

# L'incremento posturale della componente a bassa frequenza della variabilità cardiaca è un fattore di rischio di mortalità nei pazienti con patologia coronarica\*

Jun-ichiro Hayano, MD, FCCP; Seiji Mukai, MD; Hidekatsu Fukuta, MD;  
Seiichiro Sakata, MD; Nobuyuki Ohte, MD; Genjiro Kimura, MD

**Obiettivi dello studio:** Abbiamo valutato se la funzione autonoma, esaminata attraverso la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) durante un tilt test standardizzato (HUTT), è predittiva di rischio di morte nei pazienti con patologia coronarica (CAD) in fase stabile.

**Protocollo:** Studio retrospettivo effettuato presso un ospedale generico universitario di media grandezza.

**Risultati:** In un gruppo di 250 pazienti con CAD sottoposti ad angiografia coronarica è stata valutata l'HRV durante HUTT standardizzato (a frequenza respiratoria controllata) effettuato dopo la sospensione di qualsiasi terapia farmacologica. Durante un periodo di follow-up medio di 99 mesi, si sono verificati 13 casi di morte per causa cardiaca e 12 per cause extra-cardiache. La regressione di Cox, aggiustata per il rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'incremento posturale (da posizione supina a ortostatica) della componente a bassa frequenza (LF) prediceva un aumentato rischio di mortalità cardiaca (rischio relativo [per l'aumento di 1-ln ms<sup>2</sup>] pari a 4.36; intervallo di confidenza 95% da 1.64 a 11.6) mentre né la componente a bassa frequenza né le sue modificazioni posturali erano predittive di rischio di morte. Quando i pazienti venivano raggruppati in base all'entità del cambiamento posturale dell'LF (ampia riduzione  $\leq -0.6 \ln[\text{ms}^2]$ , piccola riduzione e aumento  $> 0 \ln[\text{ms}^2]$ ), i tassi di mortalità cardiaca a 8 anni nei tre gruppi erano 0%, 6% e 12% rispettivamente ( $p = 0.008$  [log rank test]) anche se i tre gruppi si presentavano simili per ciò che riguarda le caratteristiche cliniche, la severità della CAD e il numero di interventi alle coronarie effettuati durante il periodo di follow-up. Questa differenza tra i gruppi era maggiore quando venivano esclusi i 64 pazienti trattati con  $\beta$ -bloccanti durante il periodo di follow-up (0%, 7% e 15%, rispettivamente;  $p = 0.006$  [log rank test]).

**Conclusioni:** la risposta posturale dell'HRV predice il rischio di morte nei pazienti con CAD. L'incremento posturale dell'LF, in particolare, è un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiaca.  
(CHEST Edizione Italiana 2002; 2:28-38)

**Parole chiave:** sistema nervoso autonomo; patologia coronarica; variabilità della frequenza cardiaca; mortalità; postura; analisi spettrale

**Abbreviazioni:** CAD=patologia coronarica; CI=intervallo di confidenza; HF=potenza della componente ad alta frequenza; HRV=variabilità della frequenza cardiaca; HUTT=head-up tilt test; LF=potenza della componente a bassa frequenza; Lfnu=componente a bassa frequenza espressa in unità normalizzate; RR=rischio relativo

Nei pazienti con patologia coronarica (CAD) la riduzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è associata ad una prognosi sfavorevole.<sup>1-3</sup> Questa associazione dipende dall'effetto deleterio di un'alterata attività vagale a livello cardiaco e/o della

risultante iperattività simpatica. Tuttavia, tolte poche eccezioni, la maggior parte degli studi che evidenziavano il valore prognostico dell'HRV si basava su dati ottenuti attraverso il monitoraggio ambulatoriale di pazienti che praticavano terapia farmacologica. In

\*Dal Third Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan.

Manoscritto ricevuto il 26 gennaio, 2001; revisione accettata il 17 maggio, 2001.

Questo lavoro è stato supportato dal Grant-in-Aid for Scientific Research (C) del Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Tokyo, Japan (n° 11670698; JH), Grant-in-Aid for Research in Nagoya City University, Nagoya, Japan (1999; JH) e

dal fondo per la ricerca di Pfizer Health Research Foundation, Tokyo, Japan (n° 99A052; JH).

Corrispondenza: Jun-ichiro Hayano, MD, Third Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School, 1 Kawasumi Mizuho-cho Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan; e-mail: hayano@med.nagoya-cu.ac.jp

(CHEST 2001; 120:1942-1952)

queste condizioni sperimentali l'analisi dell'HRV per la valutazione della funzione autonoma ha in realtà un valore limitato a causa di molti fattori confondenti.<sup>4</sup> Questi fattori possono essere suddivisi in due categorie. Da un lato fattori quali la postura, l'attività fisica e mentale, il ciclo sonno-veglia e molti farmaci cardiovascolari che possono influenzare direttamente la funzione autonoma; dall'altro la respirazione e il blocco autonomo periferico che possono esercitare un'influenza indiretta sulla valutazione della funzione autonoma, in quanto possono alterare i rapporti tra attività autonoma e HRV. Anche se ormai tutti riconoscono l'importanza di questi fattori nella valutazione della funzione autonoma attraverso l'HRV, in realtà solo pochi studi<sup>5,6</sup> ne hanno tenuto conto e nessuno di questi ha mai dimostrato la rilevanza prognostica dell'HRV nei pazienti con CAD.

Scopo di questo studio era quello di stabilire se l'HRV, in condizioni sperimentali ben controllate, è predittiva di rischio di morte a lungo termine nei pazienti con CAD in fase stabile. A questo proposito abbiamo analizzato i dati ottenuti in un periodo di tempo della durata di 8 anni in un gruppo di pazienti nei quali abbiamo studiato la funzione autonoma attraverso l'analisi dell'HRV durante head-up tilt test (HUTT) standardizzato. Il test veniva effettuato mentre i pazienti erano ricoverati per essere sottoposti ad angiografia coronarica, dopo la sospensione di qualsiasi terapia farmacologica e in condizioni standard (ora del giorno, temperatura del laboratorio, assunzione di cibo e bevande la sera precedente al test). Inoltre l'HRV e le sue modificazioni posturali venivano valutate durante respirazione a frequenza controllata. Esistono ormai diverse evidenze sperimentali che la potenza della componente ad alta frequenza (HF), misurata in queste condizioni standard, rappresenta un indice accurato dell'attività vagale a livello cardiaco.<sup>4,7</sup> Inoltre è stato dimostrato che l'incremento posturale della potenza della componente a bassa frequenza (LF) riflette, almeno in parte, l'attivazione posturale simpatica  $\beta$ -adrenergica.<sup>8-10</sup> I dati di questo studio, grazie al fatto di essere stati ottenuti in condizioni standard, ci hanno permesso di stabilire l'esistenza di un'associazione indipendente tra la funzione autonoma e la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con CAD in fase stabile.

## MATERIALI E METODI

### *Pazienti*

Abbiamo studiato retrospettivamente un gruppo di 250 pazienti (181 uomini e 169 donne) tutti ricoverati tra il Novembre 1987 e il Febbraio 1991 presso il Nagoya City University Hospital per essere sottoposti a cateterismo cardiaco e ad angiografia coronarica. Noi avevamo già valutato l'HRV durante HUTT in pazienti

ricoverati, nel corso di precedenti studi atti a stabilire la relazione tra la funzione autonoma e l'aterosclerosi coronarica.<sup>5,11</sup> Tutti i pazienti erano affetti da CAD documentata con test da sforzo, scintigrafia miocardica con talio, precedente evidenza angiografica di stenosi coronarica o con pregresso infarto miocardico. Criteri di esclusione erano: (1) patologia valvolare o cardiopatia congenita; (2) scompenso cardiaco in classe NYHA III o IV; (3) infarto miocardico, ictus cerebrale, o interventi chirurgici nei sei mesi precedenti al ricovero; (4) presenza di blocco atrio-ventricolare o di pacemaker; (5) battiti ectopici frequenti o fibrillazione atriale; (6) diabete mellito insulino-dipendente, COPD, ipertensione non controllata, gravi malattie renali o epatiche, tumori o altre patologie gravi. All'inizio dello studio l'età media dei pazienti ( $\pm$ SD) era  $57 \pm 9$  anni (range 40-75). In 98 pazienti (39%) era documentabile una storia di infarto del miocardio, ma nessuno era mai stato sottoposto ad angioplastica coronarica o bypass, 52 pazienti (21%) erano affetti da diabete mellito non insulino dipendente e 136 (54%) erano fumatori. La frazione di eiezione media del ventricolo sinistro era  $64 \pm 11\%$ . Il protocollo dello studio è stato approvato dall' Institutional Review Board del Nagoya City Medical School.

### *Misurazioni basali e il follow-up*

Le caratteristiche dei pazienti all'inizio dello studio (storia clinica, stile di vita, concentrazione di lipidi plasmatici e glicemia dopo 14 ore di digiuno) erano tutte disponibili grazie alla cartella clinica effettuata durante il ricovero. Il numero di pazienti con stenosi coronarica (definita come riduzione del lume coronarico  $\geq 75\%$  in una coronaria principale o in un suo ramo) e i valori di frazione d'eiezione e di pressione telediastolica erano ottenuti dai referti del cateterismo cardiaco effettuato durante il ricovero. Per poter effettuare il test autonomo tutti i trattamenti farmacologici, tranne la nitroglicerina sottolinguale, venivano sospesi una settimana prima del ricovero. Nessuno dei pazienti aveva ricevuto un  $\beta$ -bloccante a lunga durata d'azione durante il mese precedente al ricovero. Inoltre, nessun paziente ha manifestato sintomi di sincope o pre-sincope durante l'HUTT.

Dopo la dimissione dall'ospedale tutti i pazienti venivano seguiti e trattati dai cardiologi del Nagoya City University Hospital o dai loro medici di famiglia. Le cartelle cliniche di questi pazienti sono state riviste nel 1999 per evidenziare eventuali problemi cardiovascolari, eventuali interventi e le terapie praticate. Inoltre, dopo aver ottenuto un consenso scritto, i pazienti e i loro familiari venivano intervistati telefonicamente sull'eventuale insorgenza di problemi cardiovascolari o di altri disturbi da un cardiologo che non era a conoscenza dei risultati dell'HRV del paziente. Non è stato possibile effettuare l'intervista in 7 dei 250 pazienti (2.8%) per i quali il periodo di follow-up si è concluso nella ultima data indicata dalla cartella clinica. Il periodo di follow-up medio per questi 7 pazienti è stato di  $29 \pm 9$  mesi (range 14-47). L'unico end-point di questo studio era il decesso del paziente. Le cause di decesso sono state così classificate: (1) decesso per causa cardiaca (es. morte per infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, aritmia fatale, o morte cardiaca improvvisa definita come morte entro 1 ora dalla comparsa di un nuovo sintomo) e (2) decesso da causa non cardiaca.

### *Controlli*

Per stabilire i valori normali di HRV e la normale risposta all'HUTT, abbiamo studiato un gruppo di 90 soggetti normali, simili ai pazienti per età e sesso (65 uomini e 25 donne, età media  $58 \pm 10$ ; range 45-70 anni). Nel gruppo di controllo sono state escluse eventuali patologie occulte attraverso la storia clinica, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e l'ECG. Inoltre, i soggetti più anziani (es. quelli maggiori di 65 anni) sono stati sottoposti

anche a test da sforzo per poter escludere malattie cardiovascolari occulte. Nessuno dei soggetti di controllo aveva assunto farmaci nelle 2 settimane precedenti al test ma 32 di essi (35%) erano fumatori. I controlli sono stati sottoposti ad HUTT secondo lo stesso protocollo applicato ai pazienti, anche se non venivano sottoposti ad angiografia coronarica.

### HUTT e analisi dell'HRV

Il protocollo per l'HUTT e il metodo di analisi dell'HRV sono stati descritti da studi precedenti.<sup>7,11</sup> In breve, ai pazienti veniva chiesto di non fumare e di non assumere bevande contenenti caffeina dopo le ore 20 del giorno precedente al test. L'HUTT veniva eseguito in una stanza con aria condizionata (temperatura tra 23°C e 24°C) tra le 2:30 e le 3:30 e dopo almeno 2 ore dall'assunzione del pasto. Dopo essere rimasto seduto per 30 minuti il paziente veniva posto sul tavolo da tilt e venivano applicati gli elettrodi per l'ECG (CM5) e un sensore per il respiro (termistore) che venivano collegati a un poligrafo e a un registratore a modulazione di frequenza (modello MR30; Teac; Tokyo, Japan).

Per controllare gli effetti della respirazione sull'HRV, l'HUTT veniva effettuato durante respiro a frequenza controllata. Dopo 10 minuti di stabilizzazione i pazienti venivano istruiti a respirare tranquillamente seguendo il ritmo di un metronomo (per 15 atti/min: 0.25 Hz) fino alla fine dell'HUTT. I dati venivano prima raccolti con il paziente in posizione supina per 5-10 minuti e poi durante l'head-up tilt nella posizione a 70° per 6-10 minuti dopo che il tavolo era stato sollevato da almeno 15 secondi. Dopo che i dati venivano raccolti in ciascuna posizione la pressione arteriosa veniva misurata nel braccio destro con uno sfigmomanometro. L'HRV veniva analizzato off-line su un personal computer. L'ECG

veniva scaricato dal registratore e digitalizzato in dati di 12-bit a una frequenza di campionamento di 1 KHz. Tutti gli intervalli R-R sono stati misurati con un algoritmo di riconoscimento rapido dei picchi dell'onda R e tutti gli errori nell'individuazione delle onde R sono stati corretti manualmente. Serie temporali dell'intervallo R-R della durata di 250 sec, contenenti meno di un battito ectopico, venivano selezionate nella fase stazionaria di ciascun periodo in posizione supina e ortostatica (veniva escluso il primo minuto in posizione ortostatica). La densità spettrale delle serie temporali dell'intervallo R-R veniva effettuata tramite la trasformata rapida di Fourier. Gli intervalli R-R erano interpolati attraverso una funzione "cubic spline" e ricostruiti a 1 Hz e filtrati con una finestra di Hanning. La densità spettrale veniva calcolata attraverso una trasformata rapida di Fourier, veniva corretta per la perdita di varianza dovuta al processo di campionamento e di filtraggio decritto prima e veniva successivamente integrata con una frequenza da >0.04 a 0.15Hz, da 0.20 a 0.30 Hz e da 0.00 a 0.50 Hz, per ottenere la componente LF, la componente HF, e la potenza totale, rispettivamente. Le potenze delle componenti venivano espresse come logaritmo del valore assoluto e la potenza delle LF veniva espressa come unità normalizzate (LFnu) che venivano calcolate dividendo la potenza dell'LF per la potenza totale meno la potenza al di sotto di 0.03 Hz.<sup>9</sup> La frequenza cardiaca veniva calcolata dalla media degli intervalli R-R in ciascuna posizione. La risposta posturale per ciascuna componente dell'HRV veniva calcolata attraverso la differenza ottenuta tra la misurazione effettuata in posizione supina e quella effettuata in posizione ortostatica (valore in posizione ortostatica-valore in posizione supina). La figura 1 mostra le serie temporali e la densità spettrale dell'intervallo R-R durante HUTT in pazienti considerati rappresentativi.

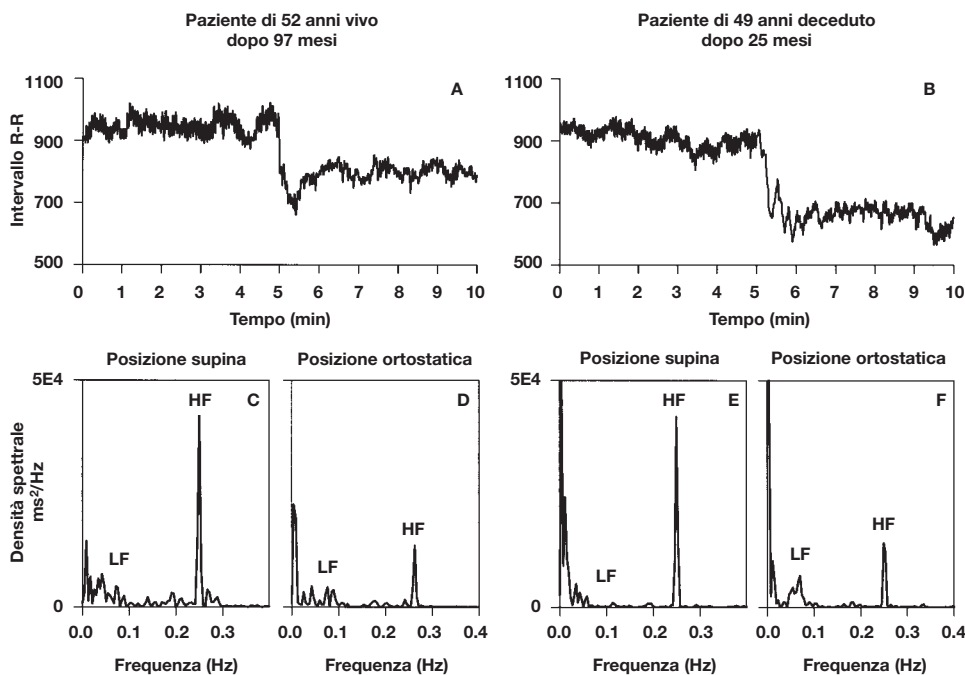


FIGURA 1. Alcuni esempi di andamento (in alto A e B) e densità spettrale dell'R-R (in basso C, D, E, e F) che ne evidenziano la variabilità durante HUTT a 70° (posizione supina, 5 min; ortostatica, 5 min) in due pazienti con CAD. A sinistra: dati di un paziente di 52 anni, il cui angiogramma coronarico mostrava una stenosi del 90% nel ramo circonflesso della coronaria sinistra, vivo dopo 97 mesi dall'esecuzione del test. Lo spettro (in basso C e D) mostra che sia l'HF che l'LF diminuiscono durante il tilting. A destra: dati di un paziente di 49 anni il cui angiogramma coronarico mostrava una stenosi del 75% nel ramo anteriore discendente della coronaria sinistra, deceduto 25 mesi dopo il test. Lo spettro (in basso E e F) mostra che durante il tilting l'HF diminuisce mentre l'LF aumenta.

## Analisi statistica

Per tutta l'analisi statistica dello studio abbiamo usato un unico programma computerizzato (SAS; SAS Institute; Cary, NC). Per paragonare le variabili quantitative e categoriche tra i gruppi, sono stati usati l'analisi della varianza a una via e il test del  $\chi^2$  con la correzione di Yates rispettivamente. Per effettuare i confronti multipli, al fine di evitare l'errore di tipo I, è stato usato il metodo di Bonferroni. Un modello di regressione per rischio di Cox è stato utilizzato per valutare la sopravvivenza. Le associazioni tra i dati demografici e le variabili cliniche dei pazienti in condizioni basali e il loro rischio di morte venivano valutate attraverso il modello univariato di Cox. L'associazione prognostica delle varie componenti dell'HRV veniva determinata sia attraverso modelli univariati sia attraverso modelli multivariati corretti per altre variabili cliniche. Per la visualizzazione grafica della sopravvivenza venivano usate le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I dati quantitativi sono presentati come media  $\pm$ SD, e il rischio di morte come "risk ratio" (RR) con intervallo di confidenza del 95% (CI). Per tutta l'analisi statistica è stato considerato significativo un valore di  $p < 0.05$ .

## RISULTATI

### Follow-up

Durante un periodo medio di follow-up di  $99 \pm 23$  mesi (range da 14 a 131 mesi), sono deceduti 25 pazienti (10%). Tredici pazienti sono deceduti per causa cardiaca (infarto, 9 pazienti; morte cardiaca improv-

visa, 4 pazienti) e 12 per causa non cardiaca (ictus fatale, 6 pazienti; tumori, 3 pazienti; insufficienza renale, 1 paziente; cirrosi epatica 1 paziente; malattie del collagene, 1 paziente). La durata media della sopravvivenza nei 25 pazienti deceduti era  $50 \pm 28$  mesi (range da 2 a 92 mesi).

### Caratteristiche basali dei pazienti raggruppati in base alla sopravvivenza

Quando i pazienti sono stati suddivisi in base alla sopravvivenza abbiamo osservato una significativa differenza tra i gruppi per ciò che riguarda alcune caratteristiche cliniche in condizioni basali (Tabella 1). Paragonati ai pazienti sopravvissuti al periodo di follow-up, i pazienti deceduti per cause cardiache erano più anziani, avevano un indice di massa corporea più basso, avevano una frazione di eiezione sinistra più bassa e una maggiore probabilità di stenosi coronariche multiple in condizioni basali, mentre i pazienti deceduti per cause non cardiache erano più anziani, ma le rimanenti caratteristiche cliniche erano simili a quelle dei sopravvissuti. La percentuale di pazienti che veniva sottoposta a interventi coronarici e che effettuava regolarmente terapia con  $\beta$ -bloccanti e ACE inibitori durante il follow-up era simile nei diversi gruppi.

**Tabella 1—Caratteristiche cliniche dei pazienti suddivisi in base alla sopravvivenza\***

Caratteristiche	Morte cardiaca (n = 13)	Morte non cardiaca (n = 12)	Sopravvissuti (n = 225)	p Value
Basali				
Età, anni	$68 \pm 8$ †	$66 \pm 6$ †	$56 \pm 10$	< 0.001
Maschi	11 (85)	9 (75)	161 (72)	NS
Ipertensione	3 (23)	2 (17)	39 (17)	NS
Fumo	5 (38)	5 (42)	126 (56)	NS
Colesterolo LDL, mg/dl	$115 \pm 23$	$136 \pm 33$	$116 \pm 40$	NS
Colesterolo HDL, mg/dl	$41 \pm 13$	$37 \pm 7$	$43 \pm 13$	NS
Diabete mellito	3 (23)	1 (8)	48 (21)	NS
Indice di massa corporea	$21 \pm 2$ †	$23 \pm 2$	$23 \pm 3$	0.039
Pregresso infarto del miocardio	9 (69)	6 (50)	83 (37)	NS
Frazione di eiezione, %	$56 \pm 16$ †	$63 \pm 11$	$64 \pm 10$	0.017
LVEDP, mmHg	$14 \pm 4$	$12 \pm 6$	$13 \pm 5$	NS
Numero di coronarie stenotiche				
0	1 (8)	3 (26)	71 (32)	
1	5 (38)	4 (33)	109 (48)	
2	5 (38)	4 (33)	27 (12)	
3	2 (16)	1 (8)	18 (8)	
Terapia durante il follow-up				
PTCA	0 (0)	1 (8)	25 (11)	NS
CABG	2 (15)	1 (8)	4 (2)	NS
$\beta$ -bloccanti	2 (15)	3 (25)	59 (26)	NS
ACE inibitori	2 (15)	0 (0)	24 (11)	NS

\*Valori espressi come media  $\pm$ SD o numero (%), se non diversamente specificato. ACE = enzima che converte l'angiotensina; CABG = intervento di bypass coronarico; PTCA = angioplastica coronarica percutanea transluminale; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità; LVEDP = pressione telediastolica del ventricolo sinistro; NS = non significativo (analisi della varianza a una via o test del  $\chi^2$ ).  $P < 0.05$  vs i sopravvissuti (correzione di Bonferroni).

**Tabella 2—Componenti dell'HRV e della pressione arteriosa durante HUTT nei pazienti e nei controlli\***

Caratteristiche	Morte cardiaca (n = 13)	Morte non cardiaca (n = 12)	Sopravvissuti (n = 225)	Controlli (n = 90)	p Value
<b>Posizione supina</b>					
R-R medio, ms	960 ± 179	841 ± 142	934 ± 146	957 ± 144	NS
Potenza totale, ln (ms <sup>2</sup> )	5.81 ± 1.13†	6.26 ± 0.93	6.43 ± 0.85	6.50 ± 0.81	0.0408
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	3.89 ± 1.62	2.99 ± 2.00†‡	4.43 ± 1.20	4.64 ± 1.16	< 0.001
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	3.97 ± 1.04	3.72 ± 1.38	4.48 ± 1.14	4.51 ± 1.08	NS
LFnu	53.6 ± 23.1	64.1 ± 21.2	51.3 ± 22.0	47.4 ± 20.5	NS
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	126 ± 15	121 ± 16	122 ± 15	122 ± 15	NS
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	73 ± 8	76 ± 11	75 ± 10	75 ± 12	NS
<b>Posizione ortostatica</b>					
R-R medio, ms	840 ± 174	730 ± 107	795 ± 132	829 ± 123	NS
Potenza totale, ln (ms <sup>2</sup> )	5.99 ± 1.41	5.86 ± 0.95	6.14 ± 0.86	6.24 ± 0.79	NS
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	3.48 ± 1.44	2.28 ± 1.78†‡	3.55 ± 1.27	3.64 ± 1.23	0.008
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	4.35 ± 1.31	3.55 ± 0.99	4.21 ± 1.11	4.38 ± 0.97	NS
LFnu	65.4 ± 14.8	75.6 ± 17.1	62.5 ± 22.6	64.1 ± 21.5	NS
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	117 ± 18	115 ± 23	117 ± 16	117 ± 16	NS
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	73 ± 11	76 ± 13	76 ± 12	77 ± 12	NS
<b>Cambiamento (tilt-supino)</b>					
R-R medio, ms	-120 ± 100	-111 ± 56	-139 ± 76	-128 ± 74	NS
Potenza totale, ln (ms <sup>2</sup> )	0.18 ± 1.02	-0.40 ± 0.79	-0.29 ± 0.73	-0.26 ± 0.70	NS
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	-0.42 ± 0.66	-0.72 ± 1.16	-0.89 ± 1.16	-1.01 ± 1.19	NS
HF, ln (ms <sup>2</sup> )	0.38 ± 0.77	-0.14 ± 0.88	-0.27 ± 0.91	-0.13 ± 0.94	NS
LFnu	11.8 ± 18.4	11.5 ± 25.4	11.2 ± 24.5	16.7 ± 23.6	NS
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	-7 ± 15	-5 ± 15	-5 ± 12	-4 ± 12	NS
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	0 ± 7	1 ± 9	1 ± 8	2 ± 8	NS

\*Valori espressi come media ± SD o numero (%), se non diversamente specificato. Vedi Tabella 1 per le abbreviazioni.

†p<0.05 verso i controlli (correzione di Bonferroni).

‡p<0.05 vs i sopravvissuti.

Anche nelle componenti dell'HRV in condizioni basali abbiamo osservato una differenza significativa tra i gruppi (Tabella 2). Rispetto ai pazienti sopravvissuti i pazienti che morivano per cause non cardiache avevano valori più bassi di HF sia in posizione supina che in ortostatismo, tuttavia per i pazienti deceduti per cause cardiache non c'era differenza in nessuna delle componenti dell'HRV. Paragonati ai soggetti di controllo, i pazienti deceduti per cause cardiache avevano valori di potenza totale più bassi in posizione supina mentre i pazienti che morivano per altre cause avevano valori di HF più bassi sia in posizione supina che in ortostatismo. Le differenze tra i gruppi nelle risposte delle componenti dell'HRV durante HUTT non hanno raggiunto comunque significatività statistica. Inoltre non c'era differenza significativa nella pressione arteriosa o nelle sue variazioni durante HUTT.

### Analisi della sopravvivenza

L'analisi univariata con regressione di Cox delle caratteristiche cliniche dei pazienti ha evidenziato che l'età, il pregresso infarto del miocardico, la ridotta frazione di eiezione e il numero di coronarie stenotiche erano fattori associati ad un aumentato rischio

di morte cardiaca e che solo l'età era invece associata a morte per altre cause (Tabella 3). Anche se non c'era associazione significativa tra il rischio di morte e la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa o i suoi cambiamenti posturali durante HUTT, c'era invece un'associazione univariata tra diverse componenti dell'HRV e l'aumentato rischio di morte cardiaca e non cardiaca (Tabella 4). Dopo la correzione per altri fattori di rischio cardiovascolare, quali l'età, il sesso, l'ipertensione, il fumo, i livelli di colesterolo, il diabete, l'indice di massa corporea, il pregresso infarto, la frazione di eiezione e il numero di coronarie stenotiche, solo l'aumento posturale dell'LF era associato ad aumentato rischio di morte cardiaca. Dopo correzione per questi fattori rischio non c'era invece nessuna associazione significativa tra le componenti dell'HRV e il rischio di morte da cause non cardiache.

### Risposta posturale dell'LF e mortalità

È interessante notare che la risposta posturale dell'LF e la sua distribuzione (normale, attorno a un valore medio leggermente negativo), erano simili nei pazienti con CAD e nei controlli (Fig. 2). I pazienti deceduti per cause cardiache si trovavano frequentemente a sinistra nella curva di distribuzione dei pazienti che mostravano un aumento posturale della LF.

L'associazione prognostica della risposta posturale dell'LF è stata ulteriormente analizzata stratificando i pazienti in base ai diversi tipi di risposta. I pazienti venivano così suddivisi in tre gruppi di dimensioni quasi simili ai valori di -0.6 e 0.0 ln (ms<sup>2</sup>): ampia riduzione dell'LF (gruppo D2; n = 82); piccola riduzione dell'LF (gruppo D1; n = 83); aumento dell'LF (gruppo R n = 85). I tre gruppi di pazienti non differivano in alcuna delle caratteristiche cliniche in condizioni basali o nelle terapie farmacologiche effettuate durante il periodo del follow-up ad eccezione dei pazienti che ricevevano regolarmente β-bloccanti che erano più numerosi nel gruppo R (Tabella 5). Le curve di Kaplan-Meier hanno dimostrato una significativa differenza tra i tre gruppi nella mortalità cardiaca ma non nella mortalità da causa non cardiache (Fig. 3). La mortalità cardiaca a 8 anni nei gruppi D2, D1 ed R era rispettivamente 0%, 6% e 12% (0.008 [log rank test]). Inoltre, quando l'analisi della sopravvivenza veniva effettuata escludendo i 64 pazienti che assumevano regolarmente β-agonisti durante il follow-up, la differenza tra i gruppi nella mortalità da causa cardiaca aumentava. Il tasso di mortalità a 8 anni nei gruppi D2, D1 ed R era 0%, 7% e 15%, rispettivamente (0.008 [log rank test]). Tra i 64 pazienti che assumevano β-bloccanti il decesso da causa cardiaca si è verificato in 2 pazienti del gruppo R.

## DISCUSSIONE

### Risultati principali

In questo studio abbiamo dimostrato che nei pazienti con CAD la risposta posturale dell'HRV, valutata

**Tabella 3—RR delle le variabili cliniche per le diverse cause di morte in 250 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica\***

Variabili	Morte cardiaca (n = 13)	Morte non cardiaca (n = 12)
	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Età, anni	1.15 (1.07-1.23)†	1.11 (1.03-1.19)‡
Sesso maschile	1.73 (0.38-7.83)	1.13 (0.23-5.42)
Ipertensione	1.53 (0.42-5.58)	0.63 (0.08-5.07)
Fumo	0.51 (0.17-1.56)	0.68 (0.18-2.53)
Colesterolo LDL,	1.00 (0.99-1.01)	1.01 (1.00-0.03)
Colesterolo HDL,	0.99 (0.95-1.04)	0.94 (0.87-1.02)
Diabete mellito	1.19 (0.33-4.34)	0.37 (0.05-2.88)
Indice di massa corporea	0.75 (0.59-1.00)	1.10 (0.87-1.39)
Pregresso infarto miocardico	3.55 (1.09-11.5)‡	1.31 (0.35-4.88)
Frazione di eiezione	0.94 (0.90-0.98)‡	0.99 (0.93-1.05)
LVEDP	1.03 (0.92-1.14)	0.91 (0.78-1.06)
Numero di coronarie stenotiche	2.84 (1.41-5.70)†	1.54 (0.81-2.91)

\*LDL= lipoproteine a bassa densità; HDL = lipoproteine ad alta densità; LVEDP = pressione telediastolica del ventricolo sinistro.

†p <0.05.

‡p <0.005.

in condizioni standard, predice il rischio di morte cardiaca durante follow-up a lungo termine. In particolare abbiamo osservato che nei pazienti con CAD un incremento della risposta posturale dell'LF predice un aumentato rischio di morte cardiaca durante un periodo di follow-up di 8 anni. L'associazione prognostica era significativa dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolari e per la severità della CAD. Inoltre, quando i pazienti venivano stratificati in tre gruppi in base alla risposta posturale dell'LF

**Tabella 4—Valori dell'R-R, con e senza correzione, e loro modificazioni posturali nella varie cause di morte**

Variabili	Morte cardiaca (n = 13)		Morte non cardiaca (n = 12)	
	R-R univariato (95% CI)	R-R corretto (95% CI)	R-R univariato (95% CI)	R-R corretto (95% CI)
Supino				
Potenza totale	0.46 (0.25–0.85)*	0.67 (0.33–1.39)	1.05 (0.49–2.24)	1.57 (0.67–3.69)
HF	0.74 (0.49–1.11)	1.01 (0.62–1.64)	0.52 (0.33–0.83)*	0.59 (0.33–1.03)
LF	0.67 (0.42–1.07)	0.79 (0.43–1.43)	0.74 (0.42–1.30)	0.86 (0.44–1.68)
LFnu	1.04 (0.81–1.34)	0.91 (0.67–1.23)	1.45 (1.01–2.08)	1.43 (0.97–2.11)
Tilt				
Potenza totale	0.82 (0.44–1.55)	1.20 (0.66–2.16)	0.66 (0.30–1.42)	0.71 (0.31–1.64)
HF	0.97 (0.63–1.47)	1.29 (0.78–2.12)	0.55 (0.36–0.86)*	0.60 (0.36–1.01)
LF	1.04 (0.62–1.74)	1.76 (0.99–3.14)	0.62 (0.36–1.98)	0.72 (0.37–1.42)
LFnu	1.06 (0.82–1.36)	1.12 (0.83–1.51)	1.26 (0.89–1.78)	1.27 (0.89–1.79)
Cambiamento (tilt-supino)				
Potenza totale	2.22 (1.10–4.49)*	1.89 (0.92–3.87)	0.54 (0.22–1.32)	0.40 (0.15–1.09)
HF	1.47 (0.87–2.50)	1.41 (0.77–2.59)	1.01 (0.56–1.82)	0.92 (0.50–1.72)
LF	2.05 (1.11–3.79)*	4.36 (1.64–11.6)†	0.65 (0.40–1.05)	0.91 (0.53–1.58)
LFnu	1.02 (0.81–1.28)	1.18 (0.91–1.52)	0.91 (0.69–1.21)	0.97 (0.72–1.29)

\*p <0.05.

†p <0.005.

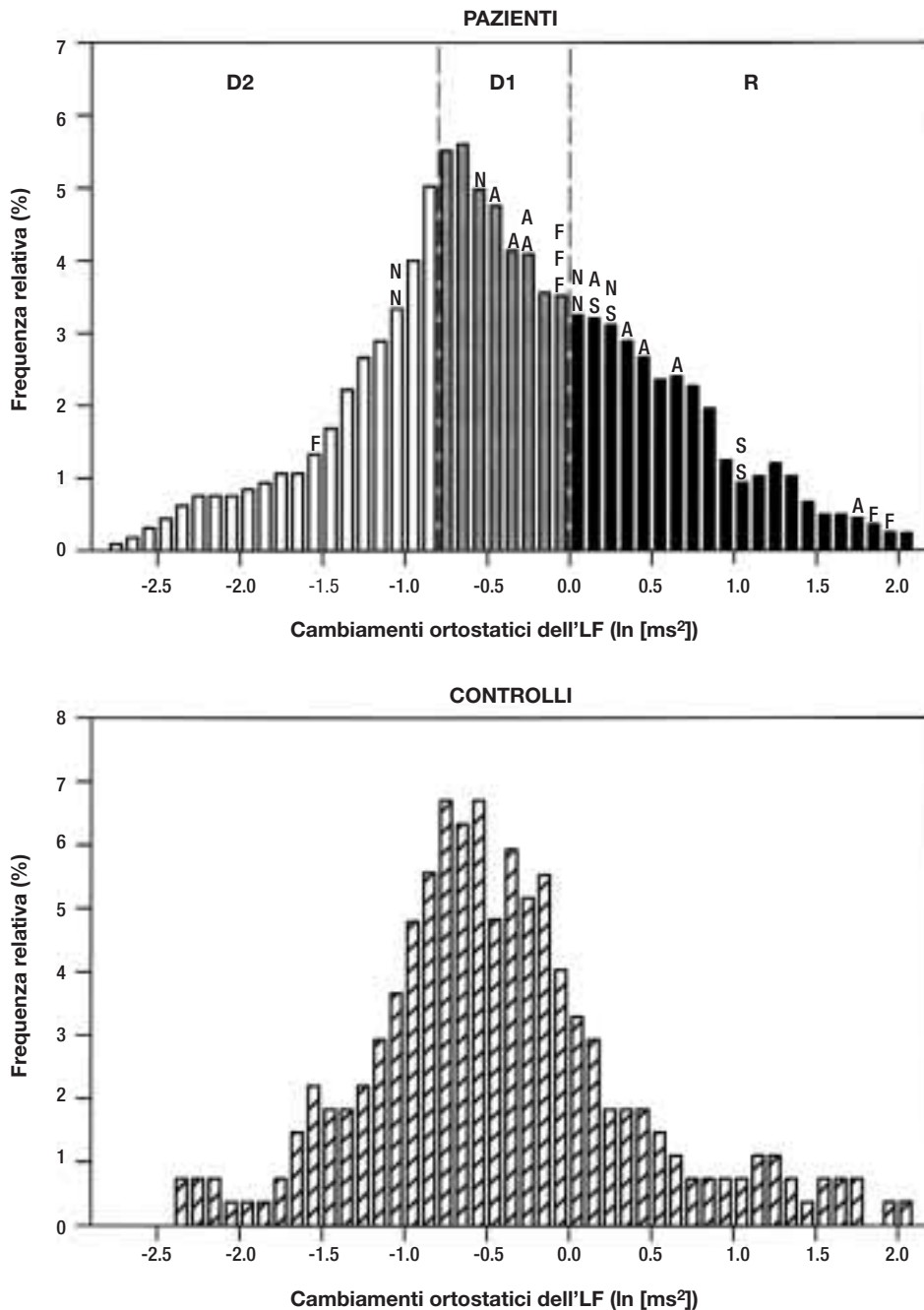


FIGURA 2. Istogramma che mostra la frequenza relativa dei pazienti con CAD (*sopra*) e dei controlli (*sotto*) classificati in base alla risposta posturale dell'LF. Le linee verticali tratteggiate nel pannello *superiore* indicano il punto di cut-off in base al quale le modificazioni dell'LF venivano classificate come ampia riduzione (D2), piccola riduzione (D1) e aumento (R). Le lettere sopra le barre indicano la causa di morte in ciascun gruppo durante il periodo di follow-up. A = infarto miocardico acuto; F = ictus fatale; N = causa non cardiaca; S = morte cardiaca improvvisa.

(larga riduzione, piccola riduzione e aumento dell'LF) questi si presentavano simili in termini di rischio cardiovascolare e severità della CAD in condizioni basali, ma il tasso di mortalità cardiaca a 8 anni aumentava con l'aumentare della risposta posturale dell'LF. Questo studio evidenzia un nuovo aspetto prognostico dell'HRV, che è unico se si pensa al vecchio concetto che il valore prognostico

dell'HRV dipende dalla sua variabilità a lungo termine o dalle componenti che riflettono la funzione vagale a livello cardiaco.<sup>4,13</sup>

*Importanza di questo studio rispetto agli studi precedenti*

Molti studi hanno dimostrato che una ridotta HRV

**Tabella 5—Caratteristiche cliniche dei pazienti suddivisi in base alle modificazioni posturali dell'LF**

Caratteristiche	Gruppo D2 (n = 82)	Gruppo D1 (n = 83)	Gruppo R (n = 85)	p Value
<b>Basali</b>				
Età, anni	56 ± 10	58 ± 9	57 ± 9	NS
Maschi	62 (76)	60 (72)	59 (69)	NS
Ipertensione	14 (17)	17 (20)	13 (15)	NS
Fumo	42 (51)	49 (59)	45 (53)	NS
Colesterolo LDL, mg/dl	119 ± 40	121 ± 43	120 ± 43	NS
Colesterolo HDL, mg/dl	42 ± 13	42 ± 13	42 ± 13	NS
Diabete mellito	19 (23)	20 (24)	13 (15)	NS
Indice di massa corporea	23 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	NS
Pregresso infarto miocardio	30 (37)	37 (45)	31 (37)	NS
Frazione di eiezione, %	64 ± 10	63 ± 11	65 ± 11	NS
LVEDP, mmHg	13 ± 6	13 ± 5	13 ± 5	NS
Numero di coronarie stenotiche				
0	23 (28)	21 (25)	31 (36)	
1	41 (50)	40 (48)	37 (44)	
2	12 (15)	12 (15)	12 (14)	
3	6 (7)	10 (12)	5 (6)	
<b>Supino</b>				
R-R medio	939 ± 158	897 ± 151	944 ± 134	NS
Pressione sistolica, mmHg	123 ± 15	123 ± 15	119 ± 16	NS
Pressione diastolica, mmHg	76 ± 10	75 ± 10	73 ± 10	NS
<b>Tilt</b>				
R-R medio	778 ± 150	774 ± 121	806 ± 134	NS
Pressione sistolica, mmHg	118 ± 16	117 ± 15	116 ± 17	NS
Pressione diastolica, mmHg	76 ± 12	76 ± 11	75 ± 12	NS
<b>Terapia durante il follow-up</b>				
PTCA	9 (15)	7 (8)	9 (16)	NS
CABG	2 (3)	3 (5)	2 (3)	NS
β-bloccanti	12 (15)	19 (23)	33 (39)	< 0.001
ACE inibitori	9 (11)	7 (8)	10 (12)	NS

\*Valori espressi come media ± SD o numero (%), se non diversamente specificato. Vedi Tabella 1 per le abbreviazioni.

è associata ad una prognosi avversa nei pazienti con pregresso infarto del miocardio<sup>1-3</sup> e con scompenso cardiaco congestizio.<sup>14,15</sup> Poiché è stato<sup>7,8</sup> dimostrato che l'HRV è abolita quasi del tutto dalla somministrazione di atropina, è stato ipotizzato che la prognosi avversa nei pazienti con HRV ridotta potrebbe dipendere da un'alterata attività vagale a livello cardiaco e/o dalla iperattivazione simpatica che ne risulta.<sup>1-3,16</sup>

Tuttavia le evidenze cliniche sperimentali a supporto di questa ipotesi sono scarse. La maggior parte dei primi studi<sup>17,18</sup> sul valore prognostico dell'HRV, inclusi quelli che analizzavano l'HRV a breve termine, si basava su dati raccolti attraverso il monitoraggio ambulatoriale dell'ECG e, il più delle volte, includeva pazienti che praticavano terapia farmacologica. È noto che in queste condizioni l'attività nervosa autonoma viene influenzata dalla postura, dal ciclo sonno-veglia e da altre attività fisiche e mentali. Il rapporto tra l'attività nervosa autonoma e l'HRV può essere influenzato anche da alcuni farmaci e dal pattern respiratorio. Un aumento nella frequenza

respiratoria ed una riduzione del volume corrente riduce l'HF senza che in realtà ci siano cambiamenti nel tono vagale cardiaco.<sup>4,19</sup> Senza dubbio nei primi studi clinici,<sup>1,3,15</sup> in cui il monitoraggio veniva effettuato ambulatorialmente le componenti dell'HRV che avevano maggior valore predittivo erano quelle che riflettevano la variabilità globale o a lungo termine, come per esempio la SD nelle 24 ore, l'indice triangolare<sup>2</sup> e le componenti a frequenza ultra-bassa o molto-bassa. I meccanismi responsabili di questo valore predittivo non erano chiari. Studi di fisiologia hanno dimostrato che alcune componenti dell'HRV come l'intervallo R-R e l'HF riflettono in modo più specifico la funzione vagale cardiaca, tuttavia queste componenti avevano solo un valore prognostico limitato negli studi clinici basati sul monitoraggio ambulatoriale. Pertanto questi studi non evidenziavano il valore prognostico della disfunzione autonoma nei pazienti con CAD.

Proprio in questo consiste l'importanza del nostro studio. Infatti, paragonato agli studi precedenti, esso è innovativo per i seguenti aspetti che riguardano

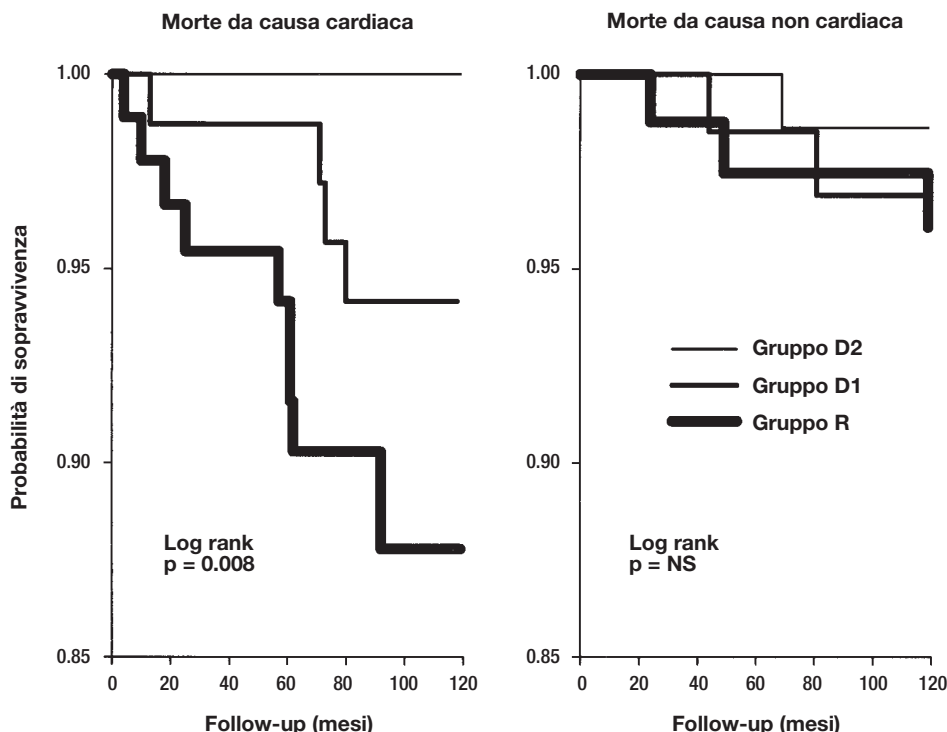


FIGURA 3. Curve di Kaplan-Meier per morte cardiaca e non cardiaca nei pazienti stratificati in base alle modificazioni posturali dell'LF. La mortalità a 8 anni per i pazienti nei quali è stata evidenziata una larga riduzione (D2), piccola riduzione (D1) e aumento (R) dell'LF era 0%, 6% e 12% rispettivamente.

essenzialmente l'esecuzione dell'HUTT: (1) condizioni standard (ambiente e condizioni fisiologiche del paziente); (2) sospensione dei trattamenti farmacologici che potevano influenzare l'attività autonoma e l'HRV; (3) respirazione a frequenza controllata per verificare gli effetti della respiro sull'HRV. Molti studi fisiologici dimostrano che l'analisi dell'HRV in queste condizioni rappresenta un indice affidabile della funzione autonoma.<sup>4,8,13</sup> Pertanto, i dati prodotti dal presente studio sono utili ai fini di valutare l'associazione tra la funzione autonoma e la prognosi dei pazienti con CAD.

#### Valore prognostico della riduzione dell'HF

Questo studio conferma, almeno in parte, il concetto che nei pazienti con CAD una ridotta attività vagale cardiaca si traduce in un aumentato rischio di morte. Abbiamo infatti osservato che la riduzione della componente HF, sia in posizione supina che in ortostatismo, è significativamente associata (analisi univariata) ad un aumentato rischio di morte da causa extra-cardiaca. La componente HF è stata esaminata con lo stesso metodo e nelle stesse condizioni sperimentali di un nostro precedente studio<sup>7</sup> in cui abbiamo dimostrato una buona correlazione tra l'HF e l'attività vagale cardiaca valutata attraverso il blocco farmacologico. Nel presente studio tuttavia abbiamo

osservato che la riduzione dell'HF non era associata significativamente al rischio di morte cardiaca e che il valore predittivo per la mortalità non cardiaca scompariva dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolari e per la severità della CAD. La disfunzione vagale cardiaca può essere associata a condizioni cliniche che determinano una prognosi sfavorevole, ma questa associazione può dipendere, almeno in parte, dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare coesistenti e/o dalla severità della patologia.<sup>5,20,21</sup>

#### Possibili meccanismi dell'incremento posturale dell'LF

Per ciò che riguarda i meccanismi autonomici responsabili della risposta posturale dell'LF (es. aumento dell'LF) dobbiamo prendere in considerazione le complesse interazioni tra l'attivazione  $\beta$ -adrenergica e la riduzione dell'attività vagale cardiaca.

Ci sono evidenze convincenti sull'importanza della attivazione simpatica  $\beta$ -adrenergica nell'aumento posturale dell'LF.<sup>8,9</sup> Alcuni studi hanno dimostrato che l'LF, e in particolar modo la sua potenza normalizzata, aumenta quando il paziente viene posto in posizione ortostatica e che questo aumento non si verifica dopo blocco  $\beta$ -adrenergico. In questo studio abbiamo dimostrato che quando i pazienti venivano suddivisi in base alla risposta posturale dell'LF, quel-

li che mostravano un aumento dell'LF (Gruppo R) in condizioni basali erano quelli che, durante il periodo di follow-up, venivano più frequentemente trattati con  $\beta$ -bloccanti (Tabella 5). Inoltre, la differenza tra i gruppi nella mortalità cardiaca aumentava quando venivano esclusi i pazienti che praticavano terapia regolare con  $\beta$ -bloccanti. Sebbene l'intervallo R-R medio in condizioni basali non fosse più corto nel gruppo R rispetto agli altri gruppi, è possibile che i pazienti con un aumento dell'LF presentassero delle condizioni cliniche per le quali la terapia  $\beta$ -bloccante era utile e che proprio la terapia  $\beta$ -bloccante potrebbe aver neutralizzato l'effetto deleterio dell'aumento dell'LF. Queste speculazioni supportano l'ipotesi che l'aumento dell'LF riflette in realtà una esagerata attivazione posturale  $\beta$ -adrenergica che può essere la causa determinata della prognosi avversa nei pazienti con CAD in fase stabile.

Tuttavia ci sono anche diverse evidenze che suggeriscono un coinvolgimento dell'attività vagale nella genesi dell'LF. L'LF infatti diminuisce durante esercizio fisico intenso<sup>22,23</sup> e in seguito a blocco vagale prodotto dall'atropina 8 mentre aumenta durante il sonno notturno.<sup>24</sup> L'LF inoltre diminuisce nei pazienti con insufficienza cardiaca congestiva di grado severo, una condizione caratterizzata da riduzione del tono vagale cardiaco.<sup>25-27</sup> Infine la componente LF può originare dalle onde di Mayer della pressione arteriosa attraverso il controllo baroriflesso della frequenza cardiaca, che è mediato principalmente dall'attività vagale.<sup>28</sup> In questo studio abbiamo osservato che il decremento posturale dell'HF era minore nei pazienti deceduti per causa cardiaca (differenza non significativa; tabella 2) che mostravano un maggior incremento dell'LF. Visto che la riduzione vagale posturale di per sé potrebbe essere un fattore che riduce l'LF in ortostatismo, l'aumento dell'LF potrebbe in parte riflettere un'alterata risposta posturale dell'attività vagale.

È importante notare che altri studi hanno evidenziato che l'aumento posturale dell'LF si verifica in meno della metà dei soggetti.<sup>29,30</sup> In questo studio abbiamo osservato che la distribuzione della risposta posturale dell'LF era simile tra i pazienti con CAD e i controlli. In entrambi i gruppi l'aumento dell'LF è stato osservato in circa un terzo dei pazienti (Figura 2). Una osservazione simile è stata riportata in un precedente studio condotto su soggetti sani.<sup>10</sup> Questo studio<sup>10</sup> riportava anche che un aumento dell'LF è tipico dei soggetti predisposti a sviluppare sincope vaso-vagale, una condizione nella quale l'iperattivazione  $\beta$ -adrenergica gioca un importante ruolo patologico soprattutto nelle fasi più precoci.<sup>31</sup> Questi dati indicano che l'aumento dell'LF non è una conseguenza della patologia ma una caratteristica individuale della risposta autonoma posturale.

Se la risposta posturale dell'LF è determinata dal-

l'interazione tra un'eccessiva attivazione  $\beta$ -adrenergica e un'alterata risposta vagale cardiaca, i pazienti che mostrano un aumento dell'LF sono in realtà quei pazienti la cui regolazione autonoma della risposta cardiaca posturale dipende maggiormente dall'attivazione  $\beta$ -adrenergica piuttosto che dalla riduzione dell'attività vagale. Queste caratteristiche della funzione autonoma possono influenzare negativamente la prognosi dei pazienti con CAD in fase stabile.

### *Limiti dello studio*

Poiché questo è uno studio retrospettivo ha tutti i limiti che derivano dall'applicazione di questa metodologia. In particolare, la prognosi della CAD potrebbe dipendere dal tipo di intervento terapeutico prescelto in ciascun caso. Abbiamo osservato tuttavia che non c'erano differenze tra i gruppi nella frequenza degli interventi coronarici eseguiti durante il follow-up (Tabella 3) e la frequenza della terapia con  $\beta$ -bloccanti era maggiore nel gruppo R. Per questo motivo la prognosi avversa nei pazienti con aumento dell'LF non può essere imputata a una scelta terapeutica inappropriata.

Non è chiaro se l'aumento dell'LF è uno dei meccanismi patologici che contribuiscono a causare la morte del paziente o se è invece una caratteristica dei pazienti con una prognosi scarsa. Abbiamo osservato che l'aumento dell'LF è associato con un aumentato rischio di morte cardiaca ma non da cause extra-cardiache. Inoltre i decessi per ictus cerebrale (n = 6) non erano associati ad aumento dell'LF. Poiché nel nostro studio causa di morte cardiaca erano considerati l'infarto del miocardio e la morte improvvisa l'aumento dell'LF potrebbe essere associato con la progressione della CAD o con un' aumentata suscettibilità alle aritmie fatali.

Nello studio abbiamo valutato l'HRV e la sua risposta posturale durante respiro a frequenza controllata che potrebbe aver influenzato l'LF e le sue modificazioni posturali.<sup>19</sup> Facendo respirare il paziente a una frequenza controllata la valutazione della modulazione vagale cardiaca diventa più accurata, grazie ad una migliore separazione tra l'LF e l'HF nel dominio del tempo e grazie alla possibilità di controllare gli effetti non autonomi della frequenza respiratoria e del volume corrente sull'HF.<sup>19,32</sup> Comunque in uno studio precedente<sup>19</sup> abbiamo dimostrato che la respirazione a frequenza controllata riduceva l'LF sia in posizione supina che ortostatica del 31% e 36% rispettivamente, e che il responso posturale diminuiva in proporzione. Pertanto i risultati di questo studio, in particolare la suddivisione dei gruppi in base alla risposta posturale, possono essere applicabili solo alle misure di HRV valutate durante respiro controllato.

Infine noi non abbiamo effettuato l'elettrocardio-

gramma ambulatoriale nei nostri pazienti. Pertanto, anche se abbiamo osservato che l'aumento dell'LF è associato ad un aumento significativo del rischio di morte cardiaca nei pazienti con CAD, non siamo in grado di valutare se il nostro metodo è migliore rispetto all'analisi a lungo termine dell'HRV effettuata tramite elettrocardiografia ambulatoriale.

#### CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che la risposta posturale dell'HRV predice la prognosi nei pazienti con CAD in fase stabile. In particolare, l'incremento della risposta posturale dell'LF (aumento dell'LF) è associata con un aumentato rischio di morte cardiaca durante il follow-up a lungo termine. L'aumento dell'LF può riflettere una esagerata attivazione  $\beta$ -adrenergica e/o una alterata attività vagale nella regolazione posturale della frequenza cardiaca. Questo studio aggiunge nuove evidenze sperimentali sull'importanza del coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nella patogenesi della CAD.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262
- 2 Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687–697
- 3 La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351:478–484
- 4 Camm AJ, Malik M, Bigger JT Jr, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043–1065
- 5 Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81:1217–1224
- 6 Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, et al. Sympathovagal interaction during mental stress: a study using spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with a prior myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83(suppl): II-43–II-51
- 7 Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67:199–204
- 8 Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151–H153
- 9 Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59:178–193
- 10 Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81:1803–1810
- 11 Hayano J, Yamada A, Mukai S, et al. Severity of coronary

- atherosclerosis correlates with the respiratory component of heart rate variability. *Am Heart J* 1991; 121:1070–1079
- 12 SAS Institute. SAS/STAT user's guide: version 6. Cary, NC: SAS Institute, 1990
- 13 Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50:249–261
- 14 Brouwer J, Van Veldhuisen DJ, Veld AJM, et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1183–1189
- 15 Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1203–1207
- 16 Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164–171
- 17 Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:927–934
- 18 Faber TS, Staunton A, Hnatkova K, et al. Stepwise strategy of using short- and long-term heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:1845–1851
- 19 Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol* 1994; 267:H33–H40
- 20 Liao DP, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 1998; 21:2116–2122
- 21 Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:1323–1328
- 22 Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256:H132–H141
- 23 Hayano J, Taylor JA, Mukai S, et al. Assessment of frequency shifts in R-R interval variability and respiration with complex demodulation. *J Appl Physiol* 1994; 77:2879–2888
- 24 Hayano J, Jiang W, Vaughn R, et al. Stability over time of circadian rhythm of variability of heart rate in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 1997; 134:411–418
- 25 Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61:1292–1299
- 26 Van de Borne P, Montano N, Pagani M, et al. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95:1449–1454
- 27 Eckberg DL. Baroreflexes and the failing human heart. *Circulation* 1997; 96:4133–4137
- 28 Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, et al. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart rate: a simple computer model. *Am J Physiol* 1991; 256:H1573–H1579
- 29 Hopf H-B, Skyschally A, Heusch G, et al. Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 1995; 82:609–619
- 30 Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *J Physiol (Lond)* 1999; 517:617–628
- 31 Atiga WL, Rowe P, Calkins H. Management of vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:874–886
- 32 Brown TE, Beightol LA, Koh J, et al. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75:2310–2317a