

Rassegne

Variabilità della frequenza cardiaca

Stefano Guzzetti

Medicina Interna II, Università degli Studi, Ospedale "L. Sacco", Milano

Key words:

Autonomic nervous system;
Heart rate variability;
Linear dynamics;
Non-linear dynamics.

In 1981 a study on heart rate variability (HRV) and on the neural control of the heart was published in *Science*. Since then, the number of papers concerning this topic has increased exponentially. Some aspects of the relationship between HRV and the neural control of the cardiovascular system are now clear, for example: a decreased SDNN (a measure of variance) during a period of 24 hours is a well established independent negative prognostic factor after acute myocardial infarction and in chronic heart failure patients. Moreover, an increased sympathetic modulation elicited by standard laboratory maneuvers determines an increased power of the low frequency (LF) spectral component (0.03-0.15 Hz), expressed in normalized units. Nevertheless, the interpretation of the oscillatory components present in HRV, particularly in pathophysiological conditions, is far from being clear. The influence of several neurohumoral circuits can induce various changes in HRV according to different physiological or pathological conditions.

A new approach to the study of HRV called "information domain" might help to obtain some more information about HRV. Furthermore, in the future, HRV analysis might be useful when deciding on the best pharmacological combination for the individual patient and for the probabilistic prediction of acute cardiac events.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 450-454)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 gennaio 2001; accettato il 5 marzo 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Guzzetti

Medicina Interna II
Università degli Studi
Ospedale "L. Sacco"
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail: stefanog@
fisiopat.sacco.unimi.it

Il 1981 è ricordato dai ricercatori e dai medici che si interessano di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) per la pubblicazione sulla rivista *Science* di uno studio di Akselrod et al.¹ che dimostrava come l'HRV potesse fornire in modo non invasivo informazioni sul controllo simpato-vagale del cuore. La presenza di oscillazioni ritmiche nei segnali cardiovascolari era già nota da tempo^{2,3}, ma il lavoro del 1981 evidenziava, per la prima volta in modo chiaro, la possibilità di una diretta relazione tra le oscillazioni del ritmo cardiaco e la modulazione nervosa del cuore.

Da allora sono passati 20 anni, cosa resta delle ipotesi e delle attese scaturite da quella pubblicazione? Molti lavori sono apparsi nelle principali riviste su questo argomento. Nella figura 1 è riportato il numero di pubblicazioni sull'HRV, divise per anni, che si possono trovare tramite MEDLINE. Risulta chiaro che l'interesse in questo campo è andato aumentando in modo quasi esponenziale, parallelamente allo sviluppo di nuove metodiche di analisi e all'implementazione di differenti algoritmi per l'analisi dell'HRV in alcuni apparecchi commerciali di lettura Holter. Dell'iniziale interpretazione delle oscillazioni, presente nel lavoro del 1981¹, molti punti restano

validi. Infatti, è stato dimostrato che la variabilità totale della frequenza cardiaca è principalmente determinata dall'innervazione autonoma, si riduce in modo eclatante nei pazienti che hanno subito una denervazione per recente trapianto cardiaco⁴ e tende ad aumentare nei periodi di allenamento fisico⁵. Una riduzione della varianza totale è solitamente considerata indice di una ridotta modulazione vagale del nodo del seno⁶.

Tuttavia alcuni dati sperimentali fanno ritenere che una riduzione della modulazione vagale, simpatica e della loro interazione possano insieme meglio spiegare la riduzione di varianza che si osserva nel corso di alcune malattie cardiovascolari⁷.

Dominio del tempo

La dimostrazione che l'HRV ha valore prognostico nel postinfarto miocardico⁶ e nello scompenso cardiaco⁸ ha dato ulteriore sviluppo allo studio dell'HRV. Infatti, è stato dimostrato che la SDNN, una misura della varianza nelle 24 ore⁹, è un fattore prognostico indipendente di mortalità nello scompenso cardiaco anche quando viene cimentata in modelli multivariati con

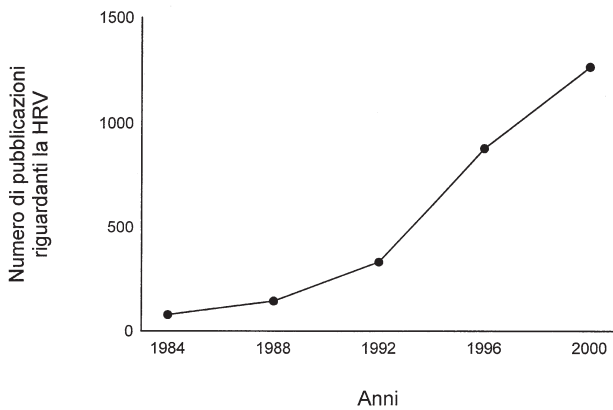


Figura 1. Numero degli studi pubblicati negli ultimi anni che riguardano la variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

altre variabili prognostiche già note¹⁰. Una domanda sorge allora spontanea: ma perché una misura non invasiva, facilmente ottenibile, legata all'attivazione neuromorale, con una sua capacità prognostica indipendente, non viene usata nella pratica clinica? La risposta a questa domanda non è facile. Un motivo potrebbe essere individuato nella bassa sensibilità e specificità prognostica che la SDNN dimostra quando viene utilizzata per la prognosi del singolo paziente¹¹. Inoltre, per affrontare nella pratica medica quotidiana patologie quali lo scompenso cardiaco o il periodo post-infarto miocardico, sarebbero utili delle misure della modulazione del sistema nervoso autonomo da utilizzare come guida per la scelta tra i numerosi farmaci che interagiscono con i sistemi neuromorali di controllo del cuore e del circolo, più che avere degli indicatori prognostici generici. Infatti, vari grandi trial hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di varie sostanze farmacologiche che interagiscono con la modulazione autonoma cardiovascolare^{12,13}. Non sempre però è facile nella pratica cardiologica decidere quali e quanti di questi farmaci vanno contemporaneamente somministrati nel singolo paziente. Un recente studio su carvedilolo e HRV¹⁴ ha indirettamente evidenziato come l'HRV abbia un possibile futuro utilizzo clinico in questa direzione.

Dominio della frequenza

Molti sistemi biologici presentano delle oscillazioni ritmiche con frequenze molto differenti che variano da secondi ad anni. La capacità di oscillare ritmicamente sembra determinare dei vantaggi per un sistema in termini di efficienza e precisione del controllo¹⁵.

Per quanto attiene all'HRV si sono analizzate le oscillazioni ritmiche sia su brevi spezzoni di segnale (minimo 200 battiti) sia su periodi più lunghi fino alle intere 24 ore⁹. A tale fine sono stati principalmente utilizzati la trasformata rapida di Fourier o dei modelli autoregressivi, con una stima del migliore numero di

coefficienti da utilizzare⁹. Nel soggetto sano, in brevi spezzoni di serie RR ricavati dall'elettrocardiogramma (tacogramma), si possono individuare due principali oscillazioni, quella a bassa frequenza (tra 0.03 e 0.15 Hz) e quella ad alta frequenza (tra 0.16 e 0.40 Hz) (Fig. 2). Queste componenti spettrali sono facilmente modulabili, in modo ripetibile, da manovre che modificano la bilancia simpato-vagale⁹. È stato dimostrato, in condizioni standardizzate di laboratorio, che manovre quali l'ortostatismo passivo¹⁶, l'handgrip¹⁷ e lo stress mentale¹⁸, che aumentano l'attività simpatica diretta al cuore, aumentano anche la potenza normalizzata¹⁶ della componente a bassa frequenza. Questi dati sono risultati sostanzialmente concordi con i dati su animale sperimentale riportati nel già citato lavoro di Science del 1981¹.

Il rapporto tra potenza delle componenti spettrali dell'HRV e controllo autonomo del cuore ha però svelato tutta la sua complessità quando si è tentato di interpretare le modificazioni presenti in alcune condizioni patologiche. Un esempio paradigmatico è rappresentato dalla fase avanzata dello scompenso cardiocir-

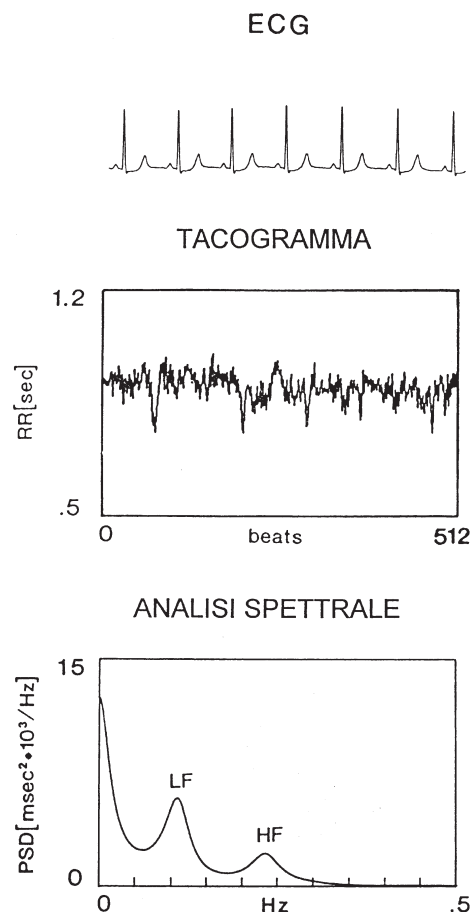


Figura 2. Rappresentazione schematica dei passaggi dall'elettrocardiogramma (ECG) di superficie, alla serie degli intervalli RR (tacogramma) e all'analisi spettrale che possono essere eseguiti in modo automatico da un computer con un software adeguato. In condizioni di riposo nello spettro della variabilità della frequenza cardiaca si possono riconoscere due componenti spettrali principali: bassa frequenza (LF, a circa 0.10 Hz) e alta frequenza (HF, a circa 0.25 Hz, sincrona con il respiro).

colatorio in cui a fronte di un noto aumento dell'attività simpatica la potenza della componente spettrale a bassa frequenza è risultata ridotta o assente¹⁹. Non solo. La riduzione di questa componente si è rivelata essere un indicatore prognostico negativo in questa patologia²⁰. Queste osservazioni ci hanno aperto una finestra interpretativa su altri possibili meccanismi che entrano in gioco nella regolazione di queste oscillazioni in condizioni patologiche, quali per esempio i chemocettori²¹, i barocettori²² e le integrazioni centrali a livello soprasspinale²³. Non perché questi circuiti non giochino un ruolo importante anche nella genesi delle oscillazioni nell'individuo sano, ma perché probabilmente hanno un ruolo gerarchicamente più chiaro nelle condizioni patologiche appena citate. In altre parole, si può ipotizzare che il sistema nervoso autonomo sappia sincronizzare la variabilità su delle oscillazioni dominanti, che sono principalmente espressione di differenti sistemi di controllo, a seconda che si sia in uno stato di salute o di malattia. Quest'ultima ipotesi ci chiarisce quanto ancora siamo lontani dall'aver capito come si generino e si modifichino queste oscillazioni, ma ci fa anche intuire la quantità potenziale di informazione che può essere ancora nascosta nell'HRV.

Non linearità

Vari ricercatori, spinti dai progressi della nuova matematica sviluppatasi intorno alla teoria del "caos", hanno tentato di dimostrare la natura caotica dell'attività cardiaca²⁴.

Brevemente, caotica è definita una dinamica generata da regole deterministiche, che di per sé non contiene nessun elemento casuale, ma che appare aleatoria data la sua complessità. Inoltre per essere caotica deve risentire delle condizioni iniziali e soddisfare un set di equazioni differenziali non lineari. Gli studi su "caos" e HRV si sono scontrati con il "rumore" presente nel segnale, la lunghezza limitata dei tacogrammi utilizzati e soprattutto con l'intrinseca non stazionarietà dell'HRV. Questi problemi e la ricerca di applicabilità clinica dei modelli hanno spinto molti ricercatori verso un passaggio dalle teorie del caos allo studio di dinamiche non lineari che non avevano bisogno delle premesse del "caos".

Il legame tra complessità dell'HRV e controllo nervoso del cuore è stato evidenziato dagli studi che hanno analizzato la dimensione di correlazione, l'entropia di Kolmogorov e gli esponenti di Lyapunov nell'HRV. Nei pazienti dopo recente trapianto cardiaco queste misure erano tutte ridotte, tuttavia erano ancora presenti esponenti di Lyapunov positivi²⁵. Bisogna ricordare come la positività degli esponenti di Lyapunov sia considerata un segno della presenza di "caos" deterministico in un segnale. Studi sulle componenti non lineari sono stati portati a termine anche su tessuti cardiaci isolati. Nella variabilità dell'onda di depolarizzazione sponta-

nea di tessuti di cellule miocardiche cresciute in laboratorio si possono riconoscere delle componenti non lineari, ma non dei picchi spettrali stabili²⁶. Pertanto, considerando questi dati, sembrerebbe che un comportamento con caratteristiche non lineari ha bisogno di circuiti più semplici per svilupparsi rispetto a delle oscillazioni ritmiche.

Palazzolo et al.²⁷ hanno ipotizzato che la complessità dell'HRV nel cane sia espressione della modulazione parasimpatica del cuore. Ho et al.²⁸ hanno dimostrato che nei pazienti con scompenso cardiaco gli indici di non linearità contribuiscono alla capacità prognostica dell'HRV. Infine, Huikuri et al.²⁹ hanno recentemente sostenuto che l'analisi delle caratteristiche frattali di brevi spezzoni di tacogramma abbia una capacità prognostica maggiore rispetto alle tradizionali misure dell'HRV.

Tuttavia, i risultati in questo campo sono ancora contraddittori e dipendono molto dalle metodiche utilizzate. Dai nostri dati, su un numero limitato di pazienti con scompenso cardiocircolatorio studiati prospetticamente, sembra emergere che la riduzione di potenza dell'oscillazione a bassa frequenza abbia una capacità prognostica indipendente sulla sopravvivenza maggiore rispetto alle misure di frattalità³⁰.

Una nuova strategia nello studio dell'HRV viene indicata da Porta et al.³¹ con la definizione del "dominio dell'informazione". Questa strategia comprende le diverse misure di entropia e di predizione che consentono di studiare la complessità presente nell'HRV senza bisogno di definire modelli di riferimento a priori e verificandone probabilisticamente la consistenza tramite serie surrogate (Fig. 3). Va sottolineato come sia la complessità³² sia la predizione dell'HRV³³ sul breve periodo siano influenzate dal controllo autonomo del cuore. Infatti, l'attivazione simpatica indotta dall'ortostatismo passivo, il blocco parasimpatico con atropina e l'attivazione ritmica dei recettori cardiopolmonari possono modificare la predicibilità dell'HRV³³. Modificazioni della complessità dei segnali cardiovascolari sono state descritte prima di epi-

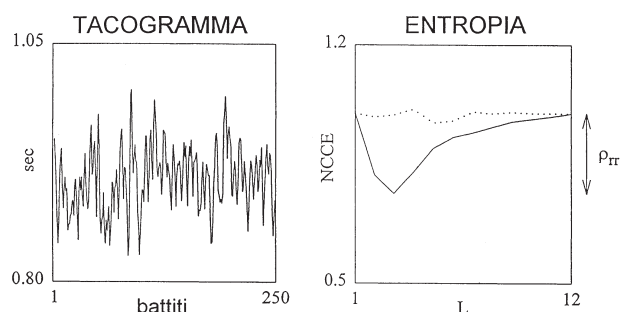


Figura 3. Nel pannello di sinistra è riportato il tacogramma, in quello di destra una rappresentazione grafica del calcolo dell'entropia (linea continua). La quantità p_r fornisce una misura dell'entropia condizionata corretta presente nel tacogramma. La linea tratteggiata rappresenta invece il calcolo dell'entropia condizionata corretta delle serie surrogate dallo stesso segnale. Nelle serie surrogate non è possibile riconoscere un minimo.

sodi di fibrillazione atriale, fibrillazione ventricolare e sincopi³⁴⁻³⁶.

Da tutte le considerazioni fino a qui fatte si può concludere che l'informazione nascosta nell'HRV è molta di più di quella che 20 anni fa era stata individuata da Akselrod et al.¹ nel lavoro pubblicato su *Science*, ma anche che i legami tra HRV e l'innervazione cardiovascolare sono nello stesso tempo stretti e complessi. Le singole oscillazioni o misure di complessità non possono essere ricondotte meccanicamente ad un aspetto anatomico/funzionale del sistema autonomo che innerva il cuore. Lo studio dell'HRV dovrà essere considerato come un nuovo linguaggio che abbiamo potuto studiare grazie al riconoscimento computerizzato degli intervalli RR dell'elettrocardiogramma e che è solo parzialmente interpretabile con gli schemi fisiologici e fisiopatologici già noti. In questo modo potremo utilizzare tutte le potenzialità nascoste nell'HRV, sia per la scelta della migliore opzione terapeutica sia per predire probabilisticamente gli eventi cardiovascolari acuti.

Riassunto

Nel 1981 veniva pubblicato su *Science* uno studio di Akselrod et al. che dimostrava come la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) potesse fornire, in modo non invasivo, informazioni sul controllo autonomo del cuore. La presenza di oscillazioni ritmiche nei segnali cardiovascolari era già nota da tempo, ma il lavoro evidenziava, per la prima volta in modo chiaro, la possibilità di una diretta relazione tra le oscillazioni del ritmo cardiaco e la modulazione nervosa del cuore.

Da allora il numero di pubblicazioni su questo argomento è cresciuto in modo quasi esponenziale. Alcuni aspetti della relazione tra controllo nervoso del cuore e HRV sono oggi chiari, per esempio una riduzione della SDNN (una misura della varianza) durante le 24 ore è un fattore prognostico negativo indipendente nel periodo dopo un infarto miocardico o nello scompenso cardiocircolatorio. Inoltre è stato dimostrato che un aumento dell'attività nervosa simpatica diretta al cuore, ottenuto con manovre di laboratorio standard, induce un incremento della potenza della componente oscillatoria a bassa frequenza (0.03-0.15 Hz), espressa in unità normalizzate. Tuttavia, non è ancora chiara l'interpretazione fisiopatologica da attribuire alle modificazioni delle componenti oscillatorie dell'HRV che si osservano in alcune malattie cardiovascolari. Infatti, molti meccanismi, che contribuiscono alla generazione e al mantenimento dei ritmi presenti nei segnali cardiovascolari, possono giocare ruoli diversi in condizioni patologiche differenti.

Un nuovo approccio per lo studio dell'HRV, chiamato "dominio dell'informazione" potrà portarci a riconoscere dell'altra informazione nascosta nell'HRV e

potrà aiutarci a trasformare l'analisi dell'HRV in uno strumento clinico per la predizione probabilistica di eventi cardiovascolari acuti e per la scelta di alcune terapie.

Parole chiave: Dinamiche lineari; Dinamiche non lineari; Sistema nervoso autonomo; Variabilità della frequenza cardiaca.

Bibliografia

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
2. Ludwig C. Beiträge zur Kenntnis des Einflusses der Respiration bewegungen auf den Blutumlauf in Aortensystem. *Arch Anat Physiol* 1847; 13: 242-302.
3. Mayer S. Studien zur physiologie des herzen und der blutgefasse: 5. Abhandlung: uber spontane blutdruckschwankungen. *Sber Akad Wiss Wien* 1876; 74: 281-307.
4. Bernardi L, Keller F, Sanders M, et al. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1447-55.
5. Hull SS, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-52.
6. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
7. Malliani A, Pagani M. The role of the sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1983; 4: 49-54.
8. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162-7.
9. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards and measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
10. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1510-6.
11. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality. *Circulation* 2000; 101: 8-10.
12. The CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 282-302.
14. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1612-8.
15. Rapp PE. Why are so many biological systems periodic? *Prog Neurobiol* 1987; 29: 261-73.
16. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 58: 178-93.

17. Guzzetti S, Iosa D, Prosdocimi M, Malliani A. Letter to the Editor. *Am Heart J* 1992; 124: 1666.
18. Pagani M, Mazzuero G, Ferrari A, et al. Sympathovagal interaction during mental stress. A study employing spectral analysis of heart rate variability in healthy control subjects and patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: II43-II51.
19. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, Crema C, Lombardi F, Malliani A. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1100-7.
20. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475-82.
21. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272: H438-H447.
22. La Rovere MT, Mortara A, Pinna GD, Bernardi L. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the assessment of autonomic status. In: Camm AJ, Malik M, eds. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1995: 189-205.
23. van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren RM, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-54.
24. Goldberger AL, West BJ. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann NY Acad Sci* 1987; 504: 195-213.
25. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 441-6.
26. Kucera JP, Heuschkel MO, Renaud P, Rohr S. Power-law behaviour of beat-rate variability in monolayer cultures of neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2000; 86: 1140-5.
27. Palazzolo JA, Estafanous FG, Murray PA. Entropy measures of heart rate variation in conscious dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: H1099-H1105.
28. Ho KKL, Moody GB, Peng CK, et al. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 1997; 96: 842-8.
29. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M, for the DIAMOND Study Group. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-53.
30. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R, et al. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2000; 86: 114-9.
31. Porta A, Guzzetti S, Montano N, et al. Information domain analysis of cardiovascular variability signals: evaluation of regularity, synchronization and coordination. *Med Biol Eng Comput* 2000; 38: 180-8.
32. Porta A, Magatelli R, Borroni E, Malliani A, Guzzetti S. Effects of sympathetic activation and regular periodic breathing on complexity of heart rate variability. *Herzschler Elektrophys* 2000; 11: 174-8.
33. Porta A, Baselli G, Guzzetti S, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Prediction of short cardiovascular variability signals based on conditional distribution. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000; 47: 1555-64.
34. Hogue CW, Domitrovich PP, Phyllis KS, et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1998; 98: 429-34.
35. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 779-83.
36. Lipsitz LA, Hayano J, Sakata S, Okada A, Morin RJ. Complex demodulation of cardiorespiratory dynamics preceding vasovagal syncope. *Circulation* 1998; 98: 977-83.