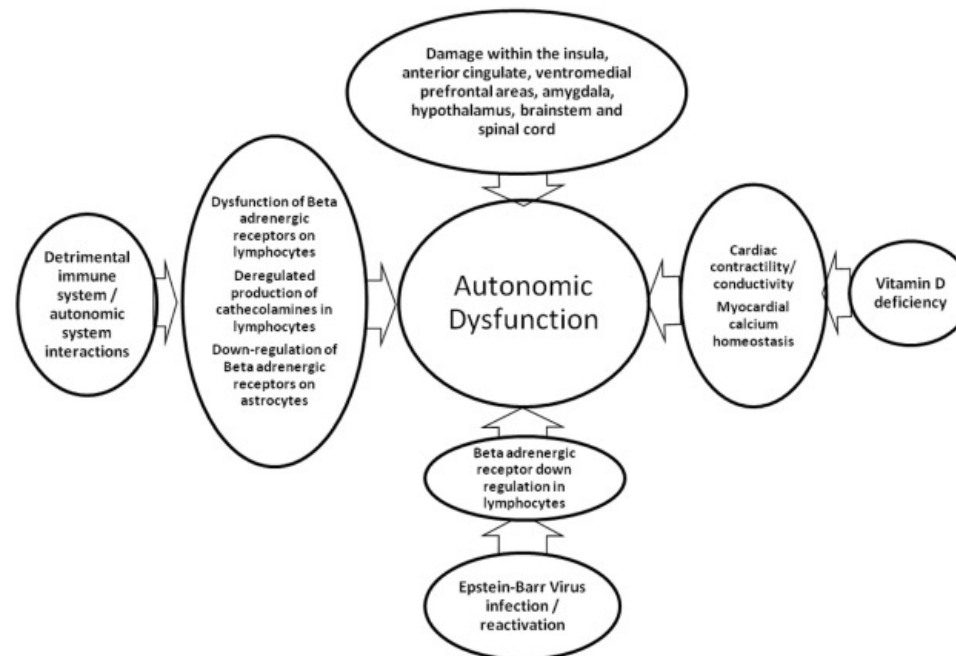
Demiellinizzazione
central autonomic
network

Autonomic dysfunction in multiple sclerosis

Juan Manuel Racosta *, Kurt Kimpinski, Sarah Anne Morrow, Marcelo Kremenichutzky

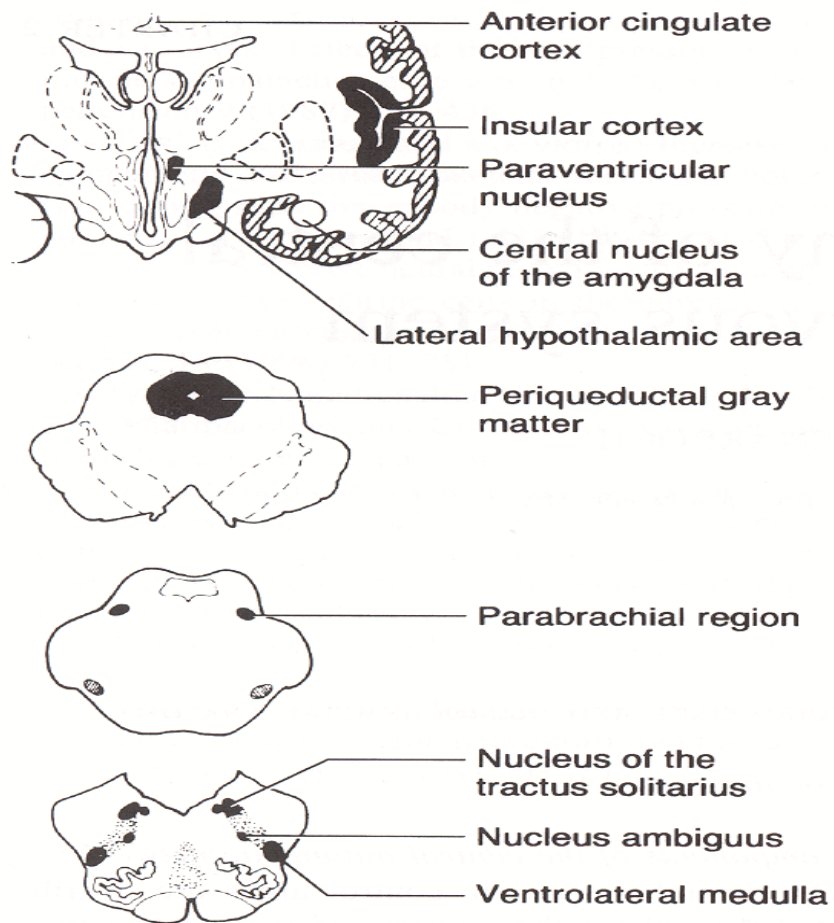
Department of Clinical Neurological Sciences, London Health Sciences Centre, Western University, London, ON, Canada

Interazioni tra sistema
immunitario e sistema
neurovegetativo

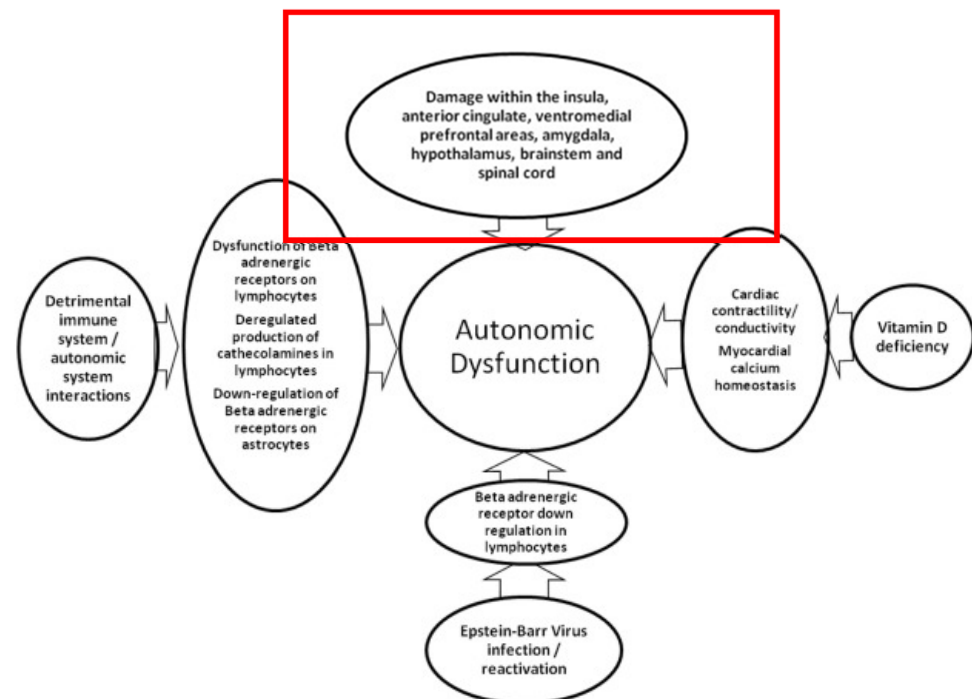


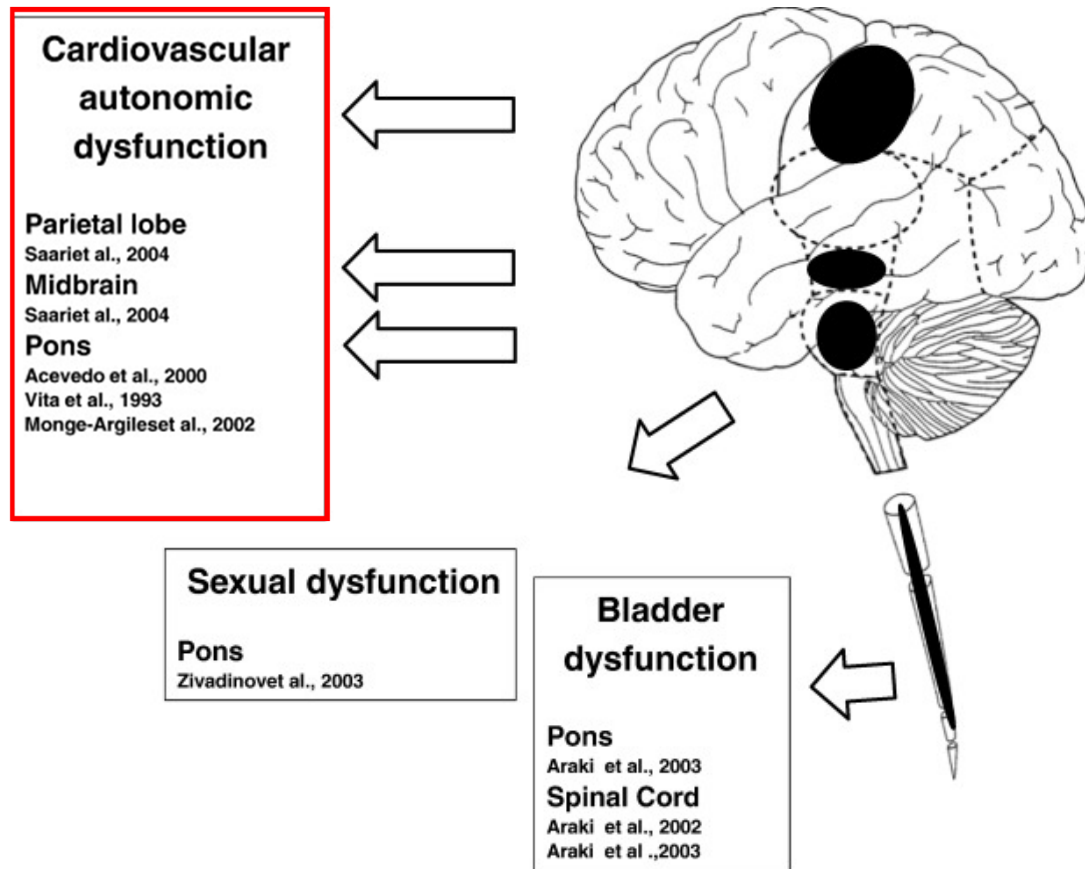
Deficit vit D

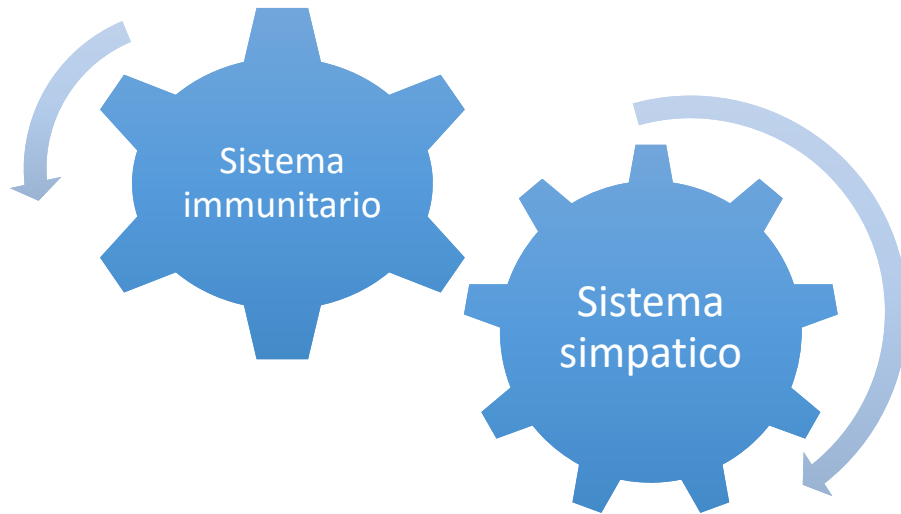
Infezione/riattivazione Epstein–Barr



Demyelination
central autonomic
network







- disregolazione delle vie adrenergiche e dopaminergiche contribuisce alla malattia nelle cellule del sistema immunitario e nelle cellule gliali
- perdita dei recettori β_2 astrocitari, perdita del ruolo protettivo della NA che agisce attraverso l'attivazione di questi recettori

Review > [Amino Acids](#). 2013 Jul;45(1):55-71. doi: 10.1007/s00726-011-1186-6. Epub 2011 Dec 8.

Adrenergic modulation of immune cells: an update

Franca Marino ¹, Marco Cosentino

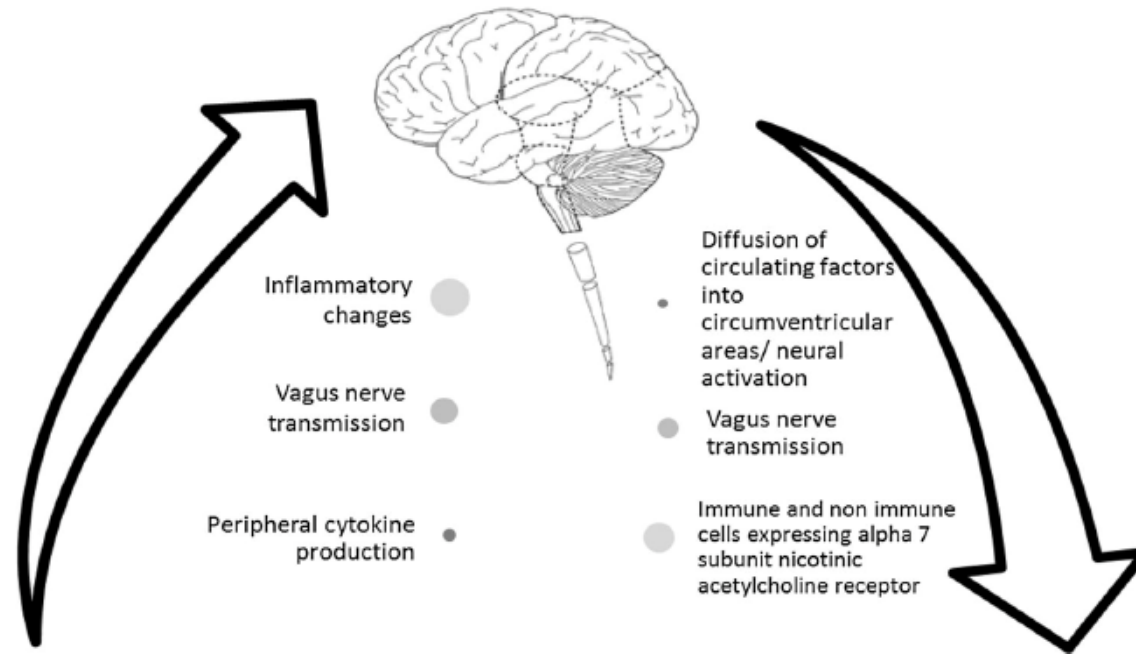
- Effetto proinfiammatorio delle citochine prodotte dai linfociti T helper 1 con attivazione del s. simpatico
- Citochine Th1, IL1, IL2, TNF α , stimolazione recettori β adrenergici nelle cellule linfoide con effetto proinfiammatorio e rilascio di catecolamine
- Aumentata densità dei recettori β adrenergici su cellule mononucleate del sangue periferico si associa ad aumento dei recettori per IL2

Review > [J Neuroimmune Pharmacol](#). 2013 Mar;8(1):163-79. doi: 10.1007/s11481-012-9410-z. Epub 2012 Oct 17.

Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks?

Marco Cosentino ¹, Franca Marino

Ruolo anti infiammatorio del s. parasimpatico – Alterazione via anti infiammatoria colinergica

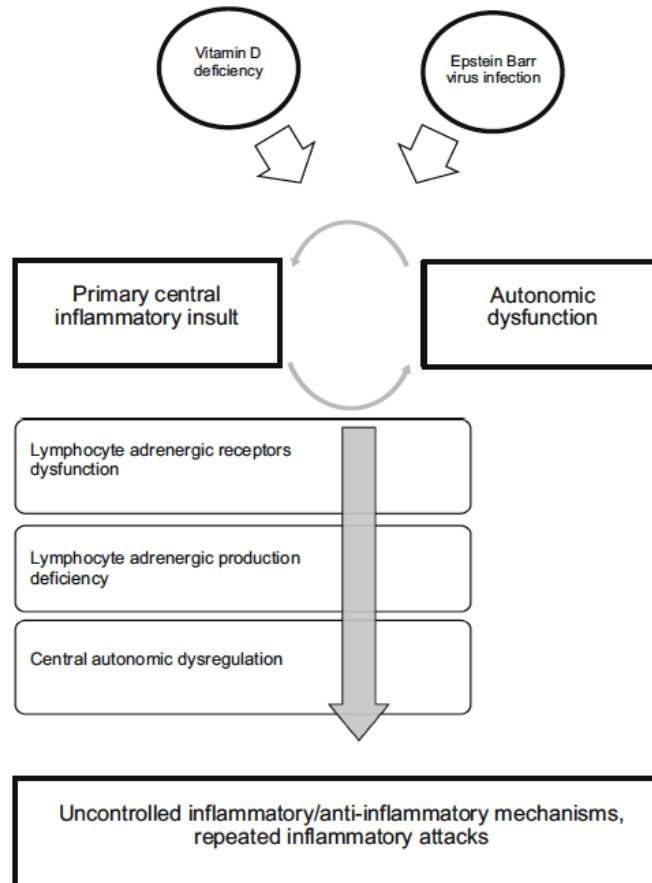


Ruolo antinfiammatorio del s parasimpatico tramite nervo vago: -> **"via colinergica antinfiammatoria"** - > attivazione della subunità alfa-7 sui recettori nicotinici dell'acetilcolina espressi nelle cellule immunitarie e non immunitarie

- Entrambe le componenti parasimpatica e simpatica sono compromesse selettivamente in diversi stadi nella SM e lo squilibrio simpatico-vagale può essere implicato nelle disfunzioni vegetative cardiovascolari della SM.

Alterata espressione dei recettori β drenergici sui linfociti nella SM

Deficit vit D Riduzione della vit D
correlato ad alterazione tono
simpatico-parasimapatico al cuore
(Ascherio, 2013, Mann. 2014)



Elevati titoli Ag-Anti **Epstein–Barr virus** Riduzione dell'espressione dei recettori β sui linfociti (Ebstei et al, 1985)

Test dei riflessi cardiovascolari

**Test della funzione adrenergica
cardiovascolare**

Risposte PA al **Tilt Test**

Risposte PA alla **manovra di Valsalva**

Risposte PA **all'esercizio isometrico (handgrip)**

Risposte PA al **cold face test**

**Test della funzione parasimpatica
cardiovagale**

Risposte FC alla **manovra di Valsalva (Valsalva ratio)**

Variabilità della FC al **respiro profondo**

Rispsote della FC al **cold face test**

Cheshire WP (2021) Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system:

A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. Clinical Neurophysiology

Confidential

REVIEW

Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: A meta-analysis

Juan Manuel Racosta^a, Luciano A. Sposato^a, Sarah A. Morrow^a, Lauren Cipriano^b, Kurt Kimpiski^a, Marcelo Kremenutzky^{a,*}

Table 2 Description of studies included in the meta-analysis.

Study and year	PrAD 1 Test n (%)	PrAD 2 tests n (%)	Sample size	Control sample	R-R at rest	DM	VM	TT (HR)	TT (BP)	HT	RRMS (%)	EDSS mean ± SD	DD mean ± SD
Pentland-Ewing 1987	37 (74%)		50			•	•	•	•	•		NA	NA
Anema 1991	16 (53%)		30	•		•		•	•			3.8 ± 2.1	5.4 ± 5.1
Vita 1993	26 (65%)	4 (10%)	40		•	•	•	•	•	•		3.3 ± 1.3	4.3 ± 6.2
Ferini-Strambi 1994	2 (8%)	0 (0%)	25	•		•	•	•	•			3.8 ± NA	9.6 ± NA
Frontoni 1996	4 (25%)	1 (6%)	16	•	•	•	•	•	•			2.1 ± 1.4	7.4 ± 0.2
Nasseri 1998	9 (20%)		46			•	•	•	•	43		3.4 ± 1.6	10.0 ± 7.0
Flachenecker 1999	16 (40%)	3 (8%)	40	•		•	•	•	•	68		3.2 ± 1.4	NA
Acevedo 2000	24 (60%)	17 (43%)	40	•		•	•	•	•	75		3.6 ± 2.1	NA
Flachenecker 2001	11 (42%)		26	•		•	•	•	•	74		2.5 ± 0.9	6.5 ± 4.9
Merkelbach 2001	64 (76%)	23 (27%)	84			•	•	•	•	64		3.4 ± 1.6	8.9 ± 6.1
Gunat 2002	10 (45%)	3 (14%)	22	•		•	•	•	•	100		1.8 ± 1.1	8.0 ± 6.0
McDougall 2003	18 (29%)	11 (18%)	62		•	•	•	•	•	63		4.1 ± 2.0	15.2 ± 11.5
Labuz-Roszak 2007	7 (29%)	5 (21%)	24			•	•	•	•	46		4.0 ± 2.0	6.1 ± 5.5
Lorberboym 2008	5 (50%)	4 (40%)	10	•	•	•	•			70		4.0 ± 1.8	9.6 ± 4.8
Hale 2009	5 (16%)	4 (13%)	31	•		•	•	•	•	71		3.0 ± 1.3	9.4 ± 8.6
Amarengo 2013		25 (38%)	65			•	•	•	•			5.1 ± NA	NA

DD: duration of the disease. DM: deep breathing maneuver. EDSS: expanded disability status scale. HT: handgrip test. MS: multiple sclerosis. PrAD 1 Test: proportion with autonomic dysfunction defined as only one abnormal test. PrAD 2 Tests: proportion with autonomic dysfunction defined as at least two abnormal tests. NA: data not available. RRMS (%): proportion with relapsing-remitting multiple sclerosis. TT (BP): tilt test (blood pressure). TT (HR): Tilt test (heart rate). VM: Valsalva maneuver. • means that the variable indicated in the heading of the column is present for a given study.

Definizione e prevalenza della disfunzione vegetativa cardiovascolare

3125 articoli

16 studi , 611 pazienti, valutazione dei test cardiovascolari

Endpoint primario: proporzione di pazienti con SM con disfunzione vegetativa cardiovascolare (almeno uno vs. due test anormali)

16 studi un test anormale

12 studi 2 test anormali

percentuale di pazienti con disfunzione vegetativa cardiovascolare due volte superiore ($p=0,006$) quando si utilizzava la definizione di un solo test anormale (42,1%) vs almeno due test anormali (18,8%).

Necessità di un consenso per definire la disfunzione vegetativa cardiovascolare

Modelli distinti di disfunzione vegetativa nelle diverse fasi di malattia

Eur Neurol 2017;77:253–257
DOI: 10.1159/000469707

Postural Orthostatic Tachycardia Predicts Early Conversion to Multiple Sclerosis after Clinically Isolated Syndrome

Mario Habek^{a,b} Magdalena Krbot Skorić^b Luka Crnošija^a Tereza Gabelić^b
Barbara Barun^b Ivan Adamec^b

Obiettivo: valutare la disfunzione vegetativa cardiovascolare, in particolare la sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS), come possibile predittore di conversione alla SM in pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS)
84 pazienti

Follow-up 6 (ricadute e/o aumento di lesioni alla RM)

Analizzati come predittori:

Expanded Disability Status Scale

lesioni mesencefaliche, pontine e bulbari all RM

POTS al tilt test

Pots in 8 (9,5%) pazienti. Di 84 pazienti, 62(73,8%) hanno completato il follow-up a 6 mesi e 28 (45,2%) si sono convertiti in SM.

- La diagnosi di POTS predittore significativo di conversione da sindrome clinica isolata (CIS) a SM definitiva

Modelli distinti di disfunzione vegetativa nelle diverse fasi di malattia

Clinical Neurophysiology

Volume 127, Issue 1, January 2016, Pages 864-869

Autonomic dysfunction in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis

Luka Crnošija ^a, Ivan Adamec ^b, Mila Lovrić ^c, Anamari Junaković ^b, Magdalena Krbot Skorić ^b, Ivo Lušić ^d, Mario Habek ^{a, b, *}

Mult Scler. 2001 Oct;7(5):327-34.

Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability.

Flachenecker P¹, Reiners K, Krauser M, Wolf A, Toyka KV.

Progressive multiple sclerosis patients have a higher burden of autonomic dysfunction compared to relapsing remitting phenotype

Ivan Adamec ^a, Luka Crnošija ^a, Anamari Junaković ^a, Magdalena Krbot Skorić ^a, Mario Habek ^{a, b, *}

Clinical Neurophysiology 129 (2018) 1588–1594



24 pz con Clinical Isolated Syndrome (CIS) e 17 ctr
CASS, Test cardiovascolari, funzione sudomotoria,
dosaggio Catecolamine

[Disfunzione simpatica](#)

26 pz RRMS in fase attiva, 16 pz in fase stabile
Test cardiovascolari

[Aumento della disfunzione simpatica in fase di esacerbazione clinica](#)

40 pz PMS, 30 pz RRMS
HRV, CASS, funzione sudomotoria

[Aumento della disfunzione parasimpatica con la durata di malattia ed è significativamente correlata con l'aumento della disabilità](#)

Pattern distinti di disfunzione vegetativa nelle diverse fasi di malattia



Original Research Paper

Heart rate variability is differentially altered in multiple sclerosis: implications for acute, worsening and progressive disability

Valeria Studer, Camilla Rocchi, Caterina Motta, Benedetta Lauretti, Jacopo Perugini, Laura Brambilla, Lorena Pareja-Gutierrez, Giorgia Camera, Francesca Romana Barbieri, Girolama A Marfia, Diego Centonze and Silvia Rossi

120 pz, 84 RRMS, 36 PMS, 60 ctr studio HRV
Studio HRV basale e in Tilt

Results: Sympathetic dysfunction was closely related to the progression of disability in multiple sclerosis: progressive patients showed altered heart rate variability with respect to healthy controls and relapsing–remitting patients, with higher rest low frequency power and lacking the expected low frequency power increase during the head-up tilt test. In relapsing–remitting patients, disease activity, even subclinical, was associated with lower rest low frequency power, whereas stable relapsing–remitting patients did not differ from healthy controls. Less sympathetic reactivity and higher low frequency power at rest were associated with incomplete recovery from relapse.

Conclusions: Autonomic balance appears to be intimately linked with both the inflammatory activity of multiple sclerosis, which is featured by an overall hypoactivity of the sympathetic nervous system, and its compensatory plastic processes, which appear inefficient in case of worsening and progressive multiple sclerosis.

Minore reattività simpatica associata con remissione incompleta delle recidive nelle forme remittenti-recidivanti

A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis

Multiple Sclerosis Journal

2015, Vol. 21(3) 318–331

Ruth Ann Marrie, Nadia Reider, Jeffrey Cohen, Olaf Stuve, Maria Trojano, Gary Cutter, Stephen Reingold and Per Soelberg Sorensen

- ✓ Ipertensione arteriosa
- ✓ Cardiopatia ischemica
- ✓ Insufficienza cardiaca

Results: The prevalence of hypertension and hyperlipidemia exceeded 10% in the MS population and increased with age. While the prevalence of ischemic heart disease, congestive heart failure, and stroke were less than 5% overall, the prevalence of these conditions exceeded expectations when compared to the general population. Cardiac valvular disease, however, affected the MS population less often than expected. Problems with study quality were common.

Conclusion: Despite the relatively high prevalence of some vascular comorbidities in the MS population, important gaps exist in our understanding of their epidemiology. Most of our knowledge is based on studies conducted in a small number of regions.

Eventi cardio-polmonari acuti nella SM

Topical Review

Multiple Sclerosis Journal

2019, Vol. 25(6) 758–765

The spectrum of acute cardiopulmonary events associated with multiple sclerosis exacerbations

Cristina Valencia-Sanchez, Brent P Goodman, Jonathan L Carter and Dean M Wingerchuk

- **Edema polmonare neurogenico**, edema polmonare acuto in assenza di patologia cardiopolmonare, secondario a patologie acute SNC (emoragie, traumi cranici, tumori, epilessia, chirurgia, SM)
- **Miocardio stordito Neurogenico (stunned myocardium)**, anomalie della contrattilità, aumento di troponina, disfunzione ventricolare sn, ipocinesia globale modifiche ECG
- **Sindrome di Takotsubo** transitoria disfunzione sistolica e diastolica ventricolare apicale sn (apical ballooning), anomalie regionali del movimento della parete, secondaria a eventi neurologici acuti, malattie psichiatriche

Condizioni catecolamino - mediate

The spectrum of acute cardiopulmonary events associated with multiple sclerosis exacerbations

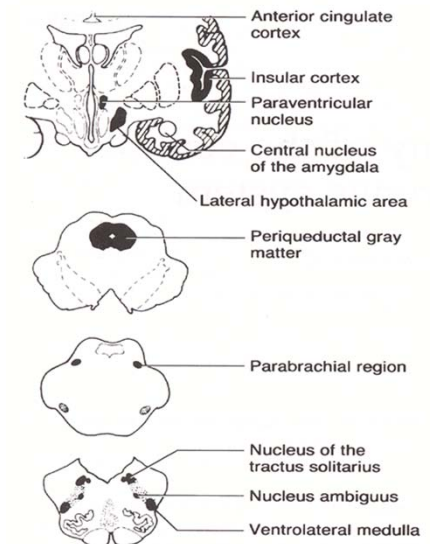
Cristina Valencia-Sanchez, Brent P Goodman, Jonathan L Carter and Dean M Wingerchuk

22 articoli e 10 case report, eventi acuti cardiopolmonari durante le ricadute cliniche nella RRMS

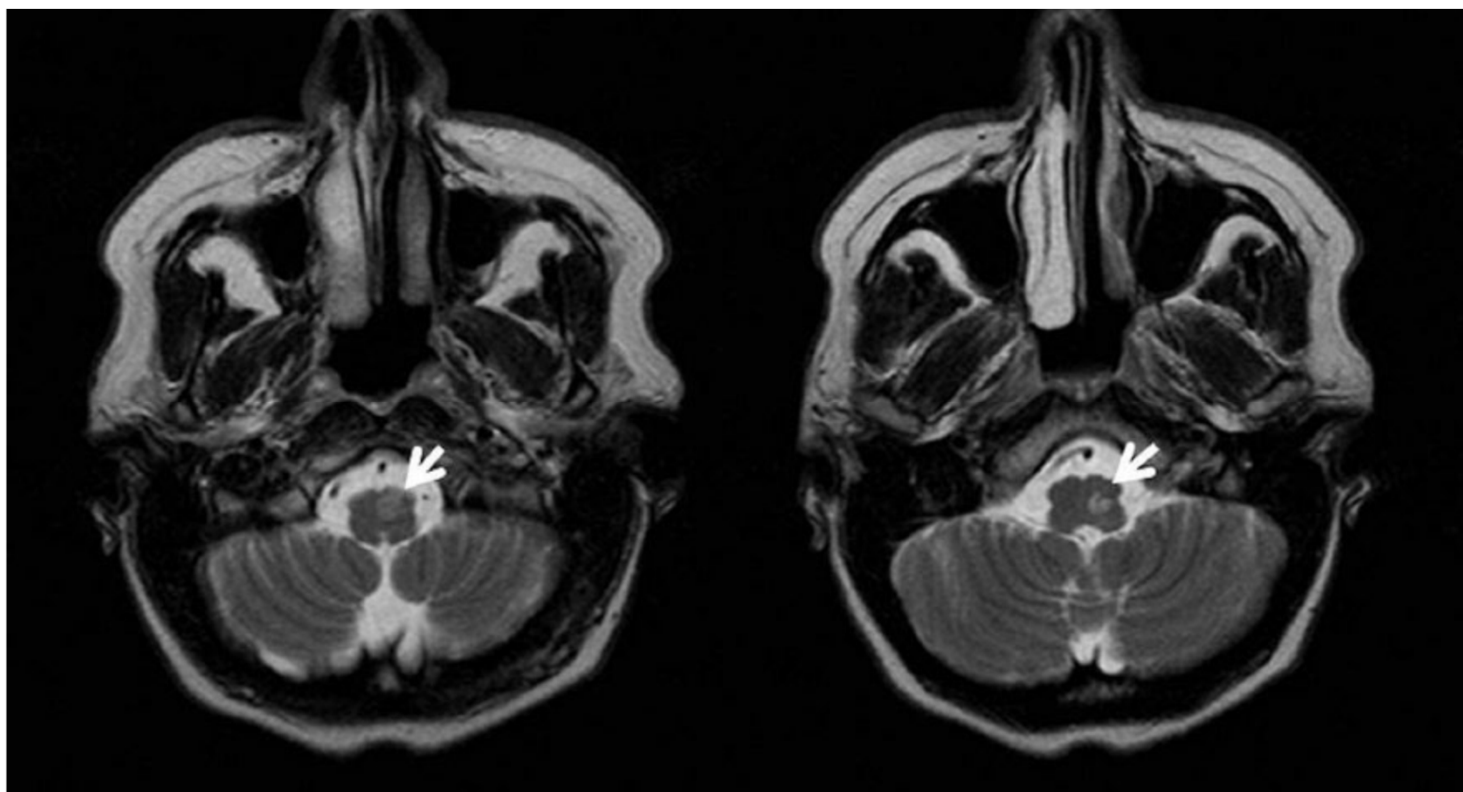
Risultati

31 casi di eventi cardiopolmonari acuti in fase attiva di RRMS

- ✓ 8 Edema polmonare Neurogenico
- ✓ 13 Miocardio stordito neurogenico e Sindrome di Takotsubo
- ✓ 10 coesistenza di disfunzione miocardica ed edema polmonare
- ✓ 1 caso di Edema polmonare neurogenico fatale in PSM
- ✓ 6 casi di altri eventi acuti cardiaci associati ad esacerbazione di malattia non inquadrabili nelle prime tre categorie



- Iperattività simpatica nella SM, secondaria a lesioni focali acute nuclei diencefalici, troncoencefalici, corteccia dell'insula modulazione funzione cardiaca, PA e Pressione idrostatica polmonare
- Edema polmonare neurogenico e Miocardio stordito neurogenico lesioni demielinizzanti acute del tronco-encefalo



Donna 32 aa, 3 anni di RRMS , dolore al petto 3 settimane dopo ripresa di malattia a livello troncoencefalico. Ecocardiogramma mostrante sindrome di Takotsubo. Sequenza RM in T2 mostrante nuova area di demielinizzazione a livello bulbare sn. Dopo 3 gg di terapia con metilprednisolone risoluzione dei sintomi e della disfunzione ventricolare.

Reuss C.S et al, 2007

The brain-heart connection: a multiple sclerosis relapse presenting as Takotsubo Syndrome. A case report and literature review

Andrea Dell'Aquila, Edoardo Sciatti, Enrico Vizzardi, Marco Metra

Cardiology Unit, University of Brescia and ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

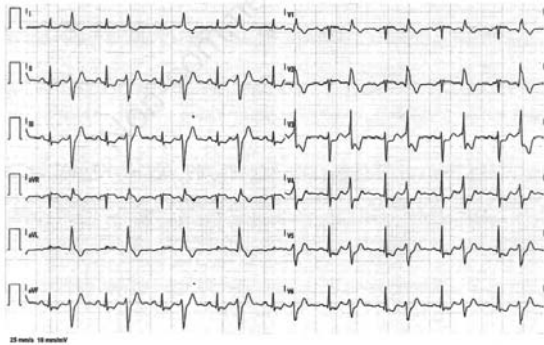


Figure 1. Case report patient 12-lead electrocardiogram. Sinus rhythm with ventricular bigeminy and infero-lateral (DII, DIII, aVF, aVL, V3-V6) ST segment depression of 0.3-0.5 mV.



Figure 2. Case report patient coronary angiogram, selective cannulation of the left coronary artery. No signs of coronary artery atherosclerosis.

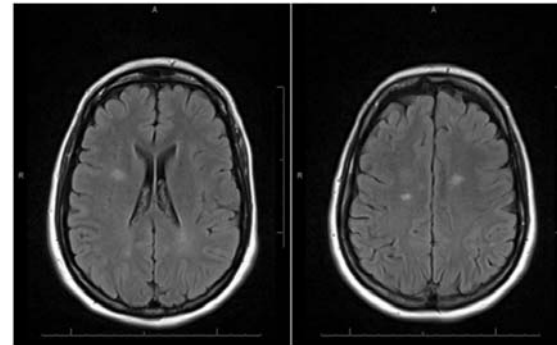


Figure 3. Case report patient brain magnetic resonance imaging (FLAIR sequences). Multiple hyperintense FLAIR lesions localized radially in the white matter adjacent to the lateral ventricles, in the right semi-oval centre and in the left juxtacortical frontal area.

+ Lesioni midollari C3-C4-C5

Donna 42 anni, fumatrice. Cefalea e sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST, TnI=2,42 mcg/L, CK-MB=16mcg/L, fino a TnI=7.39 mcg/L e CK-MB= 21 mcg/L
Due mesi prima episodio di ipoestesia arto superiore sn durato un mese
Due anni prima episodio di diplopia della durata di 2 giorni

Complicanze cardiovascolari iatrogene nella SM

E. Kingwell, PhD
M. Koch, MD, PhD
B. Leung, BSc
S. Isserow, MD
J. Geddes, RN, BSc
P. Rieckmann, MD
H. Tremlett, PhD

Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS



Neurology® 2010;74:1822-1826

MITOXANTRONE *Inibitore RNA sintetasi*

163 pz dal 1999-2007,
scompenso cardiaco, aritmie, cardiomiopatie, riduzione
eiezione ventricolare, non dosaggio dipendente

riduzioni asintomatiche e prolungate della funzione ventricolare sinistra dose-dipendenti (fino a <50%) in 39 su 802
pazient, trattati con mitoxantrone, nel corso di un periodo di follow-up di un anno

Teriflunomide, inibitore sintesi pirimidine nei linfociti B e T attivati tramite blocco dell'enzima mitocondriale
diidroorotato deidrogenasi
Ipertensione 4,5%- 9,2% , dose dipendente e peggioramenti ipertensione in pz già ipertesi, meccanismo
sconosciuto (Comi G. et al, 2016)

Complicanze cardiovascolari della terapia della SM

S1P receptor modulators (fingolimod, siponimod, and ozanimod, ponesimod)

FINGOLIMOD *Antagonista recettore 1 della sfingosina (S1PR1, S1PR3-S1PR5)*

effetto cronotropo negativo sul nodo SA, sulle fibre superiori del nodo AV. Bradicardia transitoria o blocco atrioventricolare dopo la prima dose. Riduzione media 8.1 bpm, Insorgenza a 1-2 h, picco dopo 4–5 h. Blocco AV I grado 4.7% dei casi (Mobitz Tipo I 0.2%) durante la prima dose di terapia (Kaplan TB et al 2015)

Multiple Sclerosis and Related Disorders 19 (2018) 44–49

Acute and long-term effects of fingolimod on heart rhythm and heart rate variability in patients with multiple sclerosis

Ruken Özge Akbulak^{a,*}, Sina C. Rosenkranz^{b,1}, Benjamin N. Schaeffer^a, Hans O. Pinnschmidt^c, Stephan Willems^a, Christoph Heesen^b, Boris A. Hoffmann^a



64 pz, ECG holter, analisi HRV
Decremento FC $p < 0.001$ nadir a 5 h
Incremento attivazione vagale dopo 14 mesi di terapia
FC 85.0 ± 9.8 bpm vs. 75.3 ± 16.2 bpm; $p = 0.002$

(E. Le Page, et al. 2011)

Complicanze cardiovascolari della terapia della SM

Mult Scler. 2015 Feb;21(2):206-16. doi: 10.1177/1352458514538885. Epub 2014 Jun 23.

The autonomic balance predicts cardiac responses after the first dose of fingolimod.

Rossi S¹, Rocchi C², Studer V¹, Motta C¹, Lauretti B², Germani G¹, Macchiarulo G¹, Marfia GA², Centonze D³.

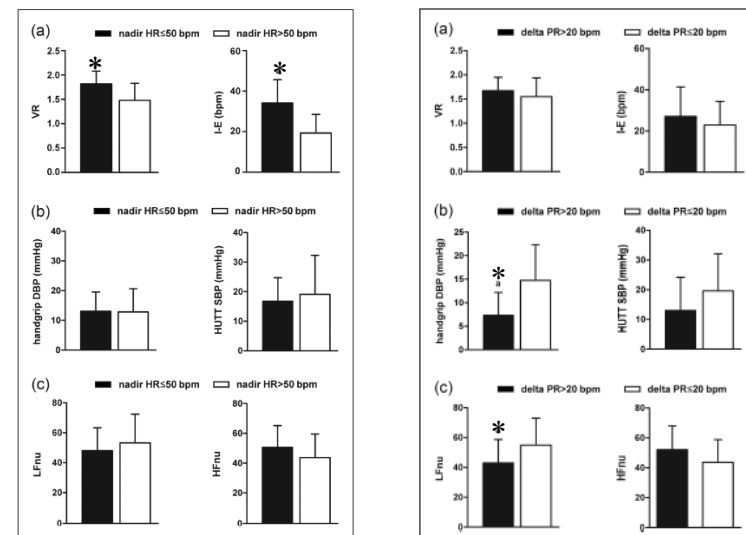
Objective: To test whether the autonomic balance predicts a cardiac response after the first dose of fingolimod.

55 pz con RRMS

- Head tilt test
- Manovra di Valsalva
- Respiro profondo
- Hand grip
- Cold face test

Correlazione significativa tra test di funzionalità parasimpatica e bradicardia indotta dal fingolimod FC<50 bpm

Correlazione negativa tra misure di funzionalità simpatica e aumento del PR> 20 ms indotto da fingolimod



RESULTS: We found significant correlations between measures of parasympathetic function and fingolimod-induced bradycardia. Subjects with higher Valsalva ratio and HR variation during deep breathing had, in fact, nadir HR ≤ 50 beats/minute (bpm) after the first fingolimod dose. Conversely, significant negative correlations were found between measures of sympathetic function and fingolimod-induced PR interval increase. Subjects with lower LFnu at rest and less increase of blood pressure on the handgrip test showed a PR interval increase > 20 ms after fingolimod.

CONCLUSIONS: Assessing autonomic control of cardiovascular functions can be useful to predict cardiac effects after the first fingolimod dose.

Complicanze cardiovascolari della terapia della SM

S1P receptor modulators (fingolimod, siponimod, and ozanimod)

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0132139 July 6, 2015

RESEARCH ARTICLE

Central Autonomic Dysfunction Delays Recovery of Fingolimod Induced Heart Rate Slowing

Max J. Hilz*, Tassanai Intravooth, Sebastian Moeller, Ruihao Wang, De-Hyung Lee, Julia Koehn, Ralf A. Linker

Objectives

To evaluate whether MS-patients with prolonged heart-rate slowing (> six hours) upon Fingolimod show cardiovascular-autonomic dysfunction before Fingolimod-initiation.

Results

Upon Fingolimod-initiation, 7/21 patients had prolonged HR-slowness. Before Fingolimod, these patients had higher resting BP and higher BP increase during handgrip-exercise than had the other participants ($p < 0.05$). They did not reduce parasympathetic HR-parameters upon standing-up. After Valsalva-strain-release, their parasympathetic HR-slowness in response to BP-overshoot was four times higher than in the other participants ($p < 0.05$).

Conclusions

The autonomic cardiovascular dysfunction in MS-patients with delayed HR-re-acceleration upon Fingolimod-initiation suggests that MS-related central autonomic lesions compromise HR-re-acceleration upon Fingolimod.

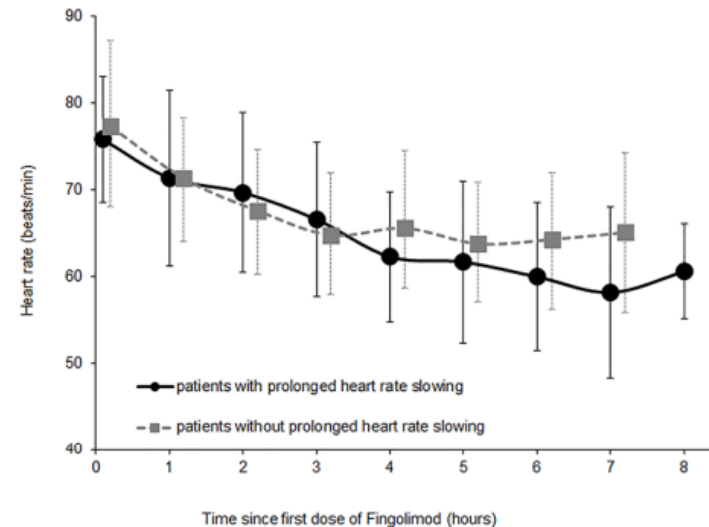


Fig 2. Mean heart rate immediately before Fingolimod-initiation and during 8 hours of monitoring after Fingolimod-initiation in MS patients with ($n = 7$) and without ($n = 14$) prolonged HR slowing.

Risposta parasimpatica significativamente aumentata alla Manovra di Valsalva

Case report

Delayed high-grade atrioventricular block requiring pacemaker implantation in a multiple sclerosis patient treated with fingolimod

Julia Feige^a, Christiana Schernthaner^b, Peter Wipfler^a, Johann Sellner^{a,c,d,*}

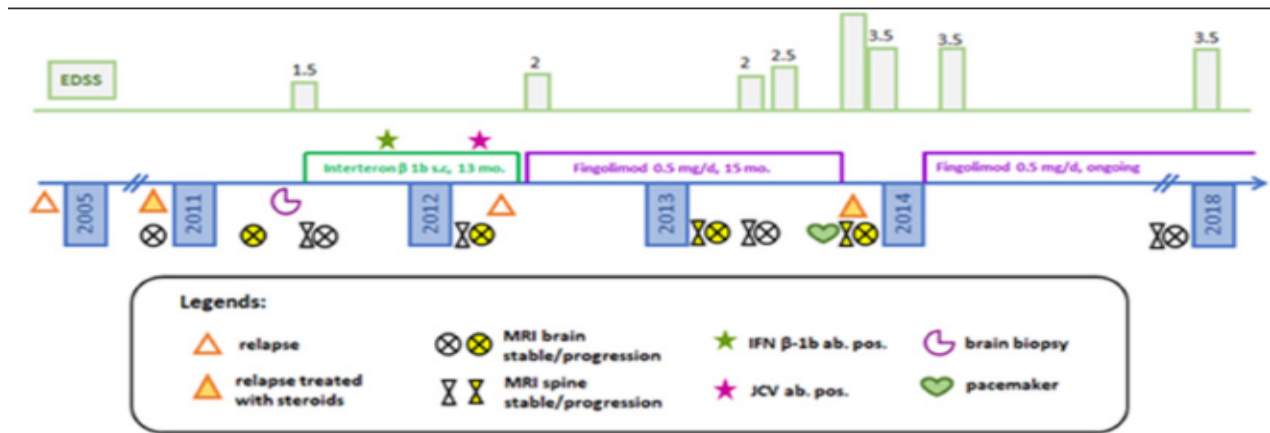
Paziente di 63 aa con RRMS

- anamnesi e valutazione cardiologica negativa per patologia cardiovascolare.
- **maggio 2012 inizia terapia con fingolimod 0,5 mg**
- ECG basale e monitoraggio ECG di 6 ore dopo la prima assunzione di Fingolimod, nella norma
- **Settembre 2013** (450 gg di terapia) , dispnea, debolezza,
- **ECG blocco atrio-ventricolare di 2° e nel controllo successivo di 3° grado (35 bpm)**
- Impianto di pace – maker

Sospensione del fingolimod per tre mesi, all'ECG persistenza del blocco atrio-ventricolare

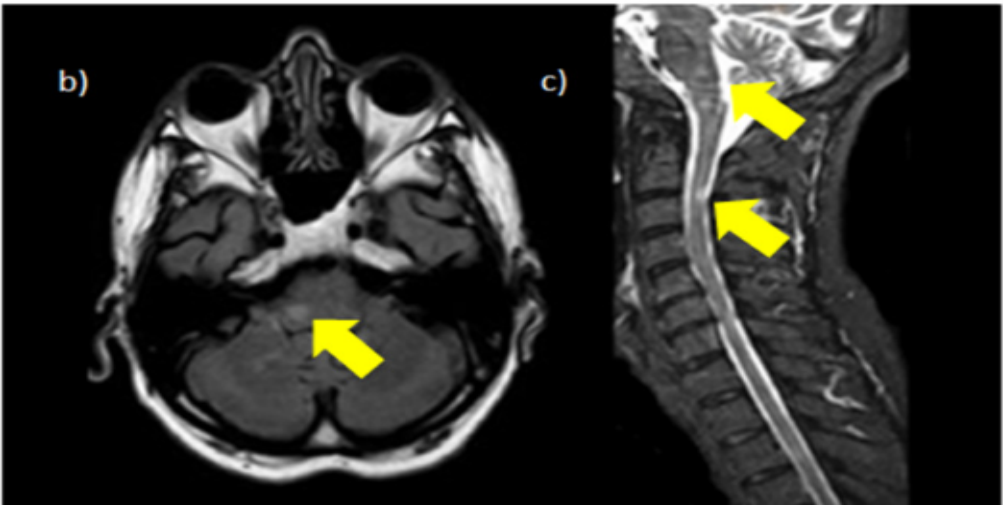
Blocco atrio-ventricolare secondo grado mai segnalato negli studi di fase 3 o negli studi post-marketing

pazienti a rischio



Aprile 2013 incremento del carico lesionale sopra e ottotentoriale.
Nuove lesioni a livello del tronco-encefalo e del midollo cervicale

Effetto farmacologico in combinazione con lesione nel Central Autonomic Network



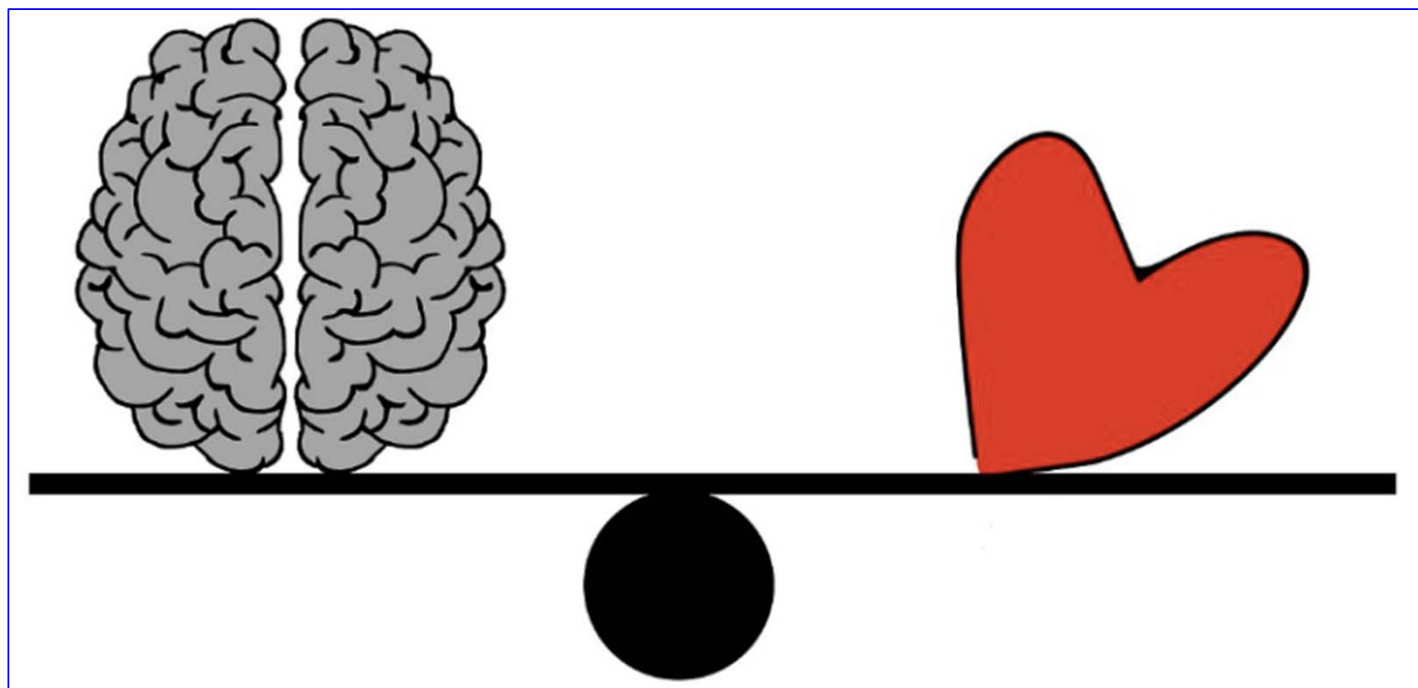
“It is therefore conceivable that drug-related effects in combination with lesions in strategic brain regions, may have contributed to the development of high-grade AV block in our patient. Thus, a battery of autonomic challenge maneuvers to identify patients at risk for cardiac side-effects may be meaningful”

Conclusioni

La disfunzione vegetativa nella sclerosi multipla

- Interruzione del Central Autonomic Network secondaria alla distribuzione delle lesioni demielinizzanti
- Attivazione simpatica e conseguente rilascio di catecolamine indotta dalla neuroinfiammazione
- Diversi studi, utilizzando i test di funzionalità autonoma cardiovascolare hanno suggerito un modello distinto di disfunzione nelle diverse fasi della malattia
- La disregolazione vegetativa cardiovascolare può essere associata a sindromi cliniche acute (miocardio stordito, sindrome di Takotsubo, edema polmonare neurogenico)
- La disregolazione vegetativa cardiovascolare ha un valore prognostico importante ma non riconosciuto sia per quanto riguarda la disabilità a lungo termine che per gli effetti collaterali delle terapie farmacologiche

Grazie per l'attenzione





Cuore e Sclerosi multipla

Camilla Rocchi

UOC Neurologia - Policlinico Tor Vergata - Roma



Autonomic dysfunction, immune regulation, and multiple sclerosis

Juan Manuel Racosta¹ • Kurt Kimpinski¹

Attivazione dei linfociti T helper 1 nel sangue periferico



passaggio della barriera ematoencefalica



secrezione citochine pro-infiammatorie, attivazione microglia, macrofagi, astrociti e reclutamento linfociti B



attivazione del s. simpatico

Review > [Amino Acids](#). 2013 Jul;45(1):55-71. doi: 10.1007/s00726-011-1186-6. Epub 2011 Dec 8.

Adrenergic modulation of immune cells: an update

Franca Marino ¹, Marco Cosentino

Interazioni periferiche tra sistema immunitario iperattivato e recettori β adrenergici

rilevanza dei meccanismi simpato-adrenergici e dopaminergici. Noradrenalina, adrenalina e dopamina Nei pazienti con SM, la disregolazione delle vie adrenergiche e dopaminergiche contribuisce alla malattia nelle cellule del sistema immunitario e nelle cellule gliali

Gli esperimenti di immunoistochimica hanno dimostrato che i recettori beta(2)-adrenergici astrocitari sono persi nella SM. Poiché la noradrenalina media importanti azioni di sostegno e protezione degli astrociti attraverso l'attivazione di questi recettori beta(2)-adrenergici, ipotizziamo che questa anomalia possa avere un ruolo importante nella patogenesi della SM.

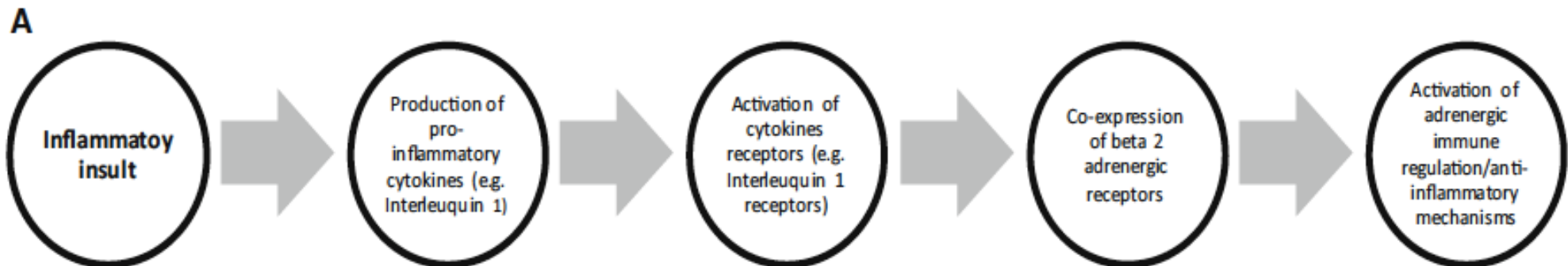
Review > [J Neuroimmune Pharmacol](#). 2013 Mar;8(1):163-71.

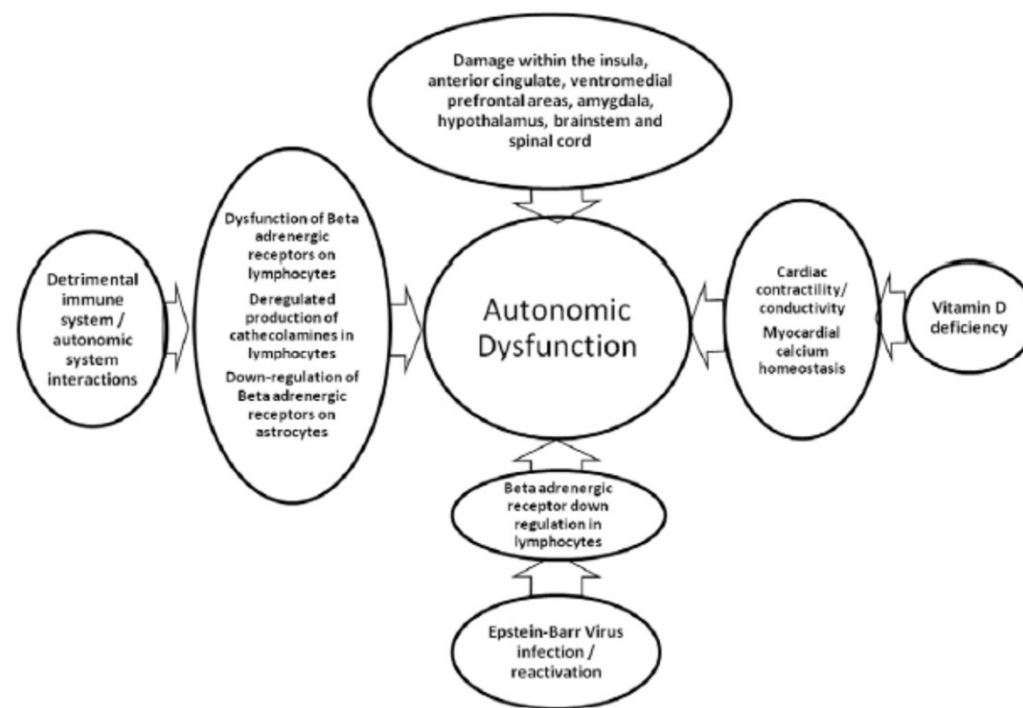
Epub 2012 Oct 17.

Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: time for new tricks?

Marco Cosentino ¹, Franca Marino

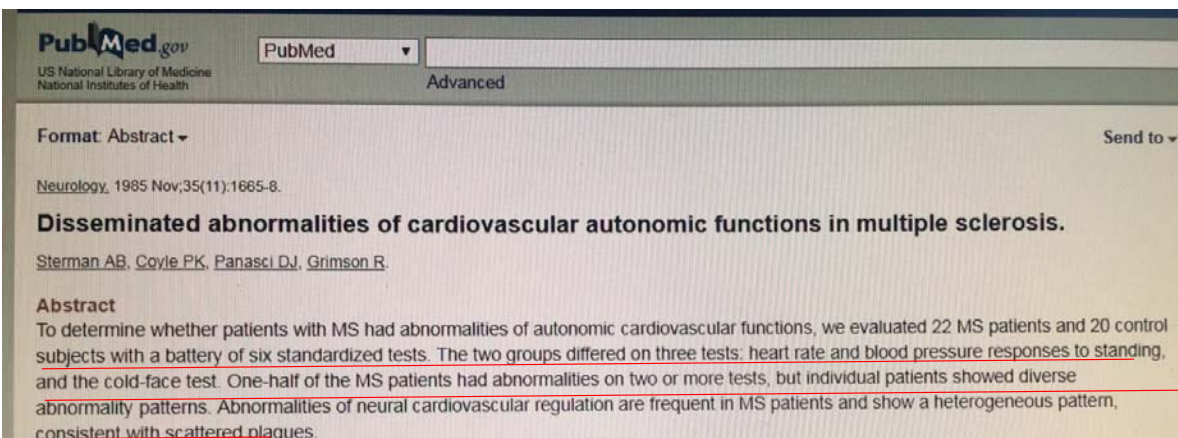
La disfunzione vegetativa del s. simpatico può accrescere il fenomeno infiammatorio e neurodegenerativo nella SM e viceversa





Deficit vit D

Infezione/riattivazione Epstein–Barr



22 pz e 20 ctr Test cardiovascolari
2 o più test alterati in metà dei pz
Eterogenicità delle disfunzioni cardiovascolari
motivata dalla diversa disseminazione delle placche

JNS 04140

Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions

Giuseppe Vita ^{a,*}, M. Carolina Fazio ^a, Sonia Milone ^a, Alfredo Blandino ^b, Laura Salvi ^b
and Corrado Messina ^a

Correlazione della disfunzione cardiovascolare
con le lesioni demielinizzanti del tronco encefalo
40 pz, Test cardiovascolari, RM encefalo

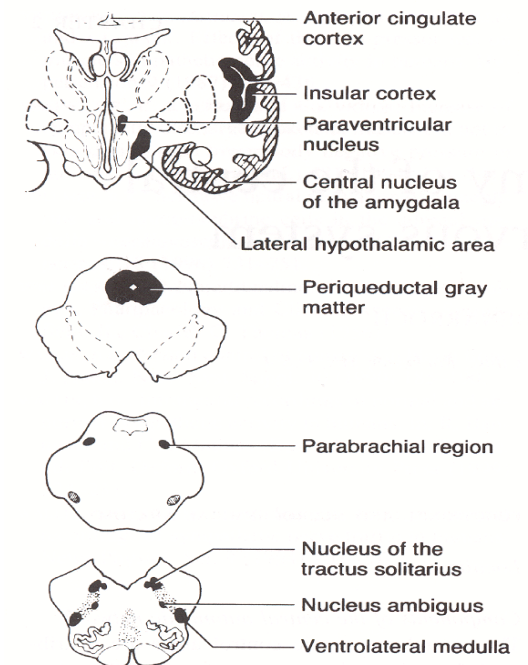
Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS

A. Saari^{a,*}, U. Tolonen^b, E. Pääkkö^c, K. Suominen^b, J. Pyhtinen^c, K. Sotaniemi^a, V. Myllylä^a

Clinical Neurophysiology 115 (2004) 1473–1478

Alterazione dei riflessi cardiovascolari, riduzione delle risposte pressorie e della FC al Tilt test e al deep breathing correlate al carico lesionale del tronco encefalo e a lesioni emisferiche

In conclusion MS results in both reduced HR variation and decreased BP reactions indicating disturbed cardiovascular regulation. In particular, the midbrain lesions found in MS, but also the hemispherical lesions to a lesser extent are associated with cardiovascular dysfunction.



Cuore e Sclerosi Multipla

- Disfunzione cardiovascolare nella SM meno descritta e meno compresa
- Diversi gradi di gravità delle disfunzioni cardiovascolari (aumento PA, disturbi del ritmo, morte improvvisa)

Complicanze cardiovascolari della terapia della SM

E. Kingwell, PhD
M. Koch, MD, PhD
B. Leung, BSc
S. Isserow, MD
J. Geddes, RN, BSc
P. Rieckmann, MD
H. Tremlett, PhD

Cardiotoxicity and other adverse events
associated with mitoxantrone treatment
for MS



Neurology® 2010;74:1822-1826

MITOXANTRONE *Inibitore RNA sintetasi*

163 pz dal 1999-2007,
scompenso cardiaco, aritmie, cardiomiopatie, riduzione
eiezione ventricolare, non dosaggio dipendente



[European Journal of Clinical Pharmacology](#)
May 2008, Volume 64, [Issue 5](#), pp 457-463 | [Cite as](#)

The effect on heart rate of combining single-dose
fingolimod with steady-state atenolol or diltiazem in
healthy subjects

FINGOLIMOD *Antagonista recettore 1 della sfingosina*

effetto cronotropo negativo sul nodo SA, sulle fibre superiori del
nodo AV. Bradicardia transitoria o blocco atrioventricolare dopo la
prima dose. Riduzione media 8.1 bpm, Insorgenza a 1-2 h, picco
dopo 4-5 h. Blocco AV I grado 4.7% dei casi (Mobitz Tipo I
secondo grado 0.2%) of the study participants during first dose
(Kaplan TB et al 2015)