

Metodologie non-invasive per la valutazione del sistema nervoso autonomo

di Gianni D'Addio e
Gian Domenico Pinna

L'avvento ed il consolidamento negli ultimi venti anni di nuove tecniche per una valutazione non-invasiva dell'assetto neurovegetativo, basate sull'analisi della variabilità cardiaca [1], sono alla base di una diffusione sempre crescente di tali metodiche e del loro progressivo trasferimento dalla sperimentazione scientifica alla applicazione clinica. La valutazione del bilanciamento simpato-vagale, applicata finora soprattutto nel settore cardiologico, riveste un notevole interesse anche in ambito pneumologico, in relazione alle efferenze simpatiche e vagali sulla muscolatura liscia delle vie aeree e sulle ghiandole mucose bronchiali, e potrebbe contribuire a chiarire i complessi meccanismi patogenetici che sono alla base dell'asma e della broncopenumopatia cronica ostruttiva. In entrambe le patologie è stata documentata una diminuzione della variabilità cardiaca, indicativa di un incremento dell'attività simpatica e/o di una depressione dell'attività vagale [2-6]. Alcuni indici di variabilità della frequenza cardiaca sono inoltre correlati con il grado di severità dell'asma e della BPCO e sembrano presentare valore prognostico in tali patologie [7-8].

Il controllo autonomo della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca è normalmente determinata dalla frequenza di depolarizzazione delle cellule del pacemaker cardiaco.

Cellule di questo tipo sono primariamente localizzate a livello del nodo senoatriale, del nodo atrioventricolare e delle fibre del Purkinje. Il nodo senoatriale si depolarizza comunemente più velocemente degli altri gruppi di cellule simili e, attraverso i meccanismi di conduzione cardiaca, riesce ad attivare tali gruppi prima che essi lo facciano spontaneamente. In assenza di qualunque influenza neuromorale la frequenza cardiaca (chiamata "intrinseca") è di circa 100÷120 battiti per minuto. In condizioni normali invece, cioè in assenza di blocco neuromorale, la frequenza cardiaca rappresenta l'effetto netto sul nodo senoatriale delle efferenze parasimpatiche (nervi vagali) che tendono a rallentarla e delle efferenze simpatiche che tendono ad accelerarla. I nervi vagali innervano il nodo senoatriale, le vie di conduzione atrioventricolari ed il muscolo atriale. Le fibre simpatiche innervano l'intero cuore. Un aumento di attività nei nervi simpatici aumenta sia la frequenza cardiaca (effetto cronotropico) che la forza di contrazione (effetto inotropico). Nella gran parte delle circostanze è presente una attività tonica verso il nodo del seno in entrambe le divisioni del sistema nervoso autonomo. Tale attività tonica non è rigidamente costante, ma è soggetta a fluttuazioni spontanee che si presentano come veri e propri ritmi. Nel soggetto normale, la frequenza cardiaca media rappresenta l'effetto netto del bilanciamento tra le attività toniche antagoniste del simpatico e del vago. Se però si considera la frequenza cardiaca istantanea, essa risulta caratterizzata da fluttuazioni battito-battito che sono indotte dalle contemporanee fluttuazioni delle efferenze simpatiche e vagali. Dunque la frequenza cardiaca istantanea riflette sia

l'attività tonica che quella oscillatoria del controllo autonomico del cuore, mentre la frequenza cardiaca media riflette esclusivamente l'attività tonica. Da notare che la frequenza cardiaca visualizzata sul display di un qualunque elettrocardiografo commerciale, così come quella misurata dal medico al polso del paziente, rappresentano sempre una frequenza cardiaca media. Comunque la si consideri, l'effetto netto sulla frequenza cardiaca dell'attività simpatica e vagale viene comunemente chiamato "bilancio simpato-vagale".

Valutazione del bilancio simpato-vagale

Le variazioni dell'attività simpatica e vagale, alterando la frequenza naturale del pacemaker cardiaco, modificano dunque sia la frequenza media che la variabilità battito-battito della frequenza cardiaca. Poiché risulta chiaramente impraticabile misurare direttamente nell'uomo il traffico simpatico e vagale verso il nodo del seno, da lungo tempo fisiologi e ricercatori medici hanno tentato di utilizzare l'informazione facilmente reperibile di frequenza cardiaca e variabilità cardiaca per inferire il bilancio simpato-vagale sottostante. Prendiamo dapprima in considerazione la frequenza cardiaca media. Essa dipende ovviamente, innanzitutto, dalla frequenza intrinseca di scarica del nodo del seno, che indicheremo con FC_0 , e, in secondo luogo, dal tono (cioè traffico nervoso medio) simpatico e vagale. La relazione tra gli effetti delle due branche autonome non è però spiegabile in termini puramente additivi, ma piuttosto in termini di reciproca interazione; questo perché l'effetto dell'uno (ad esempio l'effetto di cardio-decelerazione prodotto da una stimolazione vagale), non si somma semplicemente all'effetto dell'altro (cioè, del tono simpatico), ma è dipendente dal preesistente livello di attivazione

di quest'ultimo, essendo tanto più marcato quanto più elevato è questo livello. Tale relazione è stata approssimata da Roseblueth e Simeone in un semplice modello matematico. In questo modello la frequenza cardiaca è espressa come frequenza cardiaca intrinseca moltiplicata per un fattore "simpatico" m e per un fattore vagale n ; cioè:

$$FC = FC_0 \cdot m \cdot n$$

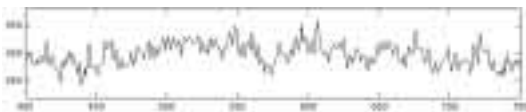
I due coefficienti m e n avranno valore pari a 1 in condizioni di doppio blocco autonomico; m sarà >1 in presenza di stimolazione simpatica e n sarà <1 in presenza di stimolazione vagale. Quando $m \cdot n > 1$ avremo accelerazione del battito cardiaco e dominanza simpatica; al contrario, quando $m \cdot n < 1$ avremo decelerazione del battito cardiaco e predominanza vagale. Dunque, il prodotto mn può essere visto come "effetto netto" delle attività toniche simpatiche e vagali sul nodo del seno e la frequenza cardiaca, essendo proporzionale a tale prodotto, risulta essere un naturale candidato per la misura del bilancio simpato-vagale. Tuttavia però, la frequenza cardiaca intrinseca può differire considerevolmente tra individuo e individuo e la sua misura richiederebbe il blocco totale contemporaneo di entrambe le vie autonome verso il cuore.

Possiamo quindi concludere che la frequenza cardiaca è solamente un indice individuale (cioè non calibrato) di bilancio simpato-vagale. Di maggiore interesse appare invece lo studio della variabilità battito-battito della frequenza cardiaca, poiché tale variabilità rappresenta anch'essa l'effetto netto delle corrispondenti fluttuazioni del traffico simpatico e vagale verso il nodo del seno. Alcuni parametri estratti dall'analisi della variabilità cardiaca sono stati difatti proposti nell'ultimo decennio come possibili misuratori "calibrati" del bilancio simpato-vagale.

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca viene normalmente eseguita sulle serie temporali degli intervalli battito-battito (intervalli RR) ottenute sia da registrazioni ECG Holter 24-ore sia da registrazioni di laboratorio di breve durata (10-15 min.). In quest'ultimo caso il protocollo di studio prevede tipicamente una registrazione basale (variabilità spontanea) ed una in risposta ad uno stimolo esterno (tilting, standing o stimolo farmacologico). La variabilità della frequenza cardiaca può essere descritta con parametri cosiddetti "nel dominio del tempo", "nel dominio della frequenza" o con indici "di tipo non-lineare". L'analisi nel dominio del tempo consiste sostanzialmente in misure della distribuzione statistica degli intervalli RR. I parametri più comunemente usati sono la deviazione standard degli intervalli (SDNN) e la radice quadrata degli scarti quadratici medi tra intervalli RR successivi (RMSSD). A fronte di una indiscussa semplicità e di un largo uso clinico, il limite di tali parametri è dovuto al fatto che l'approccio semplicemente statistico descrive l'ampiezza della variabilità intorno una media ma non dà informazioni circa le caratteristiche di queste variazioni, impedendo la comprensione dei meccanismi fisiologici coinvolti. La possibilità di descrivere la variabilità RR come insieme di molteplici oscillazioni periodiche di varia ampiezza e frequenza, ha invece dimostrato di poter superare queste limitazioni. Guardando alle fluttuazioni spontanee della frequenza cardiaca riportate in un diagramma in funzione del tempo (Figura 1), al di là di un andamento apparentemente casuale, si può osservare la presenza, parzialmente nascosta da rumore, della sovrapposizione di due o tre ritmi o

FIGURA 1. FLUTTUAZIONI SPONTANEE DELL'INTERVALLO BATTITO-BATTITO (IN ORDINATA ESPRESSI IN MS) RIPORTATE IN UN DIAGRAMMA IN FUNZIONE DEL TEMPO

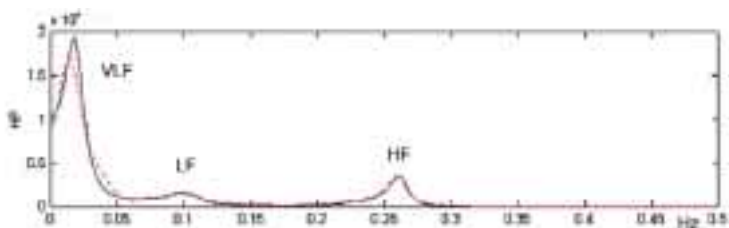


oscillazioni principali. La tecnica matematica dell'analisi spettrale (analisi nel dominio della frequenza) consente di individuare frequenza ed ampiezza di tali oscillazioni, e precisamente:

- un'oscillazione più rapida, detta ritmo HF (high frequency), con frequenza compresa tra 0,15 e 0,45 Hz, sincrona con l'attività respiratoria (aritmia sinusale respiratoria) e che risulta essere mediata prevalentemente dall'attività efferente vagale;
- un'oscillazione più lenta, detta ritmo LF (low frequency), con frequenza compresa tra 0,04 e 0,15 Hz, modulata dal sistema barorecettoriale arterioso e che risulta mediata sia dall'attività efferente vagale che simpatica;
- un terzo ritmo, ancora più lento, detto in banda VLF (very-low frequency) tra 0,003 Hz e 0,04 Hz, che riflette l'eventuale presenza di instabilità nel sistema di controllo chimico della ventilazione (respiro periodico o di Cheyne-Stokes) o l'attività oscillatoria altri meccanismi di regolazione non ancora completamente chiariti (sistema renina-angiotensina, termoregolazione?).

La frequenza centrale di questi picchi identifica la frequenza caratteristica della relativa componente oscillatoria del segnale,

FIGURA 2. ESEMPIO DI SPETTRO DEL SEGNALE DI VARIABILITÀ CARDIACA



mentre l'area del picco ne misura la potenza, che viene solitamente espressa in unità normalizzate rispetto alla potenza totale. Il rapporto tra le potenze nelle bande LF e HF è stato da alcuni proposto come indice di bilancio simpato-vagale (Figura 2).

Uno dei limiti dell'analisi spettrale consiste nel fatto che essa consente la decomposizione del segnale di variabilità cardiaca nelle sue diverse componenti oscillatorie periodiche, ma non fornisce alcuna indicazione circa le fluttuazioni battito-battito non strettamente periodiche. Per superare queste ed altre limitazioni, più recentemente, si stanno sperimentando nuove tecniche di analisi cosiddette "non lineari", in cui cioè non ci si basi sul modello di una semplice decomposizione additiva dei vari ritmi oscillatori. Tali tecniche traggono spunto dalla considerazione che nella genesi dei segnali di variabilità cardiaca sono di sicuro ipotizzabili processi di natura non lineare nella complessa interazione tra variabili emodinamiche, elettrofisiologiche ed umorali.

Invero, diversi autori hanno mostrato come le fluttuazioni della frequenza cardiaca evidenzino alcune proprietà tipiche dei sistemi di tipo caotico-deterministico e frattale. Ciò sta portando all'identificazione e validazione di nuovi parametri in grado di mostrare un potere diagnostico e prognostico maggiore rispetto quello dei tradizionali parametri di variabilità nel dominio del tempo e della frequenza. Il perfezionamento della metodologia e la sperimentazione di indici sempre più efficaci nell'interpretazione fisiologica delle oscillazioni della frequenza cardiaca, sta contribuendo ad una progressiva diffusione delle tecniche di analisi della variabilità della frequenza cardiaca, rese ormai disponibili anche su diverse apparecchiature commerciali per uso clinico. È pertanto auspicabile che in futuro le metodologie di analisi della variabilità della frequenza cardiaca possano entrare a far parte del bagaglio culturale e scientifico delle varie specialità mediche per tutte

quelle patologie nelle quali può essere di utilità clinica, sia sul fronte diagnostico che prognostico, una valutazione non invasiva dell'assetto neurovegetativo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability – Standard of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-1065
- [2] Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int* 1997 Nov;14(6):597-606
- [3] Jartti TT, Tahvanainen KU, Kaila TJ, Kuusela TA, Koivikko AS, Vanto TT, Valimaki IA. Cardiovascular autonomic regulation in asthmatic children evidenced by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Scand J Clin Lab Invest* 1996 Oct;56(6):545-54
- [4] Horvath I, Argay K, Herjavec I, Kollai M. Relation between bronchial and cardiac vagal tone in healthy humans. *Chest* 1995 Sep;108(3):701-5
- [5] Pagani M, Lucini D, Pizzinelli P, Sergi M, Bosisio E, Mela GS, Malliani A. Effects of aging and of chronic obstructive pulmonary disease on RR interval variability. *J Auton Nerv Syst* 1996 Jul 5;59(3):125-32
- [6] Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Clark AL, Levi G. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994 Nov;106(5):1432-7
- [7] Stein PK, Nelson P, Rottman JN, Howard D, Ward SM, Kleiger RE, Senior RM. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1998 Feb;113(2):327-33.
- [8] Garrard CS, Seidler A, McKibben A, McAlpine LE, Gordon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res* 1992 Apr;2(2):105-11