- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Sat, 20 Apr 2024, 05:38:30

Heart rate variability

M.T. La Rovere

G Ital Aritmol Cardiostim 2007;1:20-23

Divisione di Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri" IRCCS, Istituto Scientifico di Montescano, Pavia

È ben noto che alterazioni nell'equilibrio autonomico caratterizzate da un incremento dell'attività simpatica possono influenzare l'elettrofisiologia cardiaca, aumentando così la suscettibilità ad aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa.[1] Nel cuore malato la presenza di un rimodellamento neuronale offre il background fisiopatologico per lo squilibrio dell'attività autonomica.

La heart rate variability (HRV), una misura indiretta dell'interazione simpato-vagale a livello del nodo del seno, è stata utilizzata come indicatore del controllo nervoso del cuore.

Questo articolo analizzerà brevemente le tecniche di misura maggiormente consolidate in ambito clinico e discuterà i principali dati clinici e le loro maggiori implicazioni riguardo alla stratificazione del rischio nell'era dei defibrillatori impiantabili (ICD).

Metodi di misura

La HRV può essere analizzata nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza,[2,3] sia su registrazioni elettrocardiografiche di breve durata ottenute in condizioni controllate di laboratorio sia su registrazioni a lungo termine. Le misure nel dominio del tempo sono semplici statistiche derivate dagli intervalli battito-battito di origine sinusale e sono espresse in unità di tempo (msec). La più semplice di queste misure è la deviazione standard (DS) degli intervalli RR (NN). L'esclusione di intervalli RR non normali è un prerequisito per il calcolo dell'HRV. La conversione della sequenza di intervalli RR in un pattern geometrico, come la distribuzione di densità campionaria della durata dell'intervallo RR, permette di superare, almeno in parte, la necessità di avere dati di elevata qualità analitica.

L'approccio nel dominio della frequenza si basa sull'identificazione e quantificazione (in termini di frequenza e potenza) dei principali ritmi oscillatori di origine fisiologica di cui si compone una sequenza di intervalli RR. In registrazioni a breve termine (5-10 minuti) possono essere identificate due distinte componenti oscillatorie in due differenti range di frequenza: una componente ad alta frequenza (HF) (range 0,15-0,45 Hz) che riflette principalmente la modulazione vagale del ritmo sinusale associata all'aritmia respiratoria, e una componente a bassa frequenza (LF) (range 0,04-0,15 Hz) che è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Sat, 20 Apr 2024, 05:38:30

stata associata sia alla modulazione simpatica che alla modulazione simpatica e vagale in dipendenza del controllo barocettivo.[4] Talvolta può essere osservata una terza componente a frequenza molto bassa (VLF) (range 0,01-0,04 Hz). In pazienti con scompenso cardiaco cronico, per esempio, questa componente è principalmente associata a un'oscillazione ventilatoria lenta prodotta da periodismi respiratori.[5,6] La potenza delle componenti spettrali può esprimersi in unità assolute (ms^2) o normalizzate (nu). L'osservazione che in soggetti normali la potenza LF normalizzata cresce significativamente durante condizioni caratterizzate da un aumento dell'attività simpatica ha suggerito che questo parametro o, equivalentemente, il rapporto tra LF e HF, possano essere utilizzati per valutare il contributo relativo della modulazione simpatica e vagale cardiaca.[7] Tuttavia, in alcune condizioni come lo scompenso cardiaco severo, nonostante la chiara evidenza di un'elevata attività simpatica basale, la variabilità dell'intervallo RR è ridotta e la potenza LF è risultata paradossalmente ridotta o abolita.[8-10]

Anche fenomeni di tipo non-lineare risultanti da interazioni complesse tra variabili emodinamiche, elettrofisiologiche e umorali sono probabilmente coinvolti nei meccanismi di regolazione autonomica e implicati nella genesi dell'HRV. Sulla base di tale assunto, negli ultimi dieci anni una schiera di metodi e algoritmi non-lineari applicata all'analisi delle serie RR ha mostrato che essi possono rilevare e misurare aspetti peculiari delle dinamiche del ritmo cardiaco che non sono presi in considerazione dalle tecniche lineari.[11-13] Infatti, queste ultime valutano principalmente l'ampiezza della variabilità, mentre le proprietà di correlazione e la complessità rappresentano l'oggetto dei metodi non-lineari. A ogni modo, la relazione tra indici non lineari e lineari dell'HRV deve essere ancora chiarita. Recentemente, un'analisi di tipo simbolico delle dinamiche non-lineari è risultata in grado di rilevare variazioni della modulazione vagale e simpatica indotte da condizioni sperimentali e farmacologiche.[14] Comunque, la capacità di fornire informazioni sulla probabilità dello sviluppo di eventi deve ancora essere testata prospetticamente.

Implicazioni cliniche dell'HRV

Vi è ormai una consistente evidenza che l'HRV è un potente predittore del rischio di eventi in pazienti con pregresso infarto miocardico. In seguito allo studio di Kleiger et al.,[15] che per primi hanno dimostrato che la riduzione della SDNN, indipendentemente da fattori clinici e demografici, l'attività ventricolare ectopica e la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro sono associate a un aumento della mortalità, risultati simili sono stati forniti dallo studio ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction).[16] Questo studio ha coinvolto circa 1300 pazienti al di sotto degli 80 anni, eleggibili per una prova da sforzo, mostrando che lo squilibrio simpatico-parasimpatico, espresso dalla HRV depressa (SDNN <70 ms), era un predittore significativo di mortalità cardiaca totale con un rischio relativo di 3,2 (IC 95% 1,42-7,36), che si aggiungeva al rischio di funzione ventricolare sinistra depressa e aumentato numero di battiti/ora ectopici. La metà della mortalità cardiaca totale era dovuta a morte improvvisa (presumibilmente aritmica).

La combinazione di funzione ventricolare sinistra depressa e ridotta SDNN ne aumentava significativamente il potere predittivo. Sulla base di tali evidenze, la Task Force dell'European Society of Cardiology ha dato all'analisi dell'equilibrio autonomico un'indicazione di Classe I, Livello di evidenza A, nella stratificazione del rischio per morte cardiaca improvvisa.[17] Questa notazione assume particolare rilevanza quando si considera il ruolo importante che la stratificzione del rischio può svolgere in relazione all'impatto economico delle cure nell'era dei defibrillatori impiantabili.[18,19] Infatti, il numero relativamente alto di pazienti che necessitavano di un trattamento, particolarmente in prevenzione primaria in soggetti con caratteristiche tipo MADIT-II,[20] ha sottolineato la necessità di un riesame delle procedure di stratificazione del rischio e di algoritmi atti a riconoscere pazienti a rischio sufficientemente basso da non giustificare l'impianto di un defibrillatore. In questo contesto abbiamo recentemente esaminato il valore potenziale dell'analisi di parametri autonomici in soggetti con criteri MADIT-II nell'identificare un sottogruppo a rischio estremamente basso di eventi aritmici e con scarsa probabilità di trarre beneficio da un impianto di defibrillatore. Nello studio ATRAMI, su 70 pazienti con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro <30%, nel corso di 2 anni di follow-up si sono verificate 11 morti cardiache.[21] La presenza di un equilibrio autonomico preservato (SDNN >105 ms) permetteva di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Sat, 20 Apr 2024, 05:38:30

identificare una popolazione "a basso rischio" (circa il 20% dei soggetti in esame) con una sopravvivenza libera da eventi aritmici nei successivi due anni.

Osservazioni simili sono state fornite per i parametri spettrali di HRV. In una serie di pazienti con scompenso cardiaco cronico da moderato a severo (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro 24 ± 7%), una ridotta potenza nella componente LF è stata un predittore significativo di morte improvvisa, indipendentemente da variabili cliniche, ecocardiografiche, emodinamiche, ergospirometriche ed ematochimiche.[22] In particolare, combinando la potenza LF con la frequenza dei battiti ventricolari prematuri alle registrazioni Holter, sono state identificate due popolazioni con un tasso di mortalità cardiaca improvvisa a tre anni significativamente differente (23% vs 3%, p = 0,001). Questi dati sostengono ulteriormente il ruolo importante delle variabili autonomiche per l'identificazione di pazienti con maggiore o minore probabilità di trarre beneficio da strategie terapeutiche aggressive.

L'ipotesi che gli indici non-lineari HRV possano offrire un'informazione prognostica superiore a quella ottenuta attraverso i tradizionali indici lineari è stata testata con successo in pazienti con patologie cardiache, in particolare in quelli con un precedente infarto miocardico.[23-26] Malgrado questi risultati promettenti, vi sono ancora importanti aspetti che devono essere approfonditi prima che le tecniche non-lineari raggiungano una grande platea di ricercatori e clinici e possano essere considerate strumenti utili per la diagnosi e la gestione dei pazienti.

Bibliografia

1. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. III Edition. Philadelphia, PA, WB Saunders Co, 1999:300-314.
2. 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. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
3. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:208-216.
4. Sleight P, la Rovere MT, Mortara A, et al. Physiology and physiopathology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995;88:103-109.
5. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-252.
6. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H932-H941.
7. Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympatho-vagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-1831.
8. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, et al. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J* 1994;71:422-430.
9. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, et al. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:1100-1107.
10. 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.
11. Wessel N, Ziehmann C, Kurths J, et al. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. *Phys Rev E* 2000;61:733-739.
12. Yamada A, Hayano J, Sakata S, et al. Reduced ventricular response irregularity is associated with increased mortality in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:300-306.
13. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 1996;31:419-433.
14. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 2005;112:465-470.
15. 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.
16. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al., for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:478-484.
17. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
18. Zipes DP. Implantable cardioverter defibrillator: a Volkswagen or a Rolls Royce. How much will we pay to save a life? *Circulation* 2001;103:1372-1374.
19. Reynolds MR, Josephson ME. MADIT II Debate. Risk stratification, costs, and public policy. *Circulation* 2002;108:1779-1783.
20. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
21. La Rovere MT, Schwartz PJ, for the ATRAMI Investigators. Cost concerns for implantable cardioverter defibrillators implant in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.135.185.194 Sat, 20 Apr 2024, 05:38:30

post myocardial infarction patients: the value of autonomic markers. *Heart Rhythm* 2005;2(Abs Suppl):S-188.
22. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-570.
23. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, 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;93:2142-2151.
24. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, et al. 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.
25. D'Addio G, Pinna GD, La Rovere MT, et al. Prognostic value of Poincaré plot indexes in chronic heart failure patients. *Computers in Cardiology* 2001;28:57-60.
26. Stein PK, Domitrovich PP, Huikuri HV, Kleiger RE, for the Cast Investigators. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:13-20.

Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Teresa La Rovere
Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS
Istituto Scientifico di Montescano,
27040 Montescano, PV
Tel.: 0385-247277
Fax: 0385-61386
E-mail: mtlarovere@fsm.it