

Il sistema nervoso autonomo nell'infarto miocardico

Federico Lombardi, Andrea Colombo, Sebastiano Belletti, Diego Tarricone

Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi, Milano

Key words:

Arrhythmic mortality;
Autonomic tone;
Myocardial infarction;
Non-linear dynamics;
Sympathetic activation;
Spectral analysis.

The occurrence of alterations in the autonomic control of cardiovascular function has long been known. Nevertheless, only in the last 15 years with the development and utilization of techniques such as heart rate variability and baroreflex analysis, unforeseeable amounts of information have been collected.

The appraisal of alterations in the autonomic control mechanisms in the acute and post-acute phase of myocardial infarction has not only confirmed the presence of an increased sympathetic and of a reduced vagal modulation in most of post-myocardial infarction patients. It has also allowed the clinically relevant identification of those patients with an increased arrhythmic and total cardiac mortality. Most the high-risk patients are indeed characterized by a marked reduction in heart rate variability that can be detected using different methodologies. For example, with time-domain analysis of heart rate variability, it has been shown that an SDNN < 70 ms identifies patients at risk. By using spectral analysis, it has been possible to realize that the loss or marked attenuation of those rhythmical components that reflect autonomic modulation is also a characteristic of the high-risk patients. A decreased responsiveness of the sinus node to autonomic inputs may also explain the reduction in baroreflex sensitivity that characterizes patients with an increased arrhythmic mortality.

In conclusion, the appraisal in each patient of the extent of the alterations in the autonomic control mechanism is nowadays a critical component of the clinical assessment not only for risk stratification but also in order to guide the prescription of new pharmacological and non-pharmacological therapies.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (8): 865-870)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 21 maggio 2001; accettato l'8 giugno 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Federico Lombardi

Cardiologia
Dipartimento di Medicina,
Chirurgia e Odontoiatria
Università degli Studi
Ospedale San Paolo
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano
E-mail:
Federico.Lombardi@
unimi.it

La presenza di alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo nelle differenti fasi di un infarto del miocardio è indicata da un consistente numero di osservazioni cliniche e sperimentali che hanno utilizzato metodiche come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca o la sensibilità barocettiva^{1,2}.

I risultati ottenuti su un ampio numero di pazienti hanno quindi confermato quanto era stato ipotizzato sia nel laboratorio sperimentale^{3,4} sia in campo clinico⁵ e hanno permesso di descrivere con precisione le alterazioni autonomiche nella fase acuta e postacuta di un infarto miocardico. È stato inoltre possibile individuare il gruppo di pazienti in cui la presenza di un profilo autonomo caratterizzato da segni di iperattività simpatica e di ridotto tono vagale era associato ad un significativo aumento della mortalità cardiaca^{1,6}.

In questo capitolo saranno discussi i principali risultati ottenuti con l'utilizzo di queste metodiche e l'indicazione al loro impiego nella pratica clinica.

Analisi della variabilità della frequenza cardiaca nella fase acuta di un infarto miocardico

La fase acuta dell'infarto miocardico è stata oggetto di numerosi studi che hanno permesso di descrivere con precisione le alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo del nodo del seno nelle prime ore di un infarto del miocardio¹.

I primi lavori⁷⁻⁹ si sono basati su semplici parametri statistici come la deviazione standard degli intervalli RR (SDNN) o la misura dei cicli cardiaci che presentavano una differenza > 50 ms (pNN50) e hanno dimostrato come la fase acuta dell'infarto fosse associata ad una marcata riduzione della variabilità della frequenza cardiaca. Tale alterazione era evidente soprattutto negli infarti con localizzazione anteriore. Una diminuita variabilità RR era considerata un'espressione di un'alterata modulazione autonoma a livello del nodo del seno, caratterizzata da un aumento dell'attività simpatica e da una diminuzione del-

l'attività vagale diretta al cuore. Un'alterazione autonoma in grado di esercitare un'azione negativa sulle proprietà elettriche del miocardio e sulla perfusione del muscolo cardiaco.

In seguito, utilizzando l'analisi spettrale della variabilità RR nel breve periodo è stato possibile definire^{1,10,11} in modo più accurato le alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo nelle prime 24 ore dell'infarto e di mettere in evidenza i fattori responsabili di tali alterazioni.

È stato così possibile osservare che mentre i pazienti con infarto miocardico non complicato presentavano una modesta riduzione della potenza totale ed un profilo spettrale caratterizzato dalla predominanza della componente a bassa frequenza (LF) sulla componente ad alta frequenza (HF), con un rapporto LF/HF > 2, i pazienti con infarto miocardico complicato e segni di ridotta funzione ventricolare sinistra presentavano non soltanto una notevole riduzione della potenza totale, ma anche un profilo spettrale caratterizzato da una notevole predominanza della componente a bassissima frequenza (VLF) ed una ridotta o assente componente LF. Di conseguenza, in questi soggetti il valore del rapporto LF/HF non aumentava affatto ed era significativamente inferiore a quello rilevato nella maggior parte dei pazienti con infarto non complicato o nei soggetti di pari età durante tilt test. La prevalenza della componente VLF, che era responsabile di più del 70% della potenza totale, e la notevole riduzione nella potenza delle componenti oscillatorie correlate con l'innervazione cardiaca, rappresentavano quindi la caratteristica più importante delle alterazioni della variabilità della frequenza cardiaca in questi soggetti ad alto rischio.

Una possibile spiegazione di tali risultati, che non sono unicamente osservabili in pazienti con infarto del miocardio ma anche in alcuni pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, è considerare la riduzione della potenza totale e dell'ampiezza delle due più importanti componenti oscillatorie LF e HF, come un indice indiretto di una diminuita capacità di risposta del nodo del seno alla ritmica modulazione nervosa. Causa di tale fenomeno potrebbe essere sia un effetto di saturazione del processo di trasduzione effetto nervoso-neuromediatore-recettore adrenergico secondario ad una persistente attivazione simpatica, sia una perdita primaria della ritmicità di scarica delle fibre simpatiche dirette al cuore, quale risultato di un'anormale e persistente attivazione delle terminazioni nervose simpatiche e vagali localizzate nell'area ventricolare infartuata¹².

Evidenze sperimentali mostrano infatti che l'ostruzione di un ramo coronarico maggiore è associata all'attivazione di riflessi simpato-simpatici e simpato-vagali cardio-cardiaci⁴. È possibile quindi che un'anomala modalità di stimolazione meccanica o chimica delle terminazioni nervose cardiache, dovuta alla presenza di segmenti della parete ventricolare sinistra sia acinetici sia ipercinetici, possa determinare un'attivazione riflessa delle fibre efferenti simpatiche ed un'attenuazione

delle efferenze vagali dirette al cuore tali da ridurre in maniera rilevante la fisiologica variabilità battito-battito del ciclo cardiaco.

Per quanto riguarda invece l'andamento temporale di tali alterazioni, i risultati ottenuti in pazienti nelle differenti fasi dell'infarto miocardico acuto, suggeriscono che i segni di un alterato equilibrio autonomico sono ben evidenti non soltanto nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi di un infarto, ma anche che possono persistere per settimane dopo l'evento acuto^{1,11,13}. Questa osservazione riveste una notevole importanza clinica, dal momento che fornisce una spiegazione plausibile dei possibili meccanismi attraverso cui l'uso dei betabloccanti possa esercitare un effetto protettivo a lungo termine dopo un infarto miocardico.

A questo riguardo abbiamo recentemente evidenziato che qualora la variabilità della frequenza cardiaca venga analizzata entro 3 ore dall'inizio dei sintomi suggestivi di infarto miocardico, la durata degli intervalli RR e la potenza totale siano inversamente correlati. Tuttavia, il grado di riduzione della variabilità totale non è solamente correlato ad una più rapida frequenza cardiaca, ma anche ad altri fattori come la sede e l'estensione della necrosi, il grado di compromissione della funzione cardiaca e la dilatazione ventricolare sinistra^{1,10-13}.

Il ruolo decisivo dell'attivazione delle terminazioni nervose cardiache nel determinare la tipologia della variabilità della frequenza cardiaca è confermato dai risultati di uno studio¹⁴ attualmente in fase di completamento, in cui abbiamo valutato gli effetti di una riperfusione farmacologica sugli indici spettrali di modulazione autonoma a livello del nodo del seno. Criteri di avvenuta riperfusione erano la regressione del sopraslivellamento del tratto ST, il picco precoce di creatinfosfochinasi, la presenza di ritmo idioventricolare accelerato. Nei pazienti in cui la terapia trombolitica risultava efficace, abbiamo notato, rispetto ai pazienti in cui la stessa terapia si dimostrava inefficace, un aumento di durata dell'intervallo RR, della potenza totale ed in particolare della componente VLF. In questi pazienti, inoltre, si osservava una significativa diminuzione del rapporto LF/HF che passava da 8.1 ± 1.1 all'ingresso in Unità di Terapia Intensiva Coronarica prima della trombolisi a 4 ± 0.6 dopo trombolisi nei pazienti in cui questa terapia si dimostrava efficace. Le modificazioni dei parametri di variabilità erano ben correlate con una marcata attenuazione dei segni clinici di attivazione simpatica e di ridotta modulazione vagale che erano presenti in tutti i pazienti prima della trombolisi e che rimanevano sostanzialmente invariati in quei soggetti nei quali il trattamento trombolitico risultava inefficace.

Per quanto riguarda invece la possibilità di utilizzare l'analisi spettrale delle registrazioni nel breve periodo per identificare i pazienti a rischio dopo infarto miocardico acuto, la maggior parte dei dati disponibili sembra offrire una risposta positiva. Infatti, Bigger et al.^{1,15} hanno riportato che la potenza delle componenti spet-

trali VLF, LF e HF erano degli eccellenti indicatori di prognosi: i pazienti con valori bassi avevano un rischio di mortalità da 2 a 4 volte aumentata in un follow-up medio di 31 mesi.

Anche nella nostra casistica una riduzione nella potenza totale così come un rapporto LF/HF < 2 era associato ad un aumento di mortalità dopo infarto miocardico^{10,11}.

Analisi della variabilità della frequenza cardiaca nella fase postacuta dell'infarto del miocardio

L'analisi nel dominio del tempo è la metodica non solo più facilmente eseguibile ma anche quella che ci ha fornito le informazioni prognostiche di maggior interesse clinico¹.

Le iniziali osservazioni di Kleiger et al.¹⁶, confermate successivamente in numerosi studi clinici su un numero globale di alcune migliaia di pazienti^{1,17,18}, hanno messo in evidenza come una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca, indicata da una deviazione standard < 50 ms, fosse associata ad un significativo aumento della mortalità cardiaca aritmica e totale rispetto al gruppo di pazienti con una variabilità normale (indicata da una deviazione standard > 100 ms). Il valore predittivo negativo di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca manteneva il proprio valore anche quando era tenuta in considerazione, nell'analisi multivariata, la presenza di fattori come una ridotta frazione di eiezione o un numero di battiti prematuri ventricolari > 10 per ora^{1,15-18}.

La riduzione di variabilità della frequenza cardiaca veniva interpretata come un segno indiretto di un'alterazione dell'equilibrio simpato-vagale verso una predominanza simpatica ed una ridotta modulazione vagale¹⁶. L'aumento del valore medio della frequenza cardiaca nelle 24 ore, nonché la riduzione della differenza giorno-notte di tale parametro non solo contribuivano in modo significativo alla riduzione della variabilità totale, ma venivano anche considerate come alcune tra le manifestazioni più evidenti di questa alterazione autonoma¹⁷.

L'analisi spettrale di registrazioni elettrocardiografiche eseguite nella fase postacuta dell'infarto del miocardio ha permesso di mettere in evidenza che la maggior parte dei pazienti dopo un infarto non complicato presenta segni di attivazione simpatica e di ridotta modulazione vagale^{1,11,13}. Al contrario nel sottogruppo di pazienti con una marcata riduzione della variabilità totale, indicata nelle registrazioni Holter da una deviazione standard < 50 ms e nelle registrazioni di breve periodo da una varianza < 400 ms², l'analisi spettrale di breve periodo mostra una componente HF relativamente predominante su una ridotta componente LF e una distribuzione della potenza totale prevalente (> 70%) nell'ambito della componente VLF. In questi pazienti il rapporto LF/HF era < 2 e diminuiva ulteriormente

quando in aggiunta ad una ridotta frazione di eiezione era presente una significativa dilatazione ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda invece il valore prognostico dell'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca di registrazioni Holter, Bigger et al.^{1,15} avevano messo in evidenza che una riduzione della potenza totale e di ciascuna delle quattro bande in cui veniva suddiviso lo spettro delle 24 ore presentava, all'analisi univariata, una significativa associazione sia con la mortalità totale che con la mortalità cardiaca aritmica. All'analisi multivariata, invece, solo una riduzione della potenza della componente VLF era associata ad un significativo aumento della mortalità cardiaca aritmica. L'aggiunta dei parametri di variabilità a quelli ricavabili da metodiche più tradizionali come la frazione di eiezione permetteva di identificare un sottogruppo di pazienti con un rischio di morte cardiaca totale del 50% in un periodo di osservazione di circa 2 anni.

La tendenza di VLF ad essere più fortemente associata alla mortalità aritmica ha stimolato lo sviluppo di nuovi approcci per valutare il segnale di variabilità entro questo intervallo di frequenze. A tal fine sono state estese all'analisi della variabilità della frequenza cardiaca alcune metodiche fino ad ora utilizzate per lo studio di fenomeni non lineari¹⁹. È stato infatti osservato che la serie temporale di intervalli RR può presentare anche in un soggetto normale delle irregolarità che rendono il segnale non stazionario. Si pensi ad esempio alla sequenza ciclo breve-lungo che caratterizza un battito prematuro e la conseguente pausa compensatoria o alle rapide modificazioni di durata dell'intervallo RR indotte da un cambio posturale o da una forte emozione. Un approccio deterministico non lineare è in grado di descrivere con precisione fenomeni complessi evitando da un lato la falsa assunzione di presunta ma non dimostrata periodicità, dall'altro dimostrando che sequenze apparentemente erratiche possono essere generate da sistemi deterministici con struttura non lineare. Proprio per tale motivo, la teoria del caos o dei sistemi frattali è stata applicata allo studio della variabilità della frequenza cardiaca^{1,19}. È di interesse ricordare che in una fase iniziale, la presenza di comportamenti caotici è stata chiamata in causa per spiegare disturbi del ritmo come la fibrillazione atriale o ventricolare. Solo successivamente si è notato che anche le fisiologiche oscillazioni dell'intervallo RR presentavano delle componenti non lineari che non potevano essere descritte da approcci metodologici tradizionali^{1,20}. In questo contesto, particolare interesse ha suscitato l'approccio basato sull'analisi della correlazione sul lungo periodo degli intervalli RR ottenuta determinando la pendenza della retta di regressione lineare del rapporto frequenza-potenza nella scala di frequenze corrispondente alle oscillazioni comprese tra 10⁻⁴-10⁻² Hz. Il valore dell'esponente del rapporto 1/f è in soggetti normali uguale a -1 ad indicare la presenza di una dipendenza sul lungo periodo e cioè che le oscillazioni che si possono osser-

vare a livello di ciascun intervallo RR sono correlate a variazioni di durata del ciclo cardiaco occorse anche centinaia di battiti precedenti. Dopo infarto del miocardio, il valore di $1/f$ tende a divenire più negativo, in particolare in pazienti con una significativa riduzione della funzione ventricolare sinistra²¹ o con una maggior incidenza di aritmie ventricolari maligne nella fase post-infartuale^{22,23}. Pertanto l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca conferma la sua validità sia nel descrivere le alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo che nell'identificare i pazienti a rischio più elevato. Questi pazienti presentano quindi delle alterazioni sia qualitative che quantitative del segnale di variabilità che riflettono non solo un'alterazione autonoma ma anche un'alterata capacità di risposta del pacemaker sinusale alla modulazione neuroormonale.

Sfortunatamente, la complessità dell'algoritmo necessario per eseguire tale calcolo ne impedisce una larga utilizzazione clinica.

Una modalità alternativa di analisi di registrazioni della durata di 24 ore è quella di considerare l'intero periodo come una serie di segmenti adiacenti della durata di 5 min, che possono quindi essere analizzati come registrazioni a breve termine²⁴. Il vantaggio maggiore di questo approccio è la possibilità di studiare il pattern circadiano della variazione degli indici spettrali della modulazione autonoma. I limiti maggiori sono il tempo necessario per eseguire questo tipo di analisi e la perdita dell'informazione relativa alla componente ultra lenta e, almeno in parte, a VLF.

Ciononostante, con questo approccio è stato possibile dimostrare che in pazienti con un infarto miocardico non complicato²⁵, il pattern circadiano fisiologico della variazione di LF e HF era alterato significativamente in confronto a soggetti di controllo di pari età. La componente LF era predominante su HF nel periodo diurno e non mostrava la fisiologica riduzione notturna. Anche l'incremento relativo di HF durante la notte era marcatamente attenuato. Come risultato, il rapporto LF/HF era abbondantemente > 2 per la maggior parte della registrazione. Quando venivano studiati pazienti con una bassa frazione di eiezione e una ridotta variabilità della frequenza cardiaca, la componente LF non era più predominante: la potenza delle componenti oscillatorie in questa banda di frequenza era ridotta o assente in quasi il 40% della registrazione.

Analisi della sensibilità barocettiva nell'infarto miocardico

L'allungamento del periodo cardiaco indotto da un aumento della pressione arteriosa sistolica²⁶ è il risultato di un aumento dell'attività vagale e di una riduzione dell'attività simpatica diretta al nodo del seno e fornisce quindi un indice della reattività autonoma ed in particolare barocettiva di ogni paziente. Il test alla fenilefrina^{2,26} è in grado quindi di fornire un indice della

sensibilità barocettiva così come più recentemente anche altre metodiche basate sull'analisi delle simultanee alterazioni del periodo cardiaco e della pressione arteriosa sistolica^{27,28}. Questi ultimi approcci si basano sull'identificazione di sequenze²⁷ in cui progressivi incrementi della pressione arteriosa sistolica si associano a concomitanti allungamenti del periodo cardiaco o viceversa (metodica delle sequenze) o sull'analisi spettrale bivariata²⁸ della variabilità della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. I risultati forniti dalle metodiche che analizzano le variazioni spontanee del periodo cardiaco e della pressione arteriosa sono correlate ma non sovrapponibili^{29,30} a quelle ottenute con il test alla fenilefrina anche se quest'ultimo rimane il più utilizzato in campo clinico.

I primi risultati relativi al valore di questa metodica nell'infarto miocardico sono quelli ottenuti da La Rovere et al.³¹ che, in uno studio prospettico con un periodo di osservazione della durata di 2 anni, hanno osservato una significativa riduzione della sensibilità barocettiva nei 7 pazienti deceduti rispetto al gruppo di sopravvissuti senza complicazioni. Inoltre nello stesso studio, veniva sottolineata l'assenza di ogni significativa correlazione tra sensibilità barocettiva e frazione di eiezione ad indicare che una depressa funzione di pompa poteva essere considerata solo come un importante substrato su cui un'alterazione del profilo autonomo poteva esplicare con maggior facilità un effetto sfavorevole. Nello stesso periodo, Farrell et al.³² presentavano un'importante osservazione: in un gruppo di pazienti a 10 giorni da un infarto miocardico acuto sottoposti ad uno studio elettrofisiologico di inducibilità di aritmie ventricolari, una ridotta sensibilità barocettiva risultava il fattore predittivo più importante di inducibilità di tachicardia ventricolare monomorfa. Durante il periodo di osservazione, inoltre, ci furono 5 eventi aritmici di grado maggiore. Tutti i pazienti erano stati identificati per la marcata riduzione della sensibilità barocettiva.

Il valore prognostico predittivo per mortalità cardiaca totale della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità barocettiva è stato recentemente analizzato nello studio ATRAMI⁶. Nel periodo di osservazione di 21 mesi gli autori hanno osservato 44 morti cardiache e 5 arresti cardiaci non fatali. All'analisi multivariata, sia una ridotta variabilità della frequenza cardiaca che una ridotta sensibilità barocettiva erano significativamente correlate con un'elevata mortalità cardiaca. In particolare il rischio di morte cardiaca era del 17% in 2 anni quando entrambi i parametri erano inferiori al valore soglia stabilito e del 2% quando i due parametri presentavano dei valori normali. L'associazione di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca o di una ridotta sensibilità barocettiva con una frazione di eiezione $< 35\%$ aumentava il rischio di morte cardiaca di circa 7 volte rispetto a quello di pazienti con normali parametri. Più recentemente, inoltre, gli stessi autori hanno analizzato negli stessi pazienti il valore preditti-

vo di una ridotta sensibilità barocettiva e di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca in base alla presenza-assenza di tachicardia ventricolare non sostenuta. La combinazione di una ridotta frazione di eiezione, una ridotta sensibilità barocettiva e della presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta aumentava il rischio di morte di circa 22 volte³³.

Ciò che limita un più ampio uso di questa metodica nella pratica clinica è da un lato la difficoltà di reperire fenilefrina sul mercato italiano, dall'altro la necessità di ottenere una misurazione invasiva della pressione arteriosa in quanto le attrezzature necessarie per ottenere una misura non invasiva adeguata per questo tipo di analisi non solo sono difficilmente reperibili ma anche molto costose.

Conclusioni

L'infarto miocardico si associa ad importanti alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo del nodo del seno che possono essere studiati con metodiche come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca o della sensibilità barocettiva.

Un aumento dell'attività simpatica e una ridotta modulazione vagale caratterizzano la fase iperacuta dell'evento ed è possibile osservare un ripristino di un più fisiologico controllo autonomo solo a distanza di alcune settimane dall'evento acuto.

Nei pazienti a rischio con segni di un'importante disfunzione di pompa l'alterazione più evidente è rappresentata dalla riduzione del segnale di variabilità soprattutto nell'ambito della componente LF. In questi stessi pazienti è possibile osservare una marcata riduzione della sensibilità barocettiva che conferma quindi l'alterata capacità di risposta del nodo del seno alla modulazione autonoma sia in condizioni di stabilità che in risposta ad uno stimolo transitorio.

Queste metodiche devono essere quindi considerate come parte integrante di un'iniziale stratificazione del rischio di morte sia aritmica sia non aritmica in tutti i pazienti con infarto del miocardio.

Riassunto

L'infarto miocardico si associa ad importanti alterazioni dei meccanismi nervosi di controllo che possono essere studiati con metodiche come l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca e l'analisi della sensibilità barocettiva.

La conoscenza di tali alterazioni sia nella fase acuta sia nella fase postacuta dell'infarto del miocardio non solo ha permesso di descrivere con precisione la presenza di un'attivazione simpatica e di una ridotta modulazione vagale fin dalle prime ore di insorgenza dell'evento acuto, ma ha permesso di identificare sottogruppi di pazienti con una mortalità cardiaca aritmi-

ca e totale più elevata. Infatti questi pazienti sono caratterizzati da una drastica riduzione della variabilità della frequenza cardiaca che può essere facilmente messa in evidenza con differenti metodiche. La più semplice, l'analisi nel dominio del tempo, ha indicato che valori di SDNN < 70 ms identificano pazienti a rischio. L'analisi spettrale conferma in questi pazienti la perdita delle fisiologiche oscillazioni del periodo cardiaco che riflettono la modulazione autonoma. La ridotta capacità di risposta alla modulazione autonoma osservabile in questi pazienti a rischio elevato è inoltre manifestata dalla marcata riduzione della sensibilità barocettiva.

La conoscenza in ogni paziente del livello di alterazione dei meccanismi nervosi di controllo assume quindi un importante significato clinico che dovrebbe guidare non solo la stratificazione del rischio ma anche la scelta di terapie farmacologiche e non farmacologiche in grado di ridurre ulteriormente la mortalità nel post-infarto.

Parole chiave: Analisi spettrale; Attivazione simpatica; Dinamiche non lineari; Infarto miocardico; Mortalità aritmica; Tono autonomo.

Bibliografia

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
2. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: I77-I91.
3. Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Halifwe J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995: 441-53.
4. Lombardi F, Casalone C, Della Bella P, et al. Global versus regional myocardial ischaemia: differences in cardiovascular and sympathetic responses in cats. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 14-25.
5. Webb SW, Adgey AA, Patridge JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *BMJ* 1972; 3: 89-92.
6. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al, for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
7. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-3.
8. Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991; 68: 155-60.
9. Flapan AD, Wright RA, Nolan J, Neilson JMM, Ewing DJ. Different patterns of cardiac sympathetic activity and their evolution in selected patients with a first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 926-31.

10. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1037-44.
11. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 208-16.
12. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
13. Lombardi F, Sandrone G, Perpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
14. Lombardi F, Colombo A, Belletti S, Tarricone D, Fiorentini C. Effects of thrombolysis on spectral indices of autonomic modulation in acute myocardial infarction. (abstr) *Circulation* 1998; 80: 245A.
15. Bigger JT, Fleiss J, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
16. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
17. Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 208-15.
18. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
19. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-4.
20. Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 210-7.
21. Bigger JT, Steinman RC, Rolnitzky L, et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 21: 2142-51.
22. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Linear and non-linear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1283-8.
23. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Golberger AL, Hintze U, Moller M, for the Diamond Study Group. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-53.
24. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-92.
25. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 1521-9.
26. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109-21.
27. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988; 12: 214-22.
28. Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 600-10.
29. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, et al. Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients. *Circulation* 1998; 97: 1362-7.
30. Lombardi F, Parati G. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 200-11.
31. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
32. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-37.
33. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al, for the ATRAMI Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 2072-7.