

Analisi spettrale dell'attività nervosa simpatica muscolare nell'uomo

Nicola Montano, Chiara Cogliati, Alberto Porta

Centro Ricerche Cardiovascolari del CNR, Dipartimento di Scienze Precliniche LITA di Vialba, Medicina Interna II, Università degli Studi, Ospedale "L. Sacco", Milano

Key words:

**Congestive heart failure;
Heart rate variability;
Respiration;
Sympathovagal balance.**

Recent applications of frequency domain analysis to the variability of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) have improved the comprehension of the relationship between cardiovascular oscillations and the autonomic nervous system.

It has been observed that spectral analysis of MSNA is characterized by two major oscillatory components at low (LF) and high (HF) frequencies, similar to those detectable in the variability of cardiovascular signals. Pharmacological and non-pharmacological studies have shown that, at least within the physiological range, the two MSNA rhythms show a reciprocal behavior, similar to that already observed for cardiovascular oscillations. The oscillatory pattern of MSNA provides non-redundant but complementary information with respect to the time domain measures of MSNA (burst rate and amplitude) since it has been shown that completely different spectral profiles may be derived from various MSNA recordings. On the other hand, the latter are instead comparable in terms of mass activity.

Due to the intrinsic characteristics of the signal, which represents the direct outflow of the central neural structures of the cardiovascular autonomic nervous system, this approach can be considered as a unique window over the central organization of excitatory and inhibitory neural mechanisms responsible for the genesis and the regulation of cardiovascular oscillations.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 491-497)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 24 gennaio 2001; accettato il 5 marzo 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Nicola Montano

Medicina Interna II
Università degli Studi
Ospedale "L. Sacco"
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail:

nicola.montano@unimi.it

Il ruolo centrale che il sistema nervoso autonomo gioca nei meccanismi fisiologici e fisiopatologici cardiovascolari ha da sempre stimolato la ricerca di metodiche che potessero quantificarne direttamente l'attività. Mentre ad oggi non sono disponibili tecniche di registrazione dell'attività vagale nell'uomo, l'introduzione della microneurografia ha permesso di ottenere importanti informazioni dirette sul traffico nervoso simpatico periferico.

Caratteristiche generali del segnale microneurografico

La metodica di registrazione microneurografica è stata messa a punto in Svezia alla fine degli anni '70¹ e consiste nella registrazione dell'attività nervosa simpatica a livello del nervo peroneale o di quello tibiale. Tali nervi sono costituiti da fascicoli motori, sensoriali e simpatici. A loro volta questi ultimi contengono contingenti di fibre diretti ai vasi dei muscoli scheletrici (MSNA) ed alla circolazione cutanea (SSNA). Le registrazioni vengono eseguite utilizzando microelettrodi unipolari al

tungsteno con terminazione di un diametro variabile da 1 a 5 m inseriti per via percutanea. Un elettrodo di riferimento viene posizionato a 2-3 cm di distanza dall'elettrodo registrante. Il segnale così registrato viene amplificato, rettificato ed integrato utilizzando una costante di tempo di 100 ms. Ne risulta un segnale caratterizzato da burst di ampiezza e durata variabile. La durata del burst è limitata dalla durata del ciclo cardiaco per quanto riguarda l'MSNA, mentre a livello dell'SSNA può avere una durata maggiore e comprendere anche più cicli cardiaci (Fig. 1)². L'attività simpatica viene espressa solitamente in termini di ampiezza e di burst/min; in considerazione della dipendenza dell'MSNA dal ciclo cardiaco, quest'ultima viene normalizzata per un certo numero (n = 100) di battiti cardiaci e quindi espressa come burst/100 battiti.

Recentemente è stata messa a punto una metodica per la valutazione della scarica di singole unità efferenti muscolari simpatiche dal nervo peroneale^{3,4}. Tale approccio presenta delle difficoltà tecniche di identificazione della singola fibra maggiori rispetto al tradizionale approccio multifibre, tuttavia permette di valutare in modo quan-

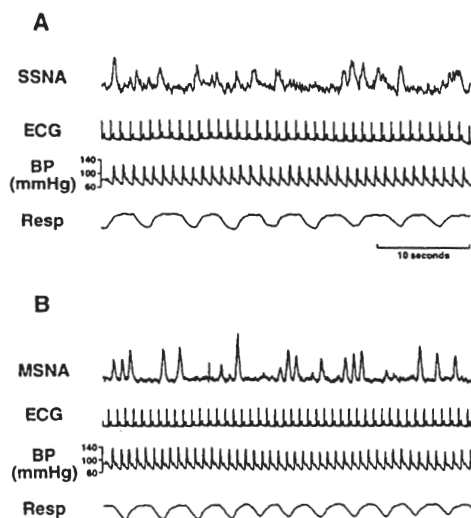


Figura 1. A: attività nervosa simpatica cutanea (SSNA), elettrocardiogramma (ECG), pressione arteriosa (BP) e segnale respiratorio (Resp) in un soggetto in condizioni di riposo. B: attività nervosa simpatica muscolare (MSNA), ECG, BP e Resp nello stesso soggetto. Da Cogliati et al.², con il permesso dell'Editore.

titativamente più preciso l'attività simpatica. Inoltre permette una più accurata valutazione delle differenze di attività tra diversi soggetti, o nello stesso soggetto nel tempo, laddove invece l'ampiezza del segnale di registrazione multifibre dell'MSNA dipende dalla posizione dell'elettrodo microneurografico ed è quindi meno riproducibile.

Va comunque ricordato che l'MSNA non è una misura dell'attività nervosa simpatica diretta al cuore, bensì al distretto vascolare muscolare. Anche se studi sperimentali sull'animale hanno dimostrato una similarità tra *outflow* nervosi simpatici diretti a distretti diversi, tuttavia tale limitazione va sempre tenuta in considerazione nell'interpretazione dei dati ottenuti.

Dalla sua introduzione ad oggi, la registrazione microneurografica dell'MSNA è andata rapidamente affermandosi come metodica per lo studio dell'*outflow* simpatico nell'uomo, anche in considerazione della sua minima invasività, sia in studi fisiologici che clinici. Tuttavia scopo di questo articolo non è quello di elencare i numerosissimi contributi scientifici emersi dagli studi che hanno utilizzato l'MSNA, bensì di mostrare come l'applicazione delle metodiche di analisi spettrale al segnale simpatico microneurografico stia fornendo informazioni sempre più approfondite per meglio comprendere il rapporto tra variabilità cardiovascolare e sistema nervoso autonomo in condizioni fisiologiche e fisiopatologiche.

Il controllo nervoso del circolo esplorato nel dominio della frequenza

L'introduzione dell'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ha fornito negli ultimi 15 anni importanti informazioni ri-

guardo ai meccanismi nervosi di controllo del sistema cardiovascolare⁵⁻⁷.

Numerosi studi fisiologici sull'uomo e sull'animale hanno infatti dimostrato che le principali componenti ritmiche presenti nella variabilità dell'intervallo RR possono essere considerate indici dell'attività di modulazione del sistema neurovegetativo a livello del nodo del seno. La componente a bassa frequenza (LF, con frequenza centrale variabile tra 0.04 e 0.15 Hz) è considerata indice di modulazione simpatica, divenendo infatti predominante in condizioni di attivazione simpatica, quali ad esempio lo stimolo gravitazionale o l'ipotensione indotta farmacologicamente. La componente ad alta frequenza (HF) è sincrona con la frequenza respiratoria, quantifica l'aritmia sinusale respiratoria ed è marker di modulazione vagale^{6,8,9}. La potenza di tali oscillazioni, quando espressa in unità normalizzate (nu), si modifica reciprocamente in risposta a stimoli volti ad aumentare l'attività dell'uno o dell'altro sistema; quindi le potenze espresse in nu e il rapporto tra le due componenti (LF/HF) esprimono sinteticamente l'interazione tra meccanismi eccitatori (simpatici) ed inibitori (vagali) fornendo così una valutazione non invasiva dello stato della cosiddetta bilancia simpato-vagale^{6,8-10}.

L'applicazione delle tecniche di analisi spettrale allo studio della variabilità della scarica nervosa simpatica, registrata nell'uomo con metodiche microneurografiche, ha permesso da un lato di verificare ulteriormente la validità dell'interpretazione fisiologica di tali oscillazioni, dall'altro di approfondire l'informazione contenuta nel pattern oscillatorio dell'MSNA.

Analisi spettrale della variabilità dell'attività nervosa simpatica muscolare

La prima applicazione dell'analisi spettrale allo studio del segnale di variabilità dell'MSNA è stata eseguita da Eckberg et al.¹¹; questi autori, utilizzando algoritmi basati sulla trasformata rapida di Fourier, avevano evidenziato la presenza di una modulazione respiratoria e di una componente oscillatoria a più bassa frequenza il cui significato non veniva investigato. In maniera analoga, un successivo studio di Saul et al.¹² descriveva e quantificava la componente HF presente nella variabilità dell'MSNA, senza riportare dati relativi all'oscillazione LF che veniva tuttavia identificata dall'analisi.

Uno studio sistematico volto a caratterizzare le due componenti oscillatorie presenti nella variabilità di scarica dell'MSNA è stato eseguito dal nostro gruppo solo recentemente dopo aver messo a punto un algoritmo *ad hoc* per l'analisi del segnale microneurografico¹³.

La metodologia autoregressiva ed il software per l'acquisizione dei dati e l'analisi spettrale della variabilità dei segnali cardiovascolari sono già stati ampiamente descritti⁶. In breve, un algoritmo soglia-derivata

fornisce la serie continua degli intervalli RR (tacogramma) estratti dal segnale elettrocardiografico. Dal segnale di pressione arteriosa vengono calcolati battito-battito i valori sistolici (sistogramma) e diastolici (diastogramma) mentre il segnale respiratorio viene calcolato una volta in corrispondenza di ogni ciclo cardiaco.

Una descrizione più ampia merita invece l'algoritmo che viene utilizzato per l'analisi del segnale nervoso microneurografico. Questo viene integrato in maniera continua utilizzando ciascuna finestra temporale compresa tra due successive onde R. In questo modo la serie temporale di variabilità dell'MSNA diviene sincrona con gli altri segnali di variabilità. Successivamente tutte le serie temporali vengono poi analizzate per mezzo di algoritmi autoregressivi spettrali e cross-spettrali che forniscono automaticamente numero, frequenza centrale e potenza assoluta di ciascuna componente oscillatoria. La potenza di ciascuna componente viene inoltre espressa in nu che sono ottenute dividendo la potenza di ciascuna componente per la varianza totale da cui è stata sottratta la componente VLF (potenza spettrale compresa tra 0.0 e 0.03 Hz).

Studi fisiologici

In un primo studio¹³ abbiamo eseguito l'analisi spettrale della variabilità dell'MSNA, dell'intervallo RR, della pressione arteriosa e del segnale respiratorio in soggetti sani, in condizioni di controllo e durante modificazioni pressorie indotte farmacologicamente allo scopo di aumentare l'attività simpatica ed inibire l'attività vagale o viceversa. È stato così possibile evidenziare a livello della variabilità dell'MSNA due principali componenti ritmiche, a bassa ed alta frequenza, coerenti con le simili oscillazioni LF ed HF descritte nella variabilità dei parametri cardiovascolari; inoltre durante ipotensione indotta dalla somministrazione di nitroprussiato e.v. l'atteso incremento dell'attività di scarica si accompagnava ad un aumento di LF ed una riduzione di HF nella variabilità dell'MSNA analogamente a quanto accadeva alle oscillazioni presenti nella variabilità di pressione arteriosa e intervallo RR. In modo opposto, durante somministrazione di fenilefrina, che causava incremento dei valori pressori e conseguente inibizione simpatica, si osservava una modificazione opposta delle due oscillazioni ritmiche su tutti e tre i segnali.

I risultati di questo lavoro hanno permesso di trarre le seguenti conclusioni principali: 1) l'attività simpatica efferente viene trasmessa secondo due diverse modalità, ampiezza, espressione dell'intensità di scarica e quindi del livello tonico, e frequenza, espressa dal contenuto oscillatorio e quindi fasico; 2) il modo corretto per quantificare le componenti oscillatorie si conferma essere rappresentato dalle nu (o dal rapporto LF/HF), come dimostrato dalla presenza di correlazioni significative tra LFnu ed HFnu di MSNA e le corrispondenti

oscillazioni della variabilità di RR e della pressione arteriosa sistolica ai diversi valori di pressione; 3) la correlazione tra HF di MSNA ed HF di RR suggerisce in particolare la presenza di meccanismi centrali comuni a sistema simpatico e vagale per quanto riguarda l'azione di modulazione esercitata dai centri respiratori; 4) questo stretto legame tra i contenuti in frequenza dei diversi segnali indica nell'analisi spettrale dell'MSNA uno strumento in grado di fornire una sorta di "finestra" sulle dinamiche che regolano centralmente l'*outflow* del sistema nervoso autonomo.

Tale ipotesi è stata successivamente rafforzata dai risultati di uno studio¹⁴ in cui sono stati valutati gli effetti della somministrazione di atropina a bassa ed alta dose sulla variabilità dell'MSNA e dei parametri cardiovascolari. Come è noto basse dosi di atropina possiedono un'azione parasimpaticomimetica, provocando bradicardia ed aumento dell'aritmia respiratoria; viceversa quando si somministra atropina ad alta dose l'effetto vagotonico è completamente mascherato dagli effetti periferici del blocco dei recettori muscarinici che si accompagna ad una marcata tachicardia e ad una drastica riduzione della variabilità della frequenza cardiaca.

Tuttavia non era chiaro se l'effetto vagotonico esercitato da basse dosi di atropina fosse da imputare ad una sua azione diretta a livello del sistema nervoso centrale o ad un'azione recettoriale periferica, né tanto meno se tale azione, qualora centrale, fosse presente anche ad alte dosi. I risultati ottenuti in questo studio hanno chiaramente evidenziato che la lieve bradicardia determinata dall'atropina a basso dosaggio (Fig. 2A) si accompagnava ad una diminuzione della componente LF e ad un aumento della componente HF (Fig. 2B) a livello del profilo spettrale di tutti i segnali di variabilità e in assenza di modificazioni pressorie (Fig. 2A). La somministrazione di atropina ad alta dose era associata ad una marcata riduzione della variabilità dell'intervallo RR, la cui potenza residua si concentrava nel range di frequenza della componente LF, mentre la variabilità di MSNA mostrava ancora una componente LF ridotta ed una HF aumentata rispetto al controllo (Fig. 2B)¹⁴.

Utilizzando uno stimolo di attivazione simpatica non farmacologico come il tilt test, Furlan et al.¹⁵ hanno confermato che le componenti oscillatorie LF ed HF presenti nell'MSNA si comportano in modo reciproco e consensuale a quelle presenti nella variabilità dei segnali cardiovascolari.

L'utilizzo dell'analisi spettrale della scarica simpatica quale finestra sui meccanismi che regolano l'organizzazione del pattern oscillatorio centrale ha permesso di identificare le caratteristiche oscillatorie dell'SSNA². L'attività simpatica muscolare e quella cutanea differiscono non solo per quanto riguarda le caratteristiche della scarica, come precedentemente accennato, ma anche in termini di risposta agli stimoli: l'MSNA è sotto lo stretto controllo dei meccanismi barocettivi arteriosi e cardiopolmonari, che non modifica-

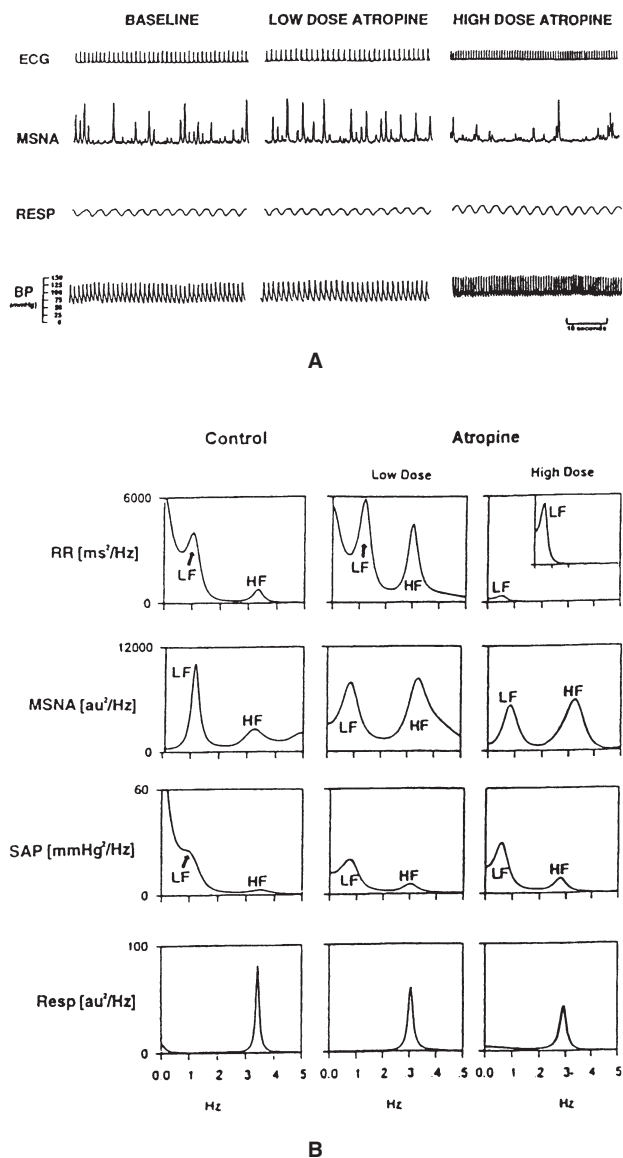


Figura 2. A: ECG, MSNA, Resp e pressione intrarteriosa (BP) in un soggetto in condizioni di riposo e dopo somministrazione di atropina a bassa ed alta dose. L'atropina a bassa dose induce bradicardia senza modificazioni di MSNA, mentre l'atropina ad alta dose si accompagna a tachicardia e riduzione di MSNA. B: analisi spettrale di intervallo RR, MSNA, pressione arteriosa sistolica (SAP) e respiro in un soggetto durante condizioni di riposo e atropina a bassa ed alta dose. Dopo atropina a bassa dose si osserva un aumento relativo della componente ad alta frequenza (HF) dell'intervallo RR e dell'MSNA. Dopo atropina ad alta dose le oscillazioni dell'intervallo RR sono mascherate dagli effetti del blocco muscarinico periferico. Ciò nonostante un aumento relativo della componente HF dell'MSNA rimane evidente. A causa del blocco della trasduzione vagale sul cuore indotto dall'alta dose di atropina e della conseguente riduzione di varianza dell'intervallo RR la potenza residua dell'intervallo RR è limitata all'oscillazione a bassa frequenza (LF) come è possibile osservare nel riquadro amplificato 15 volte. au = unità arbitrarie. Altre abbreviazioni come in figura 1. Da Montano et al.¹⁴, con il permesso dell'Editore.

no invece l'attività dell'SSNA^{16,17}. Quest'ultima è invece sensibile a stimoli termici ed agli *arousals* centrali (stress mentale, stimoli sensoriali)¹⁸. Tuttavia i due *outflows* simpatici condividono alcune caratteristiche: durante il sonno i burst di MSNA e SSNA assumono una morfologia simile ed aumentano in risposta a stimoli acustici¹⁹; inoltre entrambi sono attivati dal fumo di si-

garetta²⁰. Queste caratteristiche comuni hanno indotto alcuni autori ad ipotizzare che i due *outflows* simpatici abbiano un'origine comune. Tale ipotesi ha potuto essere confermata dal riscontro anche nella variabilità di SSNA di componenti oscillatorie LF ed HF coerenti con quelle delle variabili cardiovascolari (Fig. 3)², a suggerire che queste oscillazioni possono costituire caratteristiche fondamentali condivise dai due *outflows* riflettendo la presenza di meccanismi centrali comuni di regolazione di *outflows* simpatici diretti a differenti distretti e funzioni.

È nota l'importanza della ventilazione nel modulare l'interazione tra scarica simpatica e variabilità cardiovascolare. In uno studio²¹ eseguito su volontari sani abbiamo pertanto confrontato gli effetti indotti da tre diversi pattern respiratori quali l'apnea, l'iperventilazione normocapnica e l'iperventilazione ipercapnica sulle caratteristiche oscillatorie della variabilità cardiovascolare e dell'MSNA.

Durante apnea (manovra caratterizzata da attivazione chemocettiva e assenza della componente meccanica respiratoria) l'MSNA aumentava mentre la frequenza cardiaca non si modificava. L'iperventilazione isocapnica (aumento della componente meccanica respiratoria in assenza di stimolazione chemocettiva) si associava invece ad un aumento della frequenza cardiaca in assenza di modificazioni di MSNA. L'iperventilazione ipercapnica (aumento di stimolazione meccanica associato ad attivazione chemocettiva) determinava un aumento sia di frequenza cardiaca che di MSNA. Abbiamo osservato che questi diversi pattern respiratori

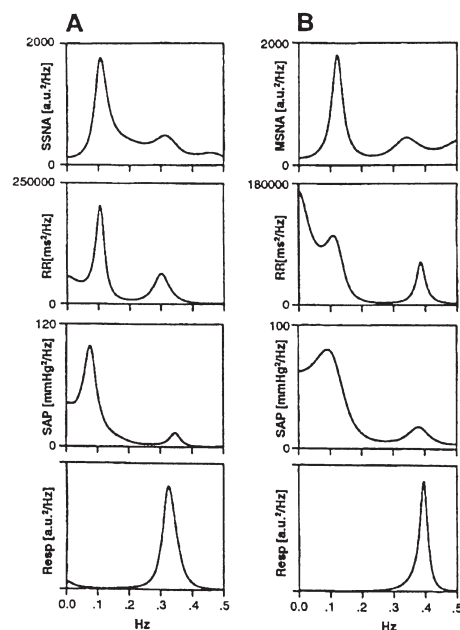


Figura 3. Analisi spettrale della variabilità dell'SSNA (A) e dell'MSNA (B), dell'intervallo RR, della SAP e del respiro in uno stesso soggetto in due registrazioni successive. Le due principali componenti oscillatorie LF ed HF sono presenti negli spettri di variabilità di entrambi i segnali nervosi. Abbreviazioni come in figure 1 e 2. Da Cogliati et al.², con il permesso dell'Editore.

erano inoltre caratterizzati da differenti quadri spettrali di MSNA ed intervallo RR. Infatti, l'attivazione chemocettiva indotta dall'apnea provocava un aumento sia di MSNA che della componente LF della variabilità di MSNA e RR. Viceversa l'iperventilazione, sia da sola che associata all'attivazione chemocettiva, aumentava la potenza delle oscillazioni HF e riduceva quella delle componenti LF in entrambi i segnali di variabilità. Tale aumento relativo della componente HF si verificava anche durante iperventilazione ipercapnica nonostante la presenza di tachicardia e aumento dell'MSNA che in condizioni normali sarebbe stata associata ad un aumento relativo della componente LF in entrambi i segnali. Quindi ampie oscillazioni respiratorie (quali quelle che si osservano in corso di esercizio fisico), determinate nella scarica simpatica dall'iperventilazione, inducono una dissociazione tra frequenza cardiaca, MSNA e loro variabilità forse sopprimendo la genesi centrale di LF o inibendo la sua trasmissione.

Infine, è stato osservato che le componenti oscillatorie dell'MSNA hanno una buona riproducibilità nel tempo. In particolare variazioni dei valori delle componenti spettrali che si verificano negli stessi soggetti a distanza di mesi non sono casuali ma sembrano essere dovute alla risposta a cambiamenti spontanei della pressione arteriosa a riposo²². Inoltre, le componenti spettrali normalizzate ed il rapporto LF/HF sembrano essere maggiormente informativi rispetto ai valori di MSNA medi.

Studi fisiopatologici

Lo studio della relazione tra la variabilità dell'MSNA e quella dei parametri cardiovascolari ha permesso di ottenere numerosi ed importanti informazioni non solo in campo fisiologico, ma anche in quello fisiopatologico cardiovascolare.

È noto che lo scompenso cardiocircolatorio si associa ad un progressivo aumento dell'attività nervosa simpatica che rappresenta l'elemento patogenetico più importante nell'evoluzione della malattia. Tale iperattività simpatica è stata misurata utilizzando diverse metodiche: oltre ad un aumento delle catecolamine plasmatiche²³, nonché dello spillover cardiaco²⁴, l'MSNA risulta aumentata nei soggetti con scompenso cardiaco in modo proporzionale alla loro classe funzionale NYHA^{25,26}.

La variabilità dell'intervallo RR mostra modificazioni del profilo spettrale caratterizzate da un iniziale aumento della componente LF²⁷, indice di modulazione simpatica, che scompare nelle fasi avanzate²⁷⁻²⁹. Tale dato è stato interpretato come la conseguenza di una non risposta dell'organo bersaglio alla stimolazione simpatica legata ad una down-regulation dei recettori beta-adrenergici. Un recente studio³⁰ in cui è stata valutata la relazione tra la variabilità simpatica e quella della frequenza cardiaca in un gruppo di soggetti con

scompenso cardiaco congestizio ha messo in evidenza alterazioni del profilo spettrale della variabilità dell'MSNA strettamente coerenti con quelle riscontrate a livello della variabilità della frequenza cardiaca; in particolare anche la variabilità dell'MSNA era caratterizzata dall'assenza della componente LF, e tale profilo spettrale individuava i pazienti con il più alto livello di attività simpatica. Inoltre, il 25% dei pazienti in cui non era presente l'oscillazione LF nella variabilità di MSNA ed RR non era sopravvissuto ad un successivo follow-up di 9 mesi. In un lavoro precedente Nguyen et al.³¹ avevano osservato la presenza di una componente VLF nel profilo spettrale di MSNA e frequenza cardiaca in soggetti scompensati ma non nei controlli sani. Poiché una componente simile era presente anche nello spettro del respiro gli autori concludevano che la presenza di un respiro di Cheyne-Stokes subclinico fosse in grado di influenzare qualitativamente il profilo spettrale dell'MSNA in quel gruppo di scompensati. La presenza di modificazioni parallele a livello delle variabilità della frequenza cardiaca e dell'MSNA suggerisce pertanto un coinvolgimento centrale delle strutture sia simpatiche che vagali nello scompenso cardiocircolatorio che sembrano essere di rilevanza prognostica in questi pazienti.

Un successivo studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto cardiaco³² ha permesso di dimostrare che le modificazioni delle caratteristiche oscillatorie dell'*outflow* simpatico dei soggetti con scompenso cardiocircolatorio sono reversibili. Infatti, nei pazienti trapiantati si assisteva ad un ripristino della componente LF della variabilità dell'MSNA. Tale studio ha inoltre messo in risalto un'importante differenza tra MSNA e il suo pattern spettrale. Difatti come si può osservare in figura 4A il soggetto con scompenso e quello trapiantato hanno un'MSNA media simile, anche se già ad occhio si possono notare differenze nella distribuzione dei burst. L'analisi spettrale di queste due registrazioni (Fig. 4B) evidenzia chiaramente due profili spettrali molto diversi: quello del soggetto scompensato privo della componente LF che è invece presente nel soggetto trapiantato.

Quindi l'analisi spettrale dell'MSNA è in grado di svelare differenti pattern di distribuzione dei burst in situazioni in cui l'attività simpatica media è simile. Anche se il significato di tali modificazioni del profilo oscillatorio in assenza di macroscopiche variazioni del segnale nervoso¹³ deve essere chiarito, esiste la possibilità che tali alterazioni giochino un ruolo importante nel processo fisiopatologico, ad esempio in termini di variazione di efficacia della neurotrasmissione a livello dell'organo bersaglio.

Conclusioni

Nonostante rimangano discrepanze riguardo ad alcuni aspetti metodologici e di interpretazione dei risul-

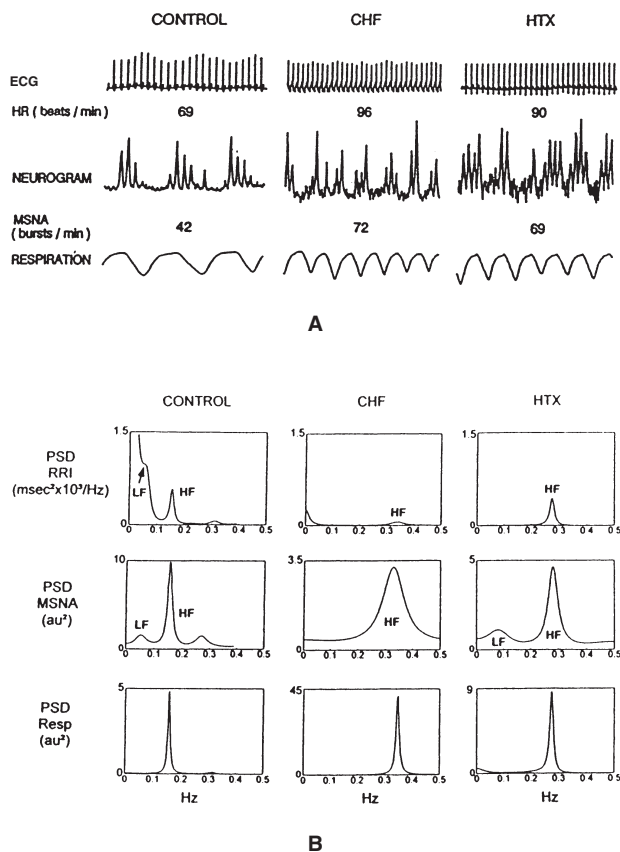


Figura 4. A: ECG, MSNA e respiro in un soggetto di controllo (a sinistra), in un soggetto con grave scompenso cardiaco (CHF, al centro) ed in un soggetto con trapianto cardiaco (HTX, a destra). L'MSNA è marcatamente elevata sia nel paziente con scompenso che in quello trapiantato. B: analisi spettrale (PSD) dei segnali mostrati in A. Il soggetto di controllo presenta le due componenti oscillatorie LF ed HF a livello sia di RR che di MSNA, mentre nel paziente con scompenso cardiaco è riconoscibile unicamente l'oscillazione HF. Il paziente con trapianto cardiaco mostra un profilo spettrale dell'MSNA simile al soggetto di controllo mentre la variabilità di RR (RRI) appare drasticamente ridotta come risultato della denervazione cardiaca. HR = frequenza cardiaca. Altre abbreviazioni come in figure 1 e 2. Da Van de Borne et al.³², con il permesso dell'Editore.

tati, l'utilità dell'analisi spettrale dell'MSNA e della variabilità cardiovascolare per la valutazione del controllo nervoso del circolo sembra acquisita. Lo studio delle oscillazioni presenti nella variabilità dell'MSNA è infatti in grado di fornire informazioni che risultano non ridondanti ma complementari alle misure di MSNA considerate solo nel dominio del tempo. In particolare, questa metodica permette di ottenere una "finestra" attraverso cui è possibile osservare il rapporto esistente tra meccanismi eccitatori (attivazione simpatica) ed inibitori (attivazione vagale) a livello del sistema nervoso centrale in condizioni sia fisiologiche che fisiopatologiche.

Riassunto

La recente applicazione delle tecniche di analisi nel dominio della frequenza alla variabilità dell'attività nervosa simpatica muscolare (MSNA) registrata nel-

l'uomo utilizzando tecniche microneurografiche, ha offerto un nuovo ed interessante approccio per meglio comprendere la relazione tra le oscillazioni presenti nelle variabili cardiovascolari e il sistema nervoso autonomo.

A tale proposito è stato osservato che l'analisi spettrale nel breve periodo dell'MSNA contiene due componenti oscillatorie maggiori a bassa (LF) e ad alta (HF) frequenza simili a quelle osservabili nella variabilità dei segnali cardiovascolari. Diversi studi che hanno utilizzato stimoli farmacologici e non, hanno evidenziato che, almeno entro limiti fisiologici, tali oscillazioni si comportano in maniera reciproca, analogamente a quanto già osservato a livello della variabilità cardiovascolare. Il pattern oscillatorio dell'MSNA sembra quindi fornire informazioni complementari e non ridondanti in confronto alle sue misurazioni medie nel tempo (burst/min e ampiezza). Infatti è stato osservato che profili spettrali totalmente diversi possono essere derivati da registrazioni di MSNA che hanno valori medi di attività simili. In considerazione delle caratteristiche intrinseche del segnale, che rappresentano l'attività nervosa in uscita dalle strutture nervose simpatiche centrali soprasspinali, tale approccio può essere considerato come una "finestra" per valutare l'organizzazione centrale dei meccanismi eccitatori ed inibitori che sottendono la genesi e la regolazione delle oscillazioni cardiovascolari.

Parole chiave: Bilancia simpatovagale; Respiro; Scompenso cardiaco; Variabilità della frequenza cardiaca.

Bibliografia

1. Wallin G. Intra-neural recording and autonomic function in man. In: Bannister R, ed. Autonomic failure. London: Oxford University Press, 1983: 36-51.
2. Cogliati C, Magatelli R, Montano N, Narkiewicz K, Somers VK. Detection of low- and high-frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity. Am J Physiol 2000; 278: H1256-H1260.
3. Macefield VG, Rundqvist B, Sverrisdottir YB, Wallin BG, Elam M. Firing properties of single muscle vasoconstrictor neurons in the sympathoexcitation associated with congestive heart failure. Circulation 1999; 100: 1708-13.
4. Greenwood JP, Stoker JB, Mary DA. Single-unit sympathetic discharge: quantitative assessment in human hypertensive disease. Circulation 1999; 100: 1305-10.
5. Akselrod S, Gordon D, Hubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. Science 1981; 213: 220-2.
6. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 1991; 184: 482-92.
7. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability. Armonk, NY: Futura, 1995: 173-88.
8. 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: 178-93.

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. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympatho-vagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994; 90: 1826-31.
11. Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol* 1985; 365: 181-96.
12. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol* 1990; 258: H713-H721.
13. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997; 95: 1441-8.
14. Montano N, Cogliati C, Porta A, et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998; 98: 1394-9.
15. Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000; 101: 886-92.
16. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. Maneuvers affecting sympathetic outflow in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 177-86.
17. Vissing SF, Sherrer U, Victor RG. Increase of sympathetic discharge to skeletal muscle but not to skin during mild lower body negative pressure in humans. *J Physiol* 1994; 481: 233-41.
18. Mano T. Microneurographic research on sympathetic nerve responses to environmental stimuli in humans. *Jpn J Physiol* 1998; 48: 99-114.
19. Takeuchi S, Iwase S, Mano T, Okada H, Sugiyama Y, Vatanabe T. Sleep-related changes in human muscle and skin sympathetic nerve activity. *J Auton Nerv Syst* 1994; 47: 121-9.
20. Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Houseberg M, et al. Cigarette smoking increasing sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98: 528-34.
21. Van de Borne P, Montano N, Narkiewicz K, et al. Importance of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability. *Am J Physiol* 2001; 280: H722-H729.
22. Van de Borne P, Montano N, Zimmerman BG, Pagani M, Somers VK. Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity and their spectral oscillations. *Circulation* 1997; 96: 4326-32.
23. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
24. Kingwell BA, Tompson JM, Kaye DM, McPherson JL, Essler MD. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994; 90: 234-40.
25. Leinbach WN, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913-9.
26. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Kempf JS. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1125-34.
27. 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.
28. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-9.
29. 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: 422-30.
30. Van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1449-54.
31. Nguyen AH, Garfinkel A, Walter DO, et al. Dynamics of muscle sympathetic nerve activity in advanced heart failure patients. *Am J Physiol* 1996; 271: H1962-H1969.
32. Van de Borne P, Montano N, Narkiewicz K, et al. Sympathetic rhythmicity in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1999; 99: 1606-10.